



Programa de Doctorado: 3139 Medicina
Departament de Medicina
Facultat de Medicina i Odontologia - Universitat de València

TESIS DOCTORAL

BIOMARCADORES Y VARIABLES CLÍNICAS ASOCIADAS A LA INSUFICIENCIA CARDIACA AVANZADA CON ASISTENCIA CIRCULATORIA TIPO ECMO EN PACIENTES A LOS QUE SE REALIZA UN TRASPLANTE CARDIACO EN CÓDIGO URGENTE. ANÁLISIS DESCRIPTIVO E IMPLICACIONES PRONÓSTICAS

Herminio Morillas Climent

Directores

Luis Vicente Martínez Dolz
Ignacio José Sánchez Lázaro
José Miguel Rivera Otero

Tutor

Luis Vicente Martínez Dolz

Marzo 2023

INFORME DIRECTORES/AS Y TUTOR/A PARA DEPÓSITO DE TESIS

Director (es) / Codirector (es):

1.- Apellidos y nombre: Luis Vicente Martínez-Dolz N.I.F. 51608880P, Departamento/Instituto: Jefe de Servicio de Cardiología Centro: Hospital Universitari i Politècnic La Fe

2.- Apellidos y nombre: Ignacio José Sánchez-Lázaro N.I.F. 24379080T, Departamento/Instituto: Médico Adjunto, Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Servicio de Cardiología Centro: Hospital Universitari i Politècnic La Fe

3.- Apellidos y nombre: José Miguel Rivera Otero N.I.F. 33202491J, Departamento/Instituto: Grupo de Investigación de Disfunción Miocárdica y Trasplante Cardíaco Centro: Hospital Universitari i Politècnic La Fe

Tutor o tutora (si procede)

Apellidos y nombre: Luis Vicente Martínez-Dolz N.I.F. 51608880W, Departamento/Instituto: Jefe de Servicio de Cardiología Centro: Hospital Universitari i Politècnic La Fe

Directores/as y tutor/a, respectivamente, de la tesis doctoral: "Biomarcadores y variables clínicas asociadas a la insuficiencia cardíaca avanzada con asistencia circulatoria tipo ECMO en pacientes a los que se realiza un trasplante cardíaco en código urgente. Análisis descriptivo e implicaciones pronósticas."

de D/Dña. Herminio Morillas Climent,

estudiante del Programa de Doctorado 3139 Medicina (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València, emiten informe Favorable (*favorable/desfavorable*) para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

Fecha: 25/03/2023

Fdo.: Luis Martínez-Dolz

LUIS VICENTE
MARTINEZ|
DOLZ
Firmado digitalmente por LUIS VICENTE| MARTINEZ|DOLZ Fecha: 2023.03.25 17:52:32 +01'00'

Director/a

Fdo.: Ignacio Sánchez-Lázaro

IGNACIO
JOSE|
SANCHEZ|
LAZARO
Firmado digitalmente por IGNACIO JOSE| SANCHEZ|LAZARO Fecha: 2023.03.26 21:35:12 +02'00'

Director/a

Fdo.: Miguel Rivera Otero



Director/a

Fdo.: Luis Martínez-Dolz

LUIS
VICENTE|
MARTINEZ|
DOLZ
Firmado digitalmente por LUIS VICENTE| MARTINEZ|DOLZ Fecha: 2023.03.25 17:53:00 +01'00'

Tutor/a

ESCUELA DOCTORAL
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

A mis padres, Herminio y Rosa, por mostrarme siempre el camino a seguir y ser un ejemplo a todos los niveles.

A mi hermana Julia, por su cariño y apoyo incondicional durante cada día de mi vida.

A Gloria, por acompañarme en los peores momentos y ser una fuente inagotable de energía e inspiración.

A mis amigos, por transmitirme alegría y felicidad.

A Luis Martínez-Dolz, por diseñar este proyecto y mantener su confianza en mí a pesar de las dificultades.

A Ignacio Sánchez-Lázaro, por su sinceridad y su gran implicación durante cada etapa de mi formación.

A Miguel Rivera, por sus sabios consejos.

A todo el equipo ECMO, a Luis Almenar, Mari Paz Fuset y Salvador Torregrosa, porque sin ellos este estudio no hubiera sido posible.

A la Unidad de Disfunción Miocárdica y Trasplante Cardíaco, a Esther, Manuel, Estefanía y Carolina, por su amabilidad y disposición a colaborar en todo momento.

A mis compañeros de Denia, a Emilio, Julia y Alfonso, porque se puede ser muy grande trabajando en un sitio pequeño.

A mis profesores, a mis colegas, al servicio de Cardiología del hospital La Fe, a todas las personas que me han permitido compartir un trocito de su sabiduría.

A mis pacientes, por motivar que ame mi trabajo y estimularme a seguir mejorando.

A la vida, por darme una segunda oportunidad.

"Si quieres cambiar al mundo, cámbiate a ti mismo"

Mahatma Gandhi

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	19
1. INSUFICIENCIA CARDIACA	21
1.1. Clasificaciones de la Insuficiencia Cardíaca.....	22
1.2. Epidemiología de la Insuficiencia Cardíaca.	23
1.3. Fisiopatología de la Insuficiencia Cardíaca.....	24
2. INSUFICIENCIA CARDIACA AVANZADA	25
2.1. Shock Cardiogénico.	26
2.2. Trasplante Cardíaco.	27
2.3. Asistencias Ventriculares.....	29
2.3.1. Asistencias ventriculares de corta duración.	29
2.3.2. Asistencias ventriculares de larga duración.	31
3. OXIGENADOR DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA	32
3.1. Componentes y Funcionamiento.....	32
3.2. Evidencia Disponible.	34
3.3. Complicaciones.	35
3.4. ECMO como puente a Trasplante Cardíaco Urgente.....	37
4. COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE CARDIACO	40
4.1. Fallo Primario del Injerto.....	40
4.2. Infección.	42
4.3. Rechazo Agudo del Injerto.	43
4.4. Enfermedad Vascolar del Injerto.	44
4.5. Factores de Riesgo Cardiovascular y Complicaciones Sistémicas.	45

5. BIOMARCADORES.....	47
5.1. Colágeno 14 y Colágeno 16.....	48
5.2. Interleukina 6.....	50
5.3. SERCA.....	52
5.4. TNF- α y TNF-RI.....	53
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	56
1. HIPÓTESIS.....	58
2. OBJETIVOS.....	59
2.1. Objetivo Principal.....	59
2.2. Objetivos Secundarios.....	59
METODOLOGÍA	61
1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	63
2. SUJETOS DE ESTUDIO.....	64
2.1. Criterios de Inclusión.....	64
2.2. Criterios de Exclusión.....	64
2.3. Tamaño Muestral.....	65
3. PROCEDIMIENTOS Y RECOGIDA DE INFORMACIÓN.....	66
3.1. Recogida de Información Previa.....	66
3.1.1. Variables del receptor.....	66
3.1.2. Variables del donante.....	67
3.1.3. Variables del procedimiento quirúrgico.....	68
3.2. Procedimientos.....	68
3.2.1. Procesamiento de muestras extraídas pre-trasplante cardiaco.....	69
3.2.2. Anamnesis y exploración física.....	70
3.2.3. Analítica.....	70
3.2.4. Electrocardiograma.....	71

3.2.5. Ecocardiografía.....	71
3.2.6. Estudio hemodinámico invasivo.	72
4. EVENTOS.....	73
5. ASPECTOS ÉTICOS, CONSENTIMIENTO INFORMADO, GESTIÓN DE DATOS Y FINANCIACIÓN.....	75
5.1. Aspectos Éticos.	75
5.2. Gestión de Datos.....	76
5.3. Financiación.	76
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	79
RESULTADOS.....	83
1. RECLUTAMIENTO.	85
2. CARACTERÍSTICAS BASALES.....	87
2.1. Características del Receptor.....	87
2.2. Características del Donante.....	90
2.3. Características del Procedimiento Quirúrgico.....	92
3. EVENTOS A CORTO PLAZO.....	93
3.1. Objetivo Primario.....	93
3.2. Componentes del Objetivo Primario Individuales.....	95
3.2.1. Fallo primario del injerto.	95
3.2.2. Infección.	96
3.2.3. Rechazo agudo del injerto.	97
3.3. Mortalidad Precoz.....	99
4. EVENTOS A MEDIO PLAZO.....	101
4.1. Infección.	101
4.2. Rechazo Agudo del Injerto.	103
4.3. Mortalidad.	104

4.4. Enfermedad Vascular del Injerto.	105
4.5. Complicaciones Orgánicas.....	107
4.5.1. Factores de riesgo cardiovascular.....	107
4.5.2. Complicaciones por aparatos y sistemas.....	108
5. BIOMARCADORES.	110
5.1. Colágeno 14 y Colágeno 16.	110
5.2. Interleukina 6.....	112
5.3. SERCA.	113
5.4. TNF- α y TNF-RI.....	114
5.5. Correlaciones y Comparación Curvas ROC.....	116
6. PREDICTORES DEL OBJETIVO PRIMARIO.....	119
DISCUSIÓN	125
1. RESUMEN Y RESULTADOS PRINCIPALES.	127
2. EVENTOS A CORTO PLAZO.....	129
2.1. Objetivo Primario Compuesto.	129
2.1.1. Fallo primario del injerto.	130
2.1.2. Infección.	131
2.1.3. Rechazo agudo del injerto.	132
2.2. Mortalidad.....	133
3. EVENTOS A MEDIO PLAZO.....	135
3.1. Infección, Rechazo y Mortalidad.	135
3.2. Enfermedad Vascular del Injerto.	136
3.3. Complicaciones Orgánicas.....	137
3.3.1. Factores de riesgo cardiovascular.....	137
3.3.2. Complicaciones por aparatos y sistemas.....	138
4. BIOMARCADORES.	140

5. PREDICTORES DEL OBJETIVO PRIMARIO COMPUESTO.....	143
6. LIMITACIONES Y APLICACIÓN PRÁCTICA.....	146
CONCLUSIONES	149
BIBLIOGRAFÍA	154
ANEXOS	174

LISTA DE SIGLAS

ABC: Área bajo la curva ROC.

BCIAO: Balón de contrapulsación intraaórtico.

BEM: Biopsia endomiocárdica.

BM: Biomarcador.

CANTOS: Cananikumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study.

COL14A1: Colágeno tipo 14 cadena alfa 1.

COL16A1: Colágeno tipo 16 cadena alfa 1.

DAV: Dispositivos de asistencia ventricular.

DL: Dislipemia.

DM: Diabetes mellitus.

E: Especificidad.

ECG: Electrocardiograma.

ECMO: Oxigenador de membrana extracorpórea.

ECMO-CS: Extracorporeal Membrane Oxygenation in the Therapy of Cardiogenic Shock.

ELISA: Inmunoensayo enzimático.

EMax: Eficiencia máxima.

EVI: Enfermedad vascular del injerto.

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

FPI: Fallo primario del injerto.

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular.

HDL: Lipoproteína de alta densidad.

HLA: Antígenos leucocitarios humanos.

HR: Hazard ratio o razón de tasas.

HTA: Hipertensión arterial.

IC: Insuficiencia cardíaca.

ICA: Insuficiencia cardíaca avanzada.

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%.

IL-6: Interleukina 6.

INTERMACS: Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support.

IRC: Insuficiencia renal crónica.

IVUS: Ultrasonidos intravasculares.

LDL: Lipoproteína de baja densidad.

MOG: Microorganismos.

NYHA: New York Heart Association.

ONT: Organización Nacional de Trasplantes.

RAI: Rechazo agudo del injerto.

RIQ: Rango intercuartílico.

RR: Riesgo relativo.

S: Sensibilidad.

SERCA: Calcio ATPasa del retículo sarcoplásmico.

TC: Trasplante cardiaco.

TCE: Trasplante cardiaco electivo.

TCU: Trasplante cardiaco en código urgente.

TCU ECMO: Trasplante cardiaco en código urgente asistido con oxigenador de membrana extracorpórea.

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa.

TNF-RI: Receptor del factor de necrosis tumoral alfa I.

TNF-RII: Receptor del factor de necrosis tumoral alfa II.

VPN: Valor predictivo negativo.

VPP: Valor predictivo positivo.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Escala INTERMACS.....	26
Tabla 2. Incidencia de Fallo Primario del Injerto tras ECMO como Puente a Trasplante Cardíaco Urgente en Comparación con Trasplante Cardíaco Electivo.....	41
Tabla 3. Incidencia de Rechazo Agudo del Injerto tras ECMO como Puente a Trasplante Cardíaco Urgente en Comparación con Trasplante Cardíaco Electivo.....	44
Tabla 4. Variables Recogidas en el Momento de Realización del Trasplante Cardíaco.	68
Tabla 5. Características Basales de los Receptores.....	90
Tabla 6. Características Basales de los Donantes.....	92
Tabla 7. Características Basales del Procedimiento Quirúrgico.....	92
Tabla 8. Eventos a Corto Plazo.....	100
Tabla 9. Eventos a Medio Plazo.....	107
Tabla 10. Predictores del Receptor sobre el Objetivo Primario Compuesto.....	121
Tabla 11. Predictores del Donante sobre el Objetivo Primario Compuesto.	121
Tabla 12. Predictores del Procedimiento Quirúrgico sobre el Objetivo Primario Compuesto.....	122
Tabla 13. Predictores de la Terapia Inmunosupresora sobre el Objetivo Primario Compuesto.....	122
Tabla 14. Predictores de los Biomarcadores sobre el Objetivo Primario Compuesto.	122
Tabla 15. Modelo Multivariado Final.	123

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Definición Universal de Insuficiencia Cardíaca.	21
Figura 2. Pronóstico tras Ingreso por Insuficiencia Cardíaca.....	23
Figura 3. Estratificación del Shock Cardiogénico.	27
Figura 4. Elección del Tipo de Dispositivo de Asistencia Ventricular en función de la Situación Clínica del Paciente.	31
Figura 5. Componentes del sistema ECMO.....	33
Figura 6. Ventajas e Inconvenientes de la Utilización del ECMO.....	37
Figura 7. Clasificación de los Biomarcadores según la Vía Fisiopatológica implicada. ...	48
Figura 8. Tejidos donde se localizan los Colágenos 14 y 16.	50
Figura 9. Mecanismo de Acción de SERCA.....	53
Figura 10. Diseño del Estudio y Selección de Pacientes.....	65
Figura 11. Procedimientos realizados en el Primer Año Post-Trasplante Cardíaco.....	69
Figura 12. Proceso de Extracción de Muestras Sanguíneas Pre-Trasplante Cardíaco. ...	70
Figura 13. Protocolo Esquemático del Estudio.	74
Figura 14. Diagrama de Flujo de Inclusión de Pacientes.	85
Figura 15. Diagrama de Flujo de Biomarcadores.	86
Figura 16. Incidencia del Objetivo Primario Compuesto.....	93
Figura 17. Puntuación del Objetivo Primario Compuesto.....	94
Figura 18. Incidencia de Fallo Primario del Injerto.	95
Figura 19. Incidencia de Infecciones Precoces.....	96
Figura 20. Etiología Infecciosa en los Primeros 50 días Post-Trasplante Cardíaco.....	97
Figura 21. Incidencia de Rechazo Agudo del Injerto Precoz.....	98
Figura 22. Mortalidad Precoz.....	100
Figura 23. Incidencia de Infecciones en el Primer Año Post-Trasplante Cardíaco.....	101
Figura 24. Etiología Infecciosa durante el Primer Año Post-Trasplante Cardíaco.	102
Figura 25. Incidencia de Rechazo Agudo del Injerto durante el Primer Año Post-Trasplante Cardíaco.....	103

Figura 26. Mortalidad durante el Primer Año Post-Trasplante Cardíaco.....	105
Figura 27. Incidencia de Enfermedad Vasular del Injerto durante el Primer Año Post-Trasplante Cardíaco.....	106
Figura 28. Incidencia de Factores de Riesgo Cardiovascular a Medio Plazo.	108
Figura 29. Incidencia de Complicaciones a Medio Plazo.....	109
Figura 30. Niveles de Colágeno 14.	111
Figura 31. Niveles de Colágeno 16.	112
Figura 32. Niveles de Interleukina 6.....	113
Figura 33. Niveles de SERCA.....	114
Figura 34. Niveles de TNF- α	115
Figura 35. Niveles de TNF-RI.	116
Figura 36. Comparación de Curvas ROC.	117
Figura 37. Matriz de Correlaciones de los diferentes Biomarcadores.	117
Figura 38. Correlación de Colágeno 14 e Interleukina 6 y SERCA.....	118

INTRODUCCIÓN

1. INSUFICIENCIA CARDIACA.

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico constituido por un conjunto de síntomas y/o signos derivados de una alteración estructural y/o funcional cardiaca, que da lugar a una disminución del gasto cardiaco o a un aumento de las presiones de llenado, en reposo o con el ejercicio. (1)

Las manifestaciones clínicas pueden ser muy variadas, y comprenden desde síntomas típicos tales como disnea, ortopnea y edematización de miembros inferiores, a molestias menos específicas, como por ejemplo tos nocturna o confusión. Los signos pueden ser asimismo característicos, pero poco frecuentes (reflujo hepatoyugular, tercer ruido) o más habituales, pero genéricos (ganancia de peso, edema periférico, taquicardia).

Por lo anteriormente mencionado, las técnicas de imagen juegan un papel primordial en el diagnóstico de IC, siendo de especial interés la ecocardiografía transtorácica. Dicha exploración permite la valoración del tamaño, grosor y contractilidad de las diferentes cavidades cardiacas, así como la evaluación de la función diastólica, valvulopatías y patología pericárdica.

Además, en la reciente definición universal de IC, se exige que el aumento de las presiones de llenado cardiaco sea corroborado mediante una elevación de los péptidos natriuréticos o la detección de congestión sistémica o pulmonar a través de pruebas de imagen o medidas hemodinámicas invasivas (Figura 1). (2)

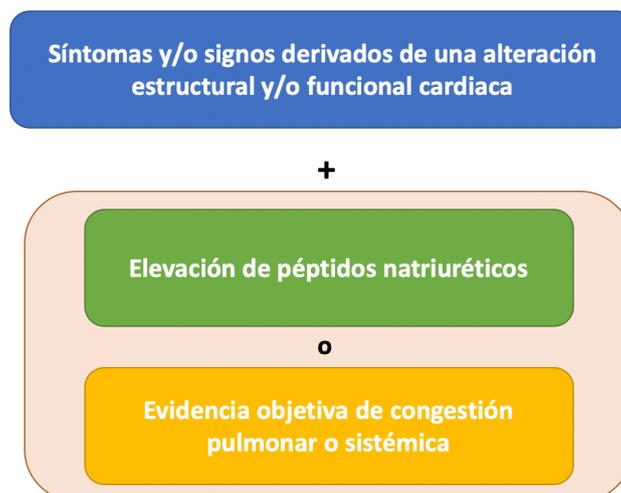


Figura 1. Definición Universal de Insuficiencia Cardiaca.

Adaptado de Bozkurt B: Definición Universal de Insuficiencia Cardiaca. (2)

1.1. Clasificaciones de la Insuficiencia Cardíaca.

Existen numerosas clasificaciones de los diferentes tipos de IC. Una de las más utilizadas, e inicialmente adoptada por las Sociedades Americanas de Cardiología, consiste en segmentar el curso natural de la IC en estadios:

1. **Estadio A:** En riesgo de IC. Pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de IC, pero sin síntomas ni signos, ni afectación estructural cardíaca o elevación de biomarcadores.
2. **Estadio B:** Pre-IC. Sin síntomas ni signos de IC, pero con alteración estructural o funcional cardíaca, o elevación de péptidos natriuréticos.
3. **Estadio C:** IC. Síntomas y/o signos de IC actuales o previos. Se subdivide a su vez según la situación clínica en IC en remisión o IC persistente.
4. **Estadio D:** IC avanzada. Síntomas y/o signos graves, en reposo y recurrentes, que precisan de terapias específicas.

Por otro lado, teniendo en cuenta la afectación estructural cardíaca, la IC se ha clasificado en diferentes fenotipos según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Dicha clasificación ha sido refinada en las últimas guías de la Sociedad Europea de Cardiología:

1. **IC con fracción de eyección reducida:** FEVI \leq 40%.
2. **IC con fracción de eyección ligeramente reducida:** FEVI 41-49%.
3. **IC con fracción de eyección preservada:** FEVI \geq 50%. Requiere además demostración de afectación estructural y/o funcional cardíaca y elevación de péptidos natriuréticos.

Según la limitación funcional, la escala New York Heart Association (NYHA) divide a los pacientes en: (3)

1. **NYHA I:** sin limitación para realizar la actividad física habitual.
2. **NYHA II:** ligera limitación de la actividad física, con aparición de fatiga o disnea con la actividad habitual.
3. **NYHA III:** marcada limitación de la actividad física, con aparición de fatiga o disnea con actividades de intensidad menores de la habitual.
4. **NYHA IV:** síntomas con mínimo esfuerzo o en reposo.

1.2. Epidemiología de la Insuficiencia Cardíaca.

Debido a la mayor esperanza de vida y el envejecimiento progresivo de la población, la incidencia de aparición de IC se encuentra en aumento. Actualmente, presenta una prevalencia del 1-2%, que aumenta de forma marcada con la edad, hasta afectar a más del 10% de las personas mayores de 70 años. (4)

La IC constituye en nuestro medio el primer motivo de ingreso en los mayores de 65 años, así como la patología que conlleva el mayor número de estancias hospitalarias, con una estancia media por ingreso de 9 días. Todo ello deriva en una gran utilización de recursos sanitarios, suponiendo un coste del 2% del presupuesto del Sistema Nacional de Salud.

La etiología de la IC es variada, y depende de la región geográfica considerada y del tipo de IC. En el medio occidental, la cardiopatía isquémica supone la primera causa de IC con FEVI reducida, mientras que la hipertensión arterial es el primer motivo de IC con FEVI preservada. (5)

A pesar de que el tratamiento de la IC, sobre todo en el campo de FEVI reducida, ha presentado notables avances durante los últimos años, el pronóstico de dicha enfermedad continúa siendo ominoso. Los pacientes diagnosticados de insuficiencia cardíaca crónica presentan una mortalidad anual en torno al 10%. Tras un ingreso por IC aguda, la tasa de mortalidad alcanza el 33% anual (Figura 2). Con cada nuevo reingreso, la esperanza de vida va disminuyendo progresivamente. (6)



Figura 2. Pronóstico tras Ingreso por Insuficiencia Cardíaca.

1.3. Fisiopatología de la Insuficiencia Cardíaca.

La fisiopatología de la IC varía en función de si hablamos de IC con FEVI reducida o preservada.

En la IC con FEVI reducida, los cambios hemodinámicos asociados a la disfunción sistólica provocan una activación neurohormonal, con la consiguiente retención renal de agua y sodio, vasoconstricción y desarrollo de fibrosis. Asimismo, la actividad simpática aumenta, con el fin de restablecer el gasto cardíaco incrementando tanto la contractilidad como la frecuencia cardíaca. Gran parte de las terapias que han mostrado una reducción de la morbimortalidad en la IC con FEVI reducida se dirigen al bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema simpático. (7,8)

Por otra parte, se ha propuesto que una apoptosis aumentada asociada a pérdida de cardiomiocitos contribuye a la disfunción ventricular progresiva. De igual manera, se producen modificaciones en la homeostasis del colágeno, mediadas por una proliferación y alteración en la función de los fibroblastos, lo que provoca cambios en la composición del intersticio que afectan a las propiedades físicas del miocardio y al aporte de nutriente a las células cardíacas. (9,10)

Por último, la liberación de citoquinas proinflamatorias y el aumento del estrés oxidativo, la aparición de anomalías en el acoplamiento excitación-contracción y las alteraciones en el metabolismo energético, son factores que pueden contribuir al deterioro de la función ventricular.

Por el contrario, en la IC con FEVI preservada, la teoría principal es que la existencia de múltiples comorbilidades (hipertensión, diabetes mellitus, obesidad, insuficiencia renal, anemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica...) produce un estado inflamatorio sistémico y generalizado, en el que la liberación de diversas citoquinas proinflamatorias induce disfunción endotelial microvascular, liberación de especies reactivas de oxígeno y reducción en la biodisponibilidad del óxido nítrico. Todo ello conlleva una disminución de la proteína G quinasa y el consiguiente incremento en la hipertrofia y rigidez de los miocitos, así como la migración de monocitos al subendotelio y la conversión de fibroblastos en miofibroblastos, que depositan colágeno en el espacio intersticial. (11,12)

2. INSUFICIENCIA CARDIACA AVANZADA.

Aproximadamente un 5-10% de los pacientes con IC progresarán a la denominada insuficiencia cardiaca avanzada (ICA), caracterizada por la persistencia de síntomas severos que interfieren con la vida diaria, a pesar de la optimización del tratamiento médico neurohormonal. A la ICA también se le ha denominado IC refractaria o de estadio final, y corresponde al estadio D de la American Heart Association. (13)

Viene definida por la coexistencia de las siguientes características:

1. Síntomas persistentes, con disnea al menos clase funcional III de la NYHA. Dichos síntomas pueden ser valorados de forma más objetiva mediante un test de los 6 minutos marcha (distancia recorrida < 300 metros) o una ergoespirometría (consumo de oxígeno < 12 ml/kg/min o < 50% predicho).
2. Disfunción cardiaca severa: generalmente representada por una depresión severa de la FEVI $\leq 30\%$, pero que también podría corresponder a cualquier otro tipo de patología cardiaca no corregible (valvulopatías, cardiopatías congénitas, disfunción diastólica...).
3. Episodios recurrentes de congestión pulmonar o venosa que precisan de diuréticos intravenosos, o al menos 1 episodio de bajo gasto con necesidad de tratamiento inótropo.

Además, en muchas ocasiones se observa tendencia a la hipotensión arterial y daño orgánico variable (insuficiencia renal, insuficiencia hepática, hipoalbuminemia, caquexia...), y si se realiza un estudio hemodinámico suele apreciarse una presión capilar pulmonar elevada y un gasto cardiaco reducido.

El pronóstico de la ICA es aciago, con tasas de mortalidad que superan el 50% anual. Con el fin de discriminar de una forma más minuciosa el grado de severidad de los pacientes, frecuentemente se emplea la escala INTERMACS (Tabla 1). Ante la detección de signos de alarma, se recomienda la derivación a hospitales de referencia de forma precoz siguiendo los modelos "hub and spoke", con el fin de valorar la elegibilidad para terapias avanzadas. (14)

ESCALA	DESCRIPCIÓN
1. Crash and burn	Shock refractario con hipoperfusión crítica a pesar de inótropos y/o asistencia circulatoria mecánica
2. Sliding on inotropes	Tensión arterial aceptable con tratamiento inotrópico, pero deterioro progresivo orgánico
3. Dependent stability	Estabilidad hemodinámica con inótropos con imposibilidad de suspensión de los mismos por deterioro
4. Frequent flyer	Síntomas recurrentes en reposo con episodios frecuentes de descompensación hídrica
5. Housebound	Estable en reposo, pero con intolerancia a mínimo esfuerzo y generalmente grados variables de congestión y disfunción renal
6. Walking wounded	Ausencia de congestión en reposo. Marcada limitación de actividad física
7. Placeholder	NYHA III sin descompensaciones recientes

Tabla 1. Escala INTERMACS.

Adaptado de Stevenson LW: Perfiles INTERMACS en Insuficiencia Cardíaca Avanzada. (14)

2.1. Shock Cardiogénico.

La IC aguda se caracteriza por el comienzo rápido o gradual de los síntomas y/o signos de IC, lo suficientemente severos para que el paciente busque atención médica de forma urgente. Existen diferentes formas de presentación según el grado de congestión, perfusión y oxigenación que el paciente presenta. De todas ellas, el shock cardiogénico constituye la manifestación más grave y se caracteriza por un inadecuado gasto cardíaco secundario a una disfunción cardíaca primaria, que conlleva una hipoperfusión tisular potencialmente grave, que puede desembocar en fallo multiorgánico e incluso muerte. (15)

El diagnóstico de shock cardiogénico requiere de la presencia de signos clínicos y bioquímicos de hipoperfusión, tales como hipotensión, oliguria, frialdad de extremidades, confusión mental, acidosis metabólica y elevación del ácido láctico. La instauración de tratamiento debe ser lo más precoz posible, y debe estar dirigido a la estabilización hemodinámica y minimización del daño orgánico, así como a la búsqueda y resolución de la causa precipitante.

Se han publicado diferentes clasificaciones para estadiar la gravedad del shock, que permiten evaluar cuándo la utilización de inótropos y vasopresores no es suficiente, debiendo escalar a terapias más avanzadas. Una de las clasificaciones más utilizadas es la del grupo SCAI (Figura 3). (16)

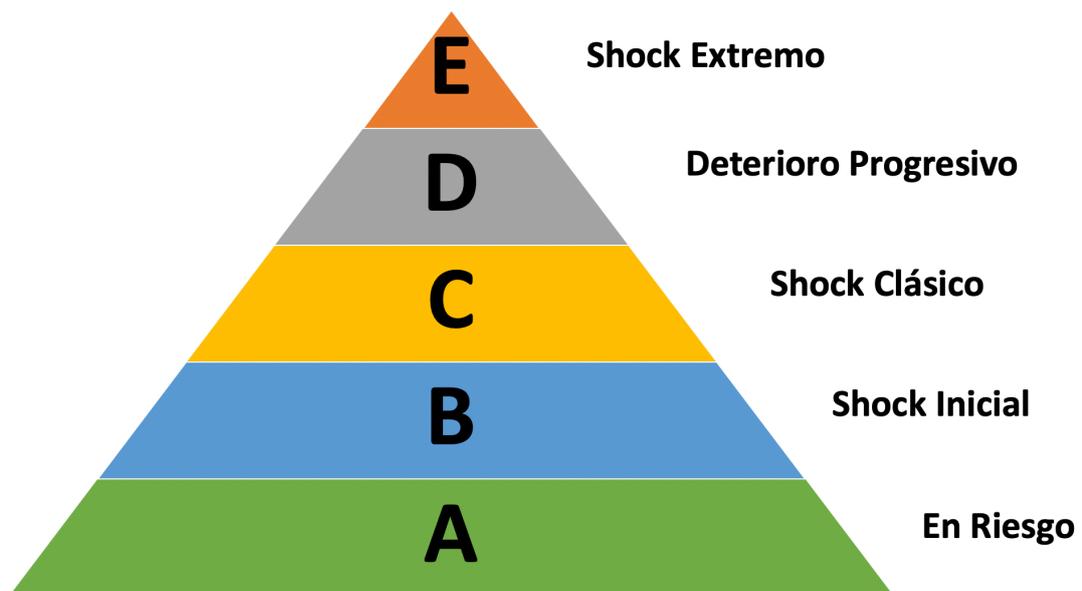


Figura 3. Estratificación del Shock Cardiogénico.
Adaptado de Baran A: Documento de Consenso SCAI. (16)

2.2. Trasplante Cardíaco.

El trasplante cardíaco (TC) se considera el tratamiento de referencia en la ICA. A pesar de que no existen ensayos clínicos randomizados que avalen su utilización, se dispone de una amplia experiencia (desde que el doctor Christiaan Barnard realizó el primer TC hace más de 50 años), y numerosos registros objetivan una franca mejoría en la supervivencia, calidad de vida y capacidad funcional. (17)

Sin embargo, aunque se trata de una terapia universalmente establecida, su utilización queda reducida a un pequeño porcentaje de pacientes. Ello es debido, fundamentalmente, a la escasez cada vez mayor de donantes, en relación con una disminución de las muertes por accidentes de tráfico y una mayor longevidad de la población. Por otra parte, el trasplante cardíaco requiere de la administración de un tratamiento inmunosupresor a largo plazo, lo que produce unas determinadas complicaciones en el seguimiento.

Durante los últimos años, se han llevado a cabo numerosos avances en el campo del TC, expandiendo los criterios de selección de donantes, rebajando la intensidad y los efectos secundarios de la terapia inmunosupresora e implementando un diagnóstico y tratamiento precoz de las complicaciones evolutivas. (18)

No obstante, varios factores suponen aún una contraindicación absoluta al trasplante cardiaco: (19)

1. Edad superior a 70 años o edad biológica avanzada.
2. Enfermedades sistémicas concomitantes con expectativa de vida inferior a la del trasplante.
3. Antecedentes de neoplasia con alta posibilidad de recidiva.
4. Afectación no controlada en el momento del trasplante.
5. Infección activa no controlada o por gérmenes multirresistentes o especialmente agresivos.
6. Diabetes mellitus con afectación orgánica (nefropatía, retinopatía o neuropatía).
7. Enfermedad pulmonar obstructiva grave.
8. Caquexia u obesidad grado II o mayor.
9. Afectación vascular generalizada severa.
10. Disfunción renal o hepática al menos moderada irreversible (considerar trasplante combinado).
11. Hipertensión pulmonar severa con componente precapilar significativo que, tras el test agudo vasodilatador, persista elevado.
12. Consumo activo de drogas.
13. Falta de entendimiento del proceso que no asegure un correcto cumplimiento y ausencia de apoyo familiar suficiente.

El trasplante cardiaco se debe realizar idealmente de forma electiva (TCE), en condiciones óptimas, y con un estudio basal previo del paciente que permita valorar comorbilidades asociadas y planificar adecuadamente la cirugía y el seguimiento. Aun así, en determinadas ocasiones, como por ejemplo el shock cardiogénico con persistencia de disfunción ventricular y necesidad de asistencia circulatoria, puede ser necesario realizar un trasplante cardiaco en código urgente (TCU).

En estos casos resulta imposible realizar un estudio exhaustivo pre-TC, pero es imprescindible efectuar una minuciosa historia clínica para descartar patologías existentes, un control analítico diario (bioquímica, hemograma, coagulación) y una valoración de las presiones pulmonares para sopesar el riesgo quirúrgico. Además, la

inclusión en lista de espera de TC para pacientes en situación urgente requiere estabilidad clínica del paciente durante al menos 48 horas, presentando no más que ligeras alteraciones hemodinámicas, diuresis conservada y ausencia de signos de sufrimiento cerebral. (20)

En España, la Organización Nacional de Trasplante (ONT) es la encargada de establecer los criterios de indicación, distribución, priorización y realización de trasplantes. Se distinguen TCU grado 0, TCU grado 1 y TCE. Aunque actualmente los TCU grado 0 ó 1 requieren de la utilización de un dispositivo de asistencia ventricular de corta o larga duración, hace unos años se permitía el TCU grado 1 en pacientes con necesidad e imposibilidad de destete del tratamiento inotrópico.

2.3. Asistencias Ventriculares.

Los dispositivos de asistencia ventricular (DAV) son un conjunto de instrumentos especialmente diseñados para ayudar y/o suplir la función de bomba cardiaca cuando el corazón nativo no es capaz de mantener un adecuado gasto cardiaco por sí mismo. Su empleo en la ICA ha demostrado una mejoría en la sintomatología, calidad de vida, y un aumento en la supervivencia respecto al tratamiento médico. (21)

Su utilización puede ser como terapia de destino o temporal, ya sea como puente a recuperación, a trasplante cardiaco, a candidatura, o incluso a la utilización de otra asistencia. En función de la situación y la gravedad del paciente, se distinguen dos tipos fundamentales de DAV: de corta duración y de larga duración.

2.3.1. Asistencias ventriculares de corta duración.

Los DAV de corta duración tienen su principal nicho en el contexto del shock cardiogénico con mala evolución a pesar de la utilización de inótrópos y vasopresores. Su objetivo es revertir la situación de hipoxia grave e hipoperfusión generalizada. Su vida media es limitada, y varía según el tipo de dispositivo desde unos pocos días a varias semanas. Se usan en las situaciones de INTERMACS 1 y 2, y se distinguen los siguientes tipos:

Balón de contrapulsación intraaórtico (BCIAO): se trata de un balón unido a un catéter que se implanta de forma percutánea en la aorta descendente. Se hincha en diástole y se desinfla en sístole, posibilitando una mejor perfusión coronaria y un ligero aumento del gasto cardiaco. Fue testado en un ensayo clínico en el contexto del shock cardiogénico secundario a infarto agudo de miocardio, con un efecto neutro sobre la mortalidad a los 30 días. (22)

Impella: es un dispositivo de flujo axial de inserción percutánea y pequeño tamaño que atraviesa la válvula aórtica, aspirando flujo del ventrículo izquierdo y enviándolo a la aorta ascendente. Existen diferentes tamaños, que pueden ofrecer un gasto cardiaco variable de 2,5 a 5,0 l/min. Su uso se ha asociado a la aparición de diversas complicaciones embólicas y hemorrágicas, así como a hemólisis y vasculopatía periférica. Comparado en pequeños ensayos clínicos frente al balón de contrapulsación, no ha demostrado una mejoría en la supervivencia. (23)

TandemHeart: presenta una cánula de entrada, alojada en la aurícula izquierda tras punción transeptal y acceso venoso femoral, una bomba centrífuga continua extracorpórea, y una cánula de salida insertada en la arteria iliaca o femoral. Si se añade una membrana de oxigenación también puede proporcionar soporte respiratorio. Su colocación es más compleja que otros dispositivos. No existen ensayos clínicos con una potencia adecuada que hayan evaluado su eficacia en el shock cardiogénico. (24)

Oxigenador de membrana extracorpórea (ECMO): consiste en una modalidad de bypass cardiopulmonar simplificado, con la cánula de entrada situada en la aurícula derecha a través de un acceso venoso femoral, y la cánula de salida localizada en la arteria iliaca. Proporciona soporte circulatorio biventricular y soporte respiratorio. Se asocia a complicaciones trombóticas, hemorrágicas, vasculares e infecciosas, y en ocasiones no descarga adecuadamente el ventrículo izquierdo. Numerosos ensayos clínicos se encuentran actualmente en marcha para evaluar su beneficio en el shock cardiogénico. (25)

2.3.2. Asistencias ventriculares de larga duración.

Los DAV de larga duración han sido fundamentalmente estudiados en los pacientes en INTERMACS 3 y 4, aunque también pueden emplearse en situaciones de INTERMACS 2 sin franco deterioro y en INTERMACS 5 y 6 con características de alto riesgo. Actualmente, únicamente el DAV HeartMate 3 se encuentra disponible en el mercado. Se trata de una bomba centrífuga extracorpórea de flujo continuo con rotor con levitación magnética. Diversos ensayos clínicos han mostrado una supervivencia a 2 años comparable a la del TC, si bien asocia una peor calidad de vida y una tasa superior de complicaciones (ictus isquémicos y hemorrágicos, sangrados digestivos, trombosis de bomba, infecciones del driveline, disfunción del ventrículo derecho).

La selección del tipo de DAV según la situación clínica del paciente se muestra en la figura 4.

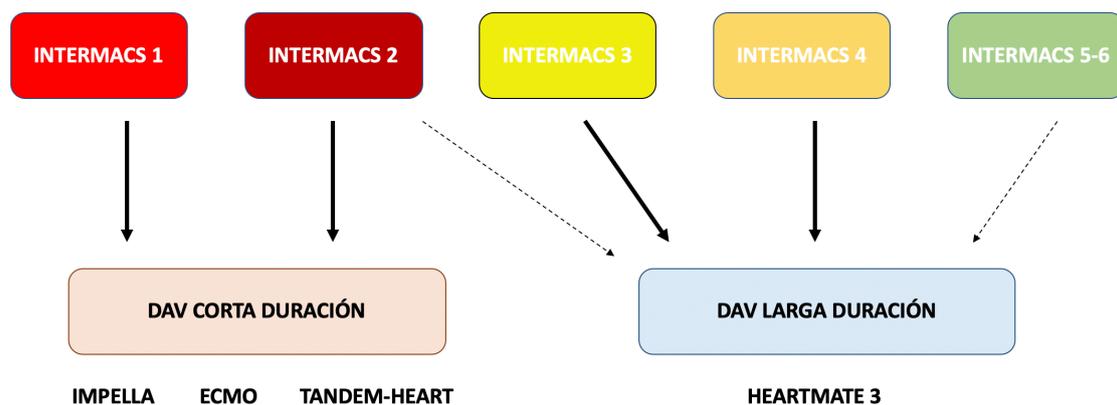


Figura 4. Elección del Tipo de Dispositivo de Asistencia Ventricular en función de la Situación Clínica del Paciente.

3. OXIGENADOR DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA.

3.1. Componentes y Funcionamiento.

El ECMO veno-arterial es un sistema de asistencia mecánica circulatoria y respiratoria capaz de proporcionar soporte cardiaco y pulmonar durante un corto período de tiempo (días o semanas) en la insuficiencia cardiaca o respiratoria refractaria al tratamiento convencional. Puede emplearse como puente a la recuperación, a la decisión, al TC o al implante de un DAV de larga duración.

Su circuito se compone de numerosos elementos ensamblados en serie (Figura 5): (26,27)

Cánula de drenaje venoso: insertada generalmente por vía periférica a nivel de la vena femoral, se trata de una cánula de 20-22 french de diámetro y 50 cm de longitud, fabricada con poliuretano y reforzada con acero inoxidable, que se avanza hasta colocar su extremo distal a nivel de la aurícula derecha o unión cavoauricular. Se continúa con una línea venosa que transporta la sangre desoxigenada hasta la bomba centrífuga.

Bomba centrífuga: consiste en un propulsor provisto de aspas, que se encuentra en el interior de un habitáculo plástico. Al girar rápidamente, genera una presión negativa en la conexión de entrada a la bomba, promoviendo la entrada de sangre en su interior, y una presión positiva en la conexión de salida, expulsando sangre. El flujo que aporta depende no sólo de las revoluciones por minuto de la bomba, sino también de la precarga y la postcarga, por lo que existe un medidor de flujo en la línea arterial.

Oxigenador: se compone de una fase gaseosa y una fase sanguínea, separadas por una membrana. Permite un intercambio gaseoso mantenido y de calidad según la ley de Fick, que postula que la velocidad de difusión es proporcional a la diferencia de presión parcial del gas a uno y otro lado de la membrana por unidad de distancia. Posibilita regular la proporción de oxígeno/aire y el flujo de esta mezcla de gases que entra en la fase gaseosa del oxigenador.

Consola: responsable del control hemodinámico del sistema. Su función es doble, suministrando fuerza motriz a la bomba centrífuga y regulando su funcionamiento, y traduciendo la información aportada por los sensores hemodinámicos implantados en

el circuito (revoluciones por minuto, flujo, presencia de aire, presiones en diferentes puntos del circuito).

Cánula de drenaje arterial: insertada generalmente por vía periférica a nivel de la arteria femoral común, se trata de una cánula de 14-16 french de diámetro y 18 cm de longitud, fabricada con poliuretano y reforzada con acero inoxidable, que se avanza hasta colocar su extremo distal a nivel de la arteria iliaca. Se continúa con una línea arterial que transporta la sangre oxigenada desde la bomba centrífuga.

Carro con sistemas de soporte: permite tener el conjunto del sistema ECMO integrado y autónomo, y su desplazamiento por el hospital.

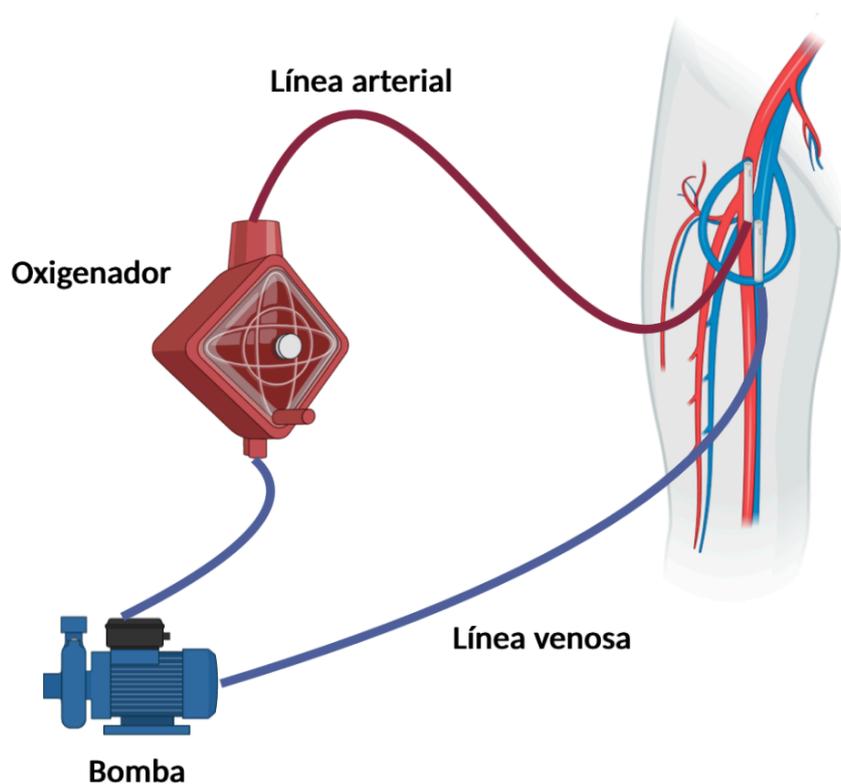


Figura 5. Componentes del sistema ECMO.
Imagen construida con <https://biorender.com>

3.2. Evidencia Disponible.

El ECMO aparece como una alternativa muy atractiva en el shock cardiogénico refractario a las medidas convencionales, debido a que ofrece numerosas características favorables con respecto a otros DAV: (28,29)

1. Inicio rápido de la asistencia mediante canulación periférica.
2. Baja agresividad de la técnica, por lo que es mejor tolerada en pacientes críticos.
3. Al no necesitar toracotomía, permite continuar con las medidas de resucitación cardiopulmonar en los pacientes con parada cardíaca.
4. Proporciona soporte pulmonar, univentricular o biventricular.
5. Se ha mostrado eficaz como puente a una asistencia ventricular de larga duración o como puente a trasplante cardíaco.
6. Presenta pocas contraindicaciones absolutas, destacando la coexistencia de insuficiencia aórtica grave y la presencia de contraindicaciones para la anticoagulación.
7. Es mucho más económico que otros dispositivos de asistencia ventricular.

A pesar de que los primeros casos de utilización de ECMO en el contexto del shock cardiogénico fueron descritos hace más de 20 años y que la experiencia clínica de uso en práctica real es muy amplia, son pocos los estudios que han evaluado sus resultados con un comparador activo.

Un metanálisis reciente que incluyó 4 estudios observacionales de pequeño tamaño, mostró una reducción significativa de la mortalidad. Comparado con placebo o balón de contrapulsación, el empleo de ECMO en pacientes en shock cardiogénico sin reanimación cardiopulmonar activa, se asoció a un incremento del 33% en la supervivencia a 30 días. (25)

Un ensayo clínico con un número reducido de pacientes evaluó la recuperación de la función ventricular en el contexto del shock cardiogénico secundario a infarto agudo de miocardio. La FEVI no fue diferente entre el grupo de ECMO y el grupo control ($p = 0,86$). Tampoco hubo diferencias en la mortalidad a los 30 días, si bien la potencia estadística era insuficiente. (30)

Muy recientemente, el ensayo clínico *Extracorporeal Membrane Oxygenation in the Therapy of Cardiogenic Shock* (ECMO-CS) ha mostrado un efecto neutro del implante inmediato de ECMO en el shock cardiogénico severo o rápidamente progresivo respecto al objetivo combinado de mortalidad total, parada cardiaca reanimada e implementación de otro DAV. Se debe destacar que el comparador era el tratamiento médico estándar, en el que se permitía el implante de ECMO en caso de empeoramiento hemodinámico. Se produjo un entrecruzamiento en el 40% de los pacientes. Además, se reclutaron pacientes muy seleccionados, con una inclusión de 117 pacientes en 8 años, a pesar de tratarse de un estudio multicéntrico. (31)

Actualmente, numerosos ensayos clínicos dedicados a valorar el beneficio del ECMO en el shock cardiogénico secundario a infarto agudo de miocardio se encuentran en marcha. Entre ellos, destaca el ensayo ECLS-SHOCK (NCT03637205), que planea incluir 420 pacientes de alto riesgo con niveles de ácido láctico > 3 mmol/l. El implante de ECMO se plantea antes de la revascularización; existe un protocolo detallado de descarga del ventrículo izquierdo durante el uso de ECMO, y una estrategia de escalada terapéutica si persiste deterioro clínico progresivo en el grupo control. Otros estudios en marcha son el EURO-SHOCK (NCT03813134) y ANCHOR (NCT04184635). (32)

3.3. Complicaciones.

Es frecuente la aparición de complicaciones durante el empleo de ECMO, y fundamental un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado de las mismas. Un resumen de las ventajas e inconvenientes asociadas a la utilización de ECMO puede verse en la figura 6. Entre las complicaciones destacan:

Hemorragia: afecta al 30-50% de los pacientes. Se debe a la necesidad de anticoagulación continua con heparina y a la disfunción plaquetar y trombocitopenia, así como a problemas en los accesos de canulación. El sangrado local en la zona de las cánulas se resuelve generalmente con revisión quirúrgica y aplicación de productos hemostáticos en el área sangrante. Las hemorragias internas son más difíciles de controlar, y suelen requerir una reducción en la intensidad de anticoagulación, e incluso la administración de plasma fresco o factor VII activado. (33)

Fenómenos tromboembólicos: menos frecuentes, pero potencialmente muy graves. Se deben a la formación de coágulos en el circuito extracorpóreo. Es fundamental inspeccionar periódicamente el circuito y revisar el gradiente de presión a través del oxigenador. Ante la detección de trombos grandes o móviles, se debe proceder a sustituir el circuito.

Problemas en las extremidades inferiores: ya sea trombosis venosa profunda secundaria a la inserción de la cánula venosa femoral o, más frecuentemente, isquemia de la extremidad inferior. Esta última complicación ha disminuido considerablemente al asociar una cánula de perfusión arterial distal a la cánula arterial femoral.

Complicaciones neurológicas: pueden ser debidas a fenómenos embólicos o a un déficit de perfusión, ya que el aporte de oxígeno a cerebro y extremidades superiores proviene fundamentalmente de la sangre eyectada desde el propio corazón del paciente, con frecuencia pobremente oxigenada. Una baja saturación arterial de oxihemoglobina en la extremidad superior derecha obliga a ajustar de forma adecuada los parámetros ventilatorios del ECMO. (34)

Infección: se trata de uno de los problemas principales, por lo que es fundamental la profilaxis antibiótica y la monitorización periódica de signos de infección, marcadores analíticos y pruebas de imagen.

Edema agudo de pulmón: no es raro detectar una disminución del gasto cardiaco tras el implante de ECMO, de origen multifactorial debido al daño miocárdico primario, a la llegada a cavidades izquierdas de la sangre proveniente de la circulación pulmonar y al aumento en la postcarga secundario a la entrada de sangre de forma retrógrada por la cánula arterial femoral. Numerosos estudios observacionales han apreciado una mejoría en los resultados, incluyendo mortalidad, si se asocia precozmente una estrategia de descarga del ventrículo izquierdo (Impella, balón de contrapulsación, venting quirúrgico) a la utilización de ECMO. (35)

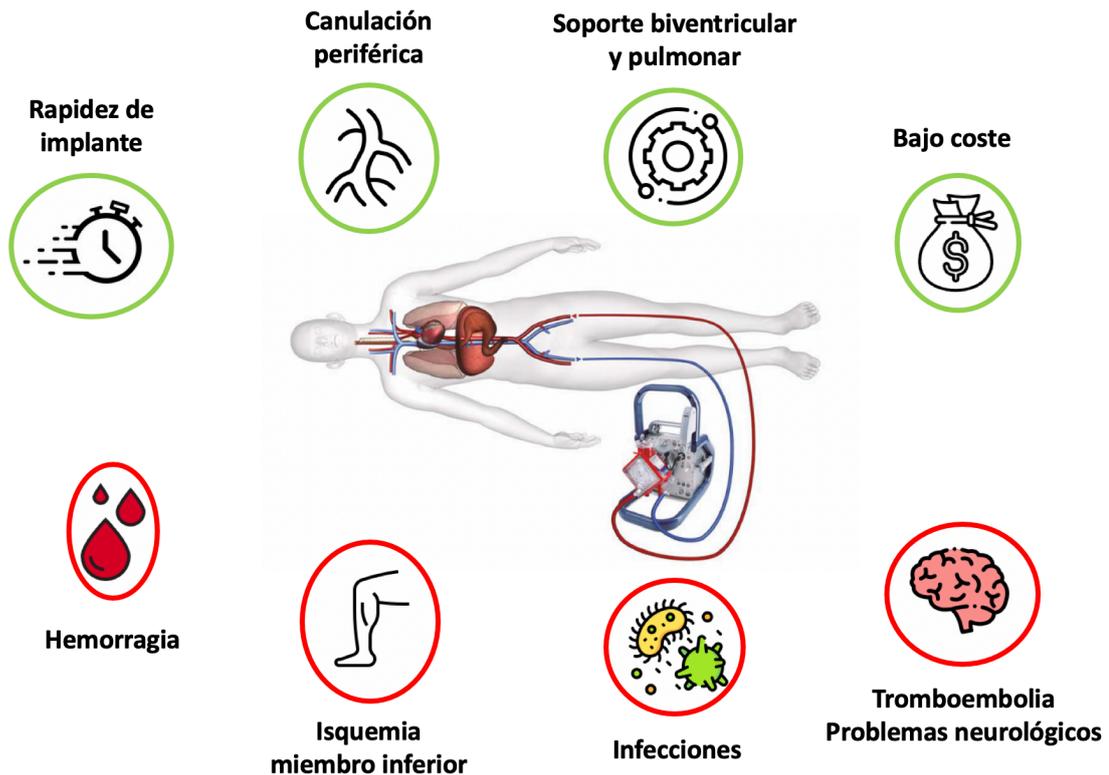


Figura 6. Ventajas e Inconvenientes de la Utilización del ECMO.

3.4. ECMO como puente a Trasplante Cardíaco Urgente.

La creciente difusión e implantación del denominado código shock en España permite que de forma organizada cada vez más pacientes en shock cardiogénico puedan ser soportados por DAV. Como ya se ha mencionado anteriormente, el empleo de DAV, y en concreto de ECMO, puede tener diferentes finalidades: puente a la recuperación, puente a decisión, puente a puente, o puente a TC. (36)

El ECMO se plantea como puente a TC cuando la situación de hipoperfusión y disfunción multiorgánica inicial mejora, no existen complicaciones derivadas de su empleo significativas, pero persiste aún la disfunción cardíaca y los requerimientos de un DAV para mantener el gasto cardíaco.

Existían dudas acerca del pronóstico en los TC precedidos de la utilización de ECMO, puesto que se creía que las complicaciones derivadas del uso de la asistencia podrían influir en la evolución ulterior tras el TC. Con el fin de estudiar esta situación se llevaron a cabo distintos análisis del Registro Español de TC.

La comparación más minuciosa se realizó en 291 pacientes trasplantados en los diferentes centros de nuestro país entre 2010 y 2015. En el momento de la inclusión en lista para TC, el 58% de los pacientes estaban soportados por ECMO, el 24% por DAV izquierdas temporales y el 18% por DAV biventriculares temporales. El tiempo medio en ECMO fue de 9,6 días y la tasa de TC elevada (79%). La mortalidad intrahospitalaria post-TC fue claramente inferior en el grupo de DAV izquierda temporal (11,9%), frente a DAV biventricular temporal (26,2%) y ECMO (33,3%). Dichas diferencias se mantuvieron al año del trasplante cardiaco. El grupo de DAV izquierda temporal presentó tasas de supervivencia similares al TCE. (37)

Investigando en profundidad el subgrupo de ECMO, se observó que la evolución no se veía influida por la utilización concomitante de BCIAO. La mortalidad intrahospitalaria post-TC fue del 34,6% en el grupo de ECMO y BCIAO y del 32,5% en el grupo de ECMO aislado ($p = 0,80$). El empleo de BCIAO se asoció a una mayor tasa de eventos hemorrágicos (45,2 vs 25%; $p = 0,006$). Sin embargo, el uso aislado de BCIAO sin DAV como puente al TC presentó unos excelentes resultados, con una supervivencia a los 30 días del 88,1%. (38,39)

Al tener en cuenta las características basales de los pacientes soportados por DAV como puente a TC, se aprecia que los pacientes del grupo de DAV izquierda temporal presentaban un mejor condición y menor riesgo preoperatorio (INTERMACS más elevado, menor porcentaje de ventilación mecánica invasiva, mejores variables hemodinámicas). La elevación de ácido láctico pre-TC se identificó como un potente predictor de mal pronóstico (supervivencia al año del 75,6% en pacientes con valores de ácido láctico normal pre-TC versus 53,1% si ácido láctico > 2 mmol/l). (40)

A pesar de que el grupo de ECMO presentó una mayor tasa de complicaciones durante el tiempo de asistencia con respecto a la DAV izquierda temporal, las diferencias en la supervivencia vinieron fundamentalmente condicionadas por la mortalidad temprana post-TC.

Diversos registros internacionales corroboran el mal pronóstico del TCU asistido con ECMO. No obstante, datos más recientes del registro estadounidense muestran una marcada mejoría en la supervivencia del TCU post-ECMO tras producirse en 2018 cambios en la política de donación de órganos con el fin de priorizar a los pacientes críticos. Dichas modificaciones supusieron una reducción de la mortalidad en lista de espera de TC, un aumento en el número de trasplantes realizados directamente con ECMO, y una reducción de la mortalidad a medio plazo en el post-TC, con tasas de supervivencia prácticamente comparables al TCE. Probablemente todo ello se debe a una disminución muy llamativa del tiempo de soporte con ECMO hasta el TC, con una mediana desde la inclusión en la lista de espera de 3 días. (41–43)

Se hipotetiza que la dificultad radica en encontrar el momento adecuado para la realización del TCU: no demasiado pronto, para dar tiempo a la recuperación de la disfunción multiorgánica inicial secundaria al shock; pero tampoco demasiado tarde, cuando las complicaciones asociadas al uso de ECMO ya han aparecido. (44–46)

De hecho, la ONT permite actualmente la inclusión de pacientes para trasplante cardiaco en urgencia grado 0 tras un soporte mínimo de 48 horas en ECMO, y hasta un soporte máximo de 7 días (10 días si el paciente permanece extubado sin datos de fallo multiorgánico), período tras el cual el paciente pasaría a urgencia grado 1. Para permanecer en urgencia grado 0, es necesario a la transición desde ECMO a un DAV de media duración.

4. COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE CARDIACO.

El TC representa la alternativa de elección como tratamiento definitivo de la ICA. El pronóstico a largo plazo es excelente, con una mediana de supervivencia superior a 10 años desde el procedimiento. La optimización a lo largo de los años de la selección de los pacientes, técnica quirúrgica y ajuste de la inmunosupresión favorecen una continua mejora de los resultados obtenidos. (47)

A pesar de los notables avances en el campo, existen una serie de complicaciones evolutivas, más frecuentes durante el primer año post-TC, y que se asocian tanto al implante del nuevo órgano como a la terapia inmunosupresora necesaria tras el trasplante. Dichas complicaciones afectan tanto a la supervivencia como a la calidad de vida de los pacientes, y son fundamentalmente 4:

1. Fallo primario del injerto.
2. Infecciones oportunistas.
3. Rechazo agudo del injerto.
4. Enfermedad vascular del injerto.

Si bien la supervivencia con el uso de ECMO como puente a TCU se ha estudiado de forma exhaustiva (ver apartado 3.4.), existe una menor evidencia acerca de la repercusión de la asistencia con ECMO previa al TCU en la aparición de estas complicaciones.

4.1. Fallo Primario del Injerto.

La disfunción del injerto se refiere al deterioro de la función ventricular del corazón trasplantado. Puede ser tanto sistólica como diastólica, afectar al ventrículo derecho o al izquierdo, y obedece a diferentes causas, con distinta importancia relativa según el momento de aparición del fallo cardiaco.

El fallo primario del injerto (FPI) corresponde a aquella disfunción cardiaca que se produce en el postoperatorio inmediato, típicamente en las primeras 24 horas post-TC. A diferencia del fallo secundario del injerto (debido a rechazo hiperagudo, hipertensión pulmonar, transfusión masiva de hemoderivados...), no hay una única causa que

justifique la disfunción cardíaca. Su aparición se asocia a un aumento de la mortalidad a los 30 días y al año, con un incremento proporcional a la gravedad del FPI. (48)

La incidencia es muy variable según las series reportadas, aunque en general se puede estimar en torno al 20% del total de TC. Cuando el FPI precisa de dosis altas de inótrupos para su tratamiento, se considera de gravedad moderada, mientras que si se requiere la utilización de soporte circulatorio mecánico, se valora como severo. Es más frecuente la afectación biventricular que la disfunción exclusiva del ventrículo derecho. (49)

Se han identificado numerosos factores que aumentan la probabilidad de FPI, que pueden ser clasificados en: (50,51)

1. Factores relacionados con el donante: sexo femenino, corazón de pequeño tamaño para la superficie corporal del receptor.
2. Factores relacionados con el receptor: disfunción renal, utilización de amiodarona pre-TC.
3. Factores relacionados con el procedimiento quirúrgico: tiempo de isquemia.

En relación a la utilización de ECMO como puente al TCU y la aparición de FPI, la literatura es discordante. En general, parece ser que existe un riesgo ligeramente aumentado de FPI. No obstante, los estudios realizados son de pequeño tamaño, con frecuencia retrospectivos, combinan datos de diferentes DAV de corta duración, y ofrecen en ocasiones datos contradictorios.

Estudio	FPI (%)	N total	N ECMO	OR ECMO
Singh A (52)	36	450	6	1,79 (1,14-2,83) (ECMO + VAD)
Foroutan F (53)	17	412	7	NS (6 no FPI, 1 FPI severo)
Prieto D (54)	16	290	18	11,90 (2,62-54,12)
Sabatino M (55)	23	518	26	NS (23 no FPI, 3 FPI)
Squiers JJ (56)	30	191	6	34,9 (4,9-702,4)
Rhee Y (57)	6,6	570	52	4,90 (2,20-10,93)

Tabla 2. Incidencia de Fallo Primario del Injerto tras ECMO como Puente a Trasplante Cardíaco Urgente en Comparación con Trasplante Cardíaco Electivo.

Abreviaturas: FPI, fallo primario del injerto; ECMO, oxigenador de membrana extracorpórea; N, número de pacientes; NS, no significativo; OR, odds ratio; VAD, asistencia circulatoria izquierda de larga duración.

4.2. Infección.

Las infecciones suponen la causa principal de mortalidad entre los 6 meses y el año post-TC. Los microorganismos (MOG) responsables son variados, desde gérmenes comunes adquiridos en la comunidad, hasta infecciones oportunistas típicas de pacientes inmunodeprimidos. El proceso diagnóstico debe ser exhaustivo, combinando historia clínica y exploración física con resultados provenientes de pruebas de imagen, laboratorio y, especialmente, de cultivos microbiológicos. Asimismo, el tratamiento deber ser rápido, agresivo y dirigido. (58)

Se ha descrito que casi la mitad de los pacientes trasplantados experimentan algún tipo de proceso infeccioso durante el primer año post-TC. Los MOG más frecuentemente implicados son bacterias, seguidos de cerca por virus. Entre estos últimos, el citomegalovirus es el germen más prevalente y uno de los más virulentos. A pesar de que las infecciones fúngicas son mucho menos frecuentes, la *Candida* y el *Aspergillus* son responsables de gran parte de las infecciones precoces post-TC, localizadas sobre todo a nivel esternal. Pasado el primer mes post-TC, las infecciones más frecuentes se ubican en el aparato genitourinario y la piel. (59,60)

De forma artificial, se distinguen 3 períodos temporales en función de cuándo ocurra la infección:

1. **Primer mes post-TC:** afectan a casi un tercio de los pacientes, causadas por infecciones preexistentes en el receptor o en el donante, o secundarias a complicaciones derivadas de la cirugía o la hospitalización. Además de los hongos, las bacterias gram negativas son un agente etiológico a tener en cuenta. La utilización de dispositivos de soporte, como la ventilación mecánica invasiva, la terapia de sustitución renal y los DAV, se ha asociado a un aumento del riesgo de infección. Dentro de este último grupo, la necesidad de ECMO como puente a TCU parece conferir un especial riesgo. (61)
2. **1-6 meses post-TC:** es el período de mayor riesgo de infecciones oportunistas, debido a las necesidades de altas dosis de inmunosupresores. Generalmente se administra terapia antimicrobiana profiláctica para evitar su aparición. (62)
3. **6-12 meses post-TC:** las infecciones suelen ser en su mayoría causadas por gérmenes adquiridos en la comunidad, aunque los MOG oportunistas juegan un papel importante, especialmente en los pacientes más inmunodeprimidos.

4.3. Rechazo Agudo del Injerto.

La aparición de disfunción ventricular izquierda, derecha o mixta en las semanas-meses siguientes a la realización del TC generalmente se debe al rechazo agudo del injerto (RAI). (63)

La inmensa mayoría de los RAI se diagnostican actualmente en procedimientos de biopsia endomiocárdica, que se realizan como parte de un protocolo seriado de detección precoz. El paciente suele encontrarse asintomático y la función ventricular puede ser normal. No obstante, en ocasiones el RAI puede manifestarse con síntomas y/o signos de congestión o de bajo gasto, y a veces puede dar lugar a arritmias, tanto supra como ventriculares. (64)

La tasa de máxima incidencia del RAI abarca los 3-6 primeros meses post-TC, decreciendo posteriormente tanto en frecuencia como en severidad. Su aparición se relaciona con cambios recientes en la medicación, mala adherencia al tratamiento e interacciones medicamentosas. Aunque en la mayor parte de los casos la respuesta que media el RAI es celular, el rechazo hiperagudo (cada vez menos frecuente en nuestro medio por la mejor selección de donantes) y numerosos casos de rechazo tardío están mediados por anticuerpos. (65)

Según la severidad del RAI, la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar estratifica el grado de RAI desde 0 (ausencia de rechazo) a 3 (infiltrado intersticial difuso con daño miocitario multifocal). El tratamiento depende de la severidad del rechazo, y generalmente se basa en la administración de pulsos de corticoesteroides intravenosos a dosis altas. Si a pesar de ello el RAI persiste, se suele asociar antitimoglobulina. (66,67)

La utilización de ECMO es en ocasiones necesaria en el post-TC tras la aparición de RAI, con aceptables resultados a medio plazo. Sin embargo, pocos estudios han comparado la incidencia de RAI en pacientes sometidos a TCE versus TCU asistidos con ECMO. Además, dichos trabajos han evaluado la aparición de RAI generalmente al año, no en la fase precoz del post-TC, con resultados discordantes y tasas de RAI muy variables. A pesar de los avances y la mayor experiencia en la utilización de ECMO, no parece existir una disminución en las tasas de RAI en los últimos años, en comparación con etapas más iniciales. (68,69)

Estudio	N total	N ECMO	RAI TCE (%)	RAI ECMO (%)	P
Lui C (70)	29370	118	31,2	24,2	0,04
Reich H (71)	548	23	16,8	9,4	0,68
Coutance G (72)	415	118	14,9	18,3	0,39

Tabla 3. Incidencia de Rechazo Agudo del Injerto tras ECMO como Puente a Trasplante Cardíaco Urgente en Comparación con Trasplante Cardíaco Electivo.

Abreviaturas: ECMO, oxigenador de membrana extracorpórea; N, número de pacientes; P, valor estadístico p; RAI, rechazo agudo del injerto; TCE, trasplante cardíaco electivo.

4.4. Enfermedad Vasculardel Injerto.

La enfermedad vascular del injerto (EVI) suele aparecer más tardíamente y constituye una de las causas principales de deterioro del corazón trasplantado a partir del primer año post-TC. Se trata de una enfermedad coronaria difusa del injerto caracterizada por hiperplasia concéntrica y longitudinal de las capas íntima y media, que afecta tanto a las arterias epicárdicas como a la microvascularización. (73)

La evolución de la EVI es con frecuencia lenta y progresiva. Las manifestaciones clínicas de la EVI son habitualmente atípicas e incluso ausentes, debido en parte a la denervación del corazón trasplantado. Es relativamente común la aparición de síntomas inespecíficos, tales como astenia, debilidad y palpitaciones. Asimismo, el electrocardiograma (ECG) no suele ser de mucha utilidad, ya que la mayoría de pacientes presentan alteraciones basales difíciles de interpretar. (74)

Con el objetivo de detectar la aparición de EVI de forma precoz, numerosos centros trasplantadores realizan cateterismos periódicos durante los primeros años post-TC. No obstante, debido al remodelado concéntrico, longitudinal y difuso que generalmente se produce, la coronariografía estándar puede infraestimar la severidad de la EVI. La adición de ultrasonidos intravasculares (IVUS) durante las coronariografías permite evaluar la carga y características de la placa aterosclerótica y aumentar la sensibilidad para la detección de EVI, aunque incrementa el coste, tiempo y riesgo de los procedimientos. (75)

La presencia y severidad de la EVI impacta de forma importante en el pronóstico del paciente, aumentando la mortalidad tanto por IC como por arritmias ventriculares o disociación electromecánica. Se han desarrollado numerosas terapias para prevenir su aparición, entre las que destacan las estatinas, el micofenolato y los fármacos inhibidores de la diana de rapamicina (everólimus y sirólimus). El control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y el manejo adecuado de la inmunosupresión son claves en el tratamiento de la EVI, reservándose la revascularización para unos pocos casos particulares con enfermedad coronaria más focal. (76,77)

La patogénesis de la EVI es compleja, multifactorial y parcialmente desconocida. Entre los factores inmunológicos, destaca la incompatibilidad de antígenos leucocitarios humanos (HLA) y los episodios repetidos de RAI, ya sea de tipo celular o humoral. Respecto a los factores no inmunológicos, los receptores jóvenes y donantes añosos, la existencia de FRCV (dislipemia, diabetes mellitus, obesidad) y las infecciones por citomegalovirus aumentan la probabilidad de EVI. (78)

Aunque la asociación entre la utilización de ECMO como puente a TCU y la aparición de EVI en el seguimiento no se ha evaluado de manera formal, diversos indicios apuntan de forma indirecta a que no existe una relación entre ambos factores. Por un lado, la aparición de FPI no implica un riesgo aumentado de EVI a medio plazo, e incluso algún trabajo intuye una menor incidencia de EVI. Por otro lado, no existen diferencias en la detección de EVI a largo plazo entre los TCE y los TC asistidos con un DAV de larga duración. (79,80)

4.5. Factores de Riesgo Cardiovascular y Complicaciones Sistémicas.

El pronóstico a largo plazo tras el TC es cada vez mejor, siendo la supervivencia mediana actual superior a 10 años. A pesar de ofrecer una calidad de vida más que aceptable, numerosos pacientes refieren problemas para retornar a su vida basal previa al TC, especialmente en lo referente al ámbito laboral y alimenticio. A medio y largo plazo, pueden aparecer diferentes complicaciones a nivel sistémico, tanto en relación con las enfermedades preexistentes como con el propio TC y el tratamiento inmunosupresor. (81)

Uno de los problemas más frecuentes en la evolución es el desarrollo de insuficiencia renal crónica (IRC), que afecta a la mitad de los pacientes a los 5 años post-TC, y puede llegar a ser terminal en el 5-10% de los pacientes a largo plazo. Se relaciona con la coexistencia de FRCV, la evolución tórpida en el postoperatorio y el empleo de inhibidores de la calcineurina. El desarrollo de IRC en la evolución supone un empeoramiento a nivel pronóstico, ya que el riesgo de mortalidad puede llegar a cuadruplicarse en comparación con aquellos pacientes que mantienen una función renal normal. (82)

Otras complicaciones típicas comprenden la aparición de FRCV y un consiguiente incremento del riesgo cardiovascular global. La utilización a largo plazo de corticoides implica un aumento del riesgo de desarrollo de hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM) y dislipemia (DL).

El paciente trasplantado cardiaco se considera al menos de alto riesgo cardiovascular, y la adición de estatinas independientemente de los niveles de colesterol ha demostrado una reducción de la mortalidad por todas las causas. Se debe dar preferencia a aquellas estatinas que presentan un menor riesgo de interacción con otros fármacos (pravastatina, rosuvastatina, atorvastatina). En caso de no alcanzar los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) deseados, se recomienda añadir otras terapias complementarias, tales como ezetimibe o inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9. (83)

La aparición de HTA es prácticamente universal tras el TC. A diferencia de la HTA clásica, en su patogénesis intervienen fundamentalmente la denervación cardiaca y el empleo de inmunosupresores. Aunque no existen ensayos clínicos aleatorizados, diferentes estudios observacionales recalcan la importancia de un abordaje holístico y un buen control de las cifras tensionales, independientemente del fármaco empleado para ello. (84)

Por último, es fundamental una vigilancia activa y una detección precoz de posibles tumores. El cáncer supone la cuarta causa de muerte post-TC, afectando a más de una cuarta parte de los pacientes a largo plazo. Los tipos más frecuentes de cáncer son de piel, con pronóstico generalmente benigno, y las neoplasias hematológicas, especialmente el linfoma, de alta letalidad. (85)

5. BIOMARCADORES.

Un biomarcador (BM) se define como un resultado de laboratorio que se mide de forma objetiva y es indicador de diferentes procesos biológicos, ya sean normales o patológicos, así como de respuestas farmacológicas a intervenciones terapéuticas. (86)

Una serie de características son necesarias para que un BM se pueda considerar de utilidad: (87)

1. Calidad de la prueba: medida fácilmente realizable en un corto período de tiempo, con métodos estandarizados, ampliamente disponible, y a un coste razonable.
2. Fisiopatología: el BM debe reflejar un proceso fisiopatológico fundamental involucrado en la patogénesis y progresión de la enfermedad.
3. Utilidad: el BM debe proporcionar información clínicamente relevante, añadida a la de otros datos clínicos y BM, que ayude en el proceso de toma de decisiones.

En el campo de la IC, cada vez es más habitual la utilización de BM, ya que aportan un valor objetivo de interpretación uniforme, que ayuda a valorar diferentes aspectos de interés de la enfermedad, tales como la ayuda al diagnóstico, la exactitud en el pronóstico o la respuesta terapéutica a diferentes tratamientos.

Por ejemplo, el péptido natriurético cerebral forma parte de los criterios diagnósticos de la IC con FEVI preservada. El antígeno carbohidrato 125 es útil para evaluar el grado de congestión fundamentalmente sistémica de los pacientes, y para guiar la terapia diurética. El receptor de la interleukina 1 es un indicador fiable y robusto del pronóstico de la enfermedad.

La medicina de precisión, tan de moda hoy en día, se basa en la integración de grandes conjuntos de datos (clínicos, de imagen, de laboratorio...), con el soporte de modelos computacionales. Los BM constituyen un pilar fundamental de dicha medicina personalizada. Según la vía fisiopatológica implicada, los BM se pueden clasificar en diferentes grupos (Figura 7). (88)

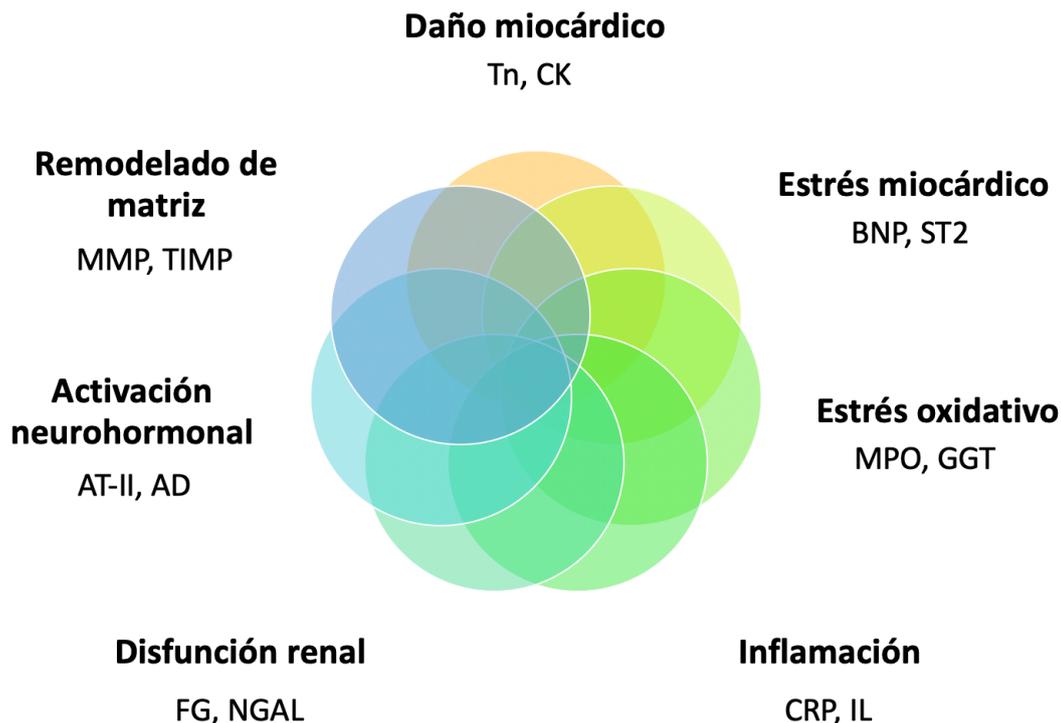


Figura 7. Clasificación de los Biomarcadores según la Vía Fisiopatológica implicada.

Adaptado de Bayes-Genis A: Transición del seguimiento estándar a la medicina personalizada basada en biomarcadores. (85)

Abreviaturas: AD, aldosterona; AT-II, angiotensina II; BNP, péptido natriurético cerebral; CK, creatin quinasa; CRP, proteína C reactiva; FG, filtrado glomerular; GGT, gamma glutamil transpeptidasa; IL, interleukina; MMP, metaloproteinasas; MPO, mieloperoxidasa; NGAL, lipocalina asociada a gelatinasa del neutrófilo; ST2, receptor soluble de la interleukina 1; TIMP, inhibidor tisular de la metaloproteinasas; Tn, troponina.

5.1. Colágeno 14 y Colágeno 16.

El corazón requiere para su normal funcionamiento de la integración de numerosas y diversas estructuras, entre las que se incluyen el miocardio, las válvulas y los vasos. Cada estructura está a su vez compuesta por células especializadas y una matriz extracelular que provee el soporte biomecánico necesario para cumplir los requerimientos hemodinámicos a lo largo del ciclo cardíaco. (89)

En el miocardio, los cardiomiocitos y fibroblastos constituyen las células predominantes, entrelazadas por un complejo intersticio formado por colágenos, proteoglicanos y glicoproteínas. Dicha matriz juega un papel fundamental durante la génesis cardíaca embrionaria, participando en procesos tales como la proliferación, adhesión y migración, y el cambio en la expresión genética.

Al igual que en multitud de tejidos conectivos, el desarrollo y mantenimiento del intersticio cardiaco depende del correcto ensamblaje de las fibrillas de colágeno y su correcta organización en fibras perfectamente dispuestas. (90)

Los colágenos tipo 14 cadena alfa 1 (COL14A1) y tipo 16 cadena alfa 1 (COL16A1) forman parte de esta red de fibrillas de colágeno. El colágeno 14 se describió inicialmente en zonas sometidas a alto estrés mecánico, tales como la piel y los tendones. La existencia de patrones defectuosos de COL14A1 en dichas localizaciones daba lugar a defectos en la composición de dichas estructuras y un compromiso de la movilidad y biomecánica de estos tejidos. (91)

Posteriormente se descubrió su existencia en el corazón. Estudios animales en ratones ponen de manifiesto que aquellas especies "knockout" para el gen del COL14A1 muestran incrementos recíprocos en los niveles de ácido ribonucleico mensajero de muchos otros subtipos de colágeno y enzimas de remodelado como las metaloproteinasas. A pesar de una normal e incluso aumentada proliferación de cardiomiocitos, el número de fibroblastos se reduce tras el nacimiento, y la matriz intersticial se desorganiza de forma caótica. Todo ello conlleva alteraciones en la morfogénesis cardiaca, dilatación ventricular sin hipertrofia y reducción de la FEVI. (92)

El COL16A1 forma parte, al igual que el COL14A1, de la familia de fibrillas asociadas de colágeno con hélices ininterrumpidas. Dichas fibrillas se asocian con otras fibras formadoras de colágeno como las de tipo 1 y 2, y ayudan a mantener la integridad de la matriz extracelular. Se han encontrado altos niveles de COL16A1 en fibroblastos, queratinocitos, músculo liso y líquido amniótico.

El COL16A1 es un componente importante de la piel y los tendones. Asimismo, se han detectado niveles aumentados de COL16A1 en la enfermedad inflamatoria intestinal, favoreciendo la adhesión entre miofibroblastos y la respuesta fibrótica a la agresión inflamatoria. Cánceres escamosos de piel y glioblastomas cerebrales producen mutaciones en el COL16A1 para favorecer la capacidad de invasión y proliferación de las células malignas. Hasta el momento, no se ha encontrado una clara relación entre los niveles de COL16A1 y la patología cardiológica, a pesar de que el COL16A1 presenta niveles elevados de expresión en el corazón. (93)

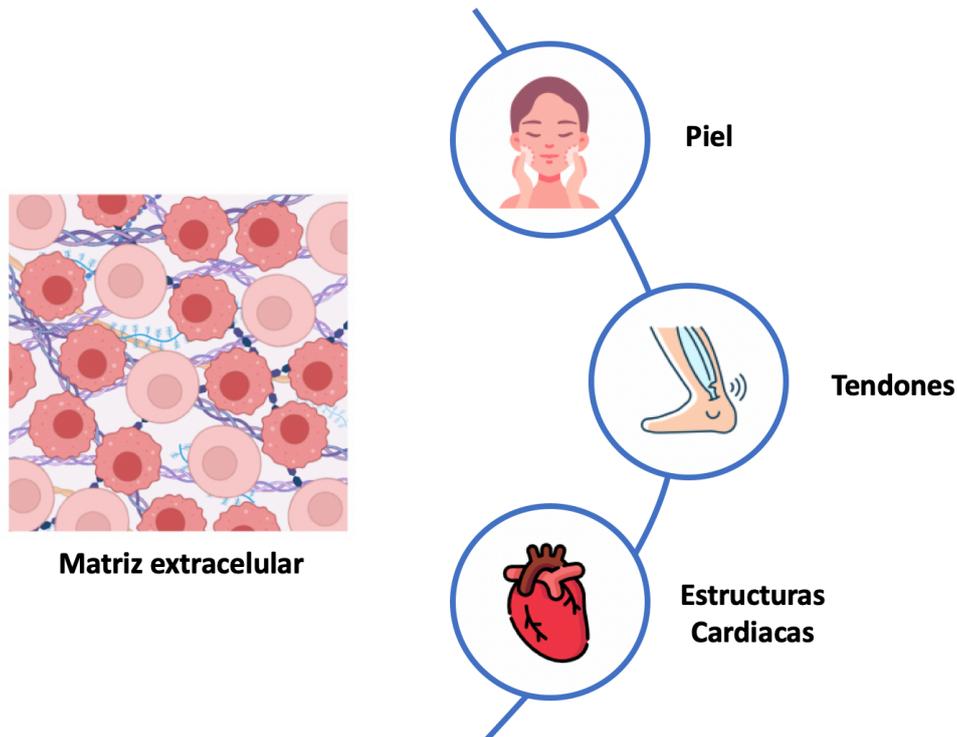


Figura 8. Tejidos donde se localizan los Colágenos 14 y 16.

5.2. Interleukina 6.

La interleukina 6 (IL-6) es una citokina pivotal de la inmunidad innata, que participa en un amplio conjunto de funciones fisiológicas tradicionalmente asociadas a la defensa contra microorganismos y regulación de la respuesta inmune. A nivel cardiológico, la IL-6 se ha relacionado fundamentalmente con la patología aterosclerótica. La IL-6 es secretada por macrófagos y monocitos, aunque también por fibroblastos y células endoteliales, típicamente tras la estimulación por la interleukina 1. (94)

Se ha observado a lo largo de los últimos años una relación consistente entre la existencia de inflamación crónica de bajo grado y la aparición y desarrollo de la enfermedad aterosclerótica. Estudios inicialmente murinos de ratones deficientes de IL-6 y tras la administración de IL-6 exógena, observaron que la IL-6 era un mediador de la agregación plaquetar y poseía un efecto procoagulante, además de favorecer la formación de placas ateroscleróticas ricas en colesterol. (95)

Por otro lado, estudios en prevención primaria asociaron los niveles elevados de IL-6 con el riesgo de eventos cardiovasculares futuros, en una importancia similar a la del colesterol LDL.

Por último, el ensayo clínico *Cananikumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study* (CANTOS) puso de manifiesto que la reducción en la incidencia de eventos cardiovasculares con cananikumab guardaba una estrecha relación con la magnitud de descenso de los niveles de IL-6. (96)

Al igual que en la cardiopatía isquémica, la inflamación juega un papel fundamental en el desarrollo de IC. En ratones, el bloqueo de IL-6 a través de mecanismos genéticos se asocia con una protección frente al desarrollo de hipertrofia y fibrosis cardíacas tras la estimulación con angiotensina II.

En humanos, niveles persistentemente elevados de IL-6 predicen tanto una mayor incidencia de primer episodio de IC, como un remodelado más adverso y un peor pronóstico de los pacientes ya diagnosticados de IC. La elevación de IL-6 se relaciona con un incremento en la hospitalización por IC, mortalidad cardiovascular y mortalidad total, y se correlaciona con elevaciones de otros BM de interés, tales como el péptido natriurético cerebral y la hepcidina.

El estudio CANTOS aporta la evidencia más fuerte hasta la fecha de que la inhibición de citocinas puede mejorar el pronóstico de la IC. La aleatorización a cananikumab redujo modesta pero significativamente la incidencia de primera hospitalización por IC de manera dosis dependiente. El mayor beneficio se produjo en aquellos pacientes que presentaron mayores reducciones en los niveles de inflamación con el tratamiento. (97)

A pesar de que el ensayo CANTOS no disponía de ecocardiografías basales para diferenciar entre IC con FEVI preservada o reducida, estudios observacionales previos indican una relación similar entre los niveles de IL-6 y el desarrollo de IC en ambas entidades.

5.3. SERCA.

La familia de la enzima calcio ATPasa del retículo sarcoplásmico (SERCA) presenta numerosos subtipos. Los 2 principales son SERCA 1, expresada fundamentalmente en el músculo esquelético tipo II, y SERCA 2, localizada principalmente en los cardiomiocitos y el músculo esquelético tipo I. (98)

El calcio es un ión que juega un papel fundamental en la contracción y relajación de los cardiomiocitos durante el ciclo cardiaco. SERCA es responsable de la recaptación de calcio procedente del citoplasma hacia el retículo sarcoplásmico en la diástole.

Diversos estudios animales y humanos han demostrado que la actividad de SERCA se encuentra reducida en la IC. Inicialmente, la disminución de SERCA supone una alteración en la función diastólica cardiaca. No obstante, no sólo se afecta la diástole, ya que la amplitud de la corriente sistólica del calcio durante el potencial de acción también se encuentra reducida, lo que provoca asimismo un deterioro en la función sistólica cardiaca. (99)

La actividad de SERCA se encuentra regulada por un complejo mecanismo a diferentes niveles, en el que intervienen diferentes proteínas tales como fosfolambán y la proteína fosfatasa 1. Además, los niveles de SERCA pueden verse influidos por modificaciones postraduccionales, como por ejemplo la acetilación.

Dado su potencial atractivo como diana terapéutica, numerosos estudios de laboratorio han intentado modificar la actividad de SERCA por medio de diferentes mecanismos. Sin embargo, un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico, observó un resultado neutro en el objetivo primario de descompensación de IC con la aplicación de la terapia génica en SERCA por medio de un vector de adenovirus en pacientes con IC crónica con FEVI reducida < 35% y NYHA II-IV. (100)

Diversos estudios han puesto de manifiesto el valor de los niveles de SERCA como potencial predictor de eventos adversos post-TC. Por una parte, se observaron niveles reducidos de SERCA en aquellos pacientes que desarrollaron RAI al compararlos con controles normales. La disminución de SERCA fue mayor en aquellos pacientes con grados más severos de rechazo, de tal forma se objetivó un área bajo la curva de 0,922 en el grado 3R de RAI. (101)

Por otra parte, los valores de SERCA se encontraban reducidos aproximadamente un 50% en aquellos pacientes que desarrollaron FPI en comparación con los pacientes sin dicha complicación (0,430 pg/ml versus 0,830 pg/ml; $p = 0,001$). La capacidad de discriminación de SERCA fue sin embargo relativamente modesta (área bajo la curva 0,682). (102)

Además, niveles bajos de SERCA se han asociado a la necesidad de implante de DAV como puente a TCU en ICA. Aquellos pacientes que fueron remitidos a TCE presentaron cifras de SERCA más elevadas en comparación a los TCU asistidos por DAV (media de 1,123 pg/ml versus 0,501 pg/ml, $p = 0,01$). Un punto de corte de 0,84 pg/ml ofreció una sensibilidad del 92% y una especificidad del 62% para el requerimiento de DAV. (103)

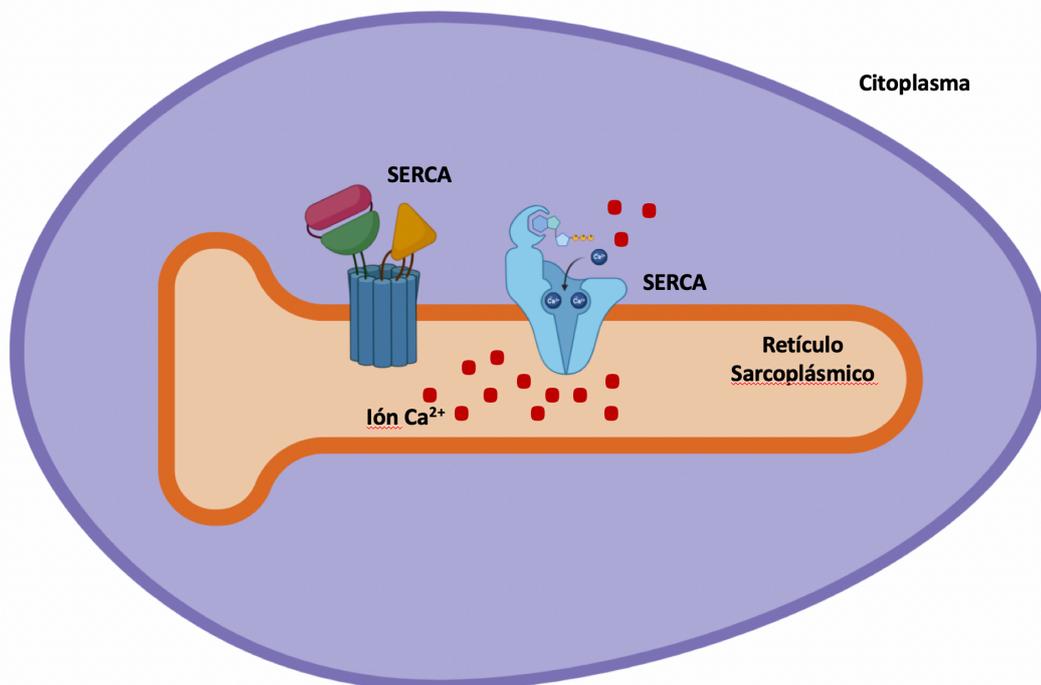


Figura 9. Mecanismo de Acción de SERCA.
Imagen construida con <https://biorender.com>

5.4. TNF- α y TNF-R1.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es un mediador proinflamatorio que ejerce su acción a través de la unión a dos receptores: el receptor del factor de necrosis tumoral alfa I (TNF-R1) y el II (TNF-R2), que inician las respuestas biológicas a través de la interacción con diversas proteínas señalizadoras. (104)

Ante cualquier agresión externa o situación de estrés a nivel cardiaco, el cuerpo humano reacciona a través de la activación del sistema inmune y la liberación de diferentes citoquinas proinflamatorias, entre las que se encuentra el TNF- α . En condiciones normales, tras la resolución y reparación de la situación desencadenante, tiene lugar una respuesta antiinflamatoria y se retorna a la situación de equilibrio. No obstante, en muchas ocasiones el estímulo estresante persiste, o se produce un daño de músculo liso a nivel local asociado a la extravasación de leucocitos, que prolonga el ciclo proinflamatorio.

Dicha respuesta inflamatoria, que inicialmente es beneficiosa, puede tornarse con el tiempo perjudicial. En concreto, la elevación persistente del TNF- α da lugar a una activación del sistema nervioso simpático, efectos inótrupos negativos y un remodelado cardiaco adverso. Clásicamente, se ha postulado que los efectos a nivel celular mediados a través de la unión de TNF- α al TNF-RI son perjudiciales, mientras que la unión del TNF- α al TNF-RII produce efectos beneficiosos, y que es la ratio de expresión entre ambos receptores lo que conduce a un fenotipo determinado. (105)

Los niveles elevados de TNF- α se han asociado de forma consistente y proporcional con incrementos en la mortalidad total, tanto en FEVI preservada como reducida. Por otra parte, ratones deficientes en TNF- α mostraron una mejoría en las vías de señalización deletéreas acontecidas tras un infarto agudo de miocardio. Sin embargo, ensayos clínicos destinados a reducir los niveles de TNF- α circulante mediante la utilización de etanercept (receptor de TNF- α genéticamente modificado) e infliximab (anticuerpo monoclonal que se une y neutraliza el TNF- α) fueron negativos e incluso perjudiciales en los grupos de tratamiento activo. (106,107)

Por último, se han identificado niveles elevados de TNF- α en pacientes con TC y RAI. Algunos estudios incluso han observado una correlación entre la expresión de TNF- α y el grado de RAI. Sin embargo, no se sabe con exactitud si los valores de TNF- α se incrementan en el contexto de la respuesta inflamatoria, o si el TNF- α juega un papel activo en la aparición y desarrollo de RAI. (108)

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS.

La utilización de ECMO en el shock cardiogénico como puente a trasplante cardiaco en código urgente produce una respuesta inflamatoria sistémica diferenciada, que conlleva un peor pronóstico y una mayor aparición de complicaciones a corto plazo.

2. OBJETIVOS.

2.1. Objetivo Principal.

Comparar la incidencia a los 50 días tras el trasplante cardiaco del criterio de valoración compuesto fallo primario del injerto, rechazo agudo del injerto e infección que motiva ingreso hospitalario, entre las cohortes de trasplante cardiaco urgente asistido con ECMO, trasplante cardiaco urgente sin asistencia y trasplante cardiaco electivo.

2.2. Objetivos Secundarios.

Comparar la incidencia de cada uno de los componentes individuales del criterio de valoración compuesto (fallo primario del injerto, rechazo agudo del injerto e infección) a los 50 días del trasplante cardiaco entre las 3 cohortes (trasplante cardiaco urgente asistido con ECMO, trasplante cardiaco urgente sin asistencia y trasplante cardiaco electivo).

Determinar si existe un exceso de mortalidad asociado a la utilización de asistencia circulatoria tipo ECMO como puente al TCU.

Valorar la aparición de complicaciones (rechazo agudo del injerto, infección, enfermedad vascular del injerto, disfunción orgánica) durante el primer año post-trasplante cardiaco. Evaluar si se aprecia una evolución diferencial entre las 3 cohortes.

Analizar los niveles de diferentes biomarcadores de inflamación y estrés oxidativo en muestras de suero extraídas en las horas previas al TC. Correlacionar los valores de dichos biomarcadores con la aparición de complicaciones a los 50 días post-TC.

Identificar variables capaces de predecir la aparición del objetivo de valoración compuesto fallo primario del injerto, rechazo agudo del injerto e infección a los 50 días del trasplante cardiaco mediante un modelo multiparamétrico.

METODOLOGÍA

1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.

Se plantea un estudio analítico observacional de cohortes, unicéntrico, ambispectivo y longitudinal.

El proyecto es unicéntrico ya que se realiza en el único centro que efectúa trasplante cardiaco en la Comunidad Valenciana, al que son remitidos todos los pacientes con ICA susceptibles de terapias avanzadas de dicha comunidad autónoma.

Es analítico y observacional porque el implante de la asistencia circulatoria tipo ECMO y la inclusión en lista de espera para TC se indican siguiendo los protocolos establecidos y teniendo en cuenta la práctica clínica habitual y la situación concreta de cada caso. Los investigadores no asignan ni aleatorizan a los pacientes a uno u otro tratamiento.

Se distinguen 3 cohortes:

1. **Trasplante cardiaco urgente asistido con ECMO:** integrada por aquellos pacientes que presentan shock cardiogénico refractario a las medidas iniciales que precisa implante de asistencia circulatoria tipo ECMO. Tras objetivar mejoría de la disfunción orgánica, pero ausencia de recuperación de la patología cardiológica, se procede a la realización directa de TCU manteniendo el ECMO hasta el mismo.
2. **Trasplante cardiaco urgente:** constituida por aquellos pacientes en que se realiza TCU por la situación de shock cardiogénico persistente, pero sin necesidad de asistencia circulatoria previa al mismo. Sí que contempla el empleo de inótrupos y vasopresores antes del TC.
3. **Trasplante cardiaco electivo:** comprende el grupo de pacientes con ICA a pesar de tratamiento médico óptimo, en que se efectúa el TC con el receptor en régimen ambulatorio.

El estudio es ambispectivo: retrospectivo en la fecha de realización, ya que en el momento de llevarlo a cabo los eventos ya han sucedido, y prospectivo y longitudinal en la forma de recogida de datos, puesto que la información se obtiene de forma reglada a lo largo del primer año post-TC mediante un formulario específicamente diseñado para ello. Los pacientes ingresan de forma programada y periódica durante el año inicial tras el TC y son sometidos a diferentes pruebas con el fin de detectar precozmente posibles complicaciones.

2. SUJETOS DE ESTUDIO.

Se trata de un estudio pragmático que pretende poder generalizarse a todos los pacientes con ICA en España que precisen de TC. Los pacientes son remitidos desde los diferentes hospitales de la Comunidad Valenciana cuando se consideran susceptibles de terapias avanzadas según criterios clínicos establecidos en la práctica diaria. La decisión de implante de ECMO se lleva a cabo en aquellos pacientes jóvenes sin comorbilidad significativa que presentan shock cardiogénico refractario a las medidas terapéuticas habituales.

2.1. Criterios de Inclusión.

1. Pacientes con ICA sometidos a TC en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia a partir del 1 de enero de 2007.
2. Edad > 18 años.
3. Seguimiento en la Comunidad Valenciana durante el primer año post-TC.

2.2. Criterios de Exclusión.

1. Pacientes pediátricos.
2. Pérdida de seguimiento en el primer año post-TC. Control post-trasplante en otro centro.
3. Retrasplante cardiaco.
4. Trasplante combinado cardiaco y pulmonar.
5. Negativa a firmar el consentimiento informado.

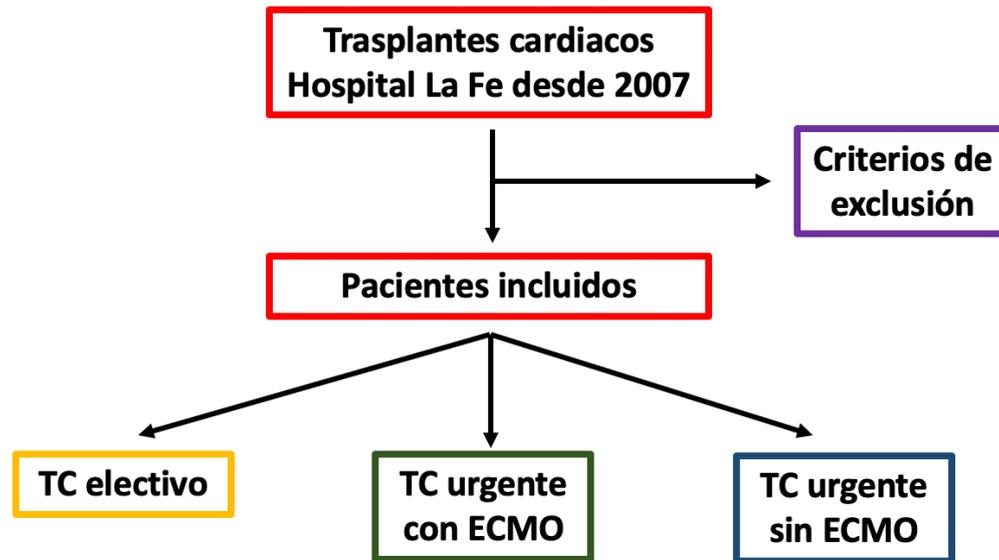


Figura 10. Diseño del Estudio y Selección de Pacientes.

2.3. Tamaño Muestral.

Los estudios de complicaciones post-TC difieren en la incidencia de complicaciones precoces. Ello puede ser debido a las diferentes definiciones y grados de gravedad escogidos, así como a variaciones en los protocolos de seguimiento y realización de pruebas invasivas.

Teniendo en cuenta los datos de diferentes trabajos previos, estimamos que la incidencia a los 50 días tras el TCE del criterio de valoración compuesto fallo primario del injerto, rechazo agudo del injerto e infección oscilará en torno al 50%. La utilización de ECMO como puente a TCU aumentará la aparición de dicho evento combinado en un 20%.

En el estudio se han reclutado todos los pacientes que cumplen los criterios de inclusión desde que comenzó a emplearse el ECMO como terapia de rescate en el shock cardiogénico en 2007, hasta abril de 2014. Se dispone de 130 pacientes en el grupo de TCE, 47 pacientes en la cohorte de TCU asistido con ECMO y 30 pacientes en el grupo de TCU sin asistencia circulatoria. Para un nivel de confianza del 95%, se estima que el estudio tendrá una potencia del 69% para detectar diferencias significativas en el objetivo primario.

3. PROCEDIMIENTOS Y RECOGIDA DE INFORMACIÓN.

En el momento del TC, numerosos datos son recogidos de forma rutinaria referentes tanto al receptor como al donante y al procedimiento quirúrgico. Una vez el paciente es dado de alta del ingreso índice en el que se realiza el TC, existe un protocolo de ingresos programados a lo largo del primer año post-TC, durante los cuales se llevan a cabo diferentes pruebas diagnósticas con el fin de detectar de forma precoz la aparición de complicaciones.

3.1. Recogida de Información Previa.

Cuando se realiza el procedimiento del TC, se recaba la información disponible en la historia clínica electrónica para la recopilación de numerosos datos de interés acerca del receptor, del donante y del procedimiento quirúrgico. Se utiliza un formulario de Excel específicamente diseñado para tal fin.

3.1.1. Variables del receptor.

Variables demográficas: fecha de nacimiento, sexo, grupo sanguíneo, Rh, peso (kilogramos), talla (centímetros), índice de masa corporal (kg/m^2).

Situación clínica: miocardiopatía de base, clase funcional de la NYHA, FEVI, grado de urgencia, necesidad de tratamiento inotrópico, ventilación mecánica invasiva, días de estancia en cuidados intensivos.

Parámetros hemodinámicos: sólo valorados en aquellos pacientes en los que se consideraba clínicamente indicado. Incluyen presiones en la arteria pulmonar (sistólica, diastólica y media), presión capilar pulmonar, gasto cardiaco, resistencias vasculares pulmonares.

Comorbilidad:

- Factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia. Se definieron de forma práctica como aquellos casos que necesitaban tratamiento farmacológico para su control.

- Disfunción renal y hepática: valores de creatinina, bilirrubina, alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, gamma glutamil transpeptidasa. Se consideró disfunción renal cuando el filtrado glomerular fue inferior a 60 ml/min/m² calculado por la fórmula de CKD-EPI. Se estableció la existencia de disfunción hepática si la bilirrubina era superior a 2 mg/dl o alguna de las transaminasas > 40 UI/l.
- Afectación orgánica: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, si el paciente tomaba tratamiento broncodilatador o se había realizado una espirometría con un índice de Tiffeneau < 80%; hiperuricemia, si los niveles de ácido úrico eran superiores a 6 mg/dl o el paciente tomaba alopurinol; enfermedad vascular periférica, si existía clínica de claudicación intermitente o datos objetivados en pruebas de imagen.

Patrón inmunitario:

- Infección: existencia de infección activa o reciente en el momento del TC.
- Patrón serológico: serologías de Epstein-Barr, citomegalovirus, toxoplasma, Mantoux. Antígenos y anticuerpos frente a la hepatitis B.

Tratamiento cardiológico: antecedente de esternotomía previa, portador de desfibrilador o resincronizador, tratamiento con amiodarona.

3.1.2. Variables del donante.

Datos demográficos: edad, sexo, grupo sanguíneo, Rh, peso, talla, índice de masa corporal.

Información de interés relativa a la donación: causa de muerte, FEVI, tiempo de estancia en UCI, parada cardiorrespiratoria, shock cardiogénico, necesidad de dopamina, dobutamina o noradrenalina. Procedencia del órgano, distinguiendo entre el propio hospital, la Comunidad Valenciana u otras zonas de España.

Patrón inmunitario: serologías de Epstein-Barr, citomegalovirus, toxoplasma, hepatitis C. Antígenos y anticuerpos frente a la hepatitis B.

3.1.3. Variables del procedimiento quirúrgico.

Se recabó información acerca del tipo de trasplante, la técnica quirúrgica, la realización de otros trasplantes durante el mismo acto, grado de urgencia, tiempo de circulación extracorpórea, tiempo de isquemia.

RECEPTOR	DONANTE	PROCEDIMIENTO
<ul style="list-style-type: none"> - Demográficas. - Situación clínica. - Hemodinámica. - Patrón inmunitario. - Comorbilidad. - Tratamiento cardiológico. 	<ul style="list-style-type: none"> - Demográficas. - Causa de muerte. - Shock cardiogénico. - Procedencia órgano. - Patrón inmunitario. 	<ul style="list-style-type: none"> - Tipo de trasplante. - Técnica quirúrgica. - Otros trasplantes. - Grado de urgencia. - Tiempo de isquemia.

Tabla 4. Variables Recogidas en el Momento de Realización del Trasplante Cardíaco.

3.2. Procedimientos.

Desde junio de 2009, en las horas previas al TC se recogen muestras de sangre de cada paciente mediante venopunción periférica, utilizándose 3 tipos diferentes de tubos de extracción al vacío: tubo de cristal con adición de anticoagulante EDTA, tubo de cristal con adición de anticoagulante heparina y tubo de cristal con silicona unida en la pared interior para facilitar la retracción del coágulo. Dichas muestras se procesan, se congelan a una temperatura de -80°C y se almacenan en el Biobanco.

Aproximadamente a las 2 semanas del TC, generalmente aún durante el ingreso, se realiza una biopsia endomiocárdica para valorar si existe RAI.

Por otra parte, tras el alta hospitalaria, todos los pacientes ingresan de forma programada en 7 ocasiones a lo largo del primer año de evolución, a los 1, 2, 3, 4, 6, 9 y 12 meses post-TC. Durante cada ingreso se lleva a cabo una evaluación clínica detallada, y se realizan una analítica completa, electrocardiograma, ecocardiografía reglada y biopsia endomiocárdica. Además, al mes y al año post-TC se efectúa una coronariografía con empleo de IVUS para valorar la presencia de EVI.

En caso de que el paciente precise un ingreso urgente, se realizan pruebas diagnósticas adicionales en función del proceso individual y la sospecha clínica.

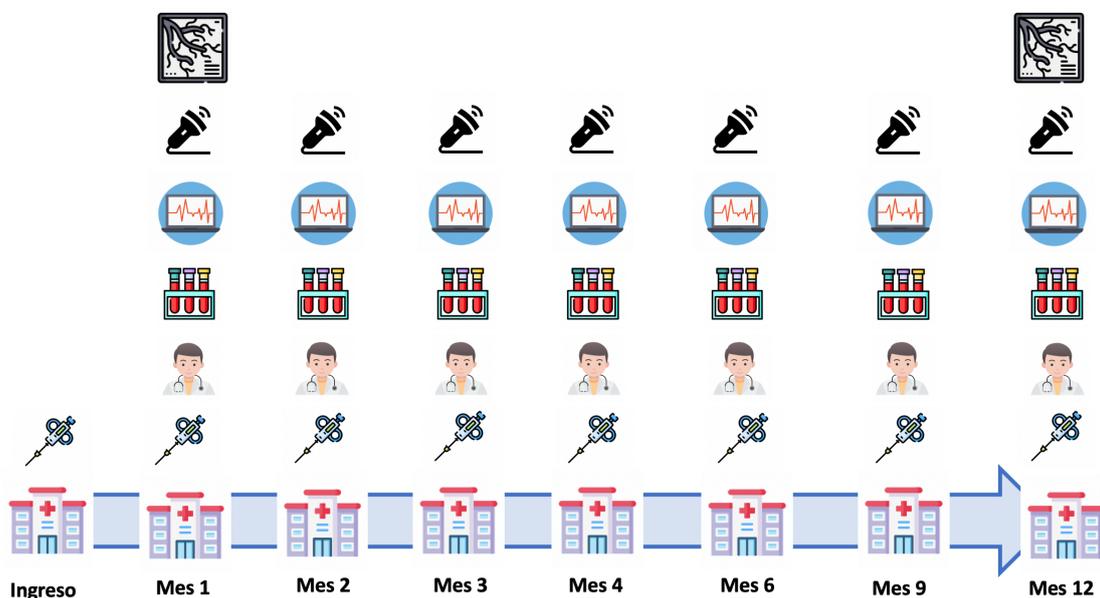


Figura 11. Procedimientos realizados en el Primer Año Post-Trasplante Cardíaco.

3.2.1. Procesamiento de muestras extraídas pre-trasplante cardíaco.

Para realizar los análisis de BM se utilizaron las muestras extraídas previas a la realización del TC. Desde junio de 2009, entre 2 y 6 horas previas a cada TC se realiza una extracción sanguínea por venopunción periférica, a través de la cual se rellenan 3 tubos de cristal de 3 ml cada uno (con adición de anticoagulante EDTA, anticoagulante heparina y silicona unida en la pared interior, respectivamente).

Dichas muestras se centrifugan a 1300 revoluciones por minuto y una temperatura de 4°C durante 10 minutos. Posteriormente se procede a la extracción de 3 alícuotas de 1 ml en criotubos de plástico rotulados, que se almacenan en el Biobanco del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe a -80°C hasta su posterior análisis.

Se procedió a la descongelación de las muestras correspondientes de todos los pacientes incluidos en el estudio de forma simultánea. Se analizaron los valores de 6 BM: COL14A1, COL16A1, IL-6, SERCA, TNF- α y TNF-RI. Los niveles de las diferentes moléculas se determinaron mediante un inmunoensayo enzimático (ELISA) basado en la

técnica de "sandwich" o de doble anticuerpo, específico para cada BM. Los coeficientes de variación intraensayo e interensayo fueron inferiores al 20% en todos los casos. No se detectaron casos de reactividad cruzada o interferencia significativos. Las pruebas se cuantificaron a 450 nanómetros utilizando un lector de microplacas de doble longitud de onda (*Sunrise, TECAN, Port Melbourne, Australia*) y el software *Magellan versión 2.5* (*TECAN, Grödig, Austria*).

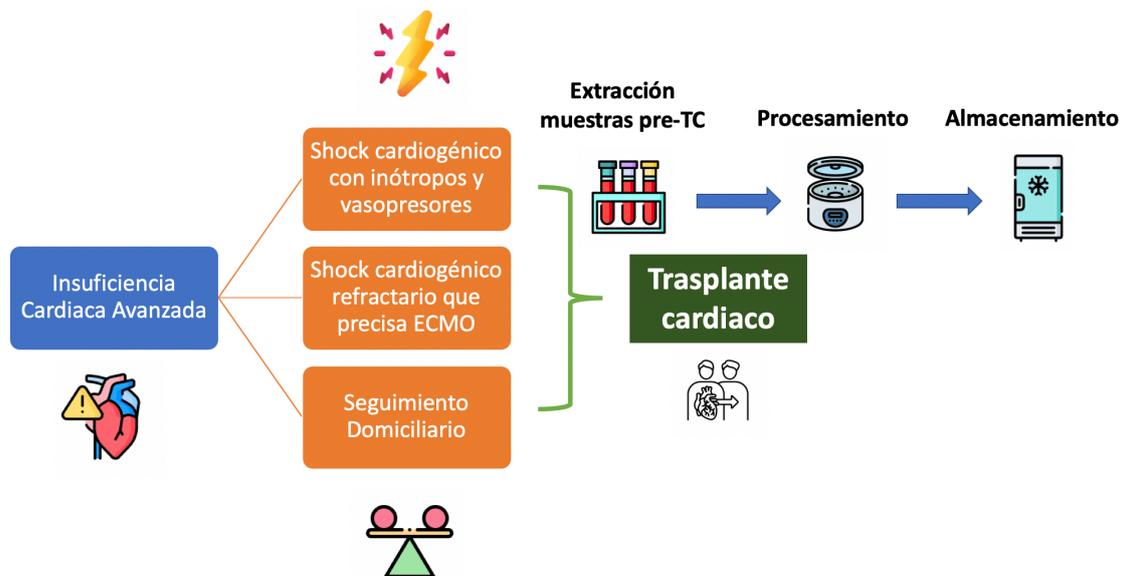


Figura 12. Proceso de Extracción de Muestras Sanguíneas Pre-Trasplante Cardíaco.

3.2.2. Anamnesis y exploración física.

En cada visita programada al hospital, se realizó una anamnesis dirigida en la que se preguntó por sintomatología cardiológica, y específicamente por disnea, dolor torácico, mareo, palpitaciones o síncope. Se interrogó a los pacientes asimismo acerca de cualquier incidencia acontecida desde el último contacto médico.

Se llevó a cabo una exploración física detallada con el fin de identificar signos de IC y congestión. El examen físico constó de valoración del estado general, auscultación cardíaca y pulmonar, y valoración de ascitis y edematización de miembros inferiores.

3.2.3. Analítica.

Durante cada ingreso planificado se extraía una analítica completa mediante venopunción periférica, en la que se valoraban:

- **Función hepática y renal:** creatinina, sodio, potasio, bilirrubina, aspartato aminotransferasa, alanino aminotransferasa, gamma glutamil transpeptidasa.
- **Factores de riesgo cardiovascular:** colesterol LDL, colesterol total, colesterol de alta densidad (HDL), hemoglobina glicosilada. Se registraba asimismo la tensión arterial mediante toma con medidor automático.
- **Hemograma:** glóbulos rojos, leucocitos y plaquetas.
- **Estudio hormonal:** función tiroidea, metabolismo del hierro.
- **Estudio de citomegalovirus:** serología, carga viral.
- **Hemostasia:** coagulación.

3.2.4. Electrocardiograma.

Se realizó en cada uno de los controles programados un electrocardiograma de superficie de 12 derivaciones. Para ello se empleó un electrocardiógrafo *PageWriter TC70 Cardiograph® Phillips®*. Se valoró el tipo de ritmo cardiaco (ritmo sinusal, fibrilación auricular, flúter auricular), la existencia de alteraciones de la conducción intraventricular (bloqueo completo de rama derecha o izquierda), la anchura del intervalo QRS y la longitud del intervalo QT.

3.2.5. Ecocardiografía.

En cada ingreso planeado se efectuó un estudio ecocardiográfico completo estandarizado, utilizando los diferentes planos paraesternal, apical, subxifoideo y supraesternal. Se analizaron los diámetros ventriculares tanto telediastólico como telesistólico del ventrículo izquierdo, la FEVI y la función ventricular derecha estimada por el método de TAPSE. Se valoró la función diastólica mediante la integración de diversos parámetros y el tamaño auricular. Se registraron la existencia de valvulopatías y la presencia de derrame pericárdico.

En caso de encontrar indicios sugestivos de RAI, se comunicaron los hallazgos al equipo responsable del cuidado del paciente. Los estudios se efectuaron con un ecocardiógrafo *iE33 xMATRIX® Phillips®*.

3.2.6. Estudio hemodinámico invasivo.

Durante cada hospitalización programada para estudio, se llevó a cabo un cateterismo derecho con biopsia endomiocárdica (BEM). Tras puncionar la vena femoral derecha mediante la técnica de Seldinger, se avanzó un biotomo flexible hasta alcanzar el endocardio ventricular derecho. Se tomaron al menos 5 muestras a nivel del septo interventricular, asistidas por fluoroscopia, comprobando la correcta calidad de las mismas in vivo de forma macroscópica. Los fragmentos de tejido se fijaron en bloque único, y fueron trasladados al servicio de Anatomía Patológica, donde se realizó un análisis histológico precoz por parte de una facultativa experta.

Tras la BEM, el paciente permaneció en reposo durante 24 horas con un vendaje compresivo en la zona de punción, y se efectuó una vigilancia activa de la aparición de posibles complicaciones.

Al mes y a los 12 meses del TC, se realizó de forma adicional una coronariografía izquierda y un IVUS para la detección de EVI. En primer lugar, se procedió a una coronariografía izquierda con catéteres JL y JR, obteniéndose las proyecciones estándar para visualizar correctamente las 3 arterias coronarias. A continuación, se efectuó el estudio con IVUS, para lo cual se posicionó un catéter guía en el ostium del tronco coronario izquierdo, a través del que se insertó una guía de angioplastia hasta el segmento distal de la arteria descendente anterior. La grabación de imágenes con IVUS se inició a dicho nivel, con una retirada automática hasta llegar a la región proximal del tronco coronario izquierdo. Las imágenes fueron analizadas a posteriori por un cardiólogo experto en la valoración de EVI.

4. EVENTOS.

Se definieron los siguientes eventos de interés:

Éxito: muerte por cualquier causa durante el primer año post-TC. Se registró la causa de la muerte.

Rechazo agudo del injerto: siguiendo los criterios de la Sociedad Internacional para el Trasplante Cardíaco y Pulmonar de 2004, se consideró RAI todo episodio que requiriera un incremento significativo del régimen inmunosupresor. (66)

Dicha consideración abarca los episodios de RAI de grado \geq moderado 2R, con 2 o más focos de infiltrados linfocitarios con daño miocárdico asociado, y aquellos casos en que se detecte un deterioro agudo no preexistente de la función ventricular del injerto, tras descartar cualquier otra causa de disfunción, independientemente del resultado de la BEM.

Se documentaron el número de episodios de RAI durante el primer año post-TC y la fecha de los mismos, así como el número de RAI corticorresistentes y que produjeron compromiso hemodinámico.

Infección: enfermedad causada por la acción de un agente infeccioso que curse con la suficiente severidad para motivar un ingreso hospitalario o prolongar la duración de un ingreso ya existente. Debe existir un cuadro clínico, analítico y/o de imagen compatible, con una búsqueda activa de un microorganismo patógeno causal.

Se documentó el tipo de germen responsable, la localización de la infección y el número de infecciones totales durante el primer año. Se registraron de forma particular datos relacionados con las infecciones por citomegalovirus.

Fallo primario del injerto: disfunción sistólica severa del injerto evaluada por ecocardiografía (FEVI $<$ 40%, depresión severa de la función del ventrículo derecho) o por parámetros hemodinámicos (presión en aurícula derecha $>$ 15 mmHg e índice cardíaco $<$ 2 l/min/m²), que asocia una tensión arterial sistólica $<$ 90 mmHg a pesar de una precarga adecuada, requiere de la utilización de inótrópos y/o DAV para su tratamiento, y aparece durante las primeras 24 horas post-TC en ausencia de una causa secundaria. (48)

Enfermedad vascular del injerto: engrosamiento intimal coronario $\geq 0,5$ mm en el IVUS a los 12 meses en comparación con el IVUS al mes post-TC, en cualquier área de la luz coronaria. Dicha definición corresponde a la vasculopatía rápidamente progresiva, que se trata de un marcador subrogado y validado de enfermedad vascular del injerto con demostrada repercusión pronóstica a largo plazo. (109,110)

Complicaciones orgánicas: aparición de problemas a nivel digestivo, óseo, neurológico o renal, o nueva aparición o agravamiento de diversos factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, hiperuricemia).

La figura 10 muestra un esquema resumido del protocolo básico del estudio con los criterios básicos de inclusión, la separación de los pacientes en 3 cohortes y la valoración del objetivo primario a los 50 días del TC.

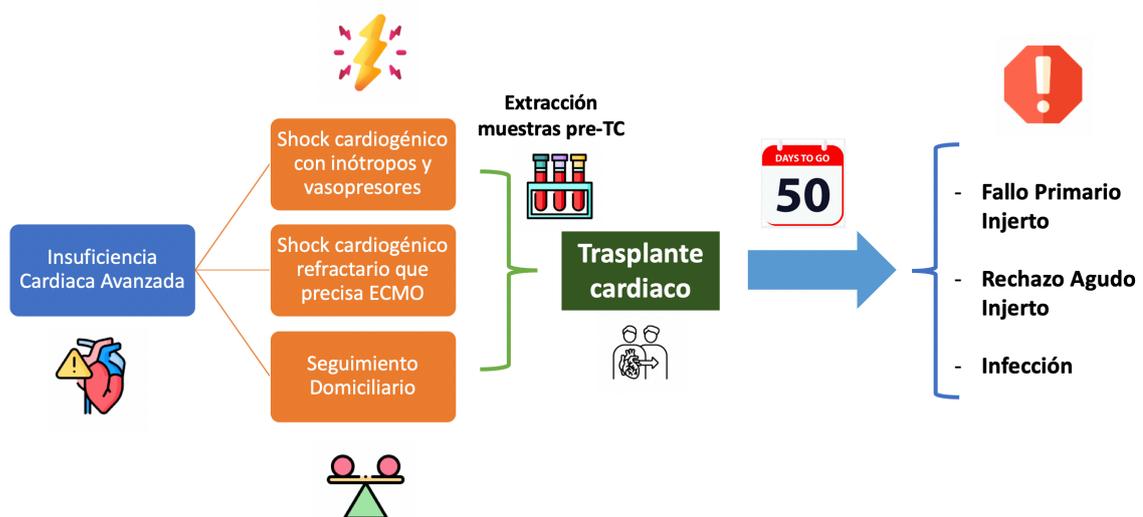


Figura 13. Protocolo Esquemático del Estudio.

5. ASPECTOS ÉTICOS, CONSENTIMIENTO INFORMADO, GESTIÓN DE DATOS Y FINANCIACIÓN.

5.1. Aspectos Éticos.

El estudio se desarrolló en un marco de respeto a los derechos del paciente. El protocolo incluía la extracción y manipulación de muestras sanguíneas, por lo que dichos procedimientos se realizaron conforme a las directivas de buena práctica clínica y normas éticas de experimentación humana establecidas por la Declaración de Helsinki. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (ver anexo 1).

El estudio no supuso en ningún caso cambios en el tratamiento ni en las recomendaciones generales ofrecidas habitualmente a los pacientes trasplantados cardiacos. Tampoco implicó ninguna ventaja o inconveniente para los pacientes participantes en relación con los no incluidos.

Como parte de los protocolos de práctica clínica habitual, previo a la realización de cada TC se solicita a cada paciente su consentimiento informado por escrito tanto para la realización del trasplante como para la extracción de una analítica sanguínea con fines de investigación, siguiendo las normas de la Ley de Investigación Biomédica 14/2007. En el caso de TCU en pacientes intubados, el familiar más cercano actúa como representante del paciente.

Además, en el momento de la inclusión en el estudio, los pacientes fueron informados verbalmente de los detalles y características del mismo. Se diseñó un consentimiento informado específico para su participación en el estudio (ver anexo 2).

Los pacientes se identificaron por número de historia clínica e iniciales del nombre y los 2 apellidos. Se garantizó en todo momento la confidencialidad de la información obtenida, tanto en su almacenamiento como en su difusión.

5.2. Gestión de Datos.

La información se recopiló de forma prospectiva en cada ingreso programado del paciente. Los datos se introdujeron de forma manual en un formulario Excel diseñado para recoger información basal del donante, receptor y procedimiento quirúrgico en el momento del TC, e información relacionada con la aparición de complicaciones durante el primer año post-TC.

Posteriormente, los datos se exportaron al sistema de análisis estadístico STATA. Se realizaron pruebas lógicas, de rango y comprobación de distribuciones conjuntas de valores para identificar los valores perdidos y/o anómalos. Cuando se detectó un valor perdido o anormal en alguna variable, se revisó la historia clínica del paciente. Si existía un valor registrado válido, se actualizó el valor de la variable en el paciente concreto. Si no existía ningún valor registrado o dicho valor no era congruente con el parámetro analizado, se clasificó el valor como perdido.

5.3. Financiación.

Se disponía de los siguientes medios para la realización del proyecto:

1. **Bienes inventariables disponibles** (Unidad de Disfunción Miocárdica y Trasplante Cardíaco):
 - a. Centrífuga Eppendorf 5430 con rotor F-35-6-30.
 - b. Equipos para electroforesis e inmunoblot (*Novex, Xcell SureLock, iBlot*).
 - c. Campana de extracción gases, lámparas ultravioleta, estufas, neveras, congeladores, medidores de pH, agitadores orbitales, balanzas y demás material de laboratorio.
2. **Servicios científico-tecnológicos** (Instituto de Investigación La Fe, IIS La Fe): el IIS La Fe cuenta con diferentes servicios científico-tecnológicos de apoyo a la investigación, entre los que se incluye una Unidad Analítica, un Área de Investigación Clínica, una Unidad de Bioestadística y un Biobanco.
3. **Estudio de pacientes con insuficiencia cardíaca** (Servicio de Cardiología): el servicio de Cardiología dispone de:

- a. Catéteres para la realización de los cateterismos cardiacos derechos (*CCOmba 774HF75, Edwards Lifesciences®*), coronariografías, IVUS, biotomos para las biopsias endomiocárdicas.
- b. Monitores y polígrafos para la determinación de las presiones pulmonares y cálculo de resistencias pulmonares y gasto cardiaco (*Vigilance II, Edwards Lifesciences®*).
- c. Material necesario para la extracción sanguínea (agujas, jeringas, tubos).
- d. Material necesario para el procesamiento inicial de las muestras (pipetas, criotubos, centrífugas).
- e. Ecocardiógrafo de última generación *iE33 xMATRIX® Phillips®*.
- f. Máquina de electrocardiografía (*PageWriter TC70 Cardiograph® Phillips®*) con paquete de análisis informático.
- g. Congelador de -80°C (*U410 Premium, New Brunswick Scientific®*) para la conservación de las muestras.
- h. Paquete informático Microsoft Office Profesional Edition (*Microsoft Corporation®*).

Tanto el implante de ECMO como la realización del TC y el seguimiento protocolizado durante el primer año post-TC forman parte de la práctica clínica habitual del hospital, por lo que no suponen un coste adicional para el proyecto. Todos los ingresos programados y exploraciones complementarias post-TC descritas se realizan en base a documentos de consenso sobre el manejo de pacientes trasplantados. En este apartado se incluyen los procedimientos analíticos, estudios microbiológicos, electrocardiogramas, ecocardiografías, coronariografías y toma de biopsias, así como el seguimiento clínico periódico.

Además, el equipo investigador dispone de la tecnología e infraestructuras necesarias para llevar a cabo el análisis de las muestras extraídas pre-TC. Así pues, la partida fundamental de la memoria económica del proyecto se destinó al análisis cuantitativo de los 6 biomarcadores propuestos, que fue realizado por componentes del equipo investigador, optimizando la relación coste-utilidad.

El presente trabajo fue en gran parte financiado mediante la consecución de una beca de la sección de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología al "Proyecto de Investigación de la Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante 2014", con una cuantía de 10.000 euros (ver anexo 3).

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

En primer lugar, se describieron las características basales de la muestra en su conjunto. Las variables continuas se expresaron como media y desviación estándar. En el caso de que presentaran una marcada distribución asimétrica (comprobada mediante el gráfico P-P normal, diagrama de cajas y test de Shapiro-Wilk), se describieron como mediana y percentiles 25 y 75. Las variables cualitativas se representaron como frecuencias y porcentajes.

A continuación, se realizó una comparación de las características basales entre las 3 cohortes: TCU, TCU asistido con ECMO y TCE.

La relación entre los grupos y las variables categóricas se valoró mediante el test de Ji Cuadrado. Previamente a la aplicación de la prueba, se comprobó que las frecuencias esperadas en todas las casillas fueran ≥ 5 . Cuando el test resultó estadísticamente significativo, se analizaron en diferentes subtablas las 3 cohortes en comparaciones de 2x2, con ajuste para comparaciones múltiples según el procedimiento de Holm. Si en alguna ocasión la frecuencia esperada en alguna casilla era < 5 , se empleó la prueba exacta de Fisher.

Se asumió la normalidad de las variables cuantitativas dado que cada uno de los 3 grupos estaba constituido por al menos 30 integrantes. Se comprobó el supuesto de homogeneidad de variancias mediante la prueba de Levene. Se utilizó el test de ANOVA para comparar la relación entre las 3 cohortes y las variables cuantitativas. Cuando el ANOVA resultó estadísticamente significativo, se realizaron contrastes a posteriori con la corrección de Tukey para comparaciones múltiples. Si no existía homogeneidad de varianzas, se empleó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis.

Para analizar la incidencia del criterio de valoración compuesto fallo primario del injerto, rechazo agudo del injerto e infección que motiva ingreso hospitalario, se creó la variable compuesta OBJ_PRIM, definiéndose como presente si el paciente había sufrido FPI, RAI o infección en los primeros 50 días post-TC, y como ausente si no había presentado ninguno de los 3 componentes individuales, siempre que todos los valores

no fueran perdidos. La relación entre los 3 grupos de TC y la variable OBJ_PRIM se valoró mediante el test de Ji Cuadrado.

Posteriormente se creó una nueva variable OBJ_PRIM_PT en la que se asignaba 1 punto a cada uno de los componentes individuales de OBJ_PRIM, con un rango posible de 0 a 3. Se excluyeron aquellos pacientes que tenían algún valor perdido en alguno de los componentes individuales. Se consideró una variable cuantitativa discreta, por lo que se empleó el test de ANOVA para comparar la relación entre las 3 cohortes.

La asociación entre los 3 grupos de trasplante cardiaco y los diferentes componentes individuales del objetivo primario compuesto se efectuó mediante el test de Ji cuadrado. Dicho test también se utilizó para evaluar la relación entre las diferentes cohortes de TC y la aparición de EVI y complicaciones a medio plazo.

La mortalidad precoz durante los primeros 50 días se evaluó mediante el método no paramétrico de Kaplan-Meier, y las diferencias entre las 3 cohortes de TC por medio del test de log-rank, previa comprobación de que el tamaño efectivo de la muestra en cada cohorte fuera > 10 . La razón de tasas entre los diferentes grupos de TC se calculó utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Antes de la aplicación de dicho modelo, se comprobaron los supuestos de proporcionalidad y relación log-lineal, y la ausencia de observaciones anómalas influyentes. Dichos procedimientos se aplicaron asimismo para valorar la aparición a medio plazo de infección, RAI y mortalidad.

Los niveles de biomarcadores presentaban asimetría, por lo que se describieron como mediana y percentiles 25 y 75. Dado que en este caso alguno de los grupos de TC estaba integrado por menos de 30 pacientes, se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis para comparar los valores entre las diferentes cohortes.

Para cada biomarcador, se evaluó la exactitud diagnóstica global en relación al desarrollo del objetivo primario compuesto mediante curvas ROC no paramétricas. El punto de corte óptimo se identificó como el punto de la curva más próximo al ángulo superior izquierdo, y también como el valor que maximizaba el porcentaje de clasificaciones correctas. Se compararon las curvas ROC entre sí con el fin de identificar la de mayor capacidad discriminativa.

El grado de asociación lineal entre los diferentes biomarcadores se evaluó mediante modelos de correlación. Dado que la distribución de los BM no seguía una ley normal,

se aplicó el coeficiente de correlación de Spearman en una matriz de correlaciones utilizando la corrección de Sidak.

Finalmente, se creó un modelo predictivo para la aparición del criterio de valoración compuesto fallo primario del injerto, rechazo agudo del injerto e infección que motiva ingreso hospitalario, mediante regresión logística. Se tuvieron en cuenta las características basales del receptor, las características basales del donante, información relacionada con el procedimiento quirúrgico, el tipo de inmunosupresión inicial y los diferentes biomarcadores analizados.

Se efectuaron regresiones logísticas univariantes y se excluyeron del modelo aquellas variables con $p \geq 0.20$. No se analizaron interacciones entre variables. A continuación, se realizó una selección de variables por pasos a través del método de exclusión secuencial complementado con la inclusión secuencial, con inclusión del predictor si $p < 0.05$ y exclusión del predictor si $p \geq 0.10$. Se excluyeron aquellas variables que se habían documentado en $< 80\%$ de los sujetos. Se estimó el poder predictivo del modelo mediante el área bajo la curva ROC.

El análisis se realizó con el programa estadístico STATA, versión IC 15.1 (*Stata Statistical Software, 2019, StataCorp LP, Estados Unidos*).

RESULTADOS

1. RECLUTAMIENTO.

El período de inclusión de pacientes en el estudio comenzó el 1 de enero de 2007 y finalizó el 30 de abril de 2014. Durante estos 88 meses se realizaron un total de 226 trasplantes cardiacos en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Se excluyeron 19 pacientes del estudio por los siguientes motivos:

- Edad < 18 años en el momento de realización del TC: 1 paciente.
- Trasplante combinado cardiaco y pulmonar: 11 pacientes.
- Trasplante combinado cardiaco y renal: 1 paciente.
- Retrasplante cardiaco: 6 pacientes.

Un total de 207 pacientes fueron incluidos en el estudio, lo que supone un porcentaje de inclusión del 91,5%. 30 pacientes fueron trasplantados de forma urgente sin necesidad de utilización de asistencias circulatorias, en 47 pacientes se realizó TCU asistido con ECMO, y 130 pacientes fueron subsidiarios de TCE. El protocolo se pudo llevar a cabo de forma completa en todos los pacientes, sin existir pérdidas en el seguimiento.

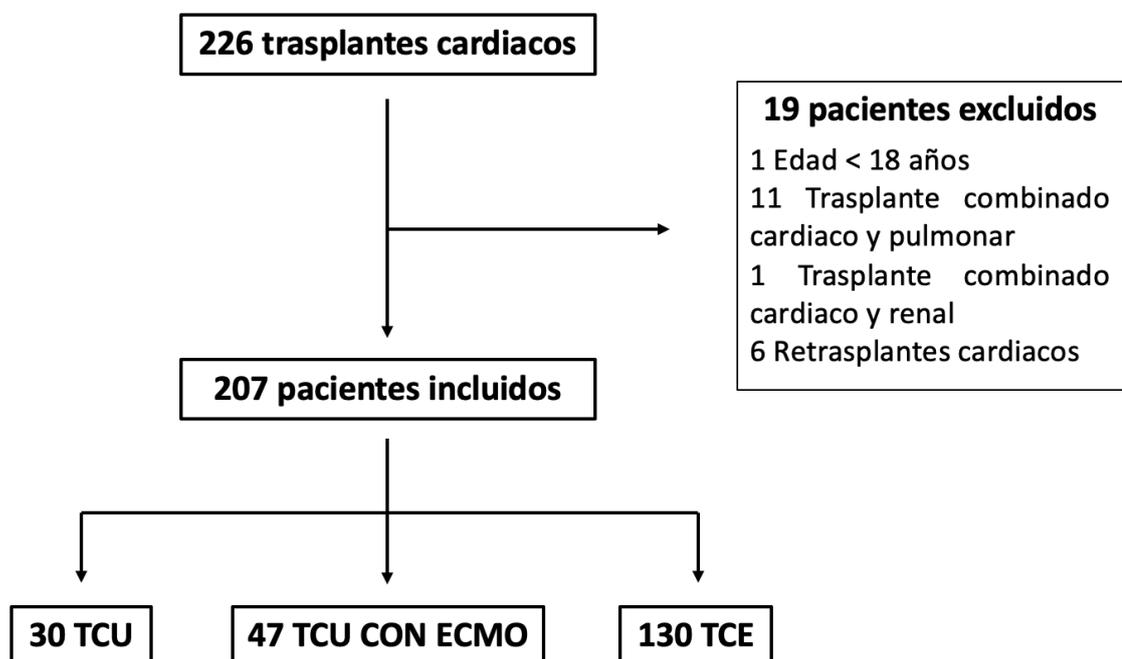


Figura 14. Diagrama de Flujo de Inclusión de Pacientes.

Abreviaturas: TCE, trasplante cardiaco electivo; TCU, trasplante cardiaco urgente; TCU ECMO, trasplante cardiaco urgente asistido con oxigenador de membrana extracorpórea.

En relación con el análisis de biomarcadores, la extracción sistemática de muestras sanguíneas previa a la realización de cada trasplante comenzó en junio de 2009. Se realizaron 129 TC desde ese momento hasta la fecha de finalización del estudio. 49 de estos pacientes se excluyeron del análisis por diferentes motivos:

- No realización de extracción sanguínea previa al TC: 15 pacientes.
- Mala calidad de la muestra disponible: 1 paciente.
- Trasplante combinado cardíaco y pulmonar: 7 pacientes.
- Trasplante combinado cardíaco y renal: 1 paciente.
- Retrasplante cardíaco: 1 paciente.
- Presupuesto disponible: 24 pacientes.

La determinación de BM se realizó finalmente en un total de 80 pacientes. 19 de estos pacientes habían recibido TCU, en 25 había sido necesario la utilización de ECMO como puente a TCU, y 36 se habían sometido a TCE.

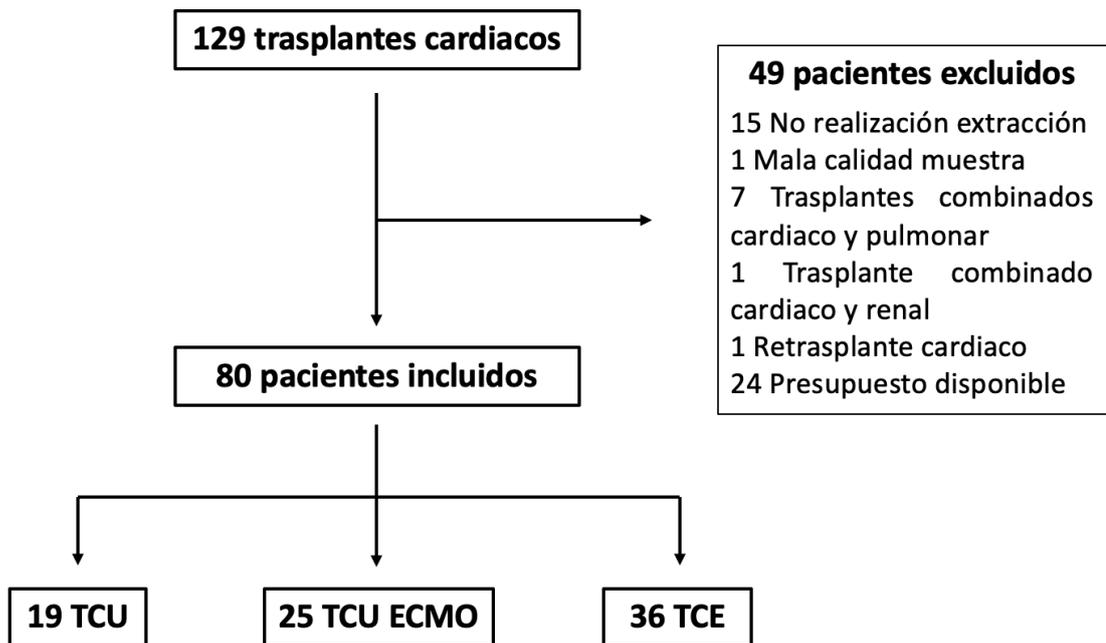


Figura 15. Diagrama de Flujo de Biomarcadores.

Abreviaturas: TCE, trasplante cardíaco electivo; TCU, trasplante cardíaco urgente; TCU ECMO, trasplante cardíaco urgente asistido con oxigenador de membrana extracorpórea.

2. CARACTERÍSTICAS BASALES.

2.1. Características del Receptor.

Los 207 pacientes incluidos en el estudio eran jóvenes, con una edad mediana de 56,5 años. Tres cuartas partes eran varones. Los grupos sanguíneos predominantes fueron A (47,8%) y O (37,7%), y en su inmensa mayoría eran Rh + (84,1%). Los pacientes presentaban una talla estándar (171 cm en hombres y 158 cm en mujeres) y en su mayoría normo o ligero sobrepeso (índice de masa corporal mediano 25,7 kg/m²).

La etiología más frecuente que motivó el TC fue la cardiopatía isquémica (40,1%), seguido de la miocardiopatía dilatada idiopática (29,5%). El resto de causas (miocarditis, alcohol...) eran mucho menos frecuentes. La mayoría de los enfermos se encontraban en clase funcional muy avanzada (NYHA III-IV o IV en el 90%) y un tercio precisaron tratamiento inotrópico antes del TC.

La situación hemodinámica era la propia de la ICA, con unas presiones pulmonares y capilares elevadas (presión arterial pulmonar media 33,7 mmHg; presión capilar pulmonar media 24,5 mmHg), un gasto cardiaco y una FEVI reducidos (3,4 l/min y 17,0% respectivamente) y unas resistencias vasculares pulmonares generalmente dentro de la normalidad (2,10 unidades Wood).

El 16,4% de los pacientes mostraban un filtrado glomerular < 60 ml/min/m² en el momento del trasplante. Los valores medianos de creatinina fueron 1,05 mg/dl. La función hepática presentaba ligeras alteraciones en numerosos pacientes, con niveles medianos de bilirrubina de 1,0 mg/dl; de aspartato aminotransferasa de 32,5 UI/l, y de alanino aminotransferasa de 28,0 UI/l.

En relación con los factores de riesgo cardiovascular, el 14% de los pacientes trasplantados eran diabéticos, una tercera parte hipertensos, una cuarta parte fumadores y el 40% presentaban hipercolesterolemia. Sólo el 7% tenían niveles elevados de ácido úrico.

En cuanto a la comorbilidad, una quinta parte de los pacientes presentaban enfermedad pulmonar obstructiva crónica, un 7% enfermedad vascular periférica y un 14% habían sido sometidos a cirugía cardiaca previa. Una décima parte de los

trasplantados habían manifestado una infección reciente previa a la realización del TC, y un 5,8% un tumor años antes del trasplante.

El 43% de los enfermos eran portadores de dispositivos, y un tercio se encontraban en tratamiento con amiodarona.

Los pacientes con TCU eran más jóvenes que los TCU asistidos con ECMO o los TCE. No existieron diferencias en cuanto a sexo, índice de masa corporal, grupo sanguíneo o etiología de la miocardiopatía entre grupos. Como es lógico, los pacientes con TCU ya sea asistido o no con ECMO precisaron de soporte inotrópico en su inmensa mayoría, y se encontraban en una clase funcional más avanzada. Los pacientes asistidos con ECMO presentaban mayores tasas de ventilación mecánica que los TCU (89,1% versus 13,3%; $p < 0,001$).

La situación hemodinámica era más desfavorable en la cohorte de ECMO tanto en comparación con el grupo de TCE como con el colectivo de TCU. A pesar de unas presiones capilares pulmonares similares, los pacientes a los que se realizó TCU asistidos con ECMO tenían presiones pulmonares más elevadas, gasto cardiaco y FEVI más reducidos, y resistencias vasculares pulmonares más altas.

La función renal era similar entre las 3 cohortes. Sin embargo, los pacientes con ECMO mostraban mayores tasas de disfunción hepática en relación al resto de grupos, con niveles más elevados previo al trasplante de bilirrubina, aspartato aminotransferasa y alanino aminotransferasa.

En lo que respecta a los FRCV, el grupo TCE presentaba un mayor número de dislipémicos en relación con el TCU ECMO. Sin embargo, el porcentaje de fumadores era aproximadamente la mitad que en el resto de grupos. No existían diferencias en relación al resto de FRCV (diabetes mellitus, hipertensión arterial, hiperuricemia).

Un tercio de los pacientes asistidos con ECMO había presentado una infección reciente previa a la realización del TC, porcentaje significativamente mayor que los TCU (10%) y que los TCE (1,5%). El resto de comorbilidades eran similares entre grupos.

El grupo de ECMO era portador de un menor número de dispositivos de resincronización y/o desfibrilación, mientras que la cohorte de TCE estaba menos tratada con Amiodarona.

La tabla 5 muestra las características basales de los 3 grupos.

	TCE	TCU ECMO	TCU	P
Datos Demográficos				
Edad (años)	57,5 (49,5-61,5)	55,5 (48,5-61,5)	49,0 (38,5-56,5)	0,002
Sexo Masculino (%)	106 (81,5)	34 (72,3)	19 (63,3)	0,074
IMC (kg/m ²)	25,1 (23,0-28,3)	25,6 (22,9-27,7)	26,3 (24,2-30,4)	0,23
Información Cardiológica				
Etiología (%)				
Isquémica	51 (39,2)	24 (51,1)	8 (26,7)	0,098
Dilatada Idiopática	41 (31,5)	12 (25,5)	8 (26,7)	
Necesidad Inótropos (%)	8 (6,2)	47 (100)	23 (76,7)	< 0,001
Clase Funcional NYHA (%)				
III	19 (14,6)	0 (0)	1 (3,3)	< 0,001
III-IV	95 (73,1)	3 (6,4)	7 (23,3)	
IV	16 (12,3)	44 (93,6)	21 (70,0)	
Parámetros Hemodinámicos y Ecocardiográficos				
PAPs (mmHg)	46,2 ± 15,0	58,1 ± 20,3	51,5 ± 16,4	0,013
PAPm (mmHg)	32,1 ± 10,5	41,1 ± 12,7	36,7 ± 12,6	0,003
PCP (mmHg)	24,5 ± 9,5	30,0 ± 11,6	27,8 ± 10,3	0,063
Gasto Cardíaco (l/min)	3,43 (2,7-4,4)	2,60 (2,0-3,4)	3,68 (3,2-4,5)	0,22
RVP (unidades Wood)	2,10 (1,3-2,8)	3,55 (3,1-4,5)	2,07 (1,7-2,5)	< 0,001
FEVI (%)	20,0 (15,0-25,0)	15,0 (10,0-15,0)	15,0 (10,0-20,0)	0,001
Comorbilidad				
Diabetes Mellitus (%)	24 (18,2)	4 (6,6)	1 (3,3)	0,054
Hipertensión arterial (%)	47 (37,0)	9 (19,6)	9 (31,0)	0,094
Hipercolesterolemia (%)	63 (48,5)	12 (25,5)	9 (31,0)	0,012
Hiperuricemia (%)	11 (8,6)	4 (8,9)	0 (0)	0,28
Insuficiencia renal				
Creatinina (mg/dl)	1,10 (0,9-1,3)	0,90 (0,6-1,4)	0,97 (0,8-1,2)	0,025
FG < 60 ml/min/m ² (%)	19 (14,6)	11 (23,4)	4 (13,3)	0,34
Fallo hepático (%)	42 (33,1)	37 (80,4)	12 (40,0)	< 0,001
Infección previa (%)	2 (1,5)	16 (35,6)	3 (10,0)	< 0,001
EPOC (%)	24 (22,4)	1 (6,7)	2 (18,2)	0,47
Enfermedad vascular (%)	9 (7,0)	5 (11,1)	1 (3,3)	0,45
Cirugía cardíaca previa (%)	21 (16,2)	4 (8,7)	3 (10,0)	0,44
Tratamiento				
Dispositivos (DAI o TRC) (%)	64 (49,2)	9 (19,2)	16 (53,3)	0,001
Amiodarona (%)	31 (25,6)	18 (40,9)	13 (48,2)	0,029

Tabla 5. Características Basales de los Receptores.

Abreviaturas: DAI, desfibrilador automático implantable; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FG, filtrado glomerular; IMC, índice de masa corporal; NYHA, New York Heart Association; P, valor estadístico p; PAPm, presión arterial media en la arteria pulmonar; PAPS, presión arterial sistólica en la arteria pulmonar; PCP, presión capilar pulmonar; RVP, resistencias vasculares pulmonares; TCE, trasplante cardiaco electivo; TCU, trasplante cardiaco urgente; TCU ECMO, trasplante cardiaco urgente asistido con oxigenador de membrana extracorpórea; TRC, terapia resincronización cardiaca.

Comentarios: los valores \pm son media y desviación estándar. Los valores con un número y después un rango entre paréntesis, son mediana y rango intercuartílico. En las variables categóricas, se expresa primero el número de pacientes y entre paréntesis el porcentaje que supone respecto al total de pacientes de ese grupo. El índice de masa corporal se calcula como el peso en kilogramos dividido por la talla en metros elevada al cuadrado.

Respecto a los patrones serológicos pre-TC, no se apreciaron diferencias clínicamente relevantes entre los grupos. Un menor porcentaje de pacientes presentaba Mantoux positivo en la cohorte de ECMO (0% versus 21,1% en TCU y 27,5% en TCE), mientras que el grupo de TCE presentaba una menor exposición e inmunidad frente al virus de la hepatitis B (antiHBc + en 10,5% versus 22,0% en TCU ECMO y 29,6% en TCU). No existían diferencias entre los grupos en los patrones serológicos de hepatitis C, citomegalovirus, virus Epstein-Barr ni toxoplasma.

La duración de la asistencia en ECMO hasta la realización del TCU fue muy variable entre pacientes, y presentó una marcada asimetría positiva. El tiempo mediano en ECMO fue de 5,92 días; con un rango intercuartílico (RIQ) de entre 3,94 y 13,00 días. La permanencia en ECMO en el percentil 5 fue inferior a 1 día, mientras que por encima del percentil 95 fue superior a 20 días.

2.2. Características del Donante.

Los donantes de corazón fueron pacientes jóvenes (edad mediana 44,5 años), en su mayoría varones (62%), y con ligero sobrepeso (índice de masa corporal mediano 25,7 kg/m²). La talla era ligeramente superior a la de los receptores (175 cm en hombres y 164 cm en mujeres). Los grupos sanguíneos predominantes fueron A (47,3%) y O (44,9%), y en su inmensa mayoría eran Rh + (83,3%).

Algo más de la mitad de los donantes procedían del área de referencia del hospital La Fe. La causa fundamental de la muerte fueron los ictus (tanto isquémicos como hemorrágicos, 56%), seguidos de los traumatismos (incluyendo accidentes de tráfico, 33,3%). Sólo un 4% de los corazones presentaban una FEVI ligeramente deprimida, estando en el resto preservada. El 10% habían sufrido parada cardiorrespiratoria previa al fallecimiento, y en un 38% se detectaron episodios de hipotensión arterial. La estancia mediana en UCI previa a la donación fue de 2,0 días (rango intercuartil 1-6).

La edad de los donantes fue similar en los 3 grupos. Comparado con el grupo de TCE, los donantes TCU fueron proporcionalmente más hombres y presentaron un mayor índice de masa corporal. Los pacientes que requerían TCU, ya fuera asistido o no con ECMO, recibían con mayor frecuencia donantes del grupo sanguíneo 0.

Los trasplantes urgentes asistidos o no con ECMO recibieron corazones en su mayoría procedentes de otras áreas sanitarias, mientras que en los TCE los donantes eran generalmente del área de referencia. No existieron diferencias entre grupos en la causa de muerte, días de estancia en UCI, episodios de hipotensión arterial, necesidad de inótrpos o vasopresores ni función ventricular del corazón donado. Tampoco se apreciaron disparidades en los patrones serológicos de hepatitis C, citomegalovirus, virus Epstein-Barr ni toxoplasma entre las 3 cohortes.

	TCE	TCU ECMO	TCU	P
Datos Demográficos				
<i>Edad (años)</i>	44,5 (36,5-50,5)	43,5 (33,5-52,5)	44,0 (37,5-52,5)	0,78
<i>Sexo Masculino (%)</i>	71 (54,6)	33 (70,2)	24 (80,0)	0,015
<i>IMC (kg/m²)</i>	24,7 (23,4-27,3)	26,3 (24,7-27,9)	26,9 (24,5-29,4)	0,015
Información Cardiológica				
<i>Procedencia propia área (%)</i>	103 (79,8)	11 (24,4)	7 (23,3)	< 0,001
<i>Causa éxitus (%)</i>				0,59
<i>Ictus</i>	69 (53,1)	29 (61,7)	18 (60,0)	
<i>Traumatismo</i>	45 (34,6)	13 (27,7)	11 (36,7)	
<i>Otros</i>	16 (12,3)	5 (10,6)	1 (3,3)	
<i>Parada cardiaca (%)</i>	16 (12,9)	2 (4,9)	1 (3,7)	0,24
<i>Hipotensión arterial (%)</i>	49 (40,2)	16 (40,0)	6 (25,0)	0,36
<i>Estancia UCI (días)</i>	2 (1-6)	2 (1-4)	2 (2-6)	0,89
<i>Depresión FEVI (%)</i>	6 (4,8)	1 (2,3)	1 (3,7)	0,26

Tabla 6. Características Basales de los Donantes.

Abreviaturas: FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IMC, índice de masa corporal; P, valor estadístico p; TCE, trasplante cardiaco electivo; TCU, trasplante cardiaco urgente; TCU ECMO, trasplante cardiaco urgente asistido con oxigenador de membrana extracorpórea; UCI, unidad de cuidados intensivos.

Comentarios: los valores con un número y después un rango entre paréntesis, son mediana y rango intercuartílico. En las variables categóricas, se expresa primero el número de pacientes y entre paréntesis el porcentaje que supone respecto al total de pacientes de ese grupo. El índice de masa corporal se calcula como el peso en kilogramos dividido por la talla en metros elevada al cuadrado.

2.3. Características del Procedimiento Quirúrgico.

El TC fue un procedimiento quirúrgico complicado y laborioso, con un tiempo de isquemia mediano de 175 minutos, más prolongado en aquellos casos de TCU, ya fueran asistidos o no con ECMO. Todos los TC realizados fueron ortotópicos, y en el 78% de los casos se realizaron con la técnica bicava. No obstante, en los grupos de TCU ECMO y TCU el porcentaje relativo de TC efectuados con técnica estándar con conexión biauricular fue mayor en comparación con TCE.

	TCE	TCU ECMO	TCU	P
<i>Tiempo Isquemia (minutos)</i>	155 (110-188)	197 (132-213)	196 (175-210)	< 0,001
<i>Técnica bicava (%)</i>	109 (88,6)	24 (53,3)	21 (70,0)	< 0,001

Tabla 7. Características Basales del Procedimiento Quirúrgico.

Abreviaturas: P, valor estadístico p; TCE, trasplante cardiaco electivo; TCU, trasplante cardiaco urgente; TCU ECMO, trasplante cardiaco urgente asistido con oxigenador de membrana extracorpórea.

Comentarios: los valores con un número y después un rango entre paréntesis, son mediana y rango intercuartílico. En las variables categóricas, se expresa primero el número de pacientes y entre paréntesis el porcentaje que supone respecto al total de pacientes de ese grupo.

3. EVENTOS A CORTO PLAZO.

3.1. Objetivo Primario.

El objetivo primario compuesto a 50 días post-TC de fallo primario del injerto, rechazo agudo del injerto e infección que motiva ingreso hospitalario, tuvo lugar en 104 pacientes (50,5% de los incluidos en el estudio). Estratificando por cohortes, el objetivo primario compuesto ocurrió en el 48,8% (63 pacientes) de los sujetos que forman parte del grupo trasplante cardiaco electivo, en el 51,1% (24 pacientes) del grupo trasplante urgente asistido con ECMO, y en el 56,7% (17 pacientes) del grupo trasplante urgente sin necesidad de asistencia ($p = 0,739$).

Comparado con el grupo de TCE, el grupo de TCU ECMO presentó un riesgo relativo (RR) para el evento primario de 1,05 (intervalo de confianza al 95% (IC 95%) 0,75-1,46), y el grupo de TCU un RR de 1,16 (IC 95% 0,81-1,66).

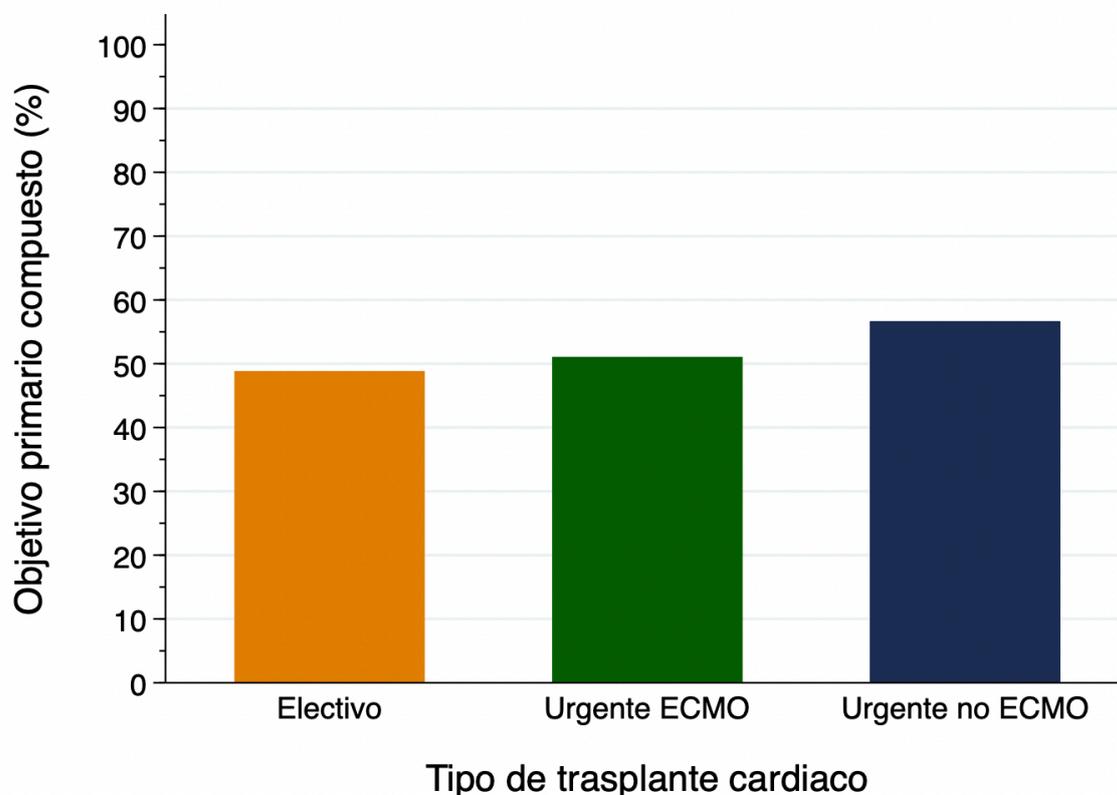


Figura 16. Incidencia del Objetivo Primario Compuesto.

Se representa en el eje de ordenadas el porcentaje de eventos respecto al total de pacientes de cada grupo. El eje de abscisas muestra los 3 grupos de trasplante cardiaco según la urgencia y la necesidad de asistencia previa al mismo.

Asignando 1 punto a cada uno de los ítems que componen el objetivo primario (FPI, RAI e infección), se creó un score con una puntuación que abarcaba de 0 a 3. La mayoría de los pacientes no habían presentado ninguna o como máximo 1 complicación (puntuación 0 en 74 pacientes, 41,1% del total; puntuación 1 en 69 pacientes, 38,3% del total). No existieron diferencias en el score entre los 3 grupos: la cohorte de TCE tenía una puntuación media de 0,76; la cohorte de TCU ECMO 0,95, y la cohorte TCU 0,96 ($p = 0,34$).

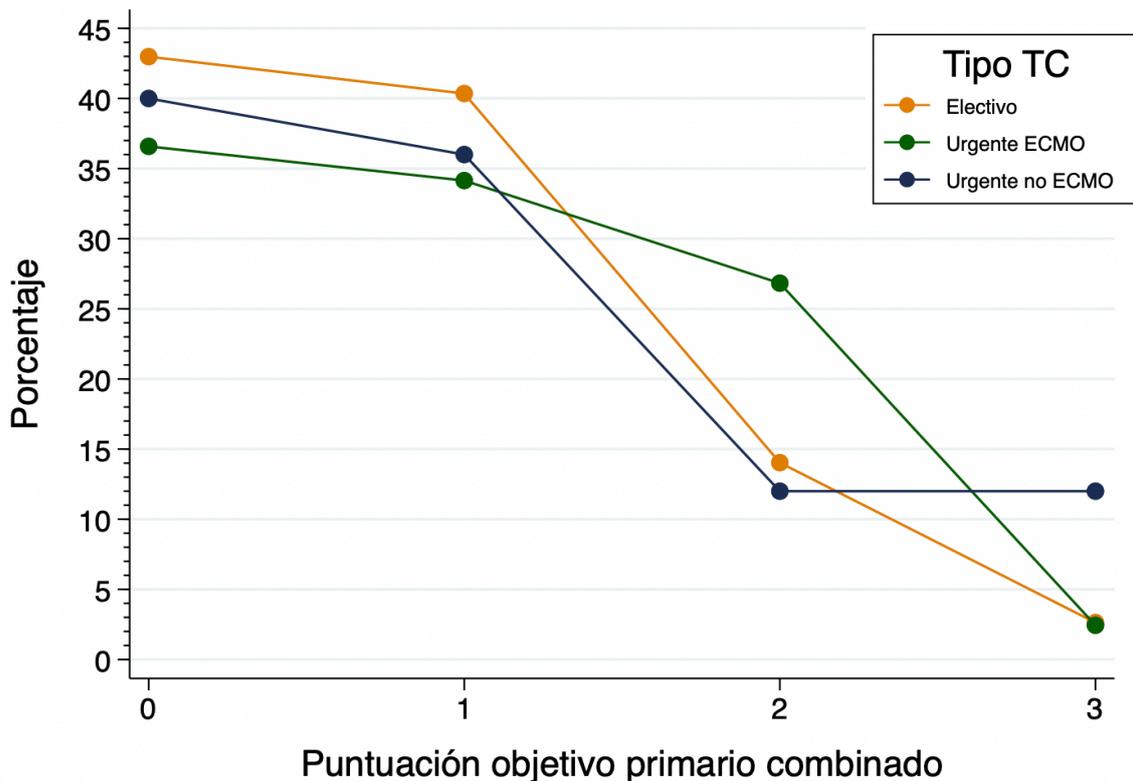


Figura 17. Puntuación del Objetivo Primario Compuesto.

La figura representa el porcentaje de pacientes que presentan, dentro de cada cohorte de trasplante cardíaco, una determinada puntuación en el score del objetivo primario compuesto (rango de 0 a 3). Los trasplantes electivos (línea naranja) presentan un menor número de complicaciones (puntuaciones 0, ninguna complicación, y 1). Los trasplantes urgentes con o sin ECMO (líneas verdes y azules, respectivamente) presentan una mayor frecuencia de complicaciones (puntuaciones 2 y 3). Las diferencias no son significativas ($p = 0,34$).

3.2. Componentes del Objetivo Primario Individuales.

3.2.1. Fallo primario del injerto.

El FPI sucedió en 55 pacientes (27,0% del total de la muestra). El grupo de TCE presentó FPI en el 23,6% de los enfermos (30 pacientes); el grupo de TCU asistido con ECMO en el 36,2% (17 pacientes), y el grupo de TCU sin asistencia en el 26,7% (8 pacientes), sin diferencias significativas entre las cohortes ($p = 0,25$).

Comparado con el grupo de TCE, el grupo de TCU ECMO presentó un RR para el FPI de 1,53 (IC 95% 0,94-2,50), y el grupo de TCU un RR de 1,13 (IC 95% 0,58-2,21).

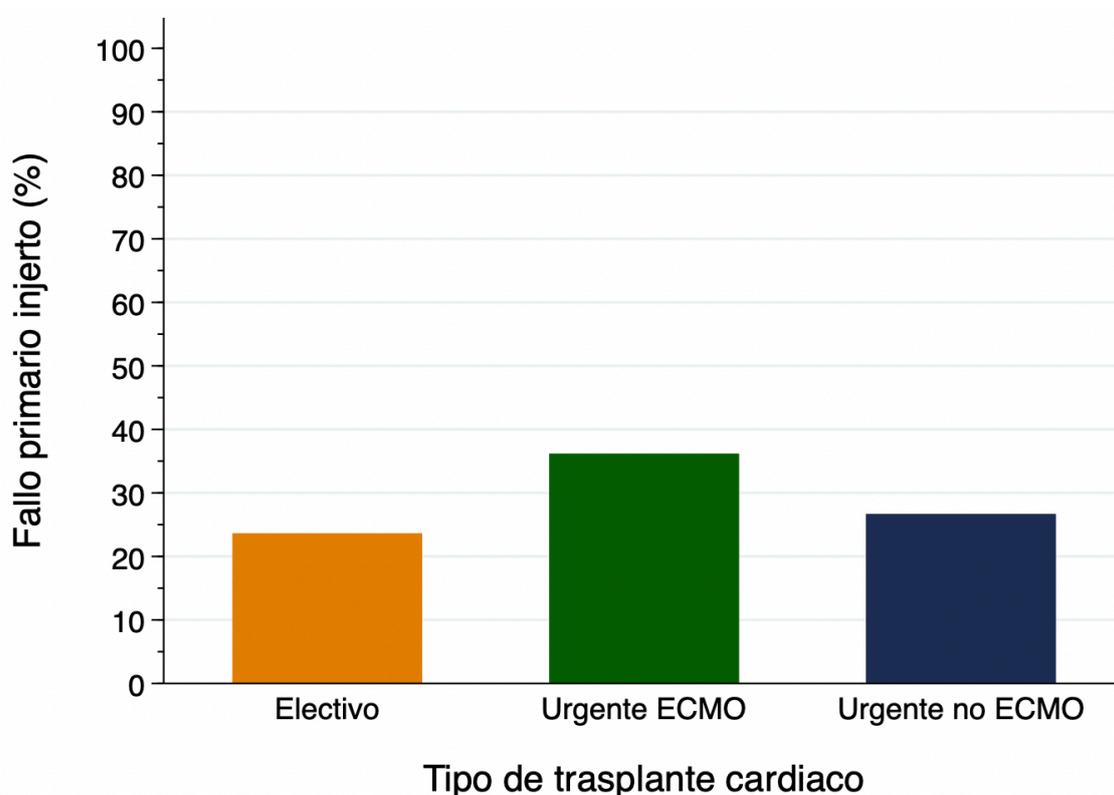


Figura 18. Incidencia de Fallo Primario del Injerto.

Se representa en el eje de ordenadas el porcentaje de incidencia de fallo primario del injerto respecto al total de pacientes de cada grupo. El eje de abscisas muestra los 3 grupos de trasplante cardíaco según la urgencia y la necesidad de asistencia previa al mismo.

Tras el postoperatorio inmediato, los pacientes con TCU y ECMO se mantuvieron durante más tiempo intubados (mediana 105 horas, RIQ 39-240 horas) que los pacientes con TCE o TCU sin asistencia (TCE mediana 12 horas, RIQ 8-15 horas; TCU mediana 11 horas, RIQ 8-72 horas) ($p < 0,001$).

De igual forma, el grupo de TCU ECMO tuvo una estancia más prolongada en cuidados intensivos con una mediana de 12 días (RIQ 6-22 días), frente a una estancia mediana de 4 días (RIQ 3-5 días) en TCE y 4 días (RIQ 3-11 días) en TCU ($p < 0,001$).

3.2.2. Infección.

45 pacientes (23,2%) presentaron al menos 1 infección grave que precisó de ingreso hospitalario o provocó la prolongación de un ingreso ya existente durante los primeros 50 días tras el TC. La tasa más alta de infecciones tuvo lugar en la cohorte TCU ECMO, afectando al 37,8% (20 pacientes). La proporción de infecciones fue del 28,6% (8 pacientes) en la cohorte TCU y del 16,5% (20 pacientes) en la cohorte TCE.

La diferencia entre los 3 grupos fue estadísticamente significativa ($p = 0,012$), y fue motivada por la diferencia entre los grupos TCU ECMO y TCE, con un RR de 2,29 (IC 95% 1,32-3,96). Las diferencias entre TCU y TCE (RR 1,73; IC 95% 0,85-3,51) y TCU ECMO y TCU (RR 1,32; IC 95% 0,66-2,65) no fueron significativas.

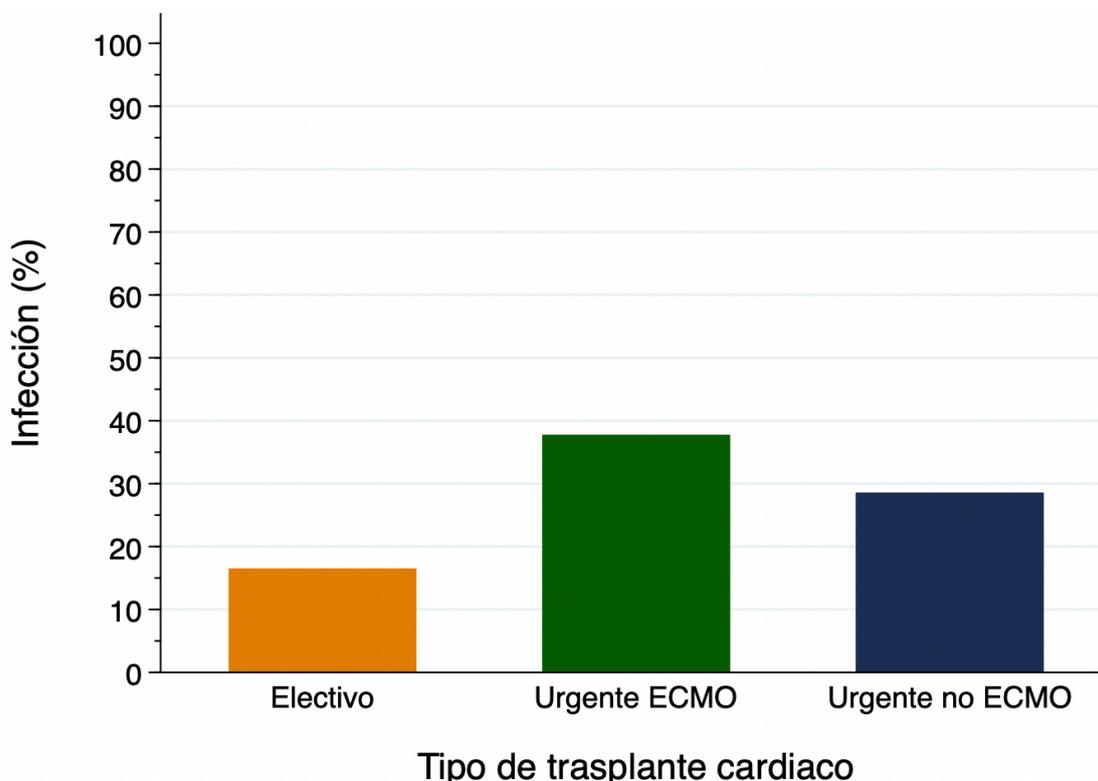


Figura 19. Incidencia de Infecciones Precoces.

Se representa en el eje de ordenadas el porcentaje de incidencia de infecciones que motivan ingreso hospitalario en los primeros 50 días post-trasplante cardiaco respecto al total de pacientes de cada grupo. El eje de abscisas muestra los 3 grupos de trasplante cardiaco según la urgencia y la necesidad de asistencia previa al mismo.

Las infecciones precoces fueron generalmente de etiología bacteriana, cuyo número dobló al de infecciones víricas. Las infecciones fúngicas o de origen no filiado fueron menos frecuentes. No se detectó ningún caso de infección por protozoos.

Las infecciones bacterianas afectaron al 36,6% de los pacientes del grupo TCU ECMO, por sólo al 16,0% de TCU y 12,0% de TCE ($p = 0,002$). Por su parte, el 10,3% de los pacientes del grupo TCU ECMO y el 12,0% de TCU presentaron infecciones fúngicas, por únicamente el 2,6% de TCE ($p = 0,036$). Las tasas de infecciones víricas y no filiadas fueron similares entre las 3 cohortes.

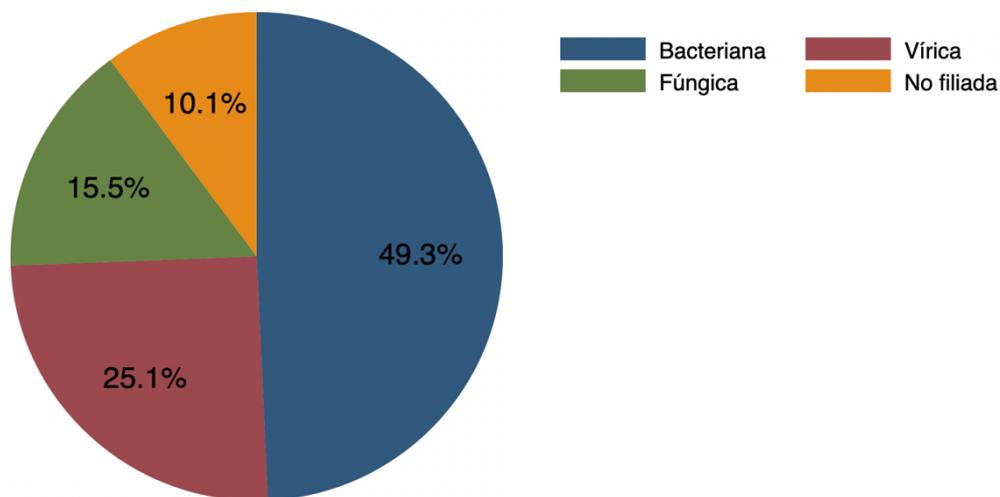


Figura 20. Etiología Infecciosa en los Primeros 50 días Post-Trasplante Cardíaco.

Se representa el porcentaje de infecciones causadas por cada grupo de microorganismos durante los primeros 50 días post-trasplante cardíaco.

3.2.3. Rechazo agudo del injerto.

Durante los primeros 50 días tras el TC, un porcentaje ligeramente superior a un tercio de los pacientes (37,1%) presentaron algún tipo de RAI que motivó un incremento del tratamiento inmunosupresor basal. Estratificado por grupos, la cohorte de TCU ECMO padeció un número cuantitativamente menor de RAI (10 pacientes, que suponen el 24,4% del grupo) frente a TCE (46 pacientes; 39,3%) o TCU (12 pacientes; 48%), aunque no llegó a alcanzar la significación estadística ($p = 0,11$).

Tomando como referencia el grupo de TCE, el RR de RAI con TCU ECMO fue de 0,62 (IC 95% 0,35-1,10) y el RR de RAI con TCU de 1,22 (IC 95% 0,77-1,95).

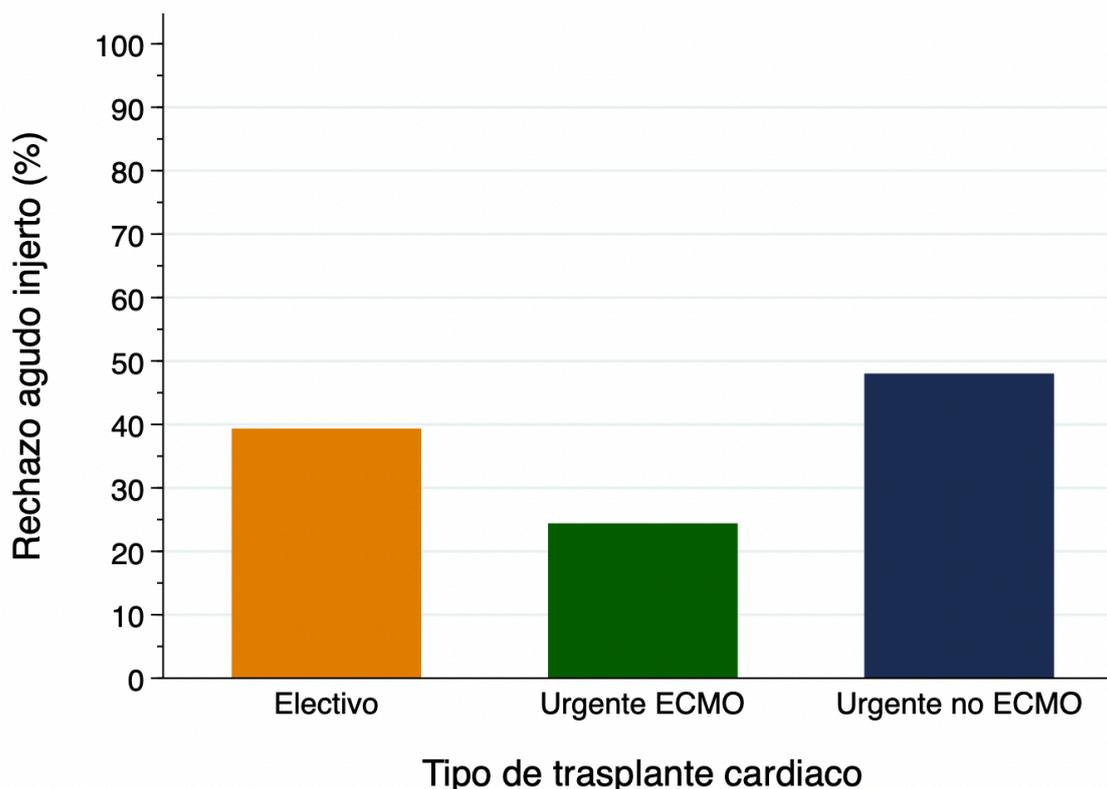


Figura 21. Incidencia de Rechazo Agudo del Injerto Precoz.

Se representa en el eje de ordenadas el porcentaje de incidencia de rechazo agudo del injerto que provoca un incremento en el tratamiento inmunosupresor en los primeros 50 días post-trasplante cardiaco respecto al total de pacientes de cada grupo. El eje de abscisas muestra los 3 grupos de trasplante cardiaco según la urgencia y la necesidad de asistencia previa al mismo.

En relación al tratamiento inmunosupresor, la inducción tras el TC se realizó por igual en los 3 grupos, en el 37% de los casos con daclizumab y en el 63% restante con basiliximab. Sin embargo, el tratamiento de inducción se realizó durante más días en el grupo ECMO (media de 2,4 días) frente a los grupos de TCE y TCU (medias de 1,99 y 1,97 días, respectivamente; $p = 0,004$). Ello fue a expensas de un aumento en el número de días de tratamiento con daclizumab (media de 2,25 días en el grupo ECMO frente a 1,94 días en TCE y 1,90 días en TCU; $p = 0,019$), sin existir diferencias en número de días o dosis de tratamiento con basiliximab ($p = 0,74$).

No existieron diferencias entre grupos en el resto de medicamentos relacionados con la inmunosupresión. La ciclosporina se utilizó como tratamiento inmunosupresor inicial en el 48,5% de los pacientes, el tacrolimus en el 47,5%, y el micofenolato y los corticoesteroides en el 99%. El empleo de otros inmunosupresores en el manejo inicial fue residual.

A los 3 meses, la tendencia era mantener el tratamiento inmunosupresor inicial, con ligeros descensos en los porcentajes de pacientes tratados con cada fármaco. Continuaban sin existir diferencias entre las 3 cohortes.

3.3. Mortalidad Precoz.

Un total de 29 pacientes fallecieron durante los primeros 50 días post-trasplante, lo que supone el 14% de los TC realizados. Estratificando por cohortes, fallecieron el 11,5% de los enfermos en el grupo de TCE (15 pacientes), el 19,2% del grupo TCU ECMO (9 pacientes) y el 16,7% del grupo TCU (5 pacientes). Dichas diferencias no alcanzaron la significación estadística ($p = 0,42$).

Comparado con el grupo de TCE, el grupo de TCU ECMO presentó una razón de tasas (hazard ratio, HR) para mortalidad de 1,69 (IC 95% 0,73-3,84), y el grupo de TCU una HR de 1,49 (IC 95% 0,54-4,10).

Se realizó autopsia clínica en 7 pacientes (24,1% de los fallecidos). La causa más frecuente de fallecimiento fueron las infecciones (31,0% del total de éxitus), dos tercios de las cuales fueron de etiología bacteriana. La segunda causa de muerte fue el fallo multiorgánico de origen multifactorial (20,7%). El resto de motivos de fallecimiento no superó el 7% (máximo de 2 pacientes) y fue variado y heterogéneo (parada cardiaca, tromboembolismo pulmonar, hemorragias, ictus...). Sólo se produjo una muerte por FPI y otra muerte por RAI.

En la tabla 8 se puede apreciar un resumen de los eventos a corto plazo en los diferentes grupos de estudio.

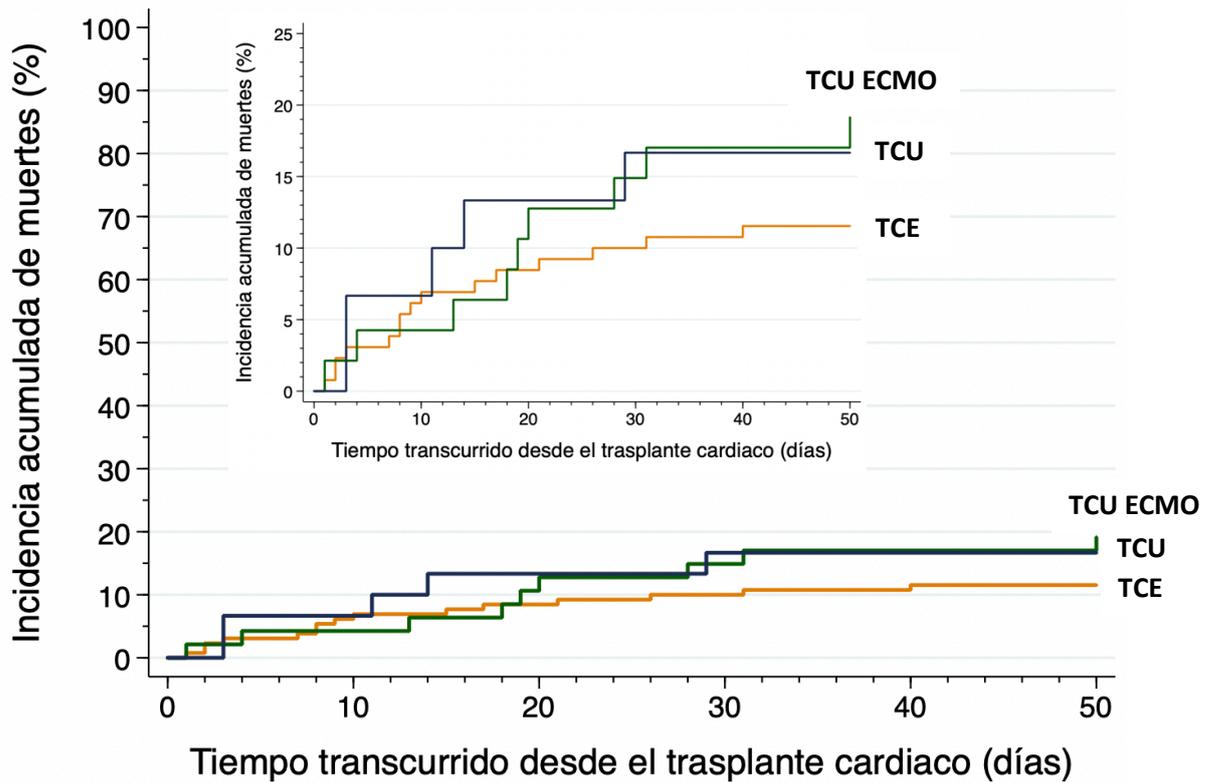


Figura 22. Mortalidad Precoz.

Se representa en el eje de ordenadas la incidencia acumulada de mortalidad en los primeros 50 días post-trasplante cardiaco (en naranja el grupo de trasplante cardiaco electivo, en verde el grupo de trasplante cardiaco urgente asistido con oxigenador de membrana extracorpórea y en azul el grupo de trasplante cardiaco urgente). El eje de abscisas muestra el tiempo transcurrido desde el trasplante cardiaco en días.

EVENTOS A CORTO PLAZO	TCE	TCU ECMO	RR (IC 95%) / HR (IC 95%)	TCU	RR (IC 95%) / HR (IC 95%)
Objetivo primario (%)	48,8	51,1	1,05 (0,75-1,46)	56,7	1,16 (0,81-1,66)
FPI (%)	23,6	36,2	1,53 (0,94-2,50)	26,7	1,13 (0,58-2,21)
Infección (%)	16,5	37,8	2,29 (1,32-3,96)	28,6	1,73 (0,85-3,51)
RAI (%)	39,3	24,4	0,62 (0,35-1,10)	48,0	1,22 (0,77-1,95)
Mortalidad (%)	11,5	19,2	1,69 (0,73-3,84)	16,7	1,49 (0,54-4,10)

Tabla 8. Eventos a Corto Plazo.

Abreviaturas: FPI, fallo primario del injerto; HR, razón de tasas o hazard ratio; IC 95%, intervalo de confianza al 95%; RAI, rechazo agudo del injerto; RR, riesgo relativo; TCE, trasplante cardiaco electivo; TCU, trasplante cardiaco urgente; TCU ECMO, trasplante cardiaco urgente asistido con oxigenador de membrana extracorpórea.

Comentarios: para el cálculo del riesgo relativo y el hazard ratio se considera al grupo de trasplante cardiaco electivo como la categoría de referencia.

4. EVENTOS A MEDIO PLAZO.

4.1. Infección.

Durante el primer año post-TC 89 pacientes (45,9% del total) presentaron algún tipo de infección que requirió ingreso hospitalario. Al estratificarlo por tipo de TC, el 60,0% de los pertenecientes a TCU ECMO (27 pacientes), el 46,4% de TCU (13 pacientes) y el 40,5% de TCE (49 pacientes) presentaron infecciones ($p = 0,033$).

Tomando como referencia la cohorte de TCE, el grupo de TCU ECMO presentó un HR para infección durante el primer año post-TC de 1,86 (IC 95% 1,16-3,00). Sin embargo, el grupo de TCU no presentó un riesgo aumentado de infecciones (HR 1,19; IC 95% 0,63-2,24). La tasa de infecciones entre los grupos TCU ECMO y TCU fue similar (HR para TCU ECMO de 1,56; IC 95% 0,79-3,10).

No obstante, cuando se tuvieron únicamente en cuenta las infecciones desde el día +50 post-TC hasta el fin del primer año, la tasa fue similar en los 3 grupos (28,7% pacientes TCE versus 35,7% TCU ECMO versus 25,0% TCU; $p = 0,66$).

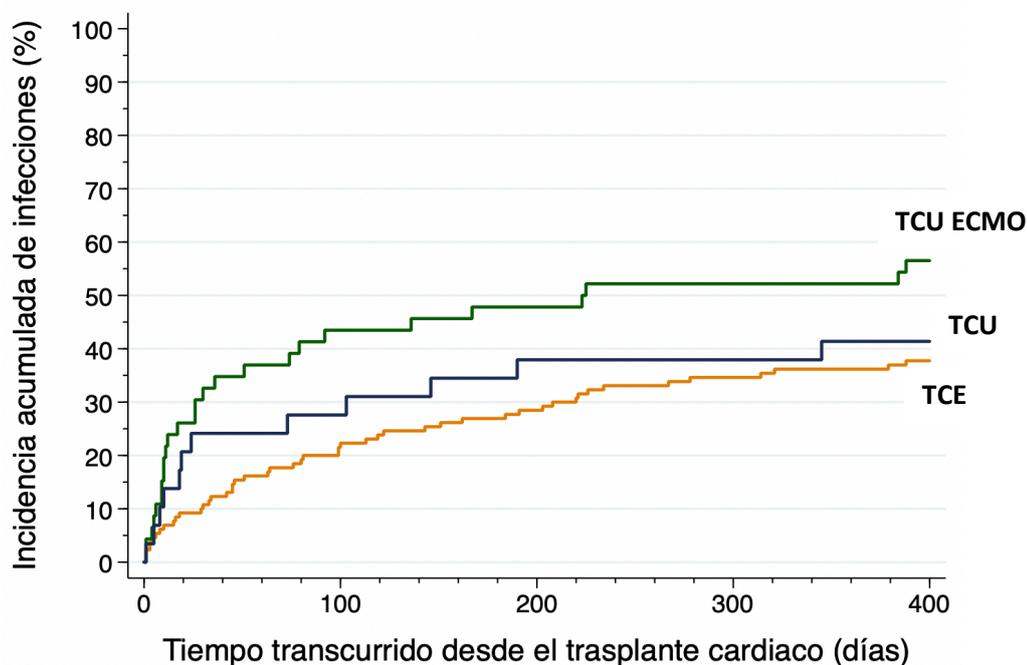


Figura 23. Incidencia de Infecciones en el Primer Año Post-Trasplante Cardíaco.

Se representa en el eje de ordenadas la incidencia acumulada de infecciones que requieren ingreso hospitalario en el primer año post-trasplante cardíaco (en naranja el grupo de trasplante cardíaco electivo, en verde el grupo de trasplante cardíaco urgente asistido con oxigenador de membrana extracorpórea y en azul el grupo de trasplante cardíaco urgente). El eje de abscisas muestra el tiempo transcurrido desde el trasplante cardíaco en días.

La inmensa mayoría de los pacientes que presentaron alguna infección ingresaron en una única ocasión en el hospital, y sólo 22 pacientes precisaron de más de un ingreso de causa infecciosa. El número total de infecciones por paciente durante el primer año tras el TC fue superior en el grupo de TCU ECMO (media 1,31 infecciones por paciente) que en el grupo de TCE (media de 0,58 infecciones por paciente) ($p = 0,0014$).

En relación con la etiología, la mayor parte de las infecciones fueron de origen bacteriano, seguidas de cerca por las infecciones víricas. Mucho menos frecuentes fueron las infecciones fúngicas, y no se detectó ningún tipo de infección por protozoos. En un porcentaje no desdeñable de los casos, no se consiguió identificar el microorganismo responsable del proceso infeccioso.

Mientras que las infecciones bacterianas y fúngicas fueron más frecuentes en el grupo de TCU ECMO ($p = 0,029$ y $p = 0,007$ respectivamente), no se detectaron diferencias en la incidencia de infecciones víricas o no filiadas entre las cohortes.

En el caso concreto del citomegalovirus, sólo el 9,79% de los pacientes sufrieron algún tipo de afectación localizada o sistémica. No existieron diferencias en la incidencia de infecciones por citomegalovirus entre los grupos, ni tampoco en la profilaxis empleada.

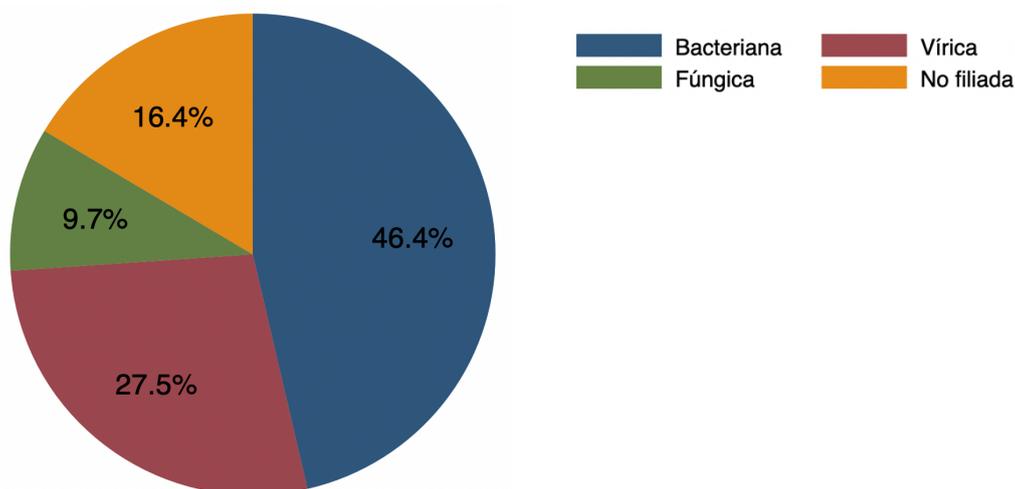


Figura 24. Etiología Infecciosa durante el Primer Año Post-Trasplante Cardíaco.

Se representa el porcentaje de infecciones causadas por cada grupo de microorganismos durante el primer año post-trasplante cardíaco.

4.2. Rechazo Agudo del Injerto.

El 54,6% de los pacientes presentó algún tipo de RAI que requirió modificaciones del tratamiento inmunosupresor durante el primer año post-TC. Estratificándolo por grupos, el 57,3% de TCE (67 pacientes), el 43,9% de TCU ECMO (18 pacientes) y el 60% de TCU (15 pacientes) sufrieron RAI. No existieron diferencias significativas entre ellos ($p = 0,21$).

En comparación con la cohorte de TCE, TCU ECMO presentó una tendencia hacia un menor número de RAI con un HR de 0,64 (IC 95% 0,38 - 1,08), mientras que en TCU se observó una tasa de RAI similar con un HR de 1,02 (IC 95% 0,58-1,79).

Al tomar en consideración únicamente los episodios de RAI desde el día +50 post-TC hasta el fin del primer año, la incidencia acumulada fue mucho más homogénea entre los diferentes grupos (29,6% pacientes TCE versus 25,8% ECMO versus 23,1% TCU; $p = 0,73$).

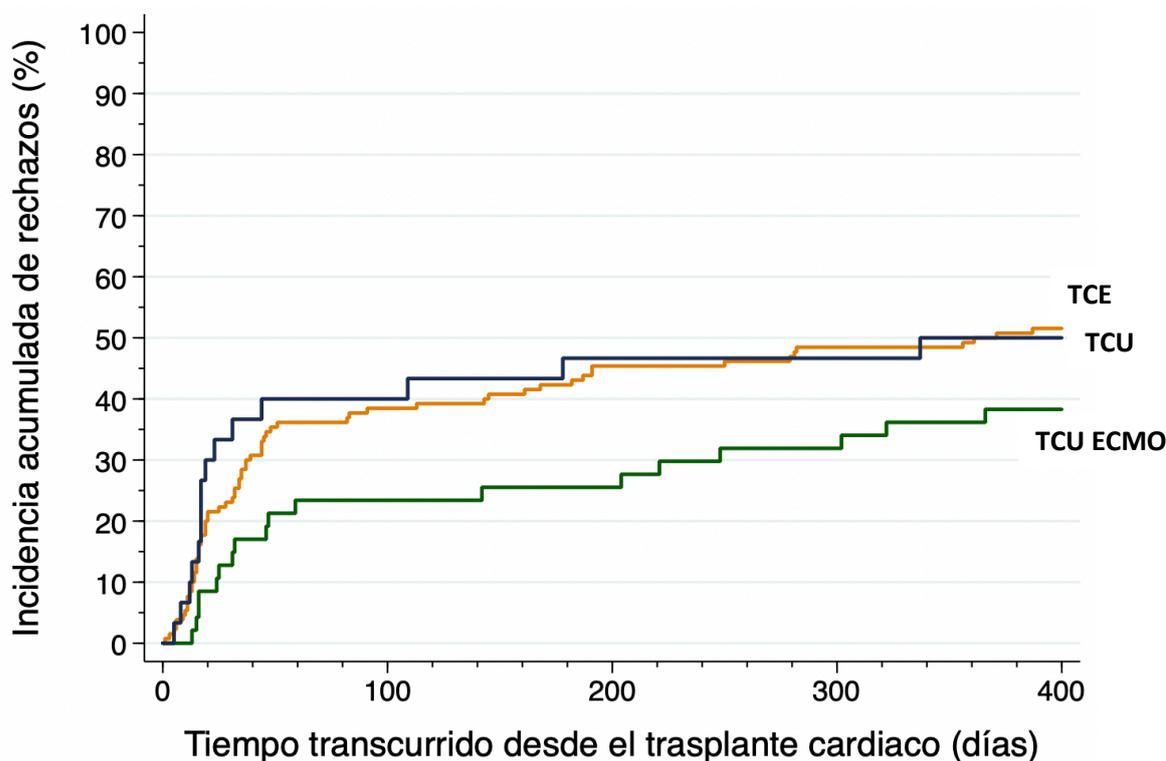


Figura 25. Incidencia de Rechazo Agudo del Injerto durante el Primer Año Post-Trasplante Cardíaco.

Se representa en el eje de ordenadas la incidencia acumulada de rechazos agudos del injerto en el primer año post-trasplante cardíaco (en naranja el grupo de trasplante cardíaco electivo, en verde el grupo de trasplante cardíaco urgente asistido con oxigenador de membrana extracorpórea y en azul el grupo de trasplante cardíaco urgente). El eje de abscisas muestra el tiempo transcurrido desde el trasplante cardíaco en días.

La mayoría de pacientes que presentaron RAI sólo tuvieron 1 episodio clínicamente importante. No obstante, un 16,6% de los pacientes sufrieron 2 RAI y un 8,6% 3 RAI. No se detectaron diferencias entre las diferentes cohortes en el número total de RAI durante el primer año ($p = 0,44$). En 13 pacientes la severidad del RAI provocó compromiso hemodinámico, sólo 4 RAI fueron corticorresistentes y en 2 casos hubo que recurrir a plasmaféresis.

En relación a la terapia inmunosupresora entre los 3 y los 12 meses, un 35,3% de los pacientes se encontraban en tratamiento con ciclosporina; un 31,4% con tacrólimus; un 63,8% con micofenolato, y un 65,2% con prednisona. La utilización de otros inmunosupresores fue residual (everólimus 5,3%; resto muy esporádica).

A pesar de que no se llegó a alcanzar la significación estadística, el grupo TCU ECMO estaba numéricamente tratado con una menor cantidad de inmunosupresores: 23,4% tomaban ciclosporina frente a 38,5% TCE y 40,0% TCU ($p = 0,15$); 53,2% recibían prednisona frente a 70,8% TCE y 60,0% TCU ($p = 0,077$); a 48,9% se administró micofenolato frente a 68,5% TCE y 66,7% TCU ($p = 0,054$).

4.3. Mortalidad.

Aproximadamente la quinta parte de los pacientes (20,8%) habían fallecido 1 año tras el TC. La diferencia no fue estadísticamente significativa entre los grupos: mortalidad en el grupo TCU ECMO del 25,5% (12 pacientes), en el grupo TCU del 20,0% (6 pacientes) y en el grupo TCE del 19,2% (25 pacientes) ($p = 0,64$).

Tomando como referencia la cohorte de TCE, el TCU ECMO presentó un HR para mortalidad al año del TC de 1,39 (IC 95% 0,70-2,77), y TCU un HR de 1,08 (IC 95% 0,44-2,64).

Si se tienen en cuenta solamente los eventos mortales a partir de los 50 días post-TC hasta el término del primer año, la incidencia de fallecimientos es prácticamente similar entre los 3 grupos de TC (8,7% TCE versus 7,9% TCU ECMO versus 4,0% TCU; $p = 0,75$).

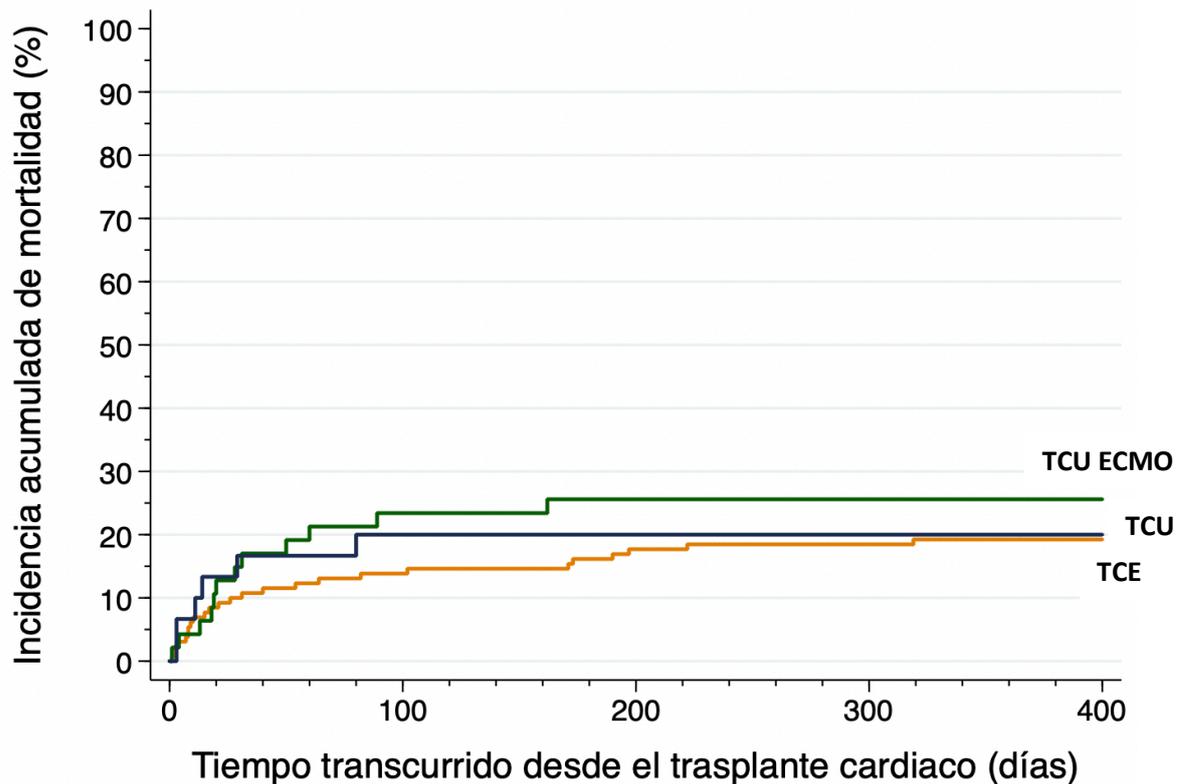


Figura 26. Mortalidad durante el Primer Año Post-Trasplante Cardíaco.

Se representa en el eje de ordenadas la incidencia acumulada de mortalidad en el primer año post-trasplante cardíaco (en naranja el grupo de trasplante cardíaco electivo, en verde el grupo de trasplante cardíaco urgente asistido con oxigenador de membrana extracorpórea y en azul el grupo de trasplante cardíaco urgente). El eje de abscisas muestra el tiempo transcurrido desde el trasplante cardíaco en días.

Se realizó autopsia clínica aproximadamente en la cuarta parte de los pacientes. Las causas de fallecimiento fueron variadas, destacando la sepsis (de predominio bacteriano), el rechazo agudo del injerto y el fallo multiorgánico post-TC de causa no filiada.

4.4. Enfermedad Vascolar del Injerto.

Aproximadamente un tercio de los pacientes (30,9%) presentaron EVI al año del TC. Separando por tipo de TC, la EVI fue menos frecuente en TCU ECMO, donde afectó al 17,0% (8 pacientes), que en TCE (33,9%; 44 pacientes) y TCU (40,0%; 12 pacientes) ($p = 0,052$).

Al considerar como referencia el grupo de TCE, los pacientes con TCU ECMO presentaron un RR de EVI al año de 0,50 (IC 95% 0,26-0,99), mientras que en el grupo de TCU el RR fue de 1,18 (IC 95% 0,72-1,95). En comparación con TCU, el grupo de TCU ECMO presentó una incidencia reducida de EVI, con un RR 0,43 (IC 95% 0,20-0,92).

Únicamente en 2 pacientes el desarrollo de EVI implicó un deterioro de la FEVI. La mayor parte de los casos de EVI se manejó con tratamiento médico (81,7%). En 8 pacientes se realizó angioplastia e implante de stent. Ningún caso requirió cirugía de bypass.

En la tabla 9 se puede apreciar un resumen de los eventos a medio plazo en los diferentes grupos de estudio.

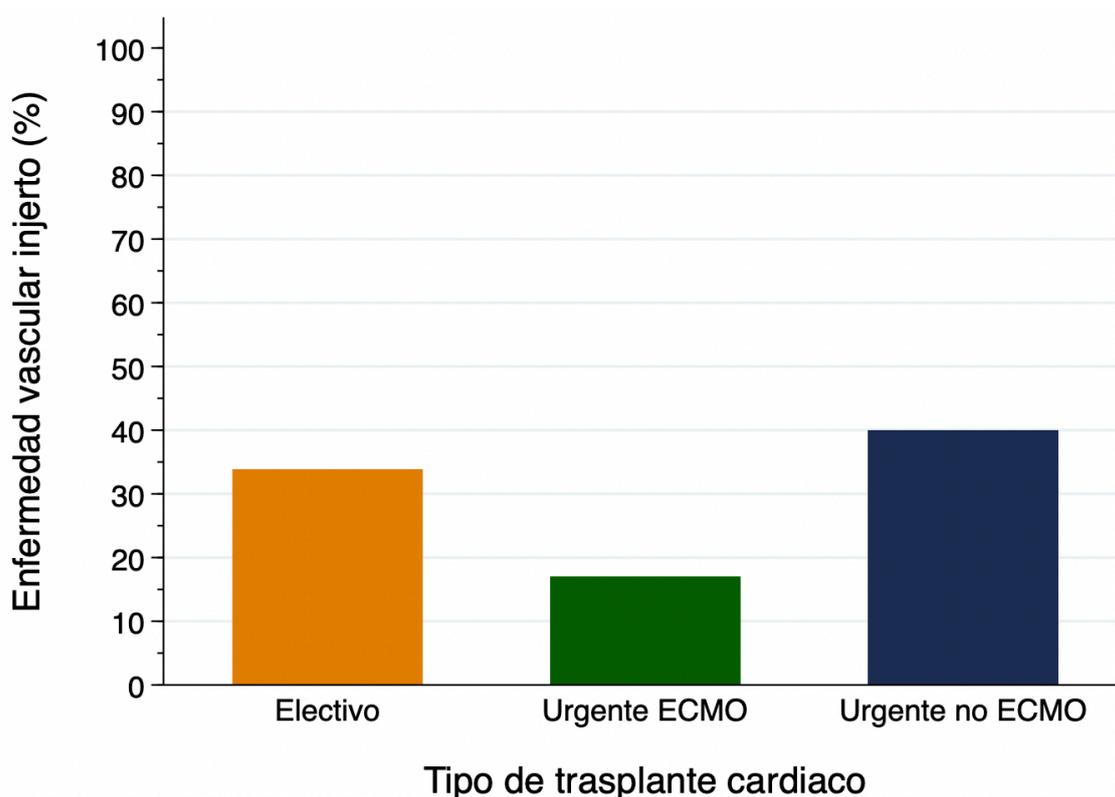


Figura 27. Incidencia de Enfermedad Vascular del Injerto durante el Primer Año Post-Trasplante Cardiaco.

Se representa en el eje de ordenadas el porcentaje de incidencia de enfermedad vascular del injerto al año post-trasplante cardiaco respecto al total de pacientes de cada grupo. El eje de abscisas muestra los 3 grupos de trasplante cardiaco según la urgencia y la necesidad de asistencia previa al mismo.

EVENTOS A MEDIO PLAZO	TCE	TCU ECMO	RR (IC 95%) / HR (IC 95%)	TCU	RR (IC 95%) / HR (IC 95%)
<i>Infección (%)</i>	40,5	60,0	1,86 (1,16-3,00)	46,4	1,19 (0,63-2,24)
<i>RAI (%)</i>	57,3	43,9	0,64 (0,38-1,08)	60,0	1,02 (0,58-1,79)
<i>Mortalidad (%)</i>	19,2	25,5	1,30 (0,70-2,77)	20,0	1,08 (0,44-2,64)
<i>EVI (%)</i>	33,9	17,0	0,50 (0,26-0,99)	40,0	1,18 (0,72-1,95)

Tabla 9. Eventos a Medio Plazo.

Abreviaturas: EVI, enfermedad vascular del injerto; HR, razón de tasas o hazard ratio; IC 95%, intervalo de confianza al 95%; RAI, rechazo agudo del injerto; RR, riesgo relativo; TCE, trasplante cardiaco electivo; TCU, trasplante cardiaco urgente; TCU ECMO, trasplante cardiaco urgente asistido con oxigenador de membrana extracorpórea.

Comentarios: para el cálculo del riesgo relativo y el hazard ratio se considera al grupo de trasplante cardiaco electivo como la categoría de referencia.

4.5. Complicaciones Orgánicas.

4.5.1. Factores de riesgo cardiovascular.

El desarrollo de FRCV fue una complicación habitual en los pacientes post-TC.

Más de la mitad de los mismos presentaban hipertensión arterial al año post-TC, constituyendo el 56,9% de los TCE; el 56,1% de los TCU ECMO, y el 50,0% de los TCU ($p = 0,814$). La mayoría de los enfermos hipertensos estaban controlados con 1 único fármaco antihipertensivo, y sólo el 29,7% necesitaron de la combinación de fármacos para conseguir un adecuado control de las cifras tensionales.

Un número ligeramente superior a un tercio de los trasplantados tenían diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 al año del TC. La proporción de diabéticos fue significativamente mayor en el grupo de TCE (45,7%) que en el grupo de TCU (16,0%), encontrándose el grupo TCU ECMO entre medias (32,5%) ($p = 0,014$). Sólo el 21,4% de los pacientes consiguieron un adecuado control glucémico con antidiabéticos orales, mientras que el resto tuvo que recurrir a insulino terapia.

Casi dos terceras partes de las personas eran dislipémicos al año del seguimiento: el 68,4% de TCE; 65,4% de TCU, y 48,8% de TCU ECMO ($p = 0,079$). Casi todos los pacientes consiguieron unas cifras de LDL aceptables con el empleo de estatinas, sin necesidad de más fármacos adicionales. Sólo el 4,4% del total de pacientes presentaban hipertrigliceridemia en la evolución.

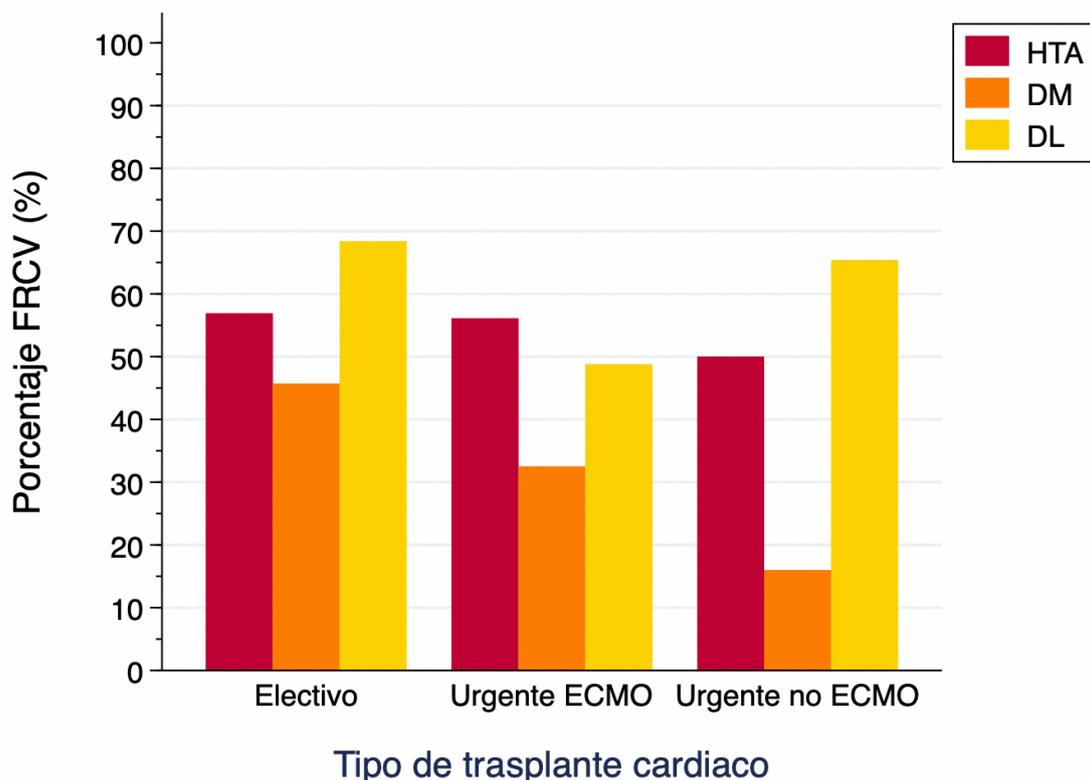


Figura 28. Incidencia de Factores de Riesgo Cardiovascular a Medio Plazo.

Abreviaturas: DL, dislipemia; DM, diabetes mellitus; FRCV, factores de riesgo cardiovascular; HTA, hipertensión arterial.

Se representa en el eje de ordenadas el porcentaje de incidencia de los diferentes factores de riesgo cardiovascular (en rojo hipertensión arterial, en naranja diabetes mellitus, en amarillo dislipemia) al año post-trasplante cardiaco respecto al total de pacientes de cada grupo. El eje de abscisas muestra los 3 grupos de trasplante cardiaco según la urgencia y la necesidad de asistencia previa al mismo.

4.5.2. Complicaciones por aparatos y sistemas.

Un 10% de los trasplantados sufrieron complicaciones neurológicas. Dichos trastornos neurológicos fueron menos frecuentes en el grupo de TCE (5,2%; 6 pacientes) que en el grupo de TCU ECMO (19,5%; 8 pacientes). El grupo de TCU presentó una incidencia intermedia entre ambos (16,0%; 4 pacientes) ($p = 0,014$).

Los problemas osteomusculares aparecieron en el 9,4% del total de pacientes, sin existir diferencias entre las diferentes cohortes (TCE 8,8%; TCU ECMO 14,6%; TCU 4,0%; $p = 0,36$).

Las complicaciones digestivas surgieron en el 13,3% de los pacientes y fueron más frecuentes en el grupo de TCU ECMO (26,8%; 11 pacientes) que en TCE (15,2%; 12 pacientes) o TCU (4%; 1 paciente) ($p = 0,014$).

La función renal permaneció estable en el tiempo. Las cifras de creatinina basal mediana eran de 1,05 mg/dl (RIQ 0,89-1,30), y al año del TC 1,02 mg/dl (RIQ 0,86-1,26). El grupo de TCU ECMO presentó cifras más elevadas de creatinina en la evolución (mediana 1,12 mg/dl; RIQ 0,91-1,44) que los grupos de TCE (mediana 1,02 mg/dl; RIQ 0,89-1,16) y TCU (mediana 0,89 mg/dl; RIQ 0,78-0,96) ($p = 0,012$). Sólo 3 pacientes necesitaron iniciar terapia de sustitución renal mediante hemodiálisis.

El implante de marcapasos fue excepcional (5 pacientes; 2,66% del total), así como la aparición de hiperuricemia (8 pacientes; 4,4% del total).

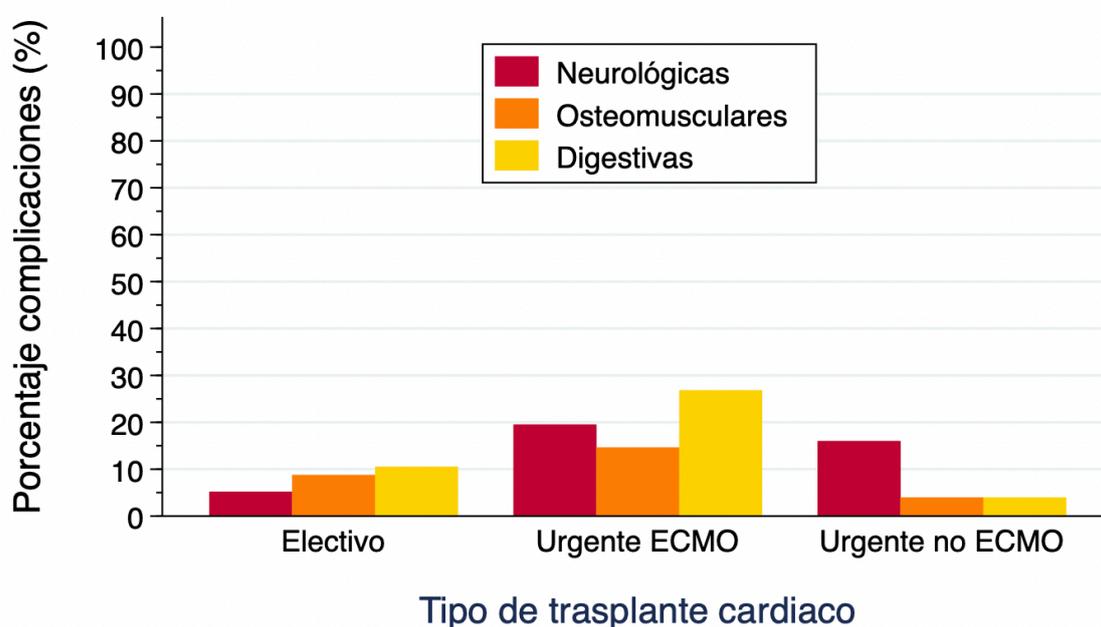


Figura 29. Incidencia de Complicaciones a Medio Plazo.

Se representa en el eje de ordenadas el porcentaje de incidencia de distintas complicaciones (en rojo neurológicas, en naranja osteomusculares, en amarillo digestivas) al año post-trasplante cardiaco respecto al total de pacientes de cada grupo. El eje de abscisas muestra los 3 grupos de trasplante cardiaco según la urgencia y la necesidad de asistencia previa al mismo.

5. BIOMARCADORES.

5.1. Colágeno 14 y Colágeno 16.

Los valores de colágeno 14 presentaron una distribución con marcada asimetría positiva. La mediana de los pacientes estudiados fue de 0,87 ng/ml, con un RIQ de 0,41-1,79 ng/ml.

Al separar por cohortes, los pacientes del grupo ECMO presentaron valores de COL14A1 más elevados (mediana 1,80 ng/ml; RIQ 1,46-3,54) que los pacientes del grupo TCE (mediana 0,61 ng/ml; RIQ 0,10-0,89) y TCU (mediana 0,86 ng/ml; RIQ 0,39-1,62) ($p = 0,0001$). Al realizar comparaciones por pares, la diferencia entre las cohortes TCU ECMO y TCE ($p = 0,0001$) y TCU ECMO y TCU ($p = 0,0007$) fue significativa, mientras que la diferencia entre TCU y TCE no alcanzó la significación ($p = 0,072$).

La capacidad predictiva de los niveles de COL14A1 respecto al desarrollo del objetivo primario compuesto fue baja, con un área bajo la curva ROC (ABC) de 0,603 (IC 95% 0,475-0,730). El punto de corte óptimo fue de 1,01 ng/ml, y presentó una sensibilidad (S) del 54,5%, una especificidad (E) del 63,8%, un valor predictivo positivo (VPP) del 51,4% y un valor predictivo negativo (VPN) del 66,7%. La eficiencia o índice J de Youden máximos (EMax) fue de 0,188 y correspondió al valor de 2,3 ng/ml, a costa de una S muy reducida del 27,3%.

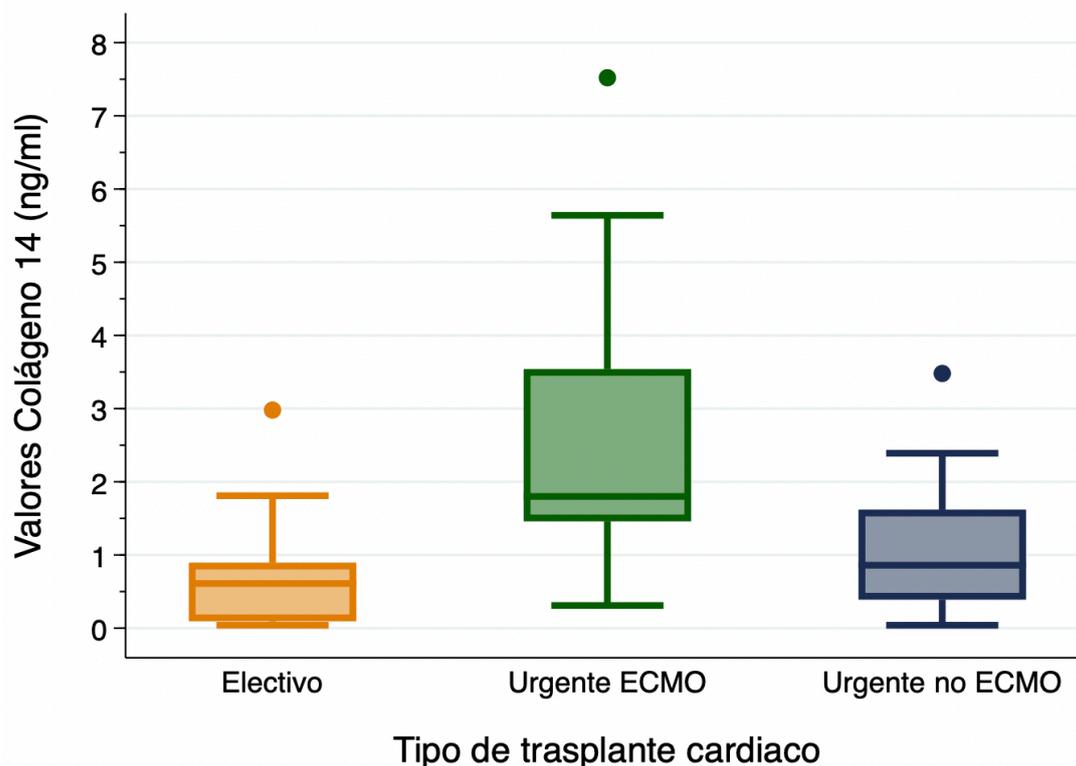


Figura 30. Niveles de Colágeno 14.

Se representa en el eje de ordenadas los valores de colágeno 14 en nanogramos / mililitro en cada grupo. El eje de abscisas muestra los 3 grupos de trasplante cardiaco según la urgencia y la necesidad de asistencia previa al mismo.

El colágeno 16 tenía asimismo una distribución asimétrica positiva, aunque menos llamativa que la del COL14A1. La mediana de COL16A1 fue de 3,30 ng/ml, con un RIQ de 2,22-5,23 ng/ml.

Los valores de COL16A1 fueron similares entre los 3 grupos de TC. En TCU ECMO la mediana fue de 3,39 ng/ml (RIQ 1,95-5,17); en TCE 3,42 ng/ml (RIQ 2,85-5,64), y en TCU 3,06 ng/ml (RIQ 0,76-4,71) ($p = 0,28$).

La exactitud diagnóstica global del COL16A1 en la aparición del objetivo primario compuesto fue aceptable. El ABC fue de 0,644 (IC 95% 0,512-0,775). El punto de corte óptimo se encontró en 3,85 ng/ml, y ofrecía una S de 60,6%; una E de 74,5%; un VPP de 62,5%, y un VPN de 72,9%. La EMax se obtuvo asimismo con 3,85 ng/ml, fue de 0,351, y como se ha mencionado presentaba unos niveles de S y E equilibrados.

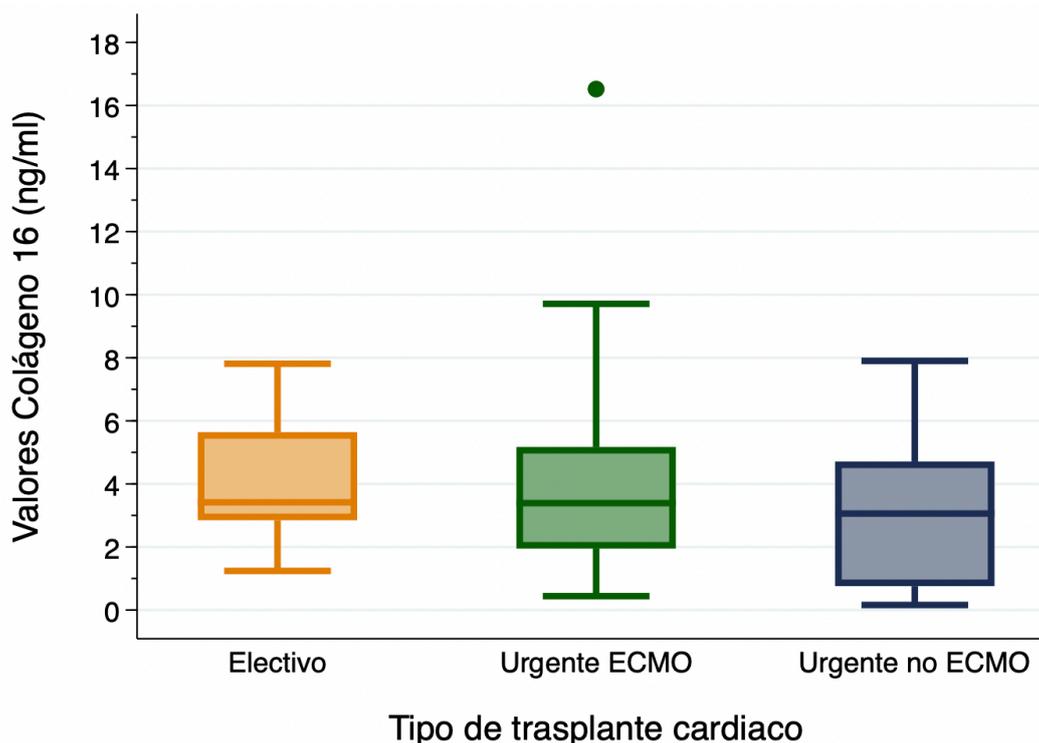


Figura 31. Niveles de Colágeno 16.

Se representa en el eje de ordenadas los valores de colágeno 16 en nanogramos / mililitro en cada grupo. El eje de abscisas muestra los 3 grupos de trasplante cardiaco según la urgencia y la necesidad de asistencia previa al mismo.

5.2. Interleukina 6.

Al contrario que el resto de biomarcadores, IL-6 presentó asimetría negativa. Su mediana fue de 5,78 pg/ml, con un RIQ de 2,89-6,81 pg/ml.

Los niveles más bajos se apreciaron en el grupo de TCE, con una mediana de 2,89 pg/ml (RIQ 1,80-4,66). Valores más elevados se objetivaron en TCU, cuya mediana era de 6,27 pg/ml (RIQ 5,66-6,96), y aún más altos en TCU ECMO, con mediana de 6,90 pg/ml (RIQ 6,64-7,17) ($p < 0,001$). Efectuando comparaciones por pares, los niveles de IL-6 fueron más bajos en TCE que en TCU y TCU ECMO, y a su vez fueron más bajos en TCU que en TCU ECMO.

La capacidad discriminativa de la IL-6 para el desarrollo del objetivo primario compuesto fue pésima, con un ABC de 0,561 (IC 95% 0,431-0,691). El punto de corte óptimo se encontró en 4,51 pg/ml, con una S del 72,7%; una E del 40,4%; un VPP del 46,2%, y un VPN del 67,9%. La EMax fue de 0,167 y se obtuvo con un valor de 7,02 pg/ml, a expensas de una S muy reducida del 27,3%.

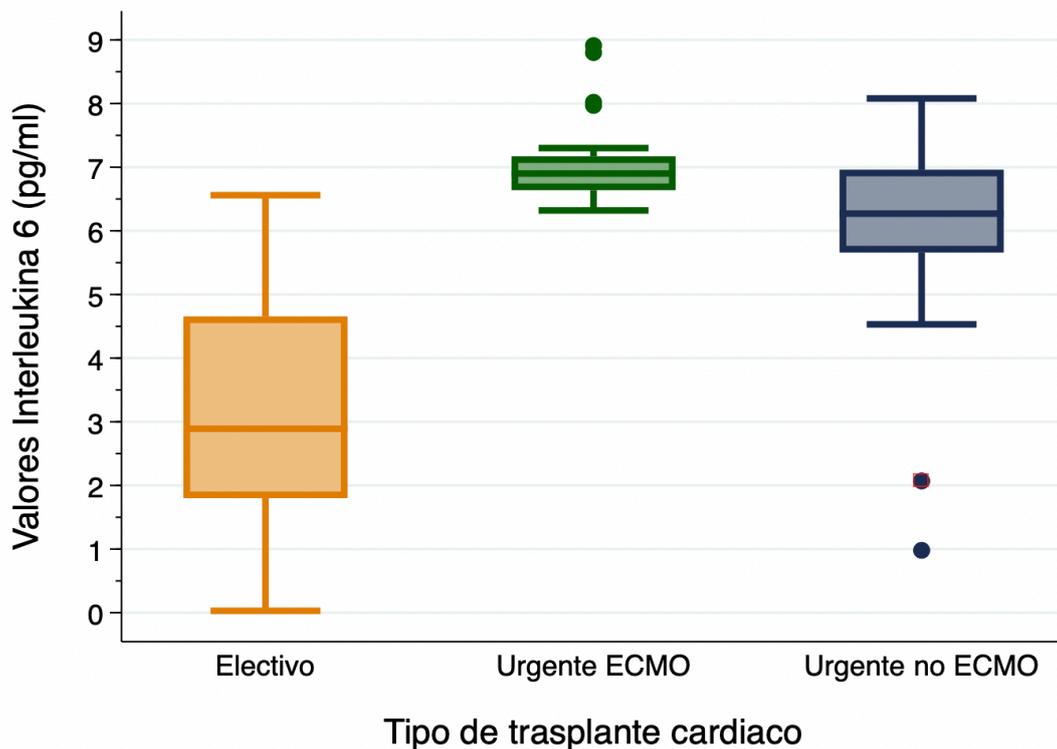


Figura 32. Niveles de Interleukina 6.

Se representa en el eje de ordenadas los valores de interleukina 6 en picogramos / mililitro en cada grupo. El eje de abscisas muestra los 3 grupos de trasplante cardiaco según la urgencia y la necesidad de asistencia previa al mismo.

5.3. SERCA.

Los valores de calcio ATPasa del retículo sarcoplásmico presentaron una ligera asimetría positiva. El nivel mediano fue de 1.169,5 pg/ml (RIQ 655-1.734,5).

No existieron diferencias significativas en los valores de SERCA entre las 3 cohortes. El grupo de TCE presentó una mediana de 976 pg/ml (RIQ 477-1.605,5), TCU ECMO 1.515 pg/ml (RIQ 718-2.521) y TCU 1.084 pg/ml (RIQ 430-1.414) ($p = 0,12$).

La exactitud diagnóstica global de SERCA en la incidencia del objetivo primario compuesto fue aceptable, con un ABC de 0,651 (IC 95% 0,529-0,773). El punto de corte óptimo correspondió a 1.266 pg/ml, con el que se conseguía una S del 60,6%; una E del 70,2%; un VPP del 58,8% y un VPN del 71,7%. La EMax se consiguió asimismo con el valor de 1.266 pg/ml, y fue de 0,308. Como se ha comentado, presentaba unos niveles de S y E equilibrados.

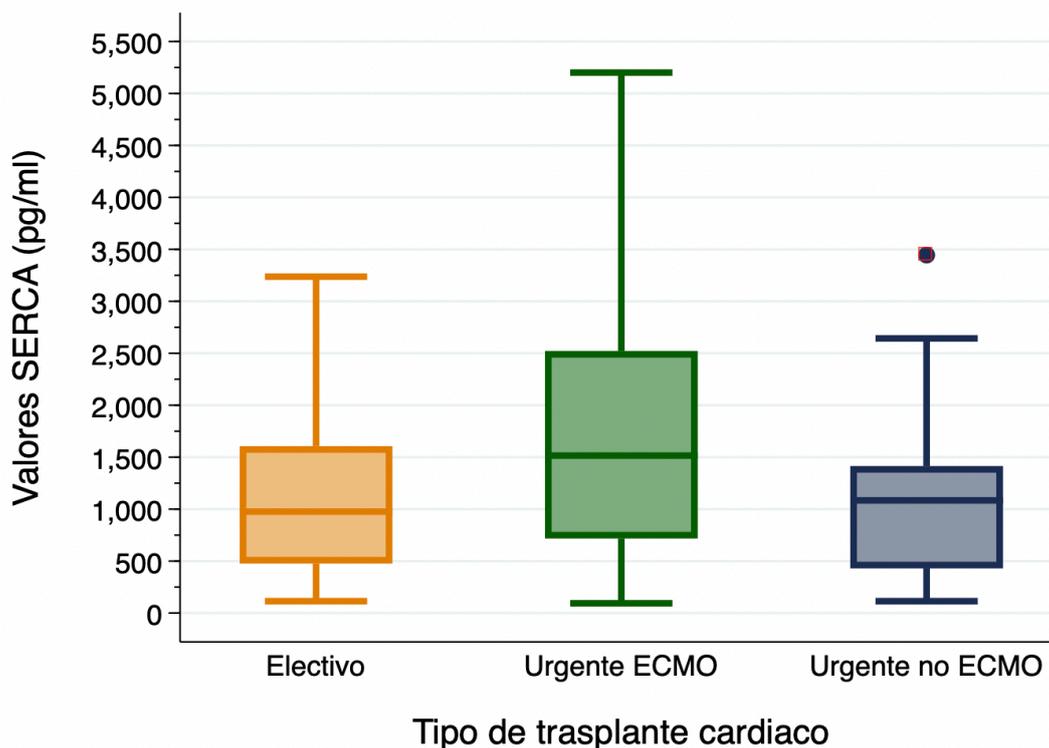


Figura 33. Niveles de SERCA.

Se representa en el eje de ordenadas los valores de calcio ATPasa del retículo sarcoplásmico en picogramos / mililitro en cada grupo. El eje de abscisas muestra los 3 grupos de trasplante cardíaco según la urgencia y la necesidad de asistencia previa al mismo.

5.4. TNF- α y TNF-RI.

El factor de necrosis tumoral alfa presenta una asimetría positiva extrema. El valor mediano fue 2,03 pg/ml, presentando un RIQ de 0,77-5,78 pg/ml.

En el grupo de TCE, la mediana fue 1,2 pg/ml (RIQ 0,5-3,48); en TCU ECMO 3,54 pg/ml (RIQ 1,75-6,62), y en TCU 2,21 pg/ml (RIQ 0,58-7,12) ($p = 0,041$). Al realizar comparaciones 2 a 2, se observó que la diferencia se localizaba entre los grupos de TCU ECMO y TCE ($p = 0,033$).

La capacidad discriminativa de TNF- α en la predicción del objetivo primario compuesto fue regular. Se obtuvo un ABC de 0,611 (IC 95% 0,484-0,738). El punto de corte óptimo se encontró en 2,21 pg/ml, donde existía una S del 60,6%; una E del 61,7%; un VPP del 52,6%, y un VPN del 69,0%. La EMax correspondió sin embargo al valor de 28,84 pg/ml y fue de 0,139, debido a la existencia de una S muy baja del 18,2%.

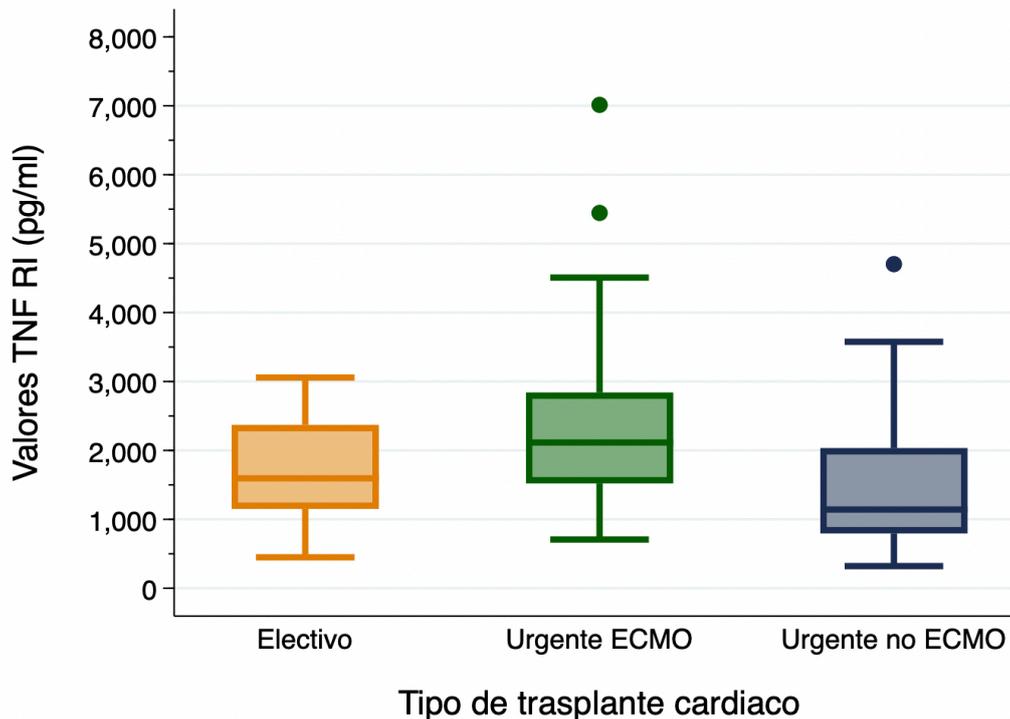


Figura 35. Niveles de TNF-RI.

Se representa en el eje de ordenadas los valores de receptor del factor de necrosis tumoral alfa I en picogramos / mililitro en cada grupo. El eje de abscisas muestra los 3 grupos de trasplante cardiaco según la urgencia y la necesidad de asistencia previa al mismo.

5.5. Correlaciones y Comparación Curvas ROC.

La diferencia entre las distintas curvas ROC para cada uno de los biomarcadores no fue estadísticamente significativa, ni evaluadas en su conjunto ($p = 0,77$), ni al comparar la de mayor exactitud diagnóstica (SERCA) con la de menor capacidad discriminativa (IL-6) ($p = 0,25$).

COL14A1 mostró una correlación positiva débil con TNF-RI ($Rho = 0,36$; $p = 0,016$) y una correlación positiva moderada con IL-6 ($Rho = 0,53$; $p < 0,0001$) y SERCA ($Rho = 0,49$; $p = 0,0001$). COL16A1 no mostró ningún tipo de correlación con el resto de BM. TNF- α se correlacionó de forma débil con IL-6 ($Rho = 0,34$; $p = 0,035$).

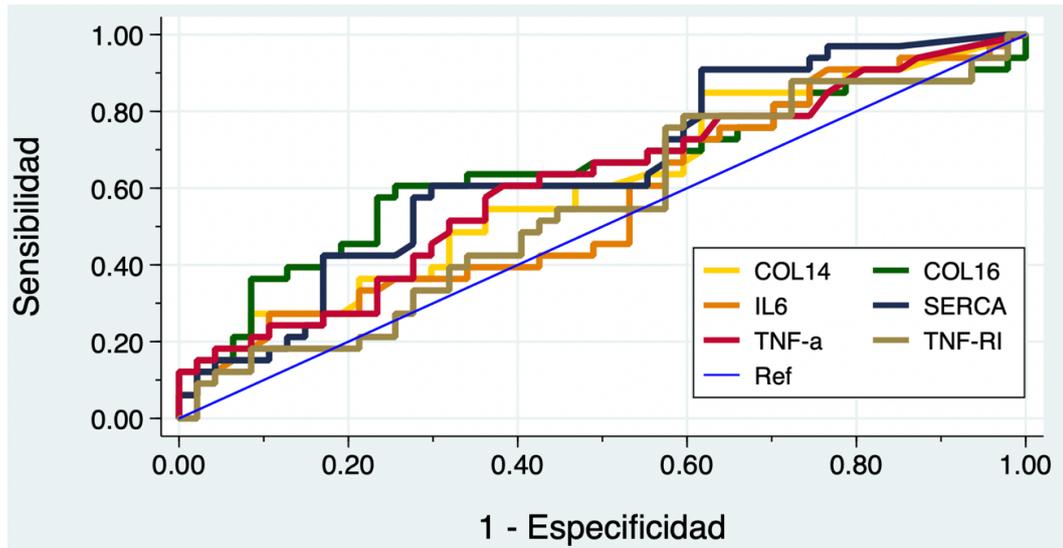


Figura 36. Comparación de Curvas ROC.

Se representa en el eje de ordenadas la sensibilidad y en el eje de abscisas 1 - la especificidad. Se compara el área bajo la curva de los diferentes biomarcadores en la predicción del objetivo primario compuesto.

	COL14	COL16	TNF_a	TNF_RI	IL6	SERCA
COL14	1.0000 80					
COL16	0.2721 80 0.1983	1.0000 80				
TNF_a	0.2270 80 0.4816	-0.0282 80	1.0000 80			
TNF_RI	0.3593 80 0.0158	0.2665 80 0.2255	0.0125 80 1.0000	1.0000 80		
IL6	0.5280 80 0.0000	0.0054 80 1.0000	0.3352 80 0.0349	0.0529 80 1.0000	1.0000 80	
SERCA	0.4872 80 0.0001	0.3099 80 0.0745	0.2196 80 0.5392	0.1225 80 0.9926	0.3176 80 0.0597	1.0000 80

Figura 37. Matriz de Correlaciones de los diferentes Biomarcadores.

Se representa la matriz de correlaciones entre los diferentes biomarcadores. En primer lugar se expresa el coeficiente de correlación Rho de Spearman, inmediatamente por debajo el número de observaciones y abajo del todo la significación estadística.

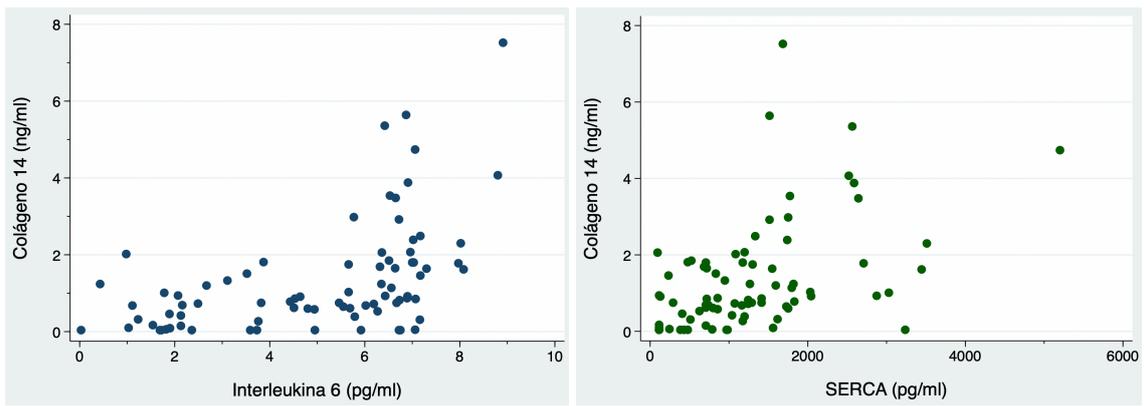


Figura 38. Correlación de Colágeno 14 e Interleukina 6 y SERCA.

En la figura de la izquierda se representa la correlación entre los valores de colágeno 14 en nanogramos / mililitro en el eje de ordenadas y los valores de interleukina 6 en picogramos / mililitro en el eje de abscisas. En la figura de la derecha se representa la correlación entre los valores de colágeno 14 en nanogramos / mililitro en el eje de ordenadas y los valores de calcio ATPasa del retículo sarcoplásmico en picogramos / mililitro en el eje de abscisas.

6. PREDICTORES DEL OBJETIVO PRIMARIO.

Al analizar la relación entre las características basales del receptor y el objetivo primario compuesto a 50 días post-TC de fallo primario del injerto, rechazo agudo del injerto e infección que motiva ingreso hospitalario mediante regresión logística univariante, las siguientes variables presentaron una asociación estadística con $p < 0,20$: necesidad de inótrupos, clase funcional grado IV NYHA, presión arterial sistólica en la arteria pulmonar, presión capilar pulmonar, presencia de diabetes mellitus, presencia de hipertensión arterial, niveles de bilirrubina, existencia de cirugía cardiaca previa, tratamiento con amiodarona, Mantoux positivo y antígeno del virus de la hepatitis B positivo. La asociación fue estadísticamente significativa en el caso de la hipertensión arterial, con una OR de 2,383 (IC 95% 1,29-4,39; $p = 0,005$), y la existencia de cirugía cardiaca previa, con una OR de 2,337 (IC 95% 1,00-5,45; $p = 0,049$) (Tabla 10).

Dentro de las características basales del donante, la edad, el grupo sanguíneo y la serología positiva para toxoplasma mostraron una $p < 0,20$ en la asociación con el objetivo primario compuesto. Únicamente en el caso de la edad la relación fue estadísticamente significativa, con una OR de 0,968 por cada año cumplido (IC 95% 0,94-0,99; $p = 0,012$) (Tabla 11).

En lo relativo al procedimiento quirúrgico, tanto el tiempo de isquemia (OR por minuto 1,006; IC 95% 1,00-1,01; $p = 0,036$) como la técnica quirúrgica (OR técnica estándar frente a bicava 2,021; IC 95% 1,01-4,04; $p = 0,046$) presentaron una asociación significativa con el objetivo primario compuesto (Tabla 12).

Sin embargo, dentro de la inmunosupresión, sólo la utilización de basiliximab en la inducción frente a daclizumab se asoció a la aparición del objetivo primario, con una OR de 0,439 (IC 95% 0,25-0,79; $p = 0,006$) (Tabla 13).

En lo que respecta a los biomarcadores, COL14A1, COL16A1, SERCA y TNF- α presentaron una asociación con el objetivo primario compuesto con $p < 0,20$. De ellos, en COL16A1 la asociación fue estadísticamente significativa, con una OR de 1,291 (IC 95% 1,04-1,61; $p = 0,022$) (Tabla 14).

	ANÁLISIS UNIVARIABLE		ANÁLISIS MULTIVARIABLE	
	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
Datos Demográficos				
<i>Edad (por año)</i>	0,991 (0,97-1,02)	0,48	–	–
<i>Sexo Masculino</i>	0,920 (0,48-1,76)	0,80	–	–
<i>IMC (por kg/m²)</i>	1,025 (0,96-1,09)	0,43	–	–
Información Cardiológica				
<i>Etiología Isquémica</i>	1,008 (0,58-1,76)	0,98	–	–
<i>Grupo Trasplante Cardíaco (ref. Electivo)</i>			–	–
<i>ECMO</i>	1,093 (0,56-2,13)	0,79		
<i>Urgente</i>	1,370 (0,62-3,05)	0,44		
<i>Necesidad Inótrupos</i>	1,467 (0,83-2,58)	0,19	12,17 (3,18-46,6)	< 0,001
<i>Clase Funcional IV NYHA</i>	1,518 (0,86-2,67)	0,15	EXCL	0,99
Parámetros Hemodinámicos y Ecocardiográficos				
<i>PAPs (por mmHg)</i>	1,015 (0,99-1,04)	0,16	NA	NA
<i>PAPm (por mmHg)</i>	1,015 (0,99-1,04)	0,30	–	–
<i>PCP (por mmHg)</i>	1,025 (0,99-1,06)	0,15	NA	NA
<i>Gasto Cardíaco (por l/min)</i>	0,915 (0,71-1,17)	0,48	–	–
<i>RVP (por unidad Wood)</i>	1,041 (0,86-1,26)	0,68	–	–
<i>FEVI (por unidad)</i>	0,993 (0,97-1,02)	0,59	–	–
Comorbilidad				
<i>Diabetes Mellitus</i>	2,056 (0,91-4,67)	0,085	EXCL	0,28
<i>Hipertensión Arterial</i>	2,383 (1,29-4,39)	0,005	2,760 (0,87-8,71)	0,083
<i>Hipercolesterolemia</i>	0,984 (0,56-1,72)	0,95	–	–
<i>Creatinina (por mg/dl)</i>	0,848 (0,41-1,77)	0,66	–	–
<i>Bilirrubina (por mg/dl)</i>	1,334 (0,98-1,81)	0,063	EXCL	0,29
<i>Mantoux positivo</i>	0,456 (0,20-1,03)	0,059	EXCL	0,16
<i>HbsAg positivo</i>	0,194 (0,02-1,69)	0,14	EXCL	0,80
<i>EPOC</i>	0,741 (0,31-1,75)	0,49	–	–
<i>Enfermedad Vascular</i>	0,829 (0,29-2,38)	0,73	–	–
<i>Cirugía Cardíaca Previa</i>	2,337 (1,00-5,45)	0,049	15,22 (2,90-79,9)	0,001
Tratamiento				
<i>Dispositivos (DAI o TRC) (%)</i>	1,133 (0,65-1,97)	0,66	–	–
<i>Amiodarona</i>	1,650 (0,89-3,05)	0,11	EXCL	0,53

Tabla 10. Predictores del Receptor sobre el Objetivo Primario Compuesto.

Abreviaturas: DAI, desfibrilador automático implantable; ECMO, oxigenador de membrana extracorpórea; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EXCL, variable excluida de modelo de regresión logística por pasos por probabilidad salida > 0,10; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HBsAg, antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; IC 95%, intervalo de confianza al 95%; IMC, índice de masa corporal; NA, no aplicable por valor de variable documentado en < 80% pacientes; NYHA, New York Heart Association; OR, odds ratio; P, valor estadístico p; PAPm, presión arterial media en la arteria pulmonar; PAPs, presión arterial sistólica en la arteria pulmonar; PCP, presión capilar pulmonar; ref., referencia; RVP, resistencias vasculares pulmonares; TRC, terapia resincronización cardiaca.

	ANÁLISIS UNIVARIABLE		ANÁLISIS MULTIVARIABLE	
	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
Datos Demográficos				
<i>Edad (por año)</i>	0,968 (0,94-0,99)	0,012	EXCL	0,26
<i>Sexo Masculino</i>	0,950 (0,54-1,67)	0,86	–	–
<i>IMC (por kg/m²)</i>	0,978 (0,91-1,05)	0,56	–	–
<i>Grupo Sanguíneo (ref. A)</i>		0,15		
<i>B</i>	3,109 (0,93-10,44)	0,066	8,955 (1,09-73,2)	0,041
<i>O</i>	1,155 (0,65-2,04)	0,62	0,563 (0,19-1,64)	0,29
Información Cardiológica				
<i>Procedencia Otras Áreas</i>	1,388 (0,79-2,44)	0,25	–	–
<i>Causa Éxito (ref. ictus)</i>		0,61		
<i>Traumatismo</i>	1,324 (0,73-2,41)		–	–
<i>Otros</i>	1,331 (0,53-3,32)			
<i>Disfunción ventricular</i>	0,600 (0,14-2,59)	0,49	–	–
<i>Parada cardiaca</i>	1,312 (0,50-3,42)	0,58	–	–
<i>Hipotensión Arterial</i>	0,939 (0,52-1,70)	0,83	–	–
<i>Dosis Dopamina (ref. 0)</i>		0,21		
<i>0-5 mcg/kg/min</i>	1,831 (0,44-7,58)		–	–
<i>> 5 mcg/kg/min</i>	2,747 (0,72-10,52)			
<i>Estancia UCI (por día)</i>	0,977 (0,92-1,04)	0,45	–	–
Parámetros Serológicos				
<i>Hepatitis C</i>	1,872 (0,33-10,48)	0,48	–	–
<i>Citomegalovirus</i>	0,969 (0,51-1,85)	0,92	–	–
<i>Toxoplasma</i>	0,586 (0,32-1,08)	0,087	0,232 (0,07-0,72)	0,011

Tabla 11. Predictores del Donante sobre el Objetivo Primario Compuesto.

Abreviaturas: EXCL, variable excluida de modelo de regresión logística por pasos por probabilidad salida > 0,10; IC 95%, intervalo de confianza al 95%; IMC, índice de masa corporal; OR, odds ratio; P, valor estadístico p; UCI, unidad cuidados intensivos; ref., referencia.

	ANÁLISIS UNIVARIABLE		ANÁLISIS MULTIVARIABLE	
	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
<i>Tiempo Isquemia (por min)</i>	1,006 (1,00-1,01)	0,036	EXCL	0,51
<i>Técnica estándar</i>	2,021 (1,01-4,04)	0,046	EXCL	0,70

Tabla 12. Predictores del Procedimiento Quirúrgico sobre el Objetivo Primario Compuesto.

Abreviaturas: EXCL, variable excluida de modelo de regresión logística por pasos por probabilidad salida > 0,10; IC 95%, intervalo de confianza al 95%; OR, odds ratio; P, valor estadístico p.

	ANÁLISIS UNIVARIABLE		ANÁLISIS MULTIVARIABLE	
	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
<i>Inducción Basiliximab</i>	0,439 (0,25-0,79)	0,006	EXCL	0,77
<i>Días Inducción (por día)</i>	1,278 (0,17-2,11)	0,42	–	–
<i>Ciclosporina</i>	0,868 (0,50-1,51)	0,62	–	–
<i>Tacrólimus</i>	0,903 (0,71-1,53)	0,72	–	–

Tabla 13. Predictores de la Terapia Inmunosupresora sobre el Objetivo Primario Compuesto.

Abreviaturas: EXCL, variable excluida de modelo de regresión logística por pasos por probabilidad salida > 0,10; IC 95%, intervalo de confianza al 95%; OR, odds ratio; P, valor estadístico p.

	ANÁLISIS UNIVARIABLE		ANÁLISIS MULTIVARIABLE	
	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
<i>Colágeno 14 (por ng/ml)</i>	1,369 (0,97-1,93)	0,074	NA	NA
<i>Colágeno 16 (por ng/ml)</i>	1,291 (1,04-1,61)	0,022	NA	NA
<i>Interleukina 6 (por pg/ml)</i>	1,111 (0,91-1,36)	0,30	–	–
<i>SERCA (por 500 pg/ml)</i>	1,280 (1,00-1,64)	0,052	NA	NA
<i>TNF-α (por 10 pg/ml)</i>	1,400 (0,93-2,10)	0,11	NA	NA
<i>TNF-RI (por 1000 pg/ml)</i>	1,227 (0,84-1,79)	0,29	–	–

Tabla 14. Predictores de los Biomarcadores sobre el Objetivo Primario Compuesto.

Abreviaturas: IC 95%, intervalo de confianza al 95%; NA, no aplicable por valor de variable documentado en < 80% pacientes; OR, odds ratio; P, valor estadístico p; SERCA, calcio ATPasa del retículo sarcoplásmico; TNF- α , factor de necrosis tumoral alfa; TNF-RI, receptor del factor de necrosis tumoral alfa I.

Al realizar el análisis de regresión logística multivariable con exclusión secuencial complementada con inclusión secuencial por pasos, la necesidad de tratamiento inotrópico en el receptor previo al trasplante cardiaco, la existencia de hipertensión arterial en el receptor, la realización de cirugía cardiaca previa en el receptor, el grupo sanguíneo del donante y la serología de toxoplasma del donante, formaron parte del modelo final de predicción del objetivo primario compuesto. El área bajo la curva fue aceptable, con un valor de 0,692 (IC 95% 0,61-0,77). De las variables mencionadas, presentaron una asociación significativa:

- La realización de cirugía cardiaca previa en el receptor, con una OR de 15,22 (IC 95% 2,90-79,9; $p = 0,001$).
- La necesidad de tratamiento inotrópico en el receptor, con una OR de 12,17 (IC 95% 3,18-46,6; $p < 0,001$).
- El grupo sanguíneo B del donante, con una OR de 8,955 (IC 95% 1,09-73,2; $p = 0,041$).
- La serología de toxoplasma positiva del donante, con una OR de 0,232 (IC 95% 0,07-0,72; $p = 0,011$).

Las tablas 10 a 14 muestran los resultados de los análisis univariados y multivariados por cada variable analizada. La tabla 15 muestra el modelo predictivo final tras el análisis multivariado.

VARIABLE	COEFICIENTE B	IC 95%	P
<i>Tratamiento Inotrópico Receptor</i>	2,499	1,16-3,84	< 0,001
<i>Serología Toxoplasma + Donante</i>	-1,463	-2,59 - -0,33	0,011
<i>Grupo Sanguíneo Donante (ref. A)</i>			
<i>B</i>	2,192	0,09-4,29	0,041
<i>O</i>	-0,574	-1,64 - 0,49	0,29
<i>Hipertensión Arterial Receptor</i>	1,015	-0,13 - 2,16	0,083
<i>Cirugía Cardiaca Previa Receptor</i>	2,723	1,06-4,38	0,001
<i>Constante</i>	-0,489	-1,39 - 0,41	0,29

Tabla 15. Modelo Multivariado Final.

Abreviaturas: IC 95%, intervalo de confianza al 95%; P, valor estadístico p; ref., referencia.

DISCUSIÓN

1. RESUMEN Y RESULTADOS PRINCIPALES.

La utilización de ECMO como puente a TCU se ha asociado en numerosos trabajos en la literatura con un incremento de la mortalidad postoperatoria, aunque datos más recientes indican que con una adecuada selección de pacientes y un protocolo de donación de órganos exhaustivo en el que se priorice a los pacientes de máxima urgencia, el pronóstico puede ser similar al TCE. (41,111)

Sin embargo, existe menos información acerca de la repercusión del empleo de ECMO pre-TC sobre otras complicaciones típicas y frecuentes en el post-TC, tales como el FPI, el RAI y la infección, sobre todo valoradas de forma conjunta.

El objetivo del presente estudio es conocer si el empleo del ECMO antes del TC se asocia a una respuesta inflamatoria sistémica diferenciada que conlleve un aumento de las complicaciones a corto plazo.

Para ello, se estudiaron 3 cohortes según el tipo de TC: pacientes crónicos y ambulatorios con ICA en los que se realizaba TCE; pacientes en shock cardiogénico que precisaban de asistencia circulatoria tipo ECMO como puente directo al TCU, y pacientes críticos que requirieron TCU y pudieron precisar de inótrupos, vasopresores y ventilación mecánica, pero que no necesitaron la colocación de asistencia mecánica pre-TC.

Se definió un período temporal de 50 días como referencia para identificar las complicaciones a corto plazo con el propósito de incluir los resultados de las diversas pruebas realizadas en el primer ingreso programado tras el TC, así como valorar el tiempo completo hasta el alta en aquellos pacientes con estancias hospitalarias prolongadas post-TC.

A fin de fenotipar el sustrato fisiopatológico subyacente, se seleccionaron 80 pacientes en los que se llevó a cabo una determinación de 6 biomarcadores en muestras extraídas inmediatamente antes del TC.

El principal resultado del estudio es que la incidencia del objetivo primario compuesto a 50 días post-TC de fallo primario del injerto, rechazo agudo del injerto e infección que motiva ingreso hospitalario, no difirió entre el grupo de ECMO y las cohortes de TCE y TCU. Si bien existen ciertas matizaciones al analizar los componentes individuales de dicho objetivo compuesto, el empleo de ECMO como puente a TC no se asocia a un aumento global de complicaciones a corto plazo.

A medio plazo, a partir de los 50 días y hasta el año post-TC, los eventos de infección, RAI y mortalidad son prácticamente superponibles entre los 3 grupos de estudio, lo que refleja un escaso impacto de la utilización de ECMO como puente al TCU en el seguimiento una vez pasado el postoperatorio precoz.

La elevación de algunos de los biomarcadores se asocia a la aparición del objetivo primario compuesto, y a su vez varios BM se encuentran más elevados en el grupo de ECMO que en TCU o TCE. Sin embargo, la capacidad discriminativa y la elección de potenciales puntos de corte es subóptima, con ABC siempre inferiores a 0,660.

En el análisis de regresión logística multivariable, los predictores del objetivo primario compuesto fueron la necesidad de tratamiento inotrópico en el receptor, el antecedente de cirugía cardíaca previa en el receptor, la existencia de HTA basal en el receptor, el grupo sanguíneo B del donante y la serología de toxoplasma negativa del donante.

2. EVENTOS A CORTO PLAZO.

2.1. Objetivo Primario Compuesto.

Las principales causas de mortalidad y morbilidad durante el primer año post-TC son las infecciones, el FPI y el RAI. Cada una de estas complicaciones supone de forma individual entre un 10% y un 30% del total de muertes a un año tras el TC en diferentes series publicadas en la literatura. (112–114)

Dado que la potencial gravedad del FPI, RAI que requiere un incremento del tratamiento inmunosupresor e infección que motiva o prolonga ingreso hospitalario se puede considerar similar, se decidió crear un objetivo primario compuesto que valorara la asociación de ECMO como puente a TCU con la aparición de complicaciones a corto plazo.

La incidencia del objetivo primario compuesto fue ligeramente superior al 50% en el total de la muestra, y fue superponible entre los 3 grupos estudiados. Al asignar 1 punto a cada uno de los ítems que componen el objetivo primario compuesto (FPI, RAI e infección), la puntuación global también fue equiparable entre las 3 cohortes, obteniendo la mayoría de los pacientes 0 ó 1 punto.

En nuestro estudio, el 20% de los pacientes trasplantados presentaron más de 1 complicación en los primeros 50 días post-TC. Desde hace muchos años existe una preocupación sobre la interacción entre RAI e infección. El RAI es tradicionalmente tratado aumentando la inmunosupresión, lo que provoca un incremento del riesgo de infección. Por el contrario, cuando el riesgo infeccioso se considera elevado se suele disminuir la terapia inmunosupresora, que a su vez acrecienta la probabilidad de RAI.

En relación con el tratamiento inmunosupresor, la dosis de corticoesteroides podría ser el principal predictor de complicaciones infecciosas. Mientras que los niveles valle de tacrólimus y sirólimus y las dosis de micofenolato no se asociaron a la aparición de infección, dosis elevadas de prednisona se vincularon a un franco aumento del riesgo infeccioso. Por otra parte, la suspensión completa de esteroides dentro del primer año post-TC ha demostrado una mejoría en la supervivencia global a expensas de una disminución en las muertes de causa infecciosa. (115–118)

2.1.1. Fallo primario del injerto.

Al valorar los componentes del objetivo primario compuesto de forma individual, la incidencia de FPI fue ligeramente superior a la cuarta parte de los pacientes trasplantados, concordante con lo previamente reportado. (55,56)

Aunque en algunos trabajos previos se ha descrito un aumento en la incidencia de FPI en la utilización de ECMO como puente a TCU, en nuestro estudio el porcentaje de FPI no fue diferente entre grupos (36,2% ECMO TCU versus 26,7% TCU versus 23,6% TCE). (52,54,57)

A pesar de unas presiones capilares pulmonares similares, los pacientes a los que se realizó TCU asistidos con ECMO presentaban presiones pulmonares más elevadas, gasto cardiaco y FEVI más reducidos, y resistencias vasculares pulmonares llamativamente más altas (3,6 unidades Wood en TCU ECMO versus 2,1 unidades Wood en TCU y TCE).

Mientras que los donantes de la cohorte TCE eran con más frecuencia del área sanitaria de referencia y los procedimientos de TC más cortos con menores tiempos de isquemia, los donantes de TCU y TCU ECMO eran con mayor asiduidad varones, del grupo sanguíneo 0, y presentaban un mayor índice de masa corporal.

Unas características de mayor riesgo de FPI en un grupo podrían haber sido compensadas por otras variables de mejor perfil, siendo el resultado global neutro respecto a la aparición de FPI entre grupos. (51,119)

Los pacientes del grupo TCU ECMO permanecieron durante un mayor número de días en la unidad de cuidados intensivos y requirieron de una ventilación mecánica invasiva más prolongada. Ambos factores se han relacionado con una mayor aparición de otras complicaciones en el seguimiento, fundamentalmente infecciosas.

Estudios recientes han demostrado la factibilidad de una extubación precoz en una amplia proporción de pacientes que requieren ECMO como puente al TCU. Dicha extubación temprana se ha asociado a una reducción en la incidencia de neumonía nosocomial y delirium y a un menor tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos, así como a una tendencia hacia una menor mortalidad hospitalaria. (61,120,121)

2.1.2. Infección.

Una cuarta parte del global de los pacientes sufrió algún tipo de infección precoz que motivó el ingreso hospitalario, dato similar al reportado en otros trabajos. De manera similar a estudios previos, la etiología principal de la infección precoz fue bacteriana, seguida por la vírica y fúngica. (61,122–124)

Comparando entre cohortes, el grupo de TCU ECMO presentó una mayor tasa de infecciones que precisaron ingreso hospitalario en los primeros 50 días post-TC (37,8% pacientes del grupo TCU ECMO versus 28,6% TCU versus 16,5% TCE).

En estudios previos se han identificado como potenciales predictores de infección precoz la duración de la ventilación mecánica invasiva, la necesidad de hemodiálisis y el cierre diferido de la esternotomía. Incluso con una mayor influencia que los factores anteriormente mencionados, el empleo de DAV y especialmente de ECMO previo al TC se ha asociado con un marcado incremento del riesgo de infección precoz, especialmente en lo relativo a las infecciones fúngicas. (60,61,124)

El mecanismo por el que el ECMO aumenta el riesgo de infecciones parece ser múltiple: por un lado, la inserción de cánulas arteriales y venosas provoca una disrupción en la piel y un contacto directo de material extraño con el torrente sanguíneo, rompiendo la barrera natural de inmunidad. Además, la utilización de ECMO suele conllevar la necesidad de múltiples vías centrales y accesos periféricos, monitorización mediante catéter en la arteria pulmonar y nutrición por vía parenteral.

Por otro lado, se han descrito alteraciones en la coagulación y la permeabilidad intestinal que pueden favorecer la adhesión de MOG al material extraño y la traslocación de bacterias y hongos, respectivamente. De igual manera, experimentos in vitro han mostrado que la utilización de ECMO da lugar a una depleción sustancial en el número de neutrófilos y monocitos, así como una alteración de su función fagocítica. (125–128)

Por último, con frecuencia existe una infección previa al TC que podría jugar un papel en la aparición de infección en el postoperatorio. En nuestra muestra, más de un tercio de los pacientes asistidos con ECMO como puente al TCU habían padecido algún tipo de infección durante el soporte, por sólo un 10% del grupo TCU y un 1,5% del grupo TCE con infección reciente previa al TC.

2.1.3. Rechazo agudo del injerto.

Más de una tercera parte de los enfermos presentó un RAI clínicamente relevante. Dicho porcentaje fue más elevado que en otras publicaciones, probablemente debido a la definición menos estricta de rechazo importante en nuestro estudio como todo aquel que motivó un incremento del tratamiento inmunosupresor basal, y al exhaustivo protocolo de biopsia endomiocárdica periódica a todos los pacientes en el post-trasplante. (68,71)

Al considerar el RAI de forma estratificada por cohortes, el porcentaje de RAI en el grupo de TCU ECMO fue numéricamente inferior (24,4% versus 39,3% y 48,0% en los grupos de TCE y TCU, respectivamente; $p = 0,11$). Aunque los datos publicados son discordantes, un estudio con un número muy elevado de pacientes sí que observó un menor número de RAI en el grupo de ECMO. (70)

No existe una justificación claramente aceptada para el potencial menor número de RAI en los TCU asistidos con ECMO. Sin embargo, varios datos orientan a que los datos encontrados son plausibles.

Por una parte, el desarrollo de anticuerpos frente a HLA se encuentra aumentado en pacientes soportados con DAV de larga duración, si bien su impacto a nivel pronóstico en la incidencia de RAI y eventos adversos es dudoso. (129,130)

No obstante, la utilización de ECMO como puente a otro DAV de mayor duración no se asoció a un aumento en la sensibilización antiHLA. Más aún, un estudio en pacientes pediátricos mostró que en 6 de los 9 pacientes soportados con DAV de larga duración se detectaron anticuerpos antiHLA por el método de Luminex, mientras que ninguno de los 13 pacientes asistidos con ECMO se sensibilizaron. (131,132)

Estos hallazgos podrían ser explicados por la disfunción leucocitaria y de la inmunidad celular que se produce en el bypass cardiopulmonar empleado en el ECMO, que interferiría con la detección de antígenos y la producción de anticuerpos. Además, las propiedades intrínsecas del circuito y el hecho de que la asistencia durante ECMO sea de muy corta duración también podrían contribuir a un menor número de RAI. (133,134)

En nuestro estudio, si bien la inducción tras el TC se realizó por igual en los 3 grupos, el tratamiento inductor fue ligeramente más prolongado en el grupo de ECMO (2,4 días versus 2,0 días en TCE y TCU), a expensas de un aumento en el número de días de tratamiento con daclizumab, lo que asimismo podría explicar en parte los resultados.

2.2. Mortalidad.

La mortalidad por cualquier causa fue del 14,0% en los primeros 50 días post-TC, una cifra que entraría dentro del estándar de referencia de supervivencia. (71)

No existieron diferencias entre grupos, con una mortalidad de 19,2% en TCU ECMO; 16,7% en TCU y 11,5% en TCE.

Los resultados en mortalidad en pacientes asistidos con ECMO como puente a TCU han variado significativamente en la literatura a lo largo del tiempo. Inicialmente, se objetivó un franco aumento de mortalidad con el uso de ECMO frente a TCE. (37,44)

Posteriormente, se observó que el incremento del riesgo de mortalidad afectaba principalmente a los pacientes de mayor riesgo, con cifras más elevadas de creatinina, bilirrubina, ácido láctico, y mayores períodos de tiempo en lista de espera. (40,135)

Con una optimización en la política de priorización de órganos y de selección de pacientes, estudios más recientes en Estados Unidos y Francia muestran unas curvas de supervivencia en pacientes asistidos con ECMO superponibles al TCE. (72,111)

Por tanto, en la actualidad la dificultad radica en seleccionar adecuadamente qué paciente portador de ECMO es candidato a TCU directo y cuál es candidato a puente a otro DAV para mejorar la situación general global y disminuir el riesgo de mortalidad peri-TC.

En aquellos casos en que se plantee ECMO como puente a TCU, el TC se debe realizar no demasiado pronto, para dar tiempo a la recuperación de la disfunción multiorgánica inicial secundaria al shock; pero tampoco demasiado tarde, cuando las complicaciones asociadas al uso de ECMO ya han aparecido.

En nuestro trabajo, la duración de la asistencia con ECMO previo al TCU presentó gran variabilidad entre pacientes, pero el tiempo de estancia mediana en ECMO fue relativamente corto de 5,92 días. Si bien es cierto que existía un mayor grado de disfunción hepática en el grupo de ECMO TCU, las cifras de creatinina pre-TC eran similares entre las 3 cohortes pre-TC.

La principal causa de fallecimiento en el presente proyecto fue la infección, siendo dos tercios de origen bacteriano. A continuación se situó el fallo multiorgánico de origen multifactorial, y a mucha distancia un conjunto amplio y heterogéneo de diferentes etiologías, entre las que se incluyen el FPI y el RAI.

Es muy probable que el motivo fundamental del fallo multiorgánico fuera en numerosos casos un FPI, ya que dicha complicación es la principal responsable de la mortalidad a corto plazo en numerosos registros. (112,136,137)

No obstante, incluso asumiendo que la mayor parte de las muertes por fallo multiorgánico tuvieran su origen en un FPI, la infección continuaría siendo la primera causa de fallecimiento en nuestro estudio, provocando el 31% de los decesos. Es destacable el hecho de que sólo 1 muerte se debió a RAI.

3. EVENTOS A MEDIO PLAZO.

3.1. Infección, Rechazo y Mortalidad.

La incidencia de infección, rechazo o mortalidad durante el primer año fue muy homogénea entre los 3 grupos de estudio tras el transcurso de los primeros 50 días post-TC.

Este resultado es coherente con el escaso número de efectos adversos descritos a largo plazo tras la retirada del ECMO y el alta hospitalaria en diversas patologías cardiológicas.

El destete del ECMO es un proceso complejo que debe ser monitorizado de forma muy estrecha y multiparamétrica, ya que en numerosas ocasiones el intento es fallido. Incluso en aquellos pacientes en que la desconexión de ECMO es exitosa, la mortalidad intrahospitalaria es muy elevada y llega a alcanzar el 50%. (138,139)

Sin embargo, si se consigue que el paciente sea dado de alta del hospital, el pronóstico es en general excelente. La supervivencia a los 2 años es superior al 90% y la aparición de nuevas complicaciones residual. La calidad de vida suele ser buena, prácticamente comparable tanto física como psicológicamente a la de la población general sana, y considerablemente mejor que la de otros enfermos con patologías cardíacas o renales crónicas. (140–142)

Si tomamos en consideración el primer año post-TC en su totalidad, sí que se aprecia una mayor incidencia de infecciones que motivan ingreso hospitalario en la cohorte de ECMO, condicionada por una mayor frecuencia de infecciones precoces en los primeros 50 días post-TC.

Al igual que en estudios previos, la etiología fundamental de las infecciones fue bacteriana, seguida por los virus, con un menor porcentaje de infecciones causadas por hongos o de etiología no filiada. (58,61)

El empleo de ECMO aumentó el riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas, no así de infecciones víricas (incluyendo citomegalovirus) y no filiadas. Dichos hallazgos son congruentes, ya que las infecciones por bacterias gram-negativas y fúngicas son las

predominantes en el primer mes post-TC, y numerosos estudios han mostrado una asociación entre el uso de ECMO como puente a TCU y el desarrollo de infecciones fúngicas. (60,124)

Nos gustaría destacar el hecho de que entre los 3 y 12 meses post-TC, aunque no alcanzó la significación estadística, el grupo TCU ECMO presentaba una clara tendencia a estar tratado con un menor número de inmunosupresores: el 23,4% de los pacientes de TCU ECMO tomaban ciclosporina frente a 38,5% TCE y 40,0% TCU ($p = 0,15$); 53,2% recibían prednisona frente a 70,8% TCE y 60,0% TCU ($p = 0,077$); a 48,9% se administró Micofenolato frente a 68,5% TCE y 66,7% TCU ($p = 0,054$).

Ello podría estar en relación con una mayor tasa de infecciones precoces en el grupo de ECMO, que condicionaron la reducción de la inmunosupresión ulteriormente. Curiosamente, la incidencia de RAI no se vio afectada, y continuaba siendo numéricamente más baja en TCU ECMO frente a TCE entre los 50 y los 365 días post-TC.

3.2. Enfermedad Vascolar del Injerto.

La EVI estaba presente en casi la tercera parte de la muestra al año del TC, prevalencia considerablemente mayor que la descrita en estudios previos. Este resultado se explica por la definición más abierta de EVI en nuestro trabajo en base al engrosamiento intimal coronario medido por IVUS (y no sólo por criterios angiográficos), y la aplicación de un protocolo estricto de coronariografía con IVUS al mes y al año post-TC en todos los pacientes incluidos. (143,144)

El grupo de TCU ECMO presentó una menor incidencia de EVI (17,0%) que el grupo de TCE (33,9%) y TCU (40,0%). No existen datos sólidos que relacionen la utilización de asistencias circulatorias de corta duración pre-TC con la aparición de EVI a medio plazo en la literatura. Sí que se ha reportado un efecto neutro de los DAV de larga duración sobre la EVI. (80)

No hay tampoco una explicación fisiopatológica convincente para este hallazgo, que muy probablemente esté influido por numerosos factores de confusión.

Por un lado, los pacientes del grupo TCE presentaban basalmente una mayor frecuencia de diabetes mellitus tipo 2 e hipercolesterolemia, factores ambos clásicamente relacionados con el desarrollo de EVI en la evolución. (145,146)

Por otro lado, los pacientes asistidos con ECMO como puente a TCU son un grupo seleccionado con menor probabilidad de EVI. La mortalidad del grupo de ECMO es numéricamente mayor, por lo que es previsible que los supervivientes sean pacientes más sanos y resistentes al desarrollo de EVI. Además, la frecuencia de FPI es numéricamente más elevada en el grupo de ECMO, mientras que la frecuencia de RAI es numéricamente menor, y ambas observaciones se han asociado a una menor tasa de EVI en la evolución. (79,147,148)

3.3. Complicaciones Orgánicas.

3.3.1. Factores de riesgo cardiovascular.

Al igual que se ha descrito previamente, la prevalencia de los factores clásicos de riesgo cardiovascular fue muy elevada al año del TC. (149,150)

La HTA afectó a algo más de la mitad de la muestra, sin diferencias entre grupos, y generalmente se trató con un único antihipertensivo en monoterapia.

El porcentaje de pacientes hipertensos suele ir en aumento con el paso del tiempo, llegando a afectar a más del 95% de los trasplantados a largo plazo. Los inhibidores de la calcineurina, especialmente la ciclosporina, juegan un papel fundamental en su desarrollo.

Aunque en nuestro trabajo la hipertensión pudo ser controlada con un único fármaco en la mayoría de los casos, generalmente es complicado conseguir unas cifras adecuadas de tensión arterial y se necesita la combinación de múltiples fármacos antihipertensivos. (151–153)

Por el contrario, la diabetes mellitus fue más frecuente en el grupo de TCE (basalmente también era más prevalente en los pacientes del grupo TCE), y para su tratamiento hubo que recurrir a insulinoterapia en la mayoría de los casos.

Al igual que la HTA, la prevalencia de la DM suele aumentar con el paso del tiempo, llegando a afectar a más de un tercio de los pacientes a los 5 años del TC. En su patogénesis presenta una importancia capital la utilización de altas dosis de corticoesteroides.

Aunque en el pasado la terapia insulínica era ampliamente usada, actualmente la combinación de antidiabéticos orales modernos (agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1, inhibidores de la dipeptidil peptidasa tipo 4 e inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2) permiten un adecuado control glucémico en numerosos casos. (154–156)

Dos tercios de los trasplantados tenían hipercolesterolemia, que generalmente se controló adecuadamente con estatinas, sin necesidad de recurrir a otros fármacos.

Los aumentos en el colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos son comunes tras el TC, y se relacionan con la utilización de inmunosupresores, especialmente corticoesteroides y ciclosporina, así como con la obesidad. Sin embargo, los niveles de lipoproteína A descienden durante los primeros 6 meses post-TC, y no se asocian con el desarrollo de EVI.

Independientemente de los valores de colesterol, las guías clínicas recomiendan la utilización sistemática de estatinas tras el TC por su efecto beneficioso a nivel de morbimortalidad. Sólo cuando los niveles de colesterol LDL persisten elevados a pesar del uso de estatinas, se considera la adición de otras terapias hipolipemiantes. (157–159)

3.3.2. Complicaciones por aparatos y sistemas.

Las complicaciones sistémicas por aparatos y sistemas fueron en general poco frecuentes, apareciendo por separado en menos del 15% del total de pacientes.

La cohorte de ECMO presentó una mayor frecuencia de complicaciones neurológicas, hecho ampliamente comprobado en la literatura y en relación con las complicaciones tanto trombóticas como hemorrágicas del dispositivo. (26,160,161)

Asimismo, también existió en el grupo de ECMO una mayor incidencia de complicaciones digestivas, en probable relación con un mayor porcentaje de necesidad de ventilación mecánica invasiva pre-TC y una mayor duración de la intubación en el postoperatorio, lo que conllevó una utilización más prolongada de la nutrición enteral.

El grupo de TCU ECMO presentó cifras más elevadas de creatinina en la evolución, pero la diferencia no fue clínicamente relevante, y la función renal se encontró en general preservada en la mayoría de los pacientes. Sólo 3 pacientes precisaron terapia de sustitución renal mediante hemodiálisis, aunque la insuficiencia renal terminal suele requerir períodos mayores de tiempo para su desarrollo. (162,163)

4. BIOMARCADORES.

La mayor parte de los biomarcadores presentaron asimetría positiva, hecho que suele apreciarse en los fenómenos medibles en medicina. Sin embargo, la IL-6 mostró una ligera asimetría negativa. A pesar de ser probablemente el BM con evidencia más sólida en la predicción de eventos adversos tanto en cardiopatía isquémica como en insuficiencia cardiaca, en nuestro estudio fue el BM con peor capacidad discriminativa. (95,97)

Por el contrario, los colágenos 14 y 16, aunque poco estudiados en la literatura en relación con el desarrollo de complicaciones en ICA, fueron de más utilidad en nuestro proyecto.

Por una parte, el COL14A1 fue el BM que mejor se correlacionó con otros parámetros, observándose una correlación positiva con TNF-RI, IL-6 y SERCA. Además, los valores de COL14A1 fueron más elevados en el grupo de TCU asistido con ECMO que en el resto de grupos, si bien la exactitud diagnóstica del COL14A1 fue discreta.

Por otra parte, COL16A1 no se correlacionó con ningún otro BM ni presentó diferencias entre las distintas cohortes del trabajo, pero presentó una buena capacidad discriminativa y fue el único biomarcador capaz de predecir la aparición del objetivo primario compuesto en el análisis de regresión logística univariado.

Se han detectado niveles elevados de COL14A1 y COL16A1 en diversas patologías crónicas, tales como la enfermedad inflamatoria intestinal. Se cree que podrían jugar un papel decisivo en la adhesión entre miofibroblastos y la respuesta fibrótica a la agresión inflamatoria. (92,93)

Dado que aportan información complementaria, una medición conjunta de ambos parámetros podría ser de utilidad en determinados casos.

El factor de necrosis tumoral alfa se ha relacionado con incrementos en la mortalidad total en ICA, e incluso con el grado de RAI en el post-TC. Sin embargo, en nuestro trabajo el TNF- α mostró una asimetría positiva extrema y una exactitud diagnóstica limitada. (105,108)

El receptor del factor de necrosis tumoral alfa I exhibió una distribución más estándar, asimétrica positiva leve, y niveles ligeramente más elevados en la cohorte de ECMO que en el resto de grupos de estudio. No obstante, su capacidad predictiva fue baja.

A pesar de que estudios previos orientan a que los efectos a nivel celular mediados a través de la unión de TNF- α al TNF-RI son perjudiciales, los resultados de nuestro estudio sugieren una aplicabilidad limitada en la valoración de eventos post-TC. (105)

Los valores de calcio ATPasa del retículo sarcoplásmico presentaron una ligera asimetría positiva y fueron similares entre los 3 grupos de estudio. La exactitud diagnóstica de SERCA fue la más elevada de todos los BM, con un área bajo la curva ROC de 0,651. En el análisis de regresión logística univariado, la capacidad de predicción del objetivo primario compuesto estuvo en el límite de la significación ($p = 0,052$).

En nuestro trabajo, niveles elevados de SERCA se asociaron al objetivo primario compuesto. Sin embargo, estudios previos habían demostrado una asociación inversa, con una correlación entre niveles reducidos de SERCA y una mayor incidencia de FPI y RAI. (101,102)

Ello podría ser debido a que el objetivo primario compuesto constaba de la combinación de 3 eventos, uno de los cuales es la infección. En los pacientes que presentaron alguna infección que motivó ingreso hospitalario, los valores de SERCA fueron más altos (mediana 1.599,5 pg/ml; RIQ 833-2.521 pg/ml) que en los pacientes que no presentaron infección (mediana 1.124 pg/ml; RIQ 500-1.673 pg/ml) ($p = 0,040$).

Por otra parte, un menor tamaño muestral que los artículos anteriormente mencionados, provocó que en nuestro proyecto no se detectaran diferencias en la incidencia de FPI ni RAI según los niveles de SERCA.

La baja exactitud diagnóstica general de los biomarcadores puede parcialmente explicarse por 2 aspectos:

En primer lugar, el objetivo primario está constituido por 3 variables, y muy probablemente influenciado por una gran cantidad de factores más allá de los niveles en plasma de un determinado BM en un momento concreto.

Además, la determinación de BM se realizó en una única ocasión en las horas previas al TC. Diversos estudios en IC han puesto de manifiesto la importancia de realizar medidas repetidas para mejorar la capacidad predictiva, especialmente cuando se producen cambios terapéuticos significativos. Un ejemplo paradigmático sería la mejoría pronóstica ligada a disminuciones mayores del 30% del péptido natriurético cerebral durante un ingreso por IC aguda. (164,165)

5. PREDICTORES DEL OBJETIVO PRIMARIO COMPUESTO.

Estudios previos han analizado en profundidad los predictores de mortalidad después del TC. Algunas de las variables descritas incluyen la edad del receptor, la etiología congénita de la cardiopatía, la existencia de diabetes mellitus, disfunción renal o necesidad de ventilación mecánica invasiva en el receptor, y la edad y el sexo femenino del donante. (166)

Asimismo, se han identificado algunos factores asociados a complicaciones específicas post-TC. Por ejemplo, el cierre esternal diferido, la necesidad de hemodiálisis o la utilización de DAV de corta duración se han asociado a la infección. La disfunción renal, la toma de amiodarona, tiempos de isquemia prolongados o el trasplante de un órgano pequeño para la superficie corporal del receptor se han relacionado con el FPI. Y cambios recientes en la medicación, mala cumplimentación del tratamiento e interacciones medicamentosas se han vinculado a la aparición de RAI. (51,61,65)

Consideramos que sería de potencial interés la obtención de un modelo capaz de predecir la aparición de complicaciones a corto plazo de forma conjunta. En el análisis de regresión logística multivariable, los predictores del objetivo primario compuesto fueron la necesidad de tratamiento inotrópico en el receptor, el antecedente de cirugía cardíaca previa en el receptor, la existencia de hipertensión arterial basal en el receptor (no significativo), el grupo sanguíneo B del donante y la serología de toxoplasma negativa del donante.

En algunos casos, el empleo de inótrópos de forma intravenosa, continua e intrahospitalaria resulta inevitable como puente al TC, ya que su uso se asocia a una mejoría de diferentes biomarcadores de perfusión y activación neurohormonal.

La supervivencia en los pacientes asistidos con inótrópos como puente al TC es alta y equiparable al TCE en los casos en que no existe daño orgánico ni hipoperfusión en el momento del TC.

No obstante, el requerimiento de terapia inotrópica y/o vasopresora implica una mayor gravedad e inestabilidad de la patología cardiológica, una mayor urgencia del trasplante, y, en muchos casos, se asocia a un deterioro de la función renal y hepática y

una mayor necesidad de ventilación mecánica, factores todos ellos relacionados con un aumento en la incidencia de complicaciones post-TC. (167–169)

La necesidad de cirugía cardíaca previa al TC era muy elevada en los inicios del TC, cuando el desarrollo del intervencionismo era aún incipiente, llegando al 40% de los pacientes en algunas series. Con el paso del tiempo y el advenimiento de las técnicas percutáneas, la prevalencia de cirugía cardíaca pre-TC ha disminuido considerablemente.

Por sí misma, el antecedente de cirugía cardíaca previa al TC no parece asociarse a una mayor mortalidad postoperatoria, ni tampoco a una mayor incidencia de RAI durante el primer año post-TC. Sin embargo, sí que se vincula a una mayor duración de la intervención y tiempo de isquemia durante la misma, así como a mayores complicaciones postoperatorias, tales como sangrado, necesidad de transfusión, reoperación y días de estancia en cuidados intensivos. (170,171)

El desarrollo de hipertensión arterial en el post-TC se ha asociado a un aumento de la rigidez arterial, que a su vez conlleva un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, enfermedad vascular del injerto, disfunción del injerto y mortalidad total a medio y largo plazo.

Existen menos datos acerca de la repercusión de la HTA ya existente antes del TC en la aparición de complicaciones a corto plazo post-TC. No obstante, los pacientes hipertensos asocian numerosas comorbilidades que pueden suponer un mayor riesgo de evolución desfavorable tras el TC, tales como obesidad, dislipemia, diabetes mellitus, fibrilación auricular y un mayor grado insuficiencia renal. (172–175)

La inclusión de las características del donante en el modelo es más difícil de explicar.

La incompatibilidad de grupo sanguíneo constituyó inicialmente un factor de riesgo de mortalidad y retrasplante. Sin embargo, con la mejoría en la técnica y la optimización de la inmunosupresión, los resultados a nivel de mortalidad y complicaciones son equiparables a los de los pacientes con ABO compatible. Además, en el presente estudio no existieron incompatibilidades de grupo sanguíneo, con un mayor porcentaje de grupo 0 en los donantes respecto a los receptores. (176,177)

Sin embargo, el grupo sanguíneo B es poco prevalente en nuestra área, y supuso un total del 7,7% (16 personas) respecto al total de donantes. En relación con ello, y aunque no alcanzó la significación estadística, los donantes del grupo B procedieron con mayor frecuencia de otras áreas de trasplante distintas a la local (56,3% grupo B versus 38,1% y 40,7% grupos A y O, respectivamente) y presentaron mayores tiempos de isquemia (179 minutos grupo B versus 161 y 162 minutos grupos A y O, respectivamente), lo que podría en parte explicar una mayor incidencia de complicaciones post-TC.

La serología de toxoplasma positiva del donante se incluye en el modelo como un factor protector frente a la aparición de complicaciones precoces post-TC. Sin embargo, no se detectó ninguna infección por protozoos en los pacientes trasplantados que pudiera justificar dicho efecto.

6. LIMITACIONES Y APLICACIÓN PRÁCTICA.

El estudio presenta una serie de limitaciones que merece la pena resaltar.

El período de estudio abarca desde el 1 de enero de 2007 al 30 de abril de 2015, fecha lejana a la actualidad. No obstante, recientemente se ha experimentado un resurgir del ECMO como puente a TCU en pacientes seleccionados, consiguiendo supervivencias similares al TCE. En los años más recientes, la tendencia en España era emplear el ECMO como puente a otros DAV de duración más prolongada. El período temporal seleccionado nos permitió identificar un alto número de pacientes con utilización de ECMO directo hacia TCU, y comparar dichos pacientes no sólo con el TCE, sino también con el TCU no asistido por DAV.

El tamaño muestral del proyecto es reducido y las cohortes desiguales, lo que podría explicar la falta de significación estadística en algunos de los análisis realizados. Asimismo, el análisis de biomarcadores se llevó a cabo en menos de la mitad de los pacientes incluidos, debido a limitaciones logísticas y presupuestarias. Sin embargo, la potencia estadística calculada para estimar el objetivo principal del estudio es aceptable, y el número de pacientes incluidos similar al de otros artículos publicados en la literatura sobre complicaciones post-TC.

Se trata de un trabajo unicéntrico, lo que podría limitar la generalización de los resultados. Dicho aspecto se intentó compensar con unos criterios de inclusión y exclusión laxos, que reflejaran la práctica clínica real.

La recogida de eventos se realizó únicamente durante el primer año post-TC. Es previsible que el impacto del ECMO quede limitado al período precoz post-TC. Empero, la valoración óptima de algunas variables tales como EVI o función renal requeriría de un seguimiento más prolongado.

Por último, la naturaleza del análisis es retrospectiva, con los consiguientes sesgos que ello puede implicar. En contraposición, la recogida de datos se organizó de forma prospectiva, exhaustiva y protocolizada durante los ingresos programados a lo largo del primer año post-TC. El porcentaje de valores perdidos en las diferentes variables analizadas fue bajo.

Una primera implicación práctica del presente trabajo es que el empleo de ECMO como puente directo a TCU no se asocia a un aumento global de complicaciones a corto plazo. Por tanto, el protocolo estándar de seguimiento y vigilancia de complicaciones en el post-TC sería aplicable a este grupo de pacientes, sin precisar modificaciones específicas.

Analizando los datos de forma más exhaustiva, observamos que los pacientes del grupo ECMO TCU presentaban un mayor porcentaje de infecciones que motivaban ingreso de forma precoz, sobre todo bacterianas y fúngicas.

Asimismo, existía una tendencia hacia una menor tasa de RAI a corto plazo, concordante con los hallazgos encontrados previamente en la literatura. A pesar de que a medio plazo el grupo de ECMO se encontraba numéricamente tratado con una menor cantidad de inmunosupresores, la frecuencia de RAI era superponible en los 3 grupos entre los 50 días y el año post-TC.

Aunque se trata sólo de una hipótesis, que debería ser estudiada y confirmada en futuros estudios dirigidos específicamente a ello, podría considerarse una reducción en la inmunosupresión precoz en aquellos pacientes portadores de ECMO como puente a TCU que presenten infección reciente o tengan alto riesgo de infección en el post-TC, más aún cuando la infección constituye la principal causa de muerte en los primeros 50 días tras el TC en nuestro proyecto.

CONCLUSIONES

- 1.** En nuestra serie, la incidencia a 50 días tras el trasplante cardiaco del criterio de valoración compuesto fallo primario del injerto, rechazo agudo del injerto e infección que motiva ingreso hospitalario, fue similar entre las cohortes de trasplante cardiaco urgente asistido con ECMO, trasplante cardiaco urgente sin asistencia, y trasplante cardiaco electivo.
- 2.** No existieron diferencias en la aparición de fallo primario del injerto entre los 3 grupos de estudio.
- 3.** Las infecciones que motivan ingreso hospitalario de forma precoz fueron más frecuentes en el grupo de TCU ECMO, fundamentalmente a expensas de un aumento en el número de infecciones de etiología bacteriana y fúngica.
- 4.** No se detectaron diferencias significativas en las tasas de rechazo agudo del injerto precoz entre las 3 cohortes. Numéricamente, la proporción de RAI fue menor en TCU ECMO.
- 5.** La mortalidad postoperatoria fue aceptable, y equiparable entre los 3 grupos de estudio.
- 6.** La incidencia de infecciones, RAI y mortalidad a medio plazo entre los 50 y los 365 días post-TC, fue superponible entre las 3 cohortes de estudio. Sin embargo, la frecuencia de enfermedad vascular del injerto al año del TC fue menor en el grupo de TCU ECMO.
- 7.** La capacidad discriminativa de los biomarcadores y la elección de potenciales puntos de corte fue subóptima, con áreas bajo la curva ROC siempre inferiores a 0,660.

- 8.** Los colágenos 14 y 16 aportaron información útil y complementaria. COL14A1 mostró una correlación positiva con TNF-RI, IL-6 y SERCA, y niveles más elevados en el grupo de TCU ECMO. COL16A1 presentó una aceptable exactitud diagnóstica y fue el único biomarcador capaz de predecir la aparición del objetivo primario compuesto en el análisis de regresión logística univariado.

- 9.** En el análisis de regresión logística multivariable, fueron predictores del objetivo primario compuesto la necesidad de tratamiento inotrópico en el receptor, el antecedente de cirugía cardíaca previa en el receptor, la existencia de hipertensión arterial basal en el receptor, el grupo sanguíneo B del donante y la serología de toxoplasma negativa del donante.

BIBLIOGRAFÍA

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726.
2. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail*. 2021;27(4):387-413.
3. Caraballo C, Desai NR, Mulder H, Alhanti B, Wilson FP, Fiuzat M, et al. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(23):e014240.
4. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J*. 2013;34(19):1424-31.
5. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-858.
6. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation*. 2009;119(4):515-23.
7. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Tsutsui T, et al. Relationship between transcatheter extraction of aldosterone and left ventricular remodeling in patients with first acute myocardial infarction: extracting aldosterone through the heart promotes ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(5):1375-82.
8. Greenberg B, Quinones MA, Koilpillai C, Limacher M, Shindler D, Benedict C, et al. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction. Results of the SOLVD echocardiography substudy. *Circulation*. 1995;91(10):2573-81.
9. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, Kajstura J, Cheng W, Nitahara JA, et al. Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med*. 1997;336(16):1131-41.

10. López B, González A, Querejeta R, Larman M, Díez J. Alterations in the pattern of collagen deposition may contribute to the deterioration of systolic function in hypertensive patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(1):89-96.
11. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(4):263-71.
12. Schiattarella GG, Rodolico D, Hill JA. Metabolic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Res.* 2021;117(2):423-34.
13. Truby LK, Rogers JG. Advanced Heart Failure: Epidemiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *JACC Heart Fail.* 2020;8(7):523-36.
14. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(6):535-41.
15. Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, Thiele H, Desch S, Bauersachs J, et al. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1315-41.
16. Baran DA, Grines CL, Bailey S, Burkhoff D, Hall SA, Henry TD, et al. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019;94(1):29-37.
17. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(1):1-23.
18. Shah KS, Kittleson MM, Kobashigawa JA. Updates on Heart Transplantation. *Curr Heart Fail Rep.* 2019;16(5):150-6.
19. Mancini D, Lietz K. Selection of cardiac transplantation candidates in 2010. *Circulation.* 2010;122(2):173-83.
20. Chaggar PS, McKay EJ, Foden P, Williams SG, Barnard J, Yonan N, et al. Clinical characteristics and survival in cardiogenic shock admissions to a UK heart transplant unit. *Future Cardiol.* 2018;14(5):397-406.
21. Gustafsson F, Rogers JG. Left ventricular assist device therapy in advanced heart failure: patient selection and outcomes. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(5):595-602.

22. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2013;382(9905):1638-45.
23. Ouweneel DM, Eriksen E, Sjauw KD, van Dongen IM, Hirsch A, Packer EJS, et al. Percutaneous Mechanical Circulatory Support Versus Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(3):278-87.
24. Burkhoff D, Cohen H, Brunckhorst C, O'Neill WW, TandemHeart Investigators Group. A randomized multicenter clinical study to evaluate the safety and efficacy of the TandemHeart percutaneous ventricular assist device versus conventional therapy with intraaortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock. *Am Heart J*. 2006;152(3):469.e1-8.
25. Ouweneel DM, Schotborgh JV, Limpens J, Sjauw KD, Engström AE, Lagrand WK, et al. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2016;42(12):1922-34.
26. Torregrosa S, Paz Fuset M, Castelló A, Mata D, Heredia T, Bel A, et al. Oxigenación de membrana extracorpórea para soporte cardíaco o respiratorio en adultos. *Cir Cardiovasc*. 2009;16(2):163-77.
27. Lorusso R, Whitman G, Milojevic M, Raffa G, McMullan DM, Boeken U, et al. 2020 EACTS/ELSO/STS/AATS expert consensus on post-cardiotomy extracorporeal life support in adult patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;161(4):1287-331.
28. Tsangaris A, Alexy T, Kalra R, Kosmopoulos M, Elliott A, Bartos JA, et al. Overview of Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation (VA-ECMO) Support for the Management of Cardiogenic Shock. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:686558.
29. Napp LC, Kühn C, Bauersachs J. ECMO in cardiac arrest and cardiogenic shock. *Herz*. 2017;42(1):27-44.
30. Brunner S, Guenther SPW, Lackermair K, Peterss S, Orban M, Boulesteix AL, et al. Extracorporeal Life Support in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(18):2355-7.

31. Ostadal P, Rokyta R, Karasek J, Kruger A, Vondrakova D, Janotka M, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation in the Therapy of Cardiogenic Shock: Results of the ECMO-CS Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2022; Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062949>.
32. Thiele H, de Waha-Thiele S, Freund A, Zeymer U, Desch S, Fitzgerald S. Management of cardiogenic shock. *EuroIntervention*. 2021;17(6):451-65.
33. Sklar MC, Sy E, Lequier L, Fan E, Kanji HD. Anticoagulation Practices during Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Respiratory Failure. A Systematic Review. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(12):2242-50.
34. Chapman JT, Breeding J, Kerr SJ, Bajic M, Nair P, Buscher H. CNS Complications in Adult Patients Treated With Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Crit Care Med*. 2021;49(2):282-91.
35. Lüsebrink E, Orban M, Kupka D, Scherer C, Hagl C, Zimmer S, et al. Prevention and treatment of pulmonary congestion in patients undergoing venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock. *Eur Heart J*. 2020;41(38):3753-61.
36. Díaz Molina B, González Costello J, Barge-Caballero E. The shock code in Spain. The next quality leap in cardiological care is here. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(1):5-7.
37. Barge-Caballero E, Almenar-Bonet L, Gonzalez-Vilchez F, Lambert-Rodríguez JL, González-Costello J, Segovia-Cubero J, et al. Clinical outcomes of temporary mechanical circulatory support as a direct bridge to heart transplantation: a nationwide Spanish registry. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(1):178-86.
38. Barge-Caballero G, Castel-Lavilla MA, Almenar-Bonet L, Garrido-Bravo IP, Delgado JF, Rangel-Sousa D, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation with or without simultaneous intra-aortic balloon pump support as a direct bridge to heart transplantation: results from a nationwide Spanish registry. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019;29(5):670-7.
39. Barge-Caballero E, González-Vilchez F, Delgado JF, Mirabet-Pérez S, González-Costello J, Pérez-Villa F, et al. Use of Intra-aortic Balloon Pump as a Bridge to Heart Transplant in Spain: Results From the ASIS-TC Study. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72(10):835-43.
40. Couto-Mallón D, González-Vilchez F, Almenar-Bonet L, Díaz-Molina B, Segovia-Cubero J, González-Costello J, et al. Prognostic Value of Serum Lactate Levels in Patients Undergoing Urgent Heart Transplant: A Subanalysis of the ASIS-TC Spanish Multicenter Study. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72(3):208-14.

41. Šipuš D, Krželj K, Đurić Ž, Gašparović H, Miličić D, Hanževački JŠ, et al. Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation as a Bridge to Heart Transplant—Change of Paradigm. *J Clin Med*. 2022;11(23):7101-10.
42. Moonsamy P, Axtell AL, Ibrahim NE, Funamoto M, Tolis G, Lewis GD, et al. Survival After Heart Transplantation in Patients Bridged With Mechanical Circulatory Support. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2892-905.
43. Gonzalez MH, Acharya D, Lee S, Leacche M, Boeve T, Manandhar-Shrestha N, et al. Improved survival after heart transplantation in patients bridged with extracorporeal membrane oxygenation in the new allocation system. *J Heart Lung Transplant*. 2021;40(2):149-57.
44. Jasseron C, Lebreton G, Cantrelle C, Legeai C, Leprince P, Flecher E, et al. Impact of Heart Transplantation on Survival in Patients on Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation at Listing in France. *Transplantation*. 2016;100(9):1979-87.
45. Karamlou T, Gelow J, Diggs BS, Tibayan FA, Mudd JM, Guyton SW, et al. Mechanical circulatory support pathways that maximize post-heart transplant survival. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(2):480-5.
46. Zalawadiya S, Fudim M, Bhat G, Cotts W, Lindenfeld J. Extracorporeal membrane oxygenation support and post-heart transplant outcomes among United States adults. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(1):77-81.
47. Khush KK, Hsich E, Potena L, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-eighth adult heart transplantation report - 2021; Focus on recipient characteristics. *J Heart Lung Transplant*. 2021;40(10):1035-49.
48. Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, Leprince P, Esmailian F, Luu M, et al. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(4):327-40.
49. Buchan TA, Moayed Y, Truby LK, Guyatt G, Posada JD, Ross HJ, et al. Incidence and impact of primary graft dysfunction in adult heart transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2021;40(7):642-51.
50. Connolly S, Granger E, Hayward C, Huang D, Kerr S, McCanny P, et al. Long-term Outcome in Severe Left Ventricular Primary Graft Dysfunction Post Cardiac Transplantation Supported by Early Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Transplantation*. 2020;104(10):2189-95.

51. Gong TA, Joseph SM, Lima B, Gonzalez-Stawinski GV, Jamil AK, Felius J, et al. Donor predicted heart mass as predictor of primary graft dysfunction. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(7):826-35.
52. Avtaar Singh SS, Banner NR, Rushton S, Simon AR, Berry C, Al-Attar N. ISHLT Primary Graft Dysfunction Incidence, Risk Factors, and Outcome: A UK National Study. *Transplantation*. 2019;103(2):336-43.
53. Foroutan F, Alba AC, Stein M, Krakovsky J, Chien KGW, Chih S, et al. Validation of the International Society for Heart and Lung Transplantation primary graft dysfunction instrument in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(3):260-6.
54. Prieto D, Correia PM, Batista M, Antunes MJ. Primary graft failure after cardiac transplantation: prevalence, prognosis and risk factors. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;27(5):765-72.
55. Sabatino M, Vitale G, Manfredini V, Masetti M, Borgese L, Maria Raffa G, et al. Clinical relevance of the International Society for Heart and Lung Transplantation consensus classification of primary graft dysfunction after heart transplantation: Epidemiology, risk factors, and outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(11):1217-25.
56. Squiers JJ, Saracino G, Chamogeorgakis T, MacHannaford JC, Rafael AE, Gonzalez-Stawinski GV, et al. Application of the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) criteria for primary graft dysfunction after cardiac transplantation: outcomes from a high-volume centre. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;51(2):263-70.
57. Rhee Y, Kim HJ, Kim JJ, Kim MS, Lee SE, Yun TJ, et al. Primary Graft Dysfunction After Isolated Heart Transplantation - Incidence, Risk Factors, and Clinical Implications Based on a Single-Center Experience. *Circ J*. 2021;85(9):1451-9.
58. Montoya JG, Giraldo LF, Efron B, Stinson EB, Gamberg P, Hunt S, et al. Infectious complications among 620 consecutive heart transplant patients at Stanford University Medical Center. *Clin Infect Dis*. 2001;33(5):629-40.
59. Sánchez-Lázaro IJ, Almenar L, Blanes M, Martínez-Dolz L, Portolés M, Roselló E, et al. Timing, etiology, and location of first infection in first year after heart transplantation. *Transplant Proc*. 2010;42(8):3017-9.

60. Rabin AS, Givertz MM, Couper GS, Shea MM, Peixoto D, Yokoe DS, et al. Risk factors for invasive fungal disease in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(2):227-32.
61. Shultes KC, Shuster JE, Micek S, Vader JM, Balsara K, Itoh A, et al. Outcomes and Predictors of Early Infection after Heart Transplantation. *Surg Infect.* 2018;19(5):516-22.
62. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients- Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13512.
63. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dobbels F, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Heart Transplant Report--2011. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30(10):1078-94.
64. Cui G, Tung T, Kobashigawa J, Laks H, Sen L. Increased incidence of atrial flutter associated with the rejection of heart transplantation. *Am J Cardiol.* 2001;88(3):280-4.
65. Michaels PJ, Espejo ML, Kobashigawa J, Alejos JC, Burch C, Takemoto S, et al. Humoral rejection in cardiac transplantation: risk factors, hemodynamic consequences and relationship to transplant coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22(1):58-69.
66. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(11):1710-20.
67. Dinarello CA, Mier JW. Lymphokines. *N Engl J Med.* 1987;317(15):940-5.
68. Hess NR, Hickey GW, Sultan I, Kilic A. Extracorporeal membrane oxygenation bridge to heart transplant: Trends following the allocation change. *J Card Surg.* 2020;36(1):40-7.
69. Iqbal MS, Wujcik KA, Nair A, Yarlagadda V, Ma MR, Hollander SA, et al. Long-Term Outcomes of ECMO Post-Heart Transplant. *J Heart Lung Transplant.* 2022;41(4):S505.
70. Lui C, Fraser CD, Suarez-Pierre A, Zhou X, Higgins RSD, Zehr KJ, et al. Evaluation of Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy as a Bridging Method. *Ann Thorac Surg* 2021;112(1):68-74.

71. Reich H, Ramzy D, Moriguchi J, Dimbil S, Levine R, Passano E, et al. Acceptable Post-Heart Transplant Outcomes Support Temporary MCS Prioritization in the New OPTN|UNOS Heart Allocation Policy. *Transplant Proc.* 2021;53(1):353-7.
72. Coutance G, Jacob N, Demondion P, Nguyen LS, Bouglé A, Bréchet N, et al. Favorable Outcomes of a Direct Heart Transplantation Strategy in Selected Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. *Crit Care Med.* 2020;48(4):498-506.
73. Hiemann NE, Wellnhofer E, Knosalla C, Lehmkuhl HB, Stein J, Hetzer R, et al. Prognostic impact of microvasculopathy on survival after heart transplantation: evidence from 9713 endomyocardial biopsies. *Circulation.* 2007;116(11):1274-82.
74. Wilson RF, McGinn AL, Johnson TH, Christensen BV, Laxson DD. Sympathetic reinnervation after heart transplantation in human beings. *J Heart Lung Transplant.* 1992;11(3):S88-89.
75. Ramasubbu K, Schoenhagen P, Balghith MA, Brechtken J, Ziada KM, Kapadia SR, et al. Repeated intravascular ultrasound imaging in cardiac transplant recipients does not accelerate transplant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(10):1739-43.
76. Marzoa-Rivas R, Perez-Alvarez L, Paniagua-Martin MJ, Ricoy-Martinez E, Flores-Ríos X, Rodríguez-Fernández JA, et al. Sudden cardiac death of two heart transplant patients with correctly functioning implantable cardioverter defibrillators. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(4):412-4.
77. Musci M, Loebe M, Wellnhofer E, Meyer R, Pasic M, Hummel M, et al. Coronary angioplasty, bypass surgery, and retransplantation in cardiac transplant patients with graft coronary disease. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;46(5):268-74.
78. Hillebrands JL, Klatter FA, van den Hurk BM, Popa ER, Nieuwenhuis P, Rozing J. Origin of neointimal endothelium and alpha-actin-positive smooth muscle cells in transplant arteriosclerosis. *J Clin Invest.* 2001;107(11):1411-22.
79. Kwon MH, Wong SY, Ardehali A, Laks H, Zhang ZK, Deng MC, et al. Primary graft dysfunction does not lead to increased cardiac allograft vasculopathy in surviving patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(3):869-73.
80. Bedanova H, Pazdernik M, Sonka M, Zhi C, Krejci J, Novakova M, et al. Effects of implanting a long-term left ventricle assist device on post-transplant outcomes. *Int J Artif Organs.* 2021;44(1):39-45.
81. McCartney SL, Patel C, Del Rio JM. Long-term outcomes and management of the heart transplant recipient. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31(2):237-48.

82. Lachance K, White M, de Denus S. Risk Factors for Chronic Renal Insufficiency Following Cardiac Transplantation. *Ann Transplant.* 2015;20:576-87.
83. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med.* 1995;333(10):621-7.
84. Campbell PT, Krim SR. Hypertension in cardiac transplant recipients: tackling a new face of an old foe. *Curr Opin Cardiol.* 2020;35(4):368-75.
85. Mudigonda P, Berardi C, Chetram V, Barac A, Cheng R. Implications of cancer prior to and after heart transplantation. *Heart.* 2022;108(6):414-21.
86. Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, de Boer RA, Felker GM, et al. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(22):e1054-91.
87. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation.* 2007;115(8):949-52.
88. Bayes-Genis A, Voors AA, Zannad F, Januzzi JL, Mark Richards A, Díez J. Transitioning from usual care to biomarker-based personalized and precision medicine in heart failure: call for action. *Eur Heart J.* 2018;39(30):2793-9.
89. Bowers SLK, Banerjee I, Baudino TA. The extracellular matrix: at the center of it all. *J Mol Cell Cardiol.* 2010;48(3):474-82.
90. Eghbali M, Weber KT. Collagen and the myocardium: fibrillar structure, biosynthesis and degradation in relation to hypertrophy and its regression. *Mol Cell Biochem.* 1990;96(1):1-14.
91. Peacock JD, Lu Y, Koch M, Kadler KE, Lincoln J. Temporal and spatial expression of collagens during murine atrioventricular heart valve development and maintenance. *Dev Dyn.* 2008;237(10):3051-8.
92. Tao G, Levay AK, Peacock JD, Huk DJ, Both SN, Purcell NH, et al. Collagen XIV is important for growth and structural integrity of the myocardium. *J Mol Cell Cardiol.* 2012;53(5):626-38.
93. Grässel S, Bauer RJ. Collagen XVI in health and disease. *Matrix Biol.* 2013;32(2):64-73.
94. Loppnow H, Libby P. Adult human vascular endothelial cells express the IL6 gene differentially in response to LPS or IL1. *Cell Immunol.* 1989;122(2):493-503.

95. Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 Signaling and Anti-Interleukin-6 Therapeutics in Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2021;128(11):1728-46.
96. Ridker PM, Libby P, MacFadyen JG, Thuren T, Ballantyne C, Fonseca F, et al. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Eur Heart J.* 2018;39(38):3499-507.
97. Everett BM, Cornel JH, Lainscak M, Anker SD, Abbate A, Thuren T, et al. Anti-Inflammatory Therapy With Canakinumab for the Prevention of Hospitalization for Heart Failure. *Circulation.* 2019;139(10):1289-99.
98. Zhihao L, Jingyu N, Lan L, Michael S, Rui G, Xiyun B, et al. SERCA2a: a key protein in the Ca²⁺ cycle of the heart failure. *Heart Fail Rev.* 2020;25(3):523-35.
99. Eisner D, Caldwell J, Trafford A. Sarcoplasmic reticulum Ca-ATPase and heart failure 20 years later. *Circ Res.* 2013;113(8):958-61.
100. Greenberg B, Butler J, Felker GM, Ponikowski P, Voors AA, Desai AS, et al. Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in patients with cardiac disease (CUPID 2): a randomised, multinational, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet.* 2016;387(10024):1178-86.
101. Tarazón E, Ortega A, Gil-Cayuela C, Sánchez-Lacuesta E, Marín P, Lago F, et al. SERCA2a: A potential non-invasive biomarker of cardiac allograft rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(12):1322-8.
102. Lozano-Edo S, Sánchez-Lázaro I, Portolés M, Roselló-Lletí E, Tarazón E, Arnau-Vives MA, et al. Plasma Levels of SERCA2a as a Noninvasive Biomarker of Primary Graft Dysfunction After Heart Transplantation. *Transplantation.* 2022;106(4):887-93.
103. Ezzitouny M, Roselló-Lletí E, Portolés M, Sánchez-Lázaro I, Arnau-Vives MÁ, Tarazón E, et al. Value of SERCA2a as a Biomarker for the Identification of Patients with Heart Failure Requiring Circulatory Support. *J Pers Med.* 2021;11(11):1122.
104. Li X, Yang Y, Ashwell JD. TNF-RII and c-IAP1 mediate ubiquitination and degradation of TRAF2. *Nature.* 2002;416(6878):345-7.
105. Schumacher SM, Naga Prasad SV. Tumor Necrosis Factor- α in Heart Failure: An updated review. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20(11):117-36.

106. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT, Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003;107(25):3133-40.
107. Mann DL, McMurray JJV, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation*. 2004;109(13):1594-602.
108. Azzawi M, Hasleton P. Tumour necrosis factor alpha and the cardiovascular system: its role in cardiac allograft rejection and heart disease. *Cardiovasc Res*. 1999;43(4):850-9.
109. Tuzcu EM, Kapadia SR, Sachar R, Ziada KM, Crowe TD, Feng J, et al. Intravascular Ultrasound Evidence of Angiographically Silent Progression in Coronary Atherosclerosis Predicts Long-Term Morbidity and Mortality After Cardiac Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(9):1538-42.
110. Kobashigawa JA, Tobis JM, Starling RC, Tuzcu EM, Smith AL, Valentine HA, et al. Multicenter Intravascular Ultrasound Validation Study Among Heart Transplant Recipients: Outcomes After Five Years. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(9):1532-7.
111. Kim ST, Xia Y, Tran Z, Hadaya J, Dobarina V, Choi CW, et al. Outcomes of extracorporeal membrane oxygenation following the 2018 adult heart allocation policy. *PLoS One*. 2022;17(5):e0268771.
112. Potena L, Zuckermann A, Barberini F, Aliabadi-Zuckermann A. Complications of Cardiac Transplantation. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(9):73-84.
113. Kirklin JK, Naftel DC, Bourge RC, McGiffin DC, Hill JA, Rodeheffer RJ, et al. Evolving trends in risk profiles and causes of death after heart transplantation: A ten-year multi-institutional study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125(4):881-90.
114. Søbørg A, Reekie J, Rasmussen A, Cunha-Bang CD, Gustafsson F, Rossing K, et al. Trends in underlying causes of death in solid organ transplant recipients between 2010 and 2020: Using the CLASS method for determining specific causes of death. *PLoS One*. 2022;17(7):e0263210.

115. Moayed Y, Gomez CA, Fan CPS, Miller RJH, Bunce PE, Tremblay-Gravel M, et al. Infectious complications after heart transplantation in patients screened with gene expression profiling. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(6):611-8.
116. Morrissey CO. Unraveling the relationship between rejection and infection. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(11):1233-4.
117. Lubitz SA, Baran DA, Alwarshetty MM, Zucker MJ, Arroyo LH, Chan M, et al. Improved Survival With Statins, Angiotensin Receptor Blockers, and Steroid Weaning After Heart Transplantation. *Transplant Proc*. 2006;38(5):1501-6.
118. Teuteberg JJ, Shullo M, Zomak R, McNamara D, McCurry K, Kormos RL. Aggressive steroid weaning after cardiac transplantation is possible without the additional risk of significant rejection. *Clin Transplant*. 2008;22(6):730-7.
119. Nicoara A, Ruffin D, Cooter M, Patel CB, Thompson A, Schroder JN, et al. Primary graft dysfunction after heart transplantation: Incidence, trends, and associated risk factors. *Am J Transplant*. 2018;18(6):1461-70.
120. Youn T, Kim D, Park TK, Cho YH, Cho SH, Choi JY, et al. Clinical Outcomes of Early Extubation Strategy in Patients Undergoing Extracorporeal Membrane Oxygenation as a Bridge to Heart Transplantation. *J Korean Med Sci*. 2020;35(42):e346.
121. Poptsov V, Spirina E, Dogonashева A, Zolotova E. Five years' experience with a peripheral veno-arterial ECMO for mechanical bridge to heart transplantation. *J Thorac Dis*. 2019;11(6):S889-901.
122. Rostad CA, Wehrheim K, Kirklin JK, Naftel D, Pruitt E, Hoffman TM, et al. Bacterial infections after pediatric heart transplantation: Epidemiology, risk factors and outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(9):996-1003.
123. van de Beek D, Kremers WK, Del Pozo JL, Daly RC, Edwards BS, McGregor CGA, et al. Effect of infectious diseases on outcome after heart transplant. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(3):304-8.
124. Tissot F, Pascual M, Hullin R, Yerly P, Tozzi P, Meylan P, et al. Impact of targeted antifungal prophylaxis in heart transplant recipients at high risk for early invasive fungal infection. *Transplantation*. 2014;97(11):1192-7.
125. Graulich J, Walzog B, Marcinkowski M, Bauer K, Kössel H, Fuhrmann G, et al. Leukocyte and endothelial activation in a laboratory model of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Pediatr Res*. 2000;48(5):679-84.

126. Biffi S, Di Bella S, Scaravilli V, Peri AM, Grasselli G, Alagna L, et al. Infections during extracorporeal membrane oxygenation: epidemiology, risk factors, pathogenesis and prevention. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;50(1):9-16.
127. Kuehn C, Orszag P, Burgwitz K, Marsch G, Stumpp N, Stiesch M, et al. Microbial adhesion on membrane oxygenators in patients requiring extracorporeal life support detected by a universal rDNA PCR test. *ASAIO J*. 2013;59(4):368-73.
128. Kim DW, Yeo HJ, Yoon SH, Lee SE, Lee SJ, Cho WH, et al. Impact of bloodstream infections on catheter colonization during extracorporeal membrane oxygenation. *J Artif Organs*. 2016;19(2):128-33.
129. Joyce DL, Southard RE, Torre-Amione G, Noon GP, Land GA, Loebe M. Impact of left ventricular assist device (LVAD)-mediated humoral sensitization on post-transplant outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(12):2054-9.
130. Alba AC, Tinckam K, Foroutan F, Nelson LM, Gustafsson F, Sander K, et al. Factors associated with anti-human leukocyte antigen antibodies in patients supported with continuous-flow devices and effect on probability of transplant and post-transplant outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(5):685-92.
131. Yang J, Schall C, Smith D, Kreuser L, Zamberlan M, King K, et al. HLA Sensitization in Pediatric Pre-transplant Cardiac Patients Supported by Mechanical Assist Devices: the Utility of Luminex. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(2):123-9.
132. Cabrera-Rubio I, Canteli Álvarez Á, Castrillo Bustamante C, Burgos Palacios V, Ruiz Lera M, Cobo Belaustegui M, et al. Sensitization during short-term mechanical circulatory support. Determinants, therapeutic management, and outcomes after heart transplant. *Rev Esp Cardiol*. 2022;75(3):251-60.
133. Markewitz A, Lante W, Franke A, Marohl K, Kuhlmann WD, Weinhold C. Alterations of cell-mediated immunity following cardiac operations: clinical implications and open questions. *Shock*. 2001;16(1):10-5.
134. Burrows FA, Steele RW, Marmer DJ, Van Devanter SH, Richard Westerman G. Influence of operations with cardiopulmonary bypass on polymorphonuclear leukocyte function in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1987;93(2):253-60.
135. Fukuhara S, Takeda K, Kurlansky PA, Naka Y, Takayama H. Extracorporeal membrane oxygenation as a direct bridge to heart transplantation in adults. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155(4):1607-1618.

136. González-Vílchez F, Gómez-Bueno M, Almenar-Bonet L, Crespo-Leiro MG, Arizón del Prado JM, Blázquez-Bermejo Z, et al. Registro español de trasplante cardiaco. XXXIII informe oficial de la Asociación de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol.* 2022;75(11):926-35.
137. Fida N, Tantrachoti P, Guha A, Bhimaraj A. Post-transplant Management in Heart Transplant Recipients: New Drugs and Prophylactic Strategies. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2021;23(8):56-78.
138. Rastan AJ, Dege A, Mohr M, Doll N, Falk V, Walther T, et al. Early and late outcomes of 517 consecutive adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postcardiotomy cardiogenic shock. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(2):302-11.
139. Aso S, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. In-hospital mortality and successful weaning from venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: analysis of 5,263 patients using a national inpatient database in Japan. *Crit Care.* 2016;20:80-7.
140. García-Gigorro R, Renes-Carreño E, Pérez-Vela JL, Marín-Mateos H, Gutiérrez J, Corrés-Peirretti MA, et al. Mechanical support with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (ECMO-VA): Short-term and long-term prognosis after a successful weaning. *Med Intensiva.* 2017;41(9):513-22.
141. Anselmi A, Flécher E, Corbineau H, Langanay T, Le Bouquin V, Bedossa M, et al. Survival and quality of life after extracorporeal life support for refractory cardiac arrest: A case series. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;150(4):947-54.
142. Combes A, Leprince P, Luyt CE, Bonnet N, Trouillet JL, Léger P, et al. Outcomes and long-term quality-of-life of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock. *Crit Care Med.* 2008;36(5):1404-11.
143. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, Hsich E, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38(10):1056-66.
144. Picão S, Oliveira-Santos M, Batista M, Prieto D, Antunes MJ, Pego M, et al. Cardiac allograft vasculopathy: Incidence and predictors in a single-center cohort. *Rev Port Cardiol.* 2020;39(4):205-12.

145. Kapadia SR, Nissen SE, Ziada KM, Rincon G, Crowe TD, Boparai N, et al. Impact of lipid abnormalities in development and progression of transplant coronary disease: a serial intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(1):206-13.
146. Hosenpud JD, Shipley GD, Wagner CR. Cardiac allograft vasculopathy: current concepts, recent developments, and future directions. *J Heart Lung Transplant.* 1992;11(1):9-23.
147. Lindelöw B, Bergh C, Lamm C, Andersson B, Waagstein F. Graft coronary artery disease is strongly related to the aetiology of heart failure and cellular rejections. *Eur Heart J.* 1999;20(18):1326-34.
148. Stoica SC, Cafferty F, Pauriah M, Taylor CJ, Sharples LD, Wallwork J, et al. The cumulative effect of acute rejection on development of cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25(4):420-5.
149. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Aurora P, Christie J, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult heart transplant report--2007. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26(8):769-81.
150. Valentine H. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: risk factors and management. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23(5):S187-193.
151. Bennett AL, Ventura HO. Hypertension in Patients with Cardiac Transplantation. *Med Clin North Am.* 2017;101(1):53-64.
152. Canzanello VJ, Textor SC, Taler SJ, Schwartz LL, Porayko MK, Wiesner RH, et al. Late hypertension after liver transplantation: a comparison of cyclosporine and tacrolimus (FK 506). *Liver Transplant Surg.* 1998;4(4):328-34.
153. Brozena SC, Johnson MR, Ventura H, Hobbs R, Miller L, Olivari MT, et al. Effectiveness and safety of diltiazem or lisinopril in treatment of hypertension after heart transplantation Results of a prospective, randomized multicenter trial. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(7):1707-12.
154. Cehic MG, Nundall N, Greenfield JR, Macdonald PS. Management Strategies for Posttransplant Diabetes Mellitus after Heart Transplantation: A Review. *J Transplant.* 2018;1:1-14.
155. van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? *Eur J Clin Invest.* 2009;39(2):81-93.

156. Muir CA, Greenfield JR, MacDonald PS. Empagliflozin in the management of diabetes mellitus after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(8):914-6.
157. Chang G, DeNofrio D, Desai S, Kelley MP, Rader DJ, Acker MA, et al. Lipoprotein(a) levels and heart transplantation atherosclerosis. *Am Heart J*. 1998;136(2):329-34.
158. DeNofrio D, Desai S, Rader DJ, Chang G, Kelley MP, Acker MA, et al. Changes in lipoprotein(a) concentration after orthotopic heart transplantation. *Am Heart J*. 2000;139(4):729-33.
159. Vallakati A, Reddy S, Dunlap ME, Taylor DO. Impact of Statin Use After Heart Transplantation: A Meta-Analysis. *Circ Heart Fail*. 2016;9(10):e003265.
160. Guglin M, Zucker MJ, Bazan VM, Bozkurt B, El Banayosy A, Estep JD, et al. Venoarterial ECMO for Adults: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(6):698-716.
161. Zhang H, Xu J, Yang X, Zou X, Shu H, Liu Z, et al. Narrative Review of Neurologic Complications in Adults on ECMO: Prevalence, Risks, Outcomes, and Prevention Strategies. *Front Med*. 2021;8:713333.
162. Roest S, Hesselink DA, Klimczak-Tomaniak D, Kardys I, Caliskan K, Brugts JJ, et al. Incidence of end-stage renal disease after heart transplantation and effect of its treatment on survival. *ESC Heart Fail*. 2020;7(2):533-41.
163. Hamour IM, Omar F, Lyster HS, Palmer A, Banner NR. Chronic kidney disease after heart transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(5):1655-62.
164. Aimo A. Longitudinal changes in cardiac biomarkers and outcome in heart failure: Sex-related differences. *Int J Cardiol*. 2021;336:84-5.
165. Patel AN, Southern WN. BNP-Response to Acute Heart Failure Treatment Identifies High-Risk Population. *Heart Lung Circ*. 2020;29(3):354-60.
166. Foroutan F, Alba AC, Guyatt G, Posada JD, Hing NNF, Arseneau E, et al. Predictors of 1-year mortality in heart transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2018;104(2):151-60.
167. Cao L, Kim SK, Schwartz B, Cole R, Patel J, Czer L, et al. The impact of the United Network of Organ Sharing allocation change on waitlist trajectories of inpatients listed with inotropic support: A single-center analysis. *Clin Transplant*. 2023;37(1):e14834.

168. Gentile P, Marini C, Ammirati E, Perna E, Saponara G, Garascia A, et al. Long-term administration of intravenous inotropes in advanced heart failure. *ESC Heart Fail.* 2021;8(5):4322-7.
169. Stubbs M, Ruygrok P. Ambulatory Inotropes as a Bridge to Heart Transplantation: A Safe Alternative to Mechanical Support? *Heart Lung Circ.* 2019;28:S23.
170. Aziz T, Burgess M, Rahman A, Campbell C, Deiraniya A, Yonan N. Early and long-term results of heart transplantation after previous cardiac surgery. *Eur J Cardio-Thorac Surg.* 2000;17(4):349-54.
171. Ott GY, Norman DJ, Hosenpud JD, Hershberger RE, Ratkovec RM, Cobanoglu A. Heart transplantation in patients with previous cardiac operations: Excellent clinical results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107(1):203-9.
172. de Souza-Neto JD, de Oliveira ÍM, Lima-Rocha HA, Oliveira-Lima JW, Bacal F. Hypertension and arterial stiffness in heart transplantation patients. *Clinics.* 2016;71(9):494-9.
173. Nelson MR, Stepanek J, Cevette M, Covalciuc M, Hurst RT, Tajik AJ. Noninvasive measurement of central vascular pressures with arterial tonometry: clinical revival of the pulse pressure waveform? *Mayo Clin Proc.* 2010;85(5):460-72.
174. Noh J, Kim HC, Shin A, Yeom H, Jang SY, Lee JH, et al. Prevalence of Comorbidity among People with Hypertension: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2013. *Korean Circ J.* 2016;46(5):672-80.
175. Kennard L, O'Shaughnessy KM. Treating hypertension in patients with medical comorbidities. *BMJ.* 2016;352:i101.
176. Urschel S, West LJ. ABO-Incompatible Heart Transplantation. *Curr Opin Pediatr.* 2016;28(5):613-9.
177. Bergenfeldt H, Andersson B, Bućin D, Stehlik J, Edwards L, Rådegran G, et al. Outcomes after ABO-incompatible heart transplantation in adults: A registry study. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(7):892-8.

ANEXOS

ANEXO 1. APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO.



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

Don Serafín Rodríguez Capellán, Secretario del Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en su sesión de fecha **8 de julio de 2014**, el Proyecto de Tesis titulado **“BIOMARCADORES Y VARIABLES CLÍNICAS ASOCIADA A LA INSUFICIENCIA CARDIACA AVANZADA CON ASISTENCIA CIRCULATORIA TIPO ECMO EN PACIENTES A LOS QU ESE REALIZA UN TRASPLANTE CARDIACO EN CODIGO URGENTE. ANALISIS DESCRIPTIVO E IMPLICACIONES PRONOSTICAS.”**, con nº de registro **2014/0035**.

Que dicho proyecto se ajusta a las normativas éticas sobre investigación biomédica con sujetos humanos y es viable en cuanto al planteamiento científico, objetivos, material y métodos, etc, descritos en la solicitud, así como la Hoja de Información al Paciente y el Consentimiento Informado.

En consecuencia este Comité acuerda emitir **INFORME FAVORABLE** de dicho Proyecto de Tesis, que será realizado en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe por el/la **Dr. / Dra. HERMINIO MORILLAS CLIMENT** del servicio de **CARDIOLOGIA** como Investigador Principal, siendo los Dres. José Miguel Rivera Otero y Luis Martínez Dolz, los Directores de la Tesis.

Miembros del CEIB:

Presidente:

Dr. JUAN SALOM SANVALERO (Unidad de Circulación Cerebral Experimental)

Vicepresidente:

Dr. JOSE VICENTE CERVERA ZAMORA (Hematología)

Secretario:

D. SERAFIN RODRIGUEZ CAPELLAN (Asesor jurídico)

Lo que firmo en Valencia, a 8 de julio de 2014



Fdo.: Don Serafín Rodríguez Capellán
Secretario del Comité Ético de Investigación Biomédica

ANEXO 2. MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO.



MODELO DE CONSENTIMIENTO POR ESCRITO

Título del estudio: *“Biomarcadores y variables clínicas asociadas a la insuficiencia cardíaca avanzada con asistencia circulatoria tipo ECMO en pacientes a los que se realiza un trasplante cardíaco en código urgente. Análisis descriptivo e implicaciones pronósticas”.*

Yo, (nombre y apellidos).

He leído la hoja de información que se me ha entregado.
He podido hacer preguntas sobre el estudio.
He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: Herminio Morillas Climent.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1º Cuando quiera
- 2º Sin tener que dar explicaciones.
- 3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del Participante

Firma del Investigador

Nombre:
Fecha:

Nombre: Herminio Morillas Climent
Fecha:

ANEXO 3. BECA DE LA SECCIÓN DE INSUFICIENCIA CARDIACA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA 2014.



Sociedad Española de Cardiología

Ha concedido el

Proyecto de Investigación de la Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante 2014

al trabajo

"Biomarcadores y variables clínicas asociadas a la insuficiencia cardíaca avanzada con asistencia circulatoria tipo ECMO en pacientes a los que se realiza un trasplante cardíaco en código urgente. Análisis descriptivo e implicaciones pronósticas"

de los autores

Luis Martínez Dolz, Herminio Morillas Climent, J. Miguel Rivera Otero, Luis Almenar Bonet, Ignacio J. Sánchez Lázaro, Manuel Portolés Sanz, M^{ra} Paz Fuset Cabanes y Salvador Torregrosa Puerta

Santiago de Compostela, a 30 de Octubre de 2014

Por la Sociedad Española de Cardiología

Dr. José Ramón González Juanatey
Presidente

Dr. Miguel Ángel García Fernández
Secretario General

Por la Sección,

Dr. Nicolás Manito Lorite
Presidente