

## Registro Español de Trasplante Cardíaco: XXVI Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2014)

Francisco González-Vílchez<sup>a,b</sup>, Javier Segovia Cubero<sup>c</sup>, Luis Almenar<sup>d</sup>, María G. Crespo-Leiro<sup>e</sup>, José M. Arizón<sup>f</sup>, Adolfo Villa<sup>g</sup>, Juan Delgado<sup>h</sup>, Eulalia Roig<sup>i</sup>, Ernesto Lage<sup>j</sup>, José González-Costello<sup>k</sup>

<sup>a</sup> Registro Español de Trasplante Cardíaco, Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco, Sociedad Española de Cardiología, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander, Cantabria, España

<sup>c</sup> Servicio de Cardiología, Clínica Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

<sup>d</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

<sup>e</sup> Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), A Coruña, España

<sup>f</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

<sup>g</sup> Servicio de Cardiología (Adultos), Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>h</sup> Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>i</sup> Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

<sup>j</sup> Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>k</sup> Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

### Resumen

**Introducción y objetivos.** Se presentan las características y resultados del trasplante cardíaco en España desde que empezó su actividad en mayo de 1984.

**Métodos.** Se realiza un análisis descriptivo de las características de los receptores, los donantes, el procedimiento quirúrgico y los resultados de los trasplantes cardíacos realizados en España hasta el 31 de diciembre de 2014.

**Resultados.** Durante 2014 se han realizado 266 procedimientos, con lo que la serie histórica consta de 7.289 trasplantes. El análisis temporal confirma un empeoramiento significativo del perfil clínico de los receptores (mayor porcentaje de pacientes añosos, con insuficiencia renal grave, diabetes insulino dependiente, cirugía cardíaca previa y ventilación mecánica), de los donantes (mayor porcentaje de donantes añosos y con mayor discordancia de peso) y del procedimiento (mayor porcentaje de trasplante urgente, que en 2014 alcanza el 41,4%, y con tiempo de isquemia > 240 min). El uso de dispositivos de asistencia mecánica ha disminuido respecto a 2013, y en 2014 supone el 18,8% del total de pacientes. La supervivencia a 1, 5, 10 y 15 años es del 76, el 65, el 52 y el 38% respectivamente, y permanece estable desde 1995.

**Conclusiones.** La actividad de trasplante cardíaco en España permanece estable en los últimos años, con alrededor de 250 procedimientos al año. A pesar del claro empeoramiento de las características de donantes, receptores y tiempos quirúrgicos, se mantienen unos resultados en mortalidad comparables a los del entorno y se confirma un uso creciente de los dispositivos de asistencia circulatoria antes del trasplante.

### Palabras clave

Trasplante cardíaco; Registro; Supervivencia.

## INTRODUCCIÓN

Desde 1991, el Registro Español de Trasplante Cardíaco viene publicando la descripción de las características clínicas y quirúrgicas y los resultados globales de los procedimientos de trasplante cardíaco que se realizan en España<sup>1-25</sup>. El presente artículo describe los datos referentes a la población trasplantada hasta el 31 de diciembre de 2014. Como ya es conocido, la mayor fortaleza del Registro Español de Trasplante Cardíaco reside en la inclusión y actualización exhaustiva de todos los procedimientos de trasplante cardíaco realizados en todos los hospitales españoles desde mayo de 1984, independientemente de sus características y resultados. Además, la recogida de datos se realiza prospectivamente en una base de datos común consensuada y actualizada por todos los grupos.

## MÉTODOS

### *Pacientes y centros*

De los 19 centros que han aportado datos al Registro Español de Trasplante Cardíaco, actualmente permanecen activos 18 (tabla 1). Dos centros se dedican únicamente al trasplante pediátrico y otros tres mantienen actividad tanto en trasplante pediátrico como del adulto. El número de procedimientos realizados anualmente se resume en la figura 1. El total de la serie consta de 7.289 procedimientos. En 12 casos se ha producido pérdida de datos, incluida información sobre el seguimiento. Estos no se incluyeron en los análisis, y el tamaño muestral finalmente quedó formado por 7.277 casos. De los 266 procedimientos realizados en 2014, 12 casos (4,5%) se realizaron en pacientes pediátricos (edad < 16 años). Los tipos de procedimientos realizados en 2014 y en la serie total se resumen en la tabla 2.

**Tabla 1.** Centros participantes (por orden de realización del primer trasplante) en el Registro Español de Trasplante Cardíaco (1984-2014)

- 
1. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona
  2. Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona
  3. Clínica Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid
  4. Hospital Marqués de Valdecilla, Santander
  5. Hospital Reina Sofía, Córdoba (adulto y pediátrico)
  6. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia
  7. Hospital Gregorio Marañón, Madrid (adulto y pediátrico)
  8. Fundación Jiménez Díaz, Madrid (1989-1994)
  9. Hospital Virgen del Rocío, Sevilla
  10. Hospital 12 de Octubre, Madrid
  11. Hospital Universitario de A Coruña, A Coruña (adulto y pediátrico)
  12. Hospital Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona
  13. Hospital La Paz, Madrid (pediátrico)
  14. Hospital Central de Asturias, Oviedo
  15. Hospital Clínic, Barcelona
  16. Hospital Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia
  17. Hospital Miguel Servet, Zaragoza
  18. Hospital Clínico, Valladolid
  19. Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona (pediátrico)
-

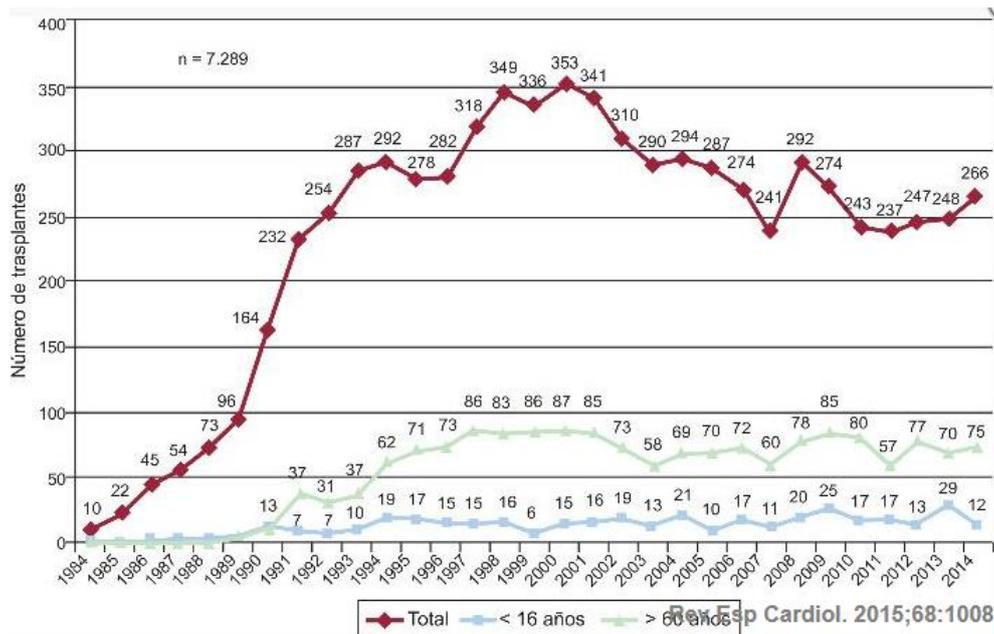


Figura 1. Número anual de trasplantes (1984-2014) total y por grupos de edad.

Tabla 2. Registro Español de Trasplante Cardíaco (1984-2014). Tipo de procedimiento

Procedimiento	2014	1984-2014
Trasplante cardíaco de novo	255	6.957
Retrasplante	5	171
Retrasplante combinado	1	6
Trasplantes combinados	6	143
Corazón-pulmón	3	72
Corazón-riñón	3 *	61
Corazón-hígado	—	8
Total	266	7.277

\* Incluye el retrasplante combinado.

### Procedimientos

La base de datos consta de 175 variables clínicas preestablecidas de manera consensuada por todos los grupos y que recogen datos de receptor, donante, técnica quirúrgica, inmunosupresión y seguimiento. Desde 2013 los datos se introducen y se actualizan en formato electrónico en tiempo real mediante una aplicación disponible en internet específicamente diseñada para tal propósito. El soporte de la base de datos es un archivo de Microsoft Excel. Este procedimiento sustituye al anterior, en el que cada centro enviaba los datos al director del registro en formato Microsoft Access mediante correo electrónico. Una CRO (*contract research organization*) externa —actualmente ODDS, S.L.— se encarga del mantenimiento de la base de datos, el control de calidad y el análisis estadístico.

La aprobación por el comité ético, la auditoría y el registro en el Ministerio de Sanidad se han realizado según lo dispuesto en la Ley Orgánica de Protección de Datos 15/1999.

## ***Estadística***

Las variables cuantitativas continuas se presentan como media  $\pm$  desviación estándar y las categóricas, como porcentaje. Los resultados se categorizan según el año del trasplante dividiendo la muestra total en tres grupos (1984-1993, 1994-2003 y 2004-2014). En algunas variables (como edad del donante, trasplantes urgentes y tiempo de isquemia), también se analizaron los datos anuales de toda la serie. Las diferencias entre grupos se analizan mediante un test no paramétrico para la tendencia temporal (tau de Kendall) en el caso de variables categóricas y test de análisis de la varianza con ajuste polinómico para las variables cuantitativas. Las curvas de supervivencia se han calculado mediante el test de Kaplan-Meier y la comparación entre ellas, con el método de *log rank* test. Se ha considerado diferencia significativa en las comparaciones con valor de  $p < 0,05$ .

## **RESULTADOS**

### ***Características de los receptores***

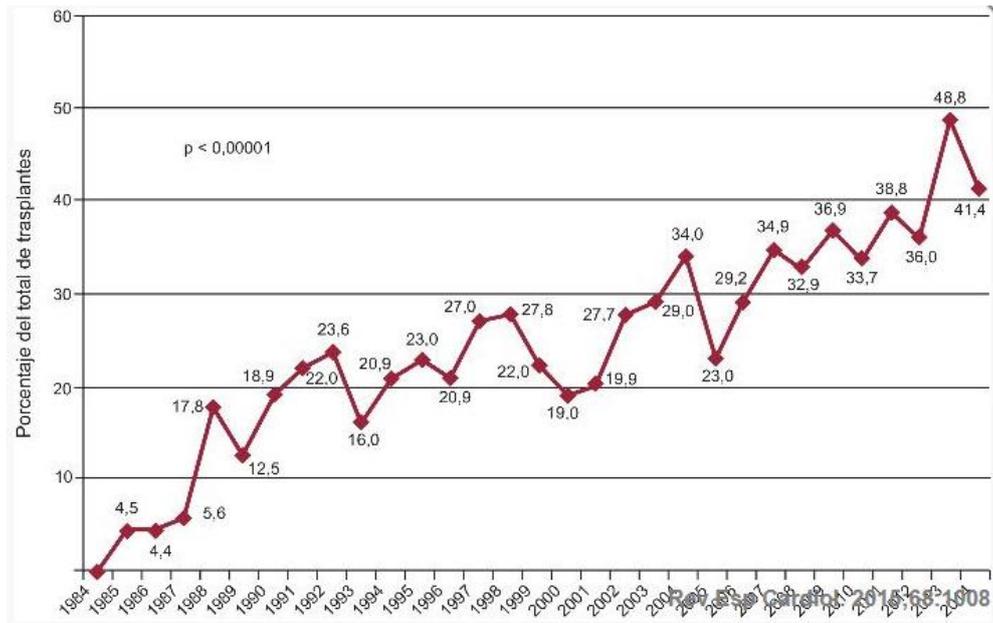
En 2014, los receptores tenían  $50 \pm 16$  (0,02-73) años de edad; el 75% eran varones, con diagnósticos basales mayoritarios de miocardiopatía isquémica (25,9%), dilatada no isquémica (27,8%), miocardiopatía de origen valvular (4,5%) y otras etiologías (41,7%). Las características de los pacientes trasplantados por periodo de trasplante se resumen en la tabla 3. Se observan tendencias significativas a mayor edad de los receptores, sexo femenino y etiologías no usuales de la cardiopatía de base y un aumento de las condiciones previas al trasplante de reconocido efecto pronóstico como la diabetes insulino dependiente y la infección, la cirugía cardíaca y la ventilación mecánica previas al trasplante. La frecuencia del retrasplante se mantiene estable en torno al 2,4% en el periodo 1984-2014. Por el contrario, hay una disminución significativa de las resistencias vasculares pulmonares previas al trasplante a lo largo de la serie temporal.

**Tabla 3.** Características del receptor en el Registro Español de Trasplante Cardíaco (1984-2014)

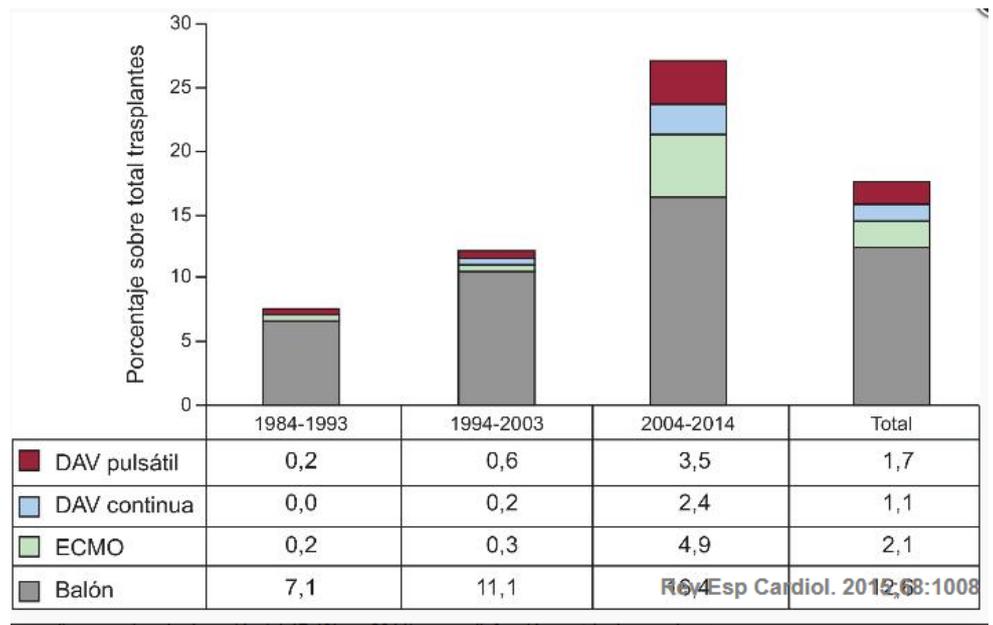
	1984-1993 (n = 1.230)	1994-2003 (n = 3.148)	2004-2014 (n = 2.899)	p (tendencia)	2014 (n = 266)
<i>Edad (años)</i>	46,7 ± 13,4	50,4 ± 14,6	49,6 ± 16,5	< 0,001	49,9 ± 15,8
< 16 años	3,9	4,8	6,6	< 0,001	4,5
> 60 años	10,0	24,3	27,4	< 0,001	28,2
<i>Sexo (varones)</i>	85,8	81,1	76,0	< 0,001	75,2
<i>IMC</i>	24,2 ± 4	25,0 ± 4,5	24,9 ± 4,7	< 0,001	24,8 ± 4,3
<i>Etiología de base</i>				< 0,001	
Dilatada no isquémica	39,8	34,3	27,1		27,8
Isquémica	30,8	30,0	26,0		25,9
Valvular	10,5	7,6	7,4		4,5
Otras	24,9	28,1	39,6		41,7
<i>RVP (UW)</i>	2,6 ± 1,8	2,3 ± 1,8	2,4 ± 2,1	< 0,001	2,2 ± 1,3
<i>Creatinina &gt; 2 mg/dl</i>	7,0	6,1	7,9	0,131	5,8
<i>Bilirrubina &gt; 2 mg/dl</i>	19,7	17,8	17,8	0,35	16,8
<i>Diabetes insulino dependiente</i>	8,5	12,9	17,3	< 0,001	21,4
<i>EPOC moderada-grave</i>	9,3	11,2	9,8	0,109	13,7
<i>Infección previa</i>	4,0	9,4	13,8	< 0,001	14,0
<i>Cirugía cardíaca previa</i>	25,3	26,5	29,1	0,024	30,1
<i>Retrasplante cardíaco</i>	2,8	2,1	2,6	0,84	2,3
<i>Ventilación mecánica previa al trasplante</i>	8,3	10,3	15,7	< 0,001	11,7
<i>Trasplante urgente</i>	18,1	23,6	35,1	< 0,001	41,4

IMC: índice de masa corporal; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; RVP: resistencias vasculares pulmonares. Los valores expresan media ± desviación estándar o porcentajes.

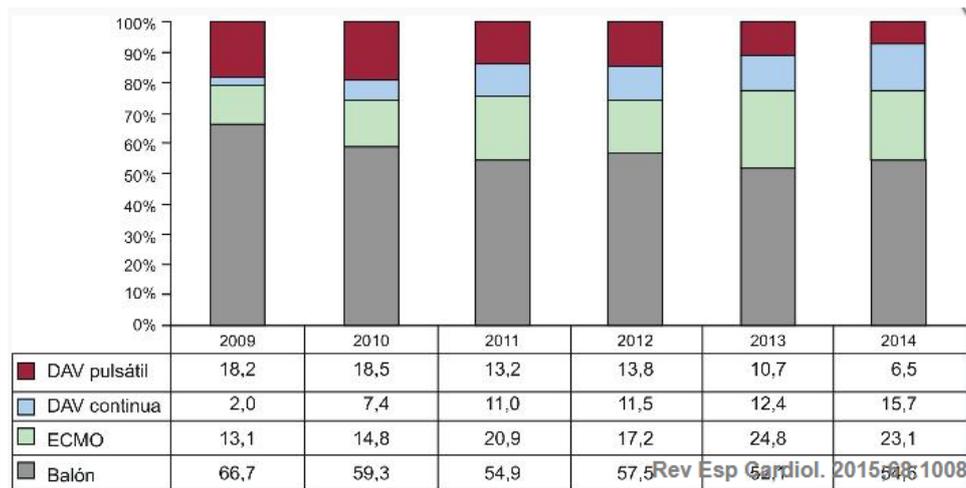
Aunque en 2014 se ha producido una ligera disminución de los trasplantes con carácter de urgencia respecto a 2013, hay una fuerte tendencia al incremento de este tipo de trasplantes a lo largo de la serie temporal ( $p < 0,00001$ ) (figura 2). Concomitantemente, hay un incremento significativo ( $p < 0,00001$ ) del uso de dispositivos mecánicos de asistencia circulatoria más allá del tradicional balón de contrapulsación, que aparecen de manera significativa en la última década (figura 3). El uso de oxigenador extracorpóreo de membrana (ECMO) y de dispositivos de asistencia ventricular tanto pulsátil como de flujo continuo es particularmente evidente a partir de 2009 (figura 4). Entre 2009 y 2014, el uso de ECMO se ha duplicado y el de asistencia de flujo continuo ha aumentado exponencialmente (del 2,0% en 2009 al 15,7% en 2014).



**Figura 2.** Porcentaje anual de trasplantes urgentes sobre la población total (1984-2014).



**Figura 3.** Distribución del tipo de asistencia circulatoria previa al trasplante por periodos. DAV: dispositivo de asistencia ventricular; ECMO: oxigenador extracorpóreo de membrana.



**Figura 4.** Distribución del tipo de asistencia circulatoria previa al trasplante en el periodo 2009-2014. DAV: dispositivo de asistencia ventricular; ECMO: oxigenador extracorpóreo de membrana.

#### *Características de los donantes y tiempo de isquemia*

Las características de los donantes según el intervalo de tiempo y en 2014 se resumen en la tabla 4. La edad del donante ha ido incrementándose significativamente a lo largo de la serie, con un porcentaje de donantes considerados subóptimos (edad > 45 años) > 50% en 2014 (figura 5). También se aprecia el aumento progresivo de los donantes de sexo femenino y del porcentaje de trasplantes realizados a receptor varón con donante mujer (el 22,9% en 2014), con parada cardíaca previa a la donación (el 17,4% en 2014) y con disfunción ventricular en el ecocardiograma previo a la extracción (el 3,3% en 2014). Asimismo, hay un aumento de los donantes fallecidos por accidente cerebrovascular en detrimento de los fallecidos por traumatismo (figura 6).

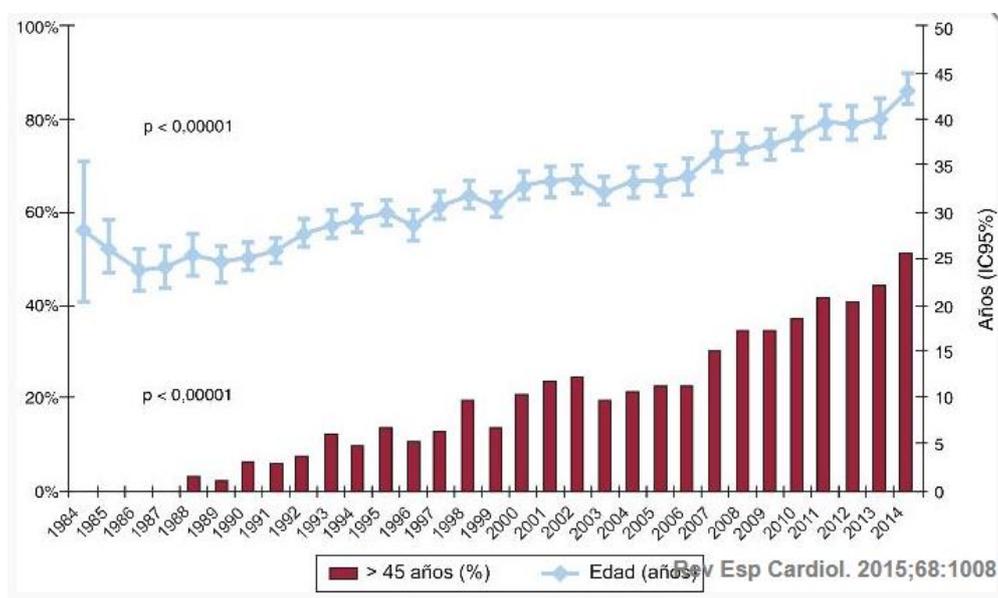
**Tabla 4.** Características de los donantes y tiempos de isquemia en el Registro Español de Trasplante Cardíaco (1984-2014)

	1984-1993 (n = 1.230)	1994-2003 (n = 3.148)	2004-2014 (n = 2.899)	p (tendencia)	2014 (n = 266)
<i>Edad (años)</i>	26,5 ± 10,3	31,3 ± 12,9	37,4 ± 14,6	0,067	43,6 ± 14,9
Edad > 45 años	7,6	19,3	37,3	< 0,001	53,8
<i>Sexo (varones)</i>	78,4	70,9	65,7	< 0,001	62,0
Donante mujer-receptor varón	17,8	20,9	21,2	0,045	22,9
<i>Peso (kg)</i>	69,4 ± 13,4	70,1 ± 16,1	72,6 ± 18,0	0,007	75,0 ± 18,3
Peso receptor/donante	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,3	1,0 ± 1,0	< 0,001	1,0 ± 0,9
Peso receptor/donante > 1,20	13,3	15,8	11,1	< 0,001	9,4
Peso receptor/donante < 0,8	13,8	14,7	19,7	< 0,001	21,1
<i>Parada cardíaca pretrasplante</i> <sup>a</sup>	3,0	7,2	11,1	< 0,001	17,4
<i>Ecocardiograma predonación</i> <sup>b</sup>				< 0,001	
No realizado	52,5	21,0	6,0		1,4
Normal	47,1	77,7	91,4		95,3
Disfunción general ligera	0,3	1,2	2,7		3,3
<i>Tiempo de isquemia (min)</i>	160,8 ± 61,4	184,8 ± 61,7	205,4 ± 64,3	0,06	199,6 ± 72,6
≤ 120 min	27,0	18,0	11,5	< 0,001	15,0
121-180 min	36,2	28,3	22,2		22,6
181-240 min	28,1	36,7	38,7		35,0
> 240 min (%)	8,7	17,1	27,6		27,4

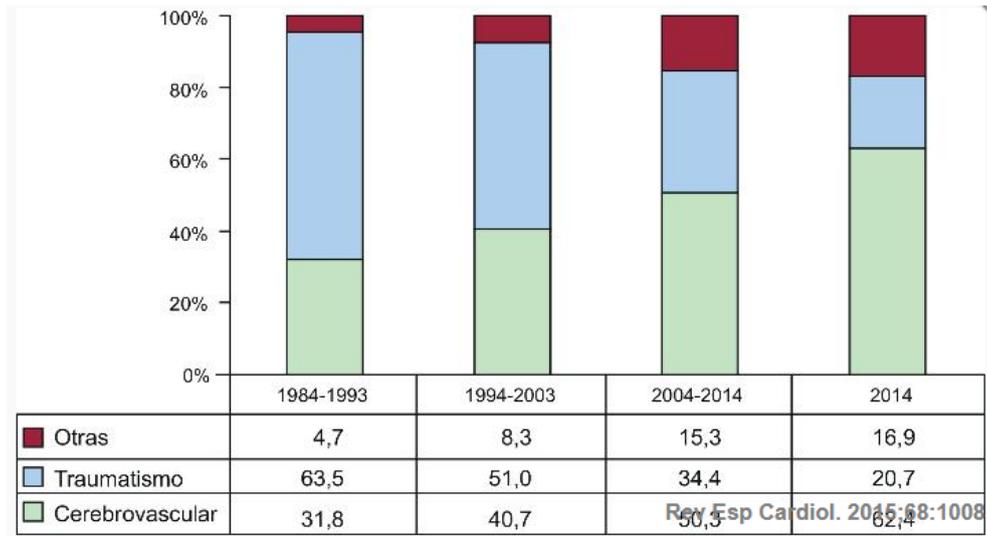
Los valores expresan media ± desviación estándar o porcentajes.

<sup>a</sup> Sobre 3.621 trasplantes.

<sup>b</sup> Sobre 5.959 trasplantes.

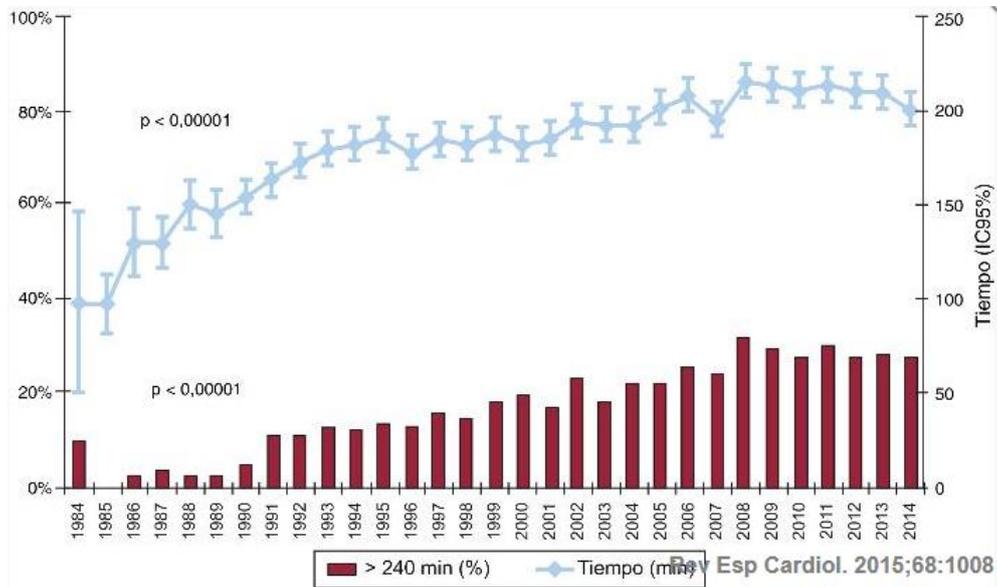


**Figura 5.** Evolución anual de edad del donante y porcentaje de donantes con edad mayor de 45 años (1984-2014). IC95%: intervalo de confianza del 95%.



**Figura 6.** Evolución por periodos de las causas de muerte de los donantes cardiacos.

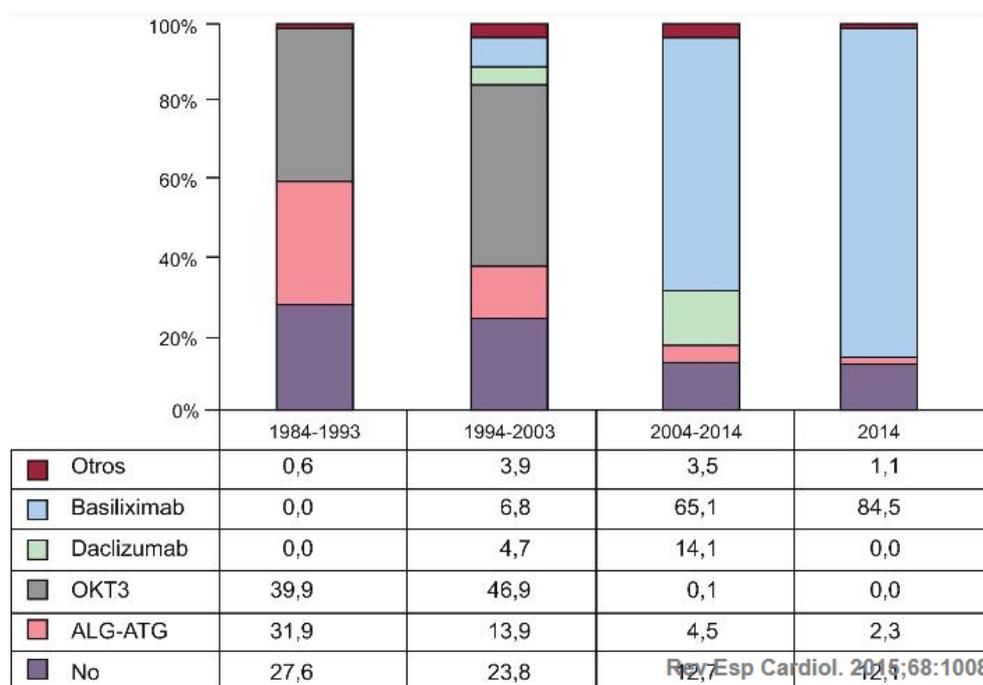
El tiempo de isquemia se ha incrementado a lo largo de la serie temporal. En 2014, tal como ocurrió en la década previa, más de un cuarto de los pacientes fueron trasplantados con un tiempo de isquemia > 240 min (tabla 4, figura 7).



**Figura 7.** Evolución anual de tiempo de isquemia y porcentaje de tiempo de isquemia > 240 min (1984-2014). IC95%: intervalo de confianza del 95%.

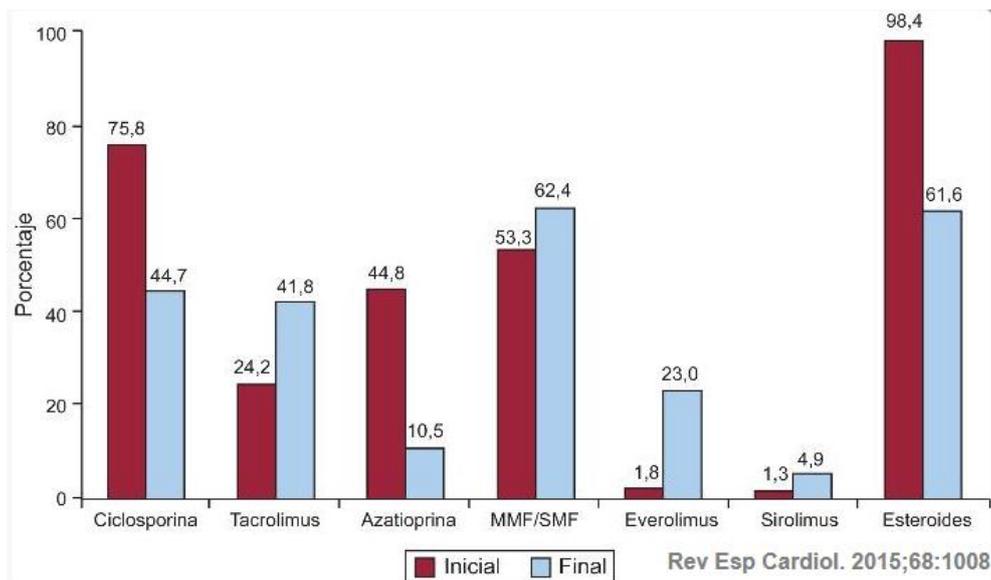
## Inmunosupresión

En 2014, el 87,9% de los receptores recibieron algún tratamiento inmunosupresor de inducción, en su inmensa mayoría basiliximab (84,5%). En la figura 8 se aprecia cómo la inducción ha ido incrementándose progresivamente hasta su uso mayoritario actual. En el periodo 2009-2014, se indujo al 80% de los pacientes con inhibidores de la interleucina 2 (basiliximab o daclizumab, fundamentalmente el primero), sustituyendo al uso mayoritario del OKT3 de los periodos anteriores.



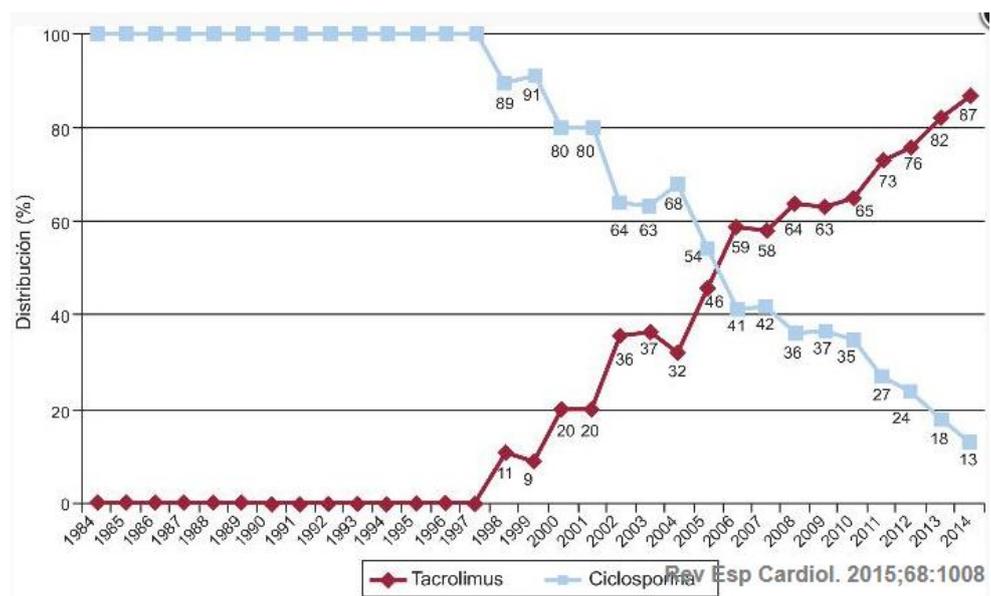
**Figura 8.** Fármacos utilizados en la inmunosupresión de inducción. ALG: globulina antilinfocitaria; ATG: globulina antitimocitaria.

La inmunosupresión de inicio en 2014 se realizó mayoritariamente con tacrolimus (86,7%) como inhibidor de la calcineurina, micofenolato mofetilo o ácido micofenólico (96,1%) como antiproliferativo y esteroides (96,9%). En la figura 9 se resumen los fármacos usados en la inmunosupresión inicial y al final del seguimiento para la serie total. En un seguimiento promedio de 7 años, el 61,6% de los pacientes continuaban en tratamiento con corticoides. Como se puede apreciar, tacrolimus tiende a igualarse con la ciclosporina en la inmunosupresión al final del seguimiento, a pesar del predominio de la segunda en las pautas de inmunosupresión al inicio del trasplante. La azatioprina mantiene un uso apenas testimonial y, llamativamente, el 27,9% de los pacientes estaba en tratamiento con inhibidores de la mTOR (everolimus o sirolimus) en el último seguimiento.

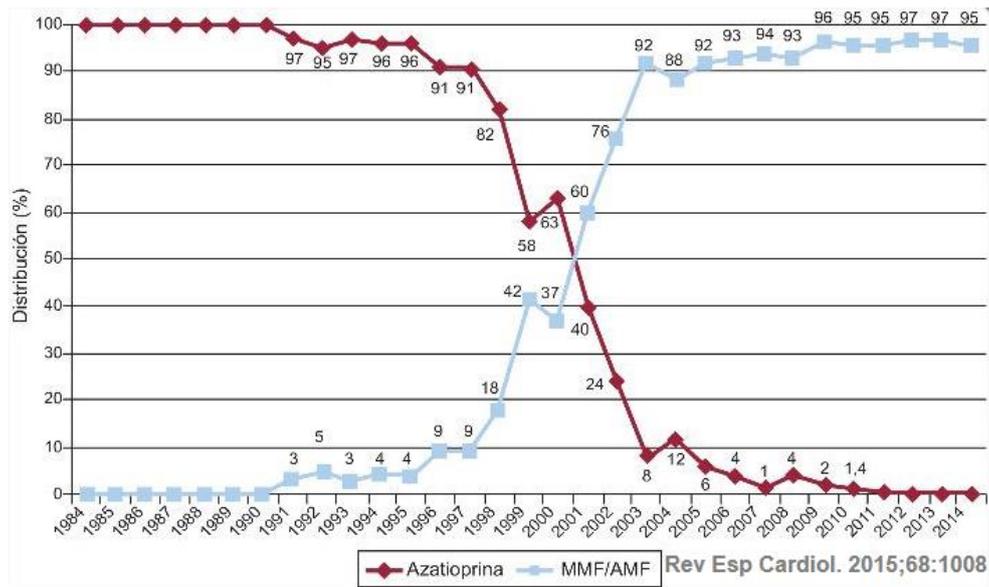


**Figura 9.** Inmunosupresión inicial y de mantenimiento en el total de la serie (1984-2014). Variaciones evolutivas según el tipo de fármaco: al inicio del trasplante y al final del seguimiento. MMF: micofenolato mofetilo; SMF: micofenolato sódico.

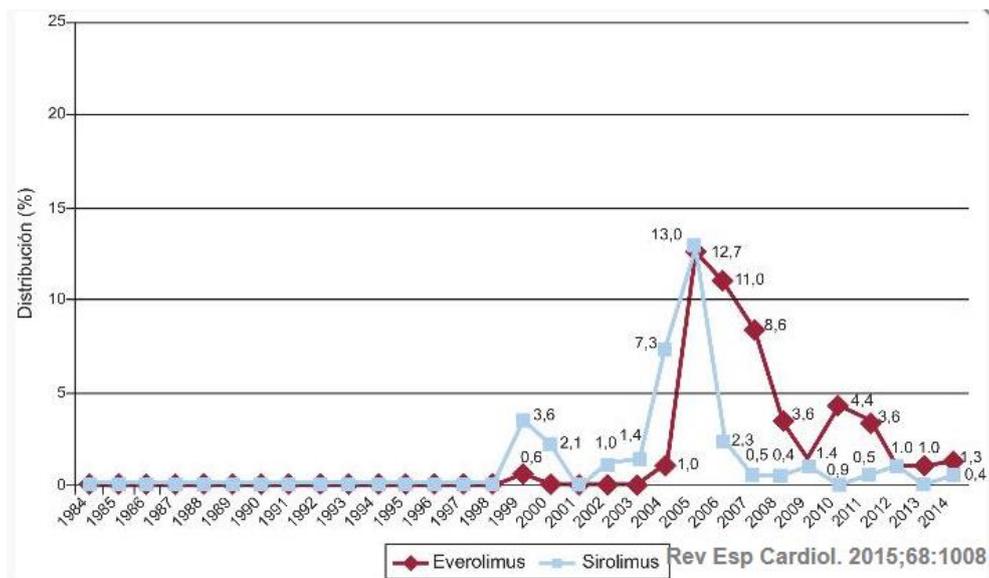
La evolución anual del uso de los distintos inhibidores de la calcineurina y antimetabólicos se muestra en las figura 10 y figura 11 respectivamente. El uso de tacrolimus igualó al uso de ciclosporina en 2005, manteniendo una tendencia ascendente desde entonces para convertirse en el inhibidor de la calcineurina predominante en la inmunosupresión de inicio. Similar tendencia se observa entre micofenolato mofetilo y azatioprina, cuyo uso se igualó entre 1999 y 2001; a partir de 2009 el micofenolato pasó a ser el antimetabólico predominante en la inmunosupresión de inicio, relegando a la azatioprina a un uso mínimo. La evolución anual del uso de inhibidores de mTOR (sirolimus, everolimus) en la inmunosupresión de inicio se muestra en la figura 12. Estos fármacos se usaron inicialmente en un porcentaje apreciable entre los años 2005 y 2007, y después decayeron hasta un porcentaje mínimo.



**Figura 10.** Evolución anual del uso de inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) en la inmunosupresión de inicio en la muestra total (1984-2014).



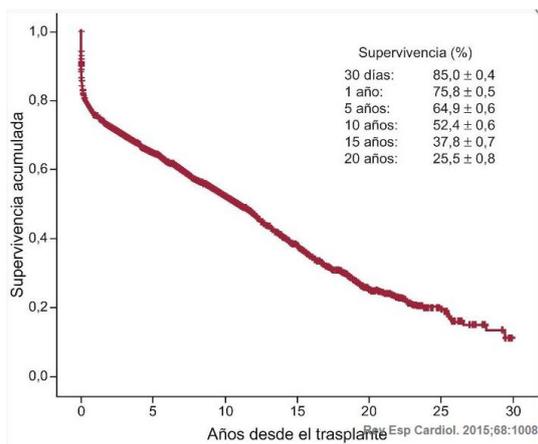
**Figura 11.** Evolución anual del uso de antimitóticos (azatioprina y micofenolato mofetilo/ácido micofenólico) en la inmunosupresión de inicio en la muestra total (1984-2014). AMF: ácido micofenólico; MMF: micofenolato mofetilo.



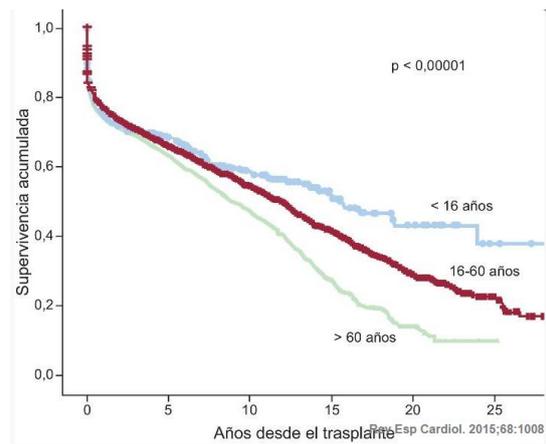
**Figura 12.** Evolución anual del uso de inhibidores de mTOR (sirolimus y everolimus) en la inmunosupresión de inicio en la muestra total (1984-2014). Las diferencias en los valores respecto a informes de años previos se deben al redondeo o a diferencias surgidas por la continua actualización de la base de datos por los grupos participantes.

## Supervivencia

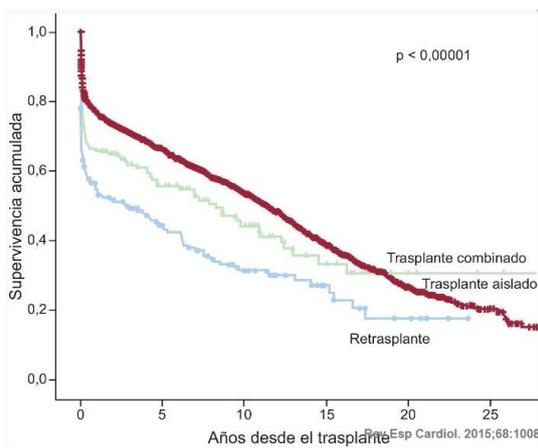
Al 31 de diciembre de 2014, la supervivencia actuarial en el conjunto de la serie a 1, 5, 10, 15 y 20 años se resume en la figura 13. Esto supone una mortalidad promedio de 2-3%/año aproximadamente después del primer año postrasplante, con una mediana de supervivencia de 10,9 años. Hubo diferencias significativas según la edad del receptor en el momento del trasplante y tipo de procedimiento. La supervivencia de los pacientes con menos de 16 años fue significativamente mejor que la de los pacientes con edad entre 16 y 60 años y la de estos con respecto a los pacientes mayores de 60 años (figura 14). Igualmente hubo diferencias muy significativas entre los trasplantes cardiacos solos, los trasplantes cardiacos combinados con trasplante renal, hepático o pulmonar y los retrasplantes (figura 15). La edad del donante mayor de 45 años afectó también y muy significativamente a la supervivencia (figura 16).



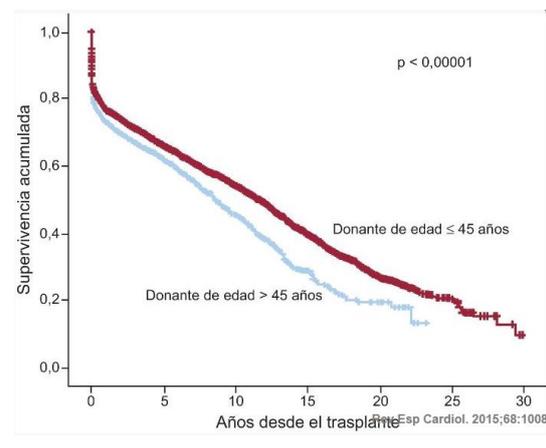
**Figura 13.** Curva de supervivencia general de toda la serie.



**Figura 14.** Comparación entre curvas de supervivencia según edad del receptor en el momento del trasplante (< 16, 16-60 y > 60 años).

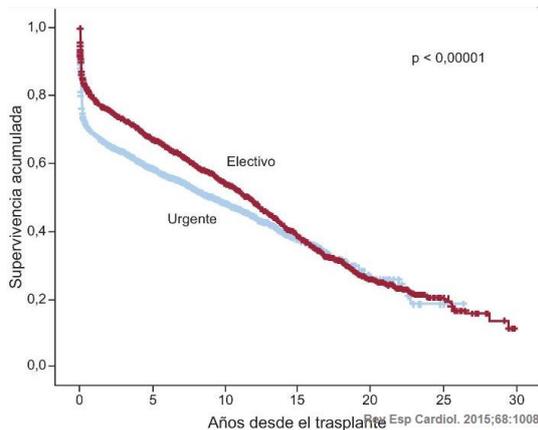


**Figura 15.** Comparación entre curvas de supervivencia de trasplante cardíaco solo, trasplante combinado con trasplante renal, hepático o pulmonar y retrasplante cardíaco.

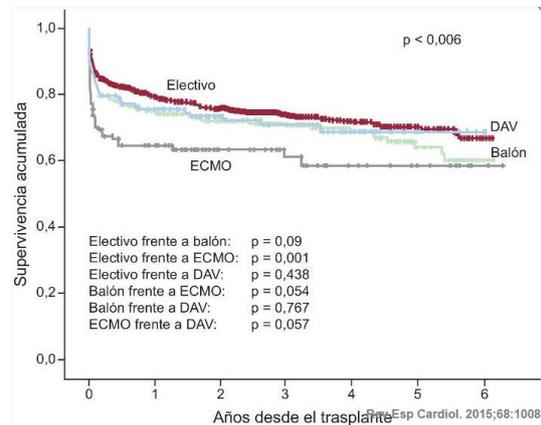


**Figura 16.** Comparación entre curvas de supervivencia de trasplante cardíaco según edad del donante.

En la serie total, se observan diferencias muy significativas ( $p < 0,00001$ ) para la supervivencia entre los trasplantes realizados de manera electiva y los urgentes (figura 17). Analizando el periodo 2009-2014, en el cual el uso de dispositivos de asistencia mecánica se ha incrementado de manera apreciable, se observa que la peor supervivencia es la del trasplante urgente realizado con asistencia tipo ECMO, sin que haya diferencias significativas respecto al trasplante electivo en los trasplantes realizados con balón de contrapulsación o dispositivos de asistencia ventricular (figura 18). Las diferencias entre tipos de trasplante según el estado del paciente en el momento de la intervención se establecen en los primeros 6 meses después del procedimiento, con un recorrido paralelo de las curvas posteriormente.

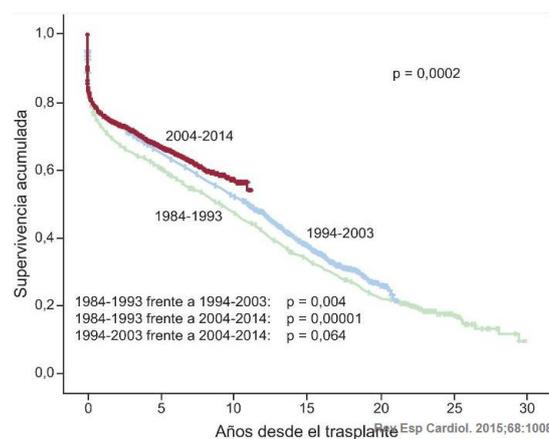


**Figura 17.** Comparación de curvas de supervivencia entre trasplantes electivos y urgentes.



**Figura 18.** Comparación de curvas de supervivencia entre trasplantes electivos, urgentes sin asistencia ventricular y urgentes con asistencia ventricular (2009-2014). DAV: dispositivo de asistencia ventricular; ECMO: oxigenador extracorpóreo de membrana.

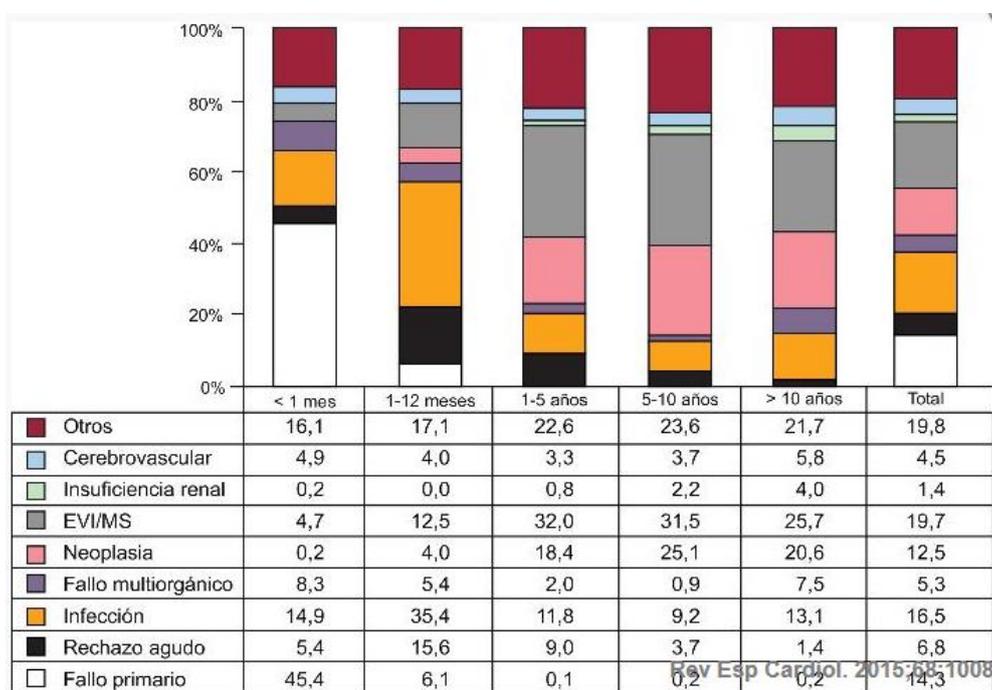
Después de la primera década (1984-1993) se evidencia una significativa mejora en la supervivencia a medio y largo plazo, mediada fundamentalmente por la menor mortalidad en etapas postrasplante precoces (figura 19). Para la última década (2004-2013) se observa una tendencia no significativa ( $p = 0,064$ ) a la mejora de la supervivencia a partir del tercer-cuarto año postrasplante respecto a la década inmediatamente anterior (1994-2003) (figura 19).



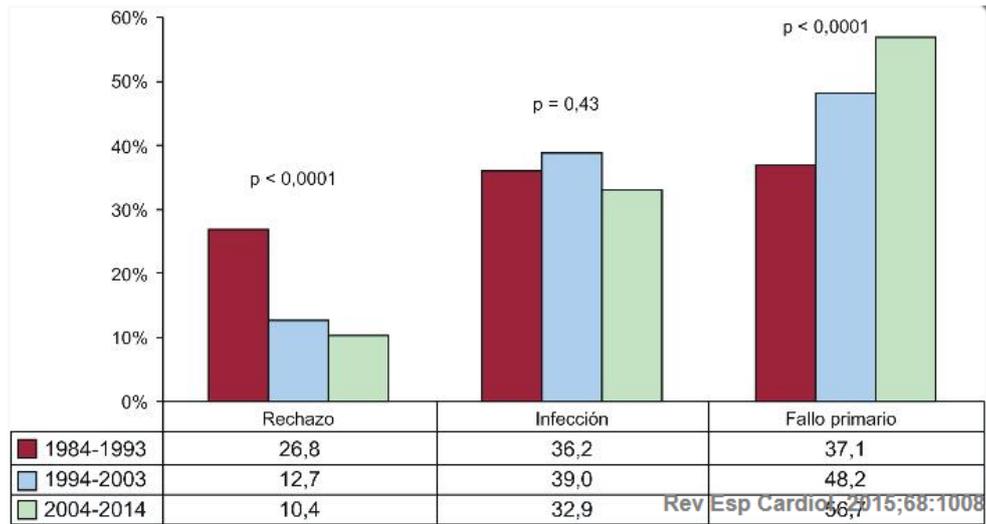
**Figura 19.** Comparación de curvas de supervivencia de la muestra total según el periodo de trasplante (intervalos de 10 años desde 1984).

## Causas de fallecimiento

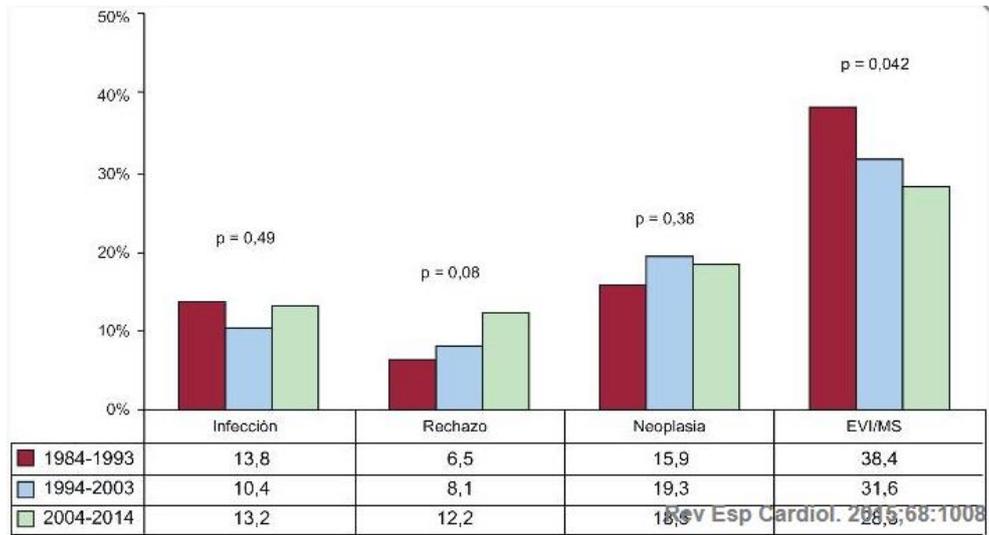
En la población total, la más frecuente causa de muerte es la enfermedad vascular del injerto/muerte súbita (19,7%), seguida de las infecciones (16,5%), el fallo primario del injerto (14,3%) y las neoplasias (12,5%) (figura 20). Las causas de fallecimiento cambian según el tiempo postrasplante que se considere (figura 20). En el primer mes postrasplante, casi el 50% de los fallecimientos se producen por fallo primario del injerto. Después del primer mes y hasta cumplir el primer año, el rechazo agudo (15,6%) y sobre todo las infecciones (35,4%) son la principal causa de muerte. Después del primer año, la causa mayoritaria son las distintas manifestaciones de la enfermedad vascular del injerto (29,5%) y los tumores (21,3%). Con el paso del tiempo, las principales causas de muerte en el primer año han cambiado significativamente, con incremento de los fallecimientos por fallo primario del injerto y disminución de las ocurridas por rechazo agudo (figura 21). Sin embargo, en las muertes ocurridas entre el primer y el quinto año después del trasplante, solo se ha observado una disminución significativa de las ocurridas por enfermedad vascular del injerto/muerte súbita y una tendencia al aumento de las muertes por rechazo agudo (figura 22).



**Figura 20.** Causas de muerte según tiempo desde el trasplante y en toda la serie (1984-2014). EVI: enfermedad vascular del injerto; MS: muerte súbita.



**Figura 21.** Causas de muerte el primer año después del trasplante en la serie total (1984-2014).



**Figura 22.** Causas de las muertes ocurridas entre el primer y el quinto año después del trasplante en la serie total (1984-2014). EVI: enfermedad vascular del injerto; MS: muerte súbita.

## DISCUSIÓN

La actividad del trasplante cardiaco en España durante 2014 se ha mantenido estable respecto a los últimos años, después de la disminución apreciada desde principios del presente siglo. Asimismo, se confirma la tendencia en las características del procedimiento que viene observándose desde el lustro previo, con un perfil clínico de los receptores complejo, elevada proporción de trasplantes urgentes, un alto porcentaje de donantes subóptimos y tiempos de isquemia relativamente largos. Pese a este entorno en general desfavorable, los equipos españoles han mantenido los resultados en mortalidad e incluso empieza a observarse una tendencia a la mejora en el seguimiento a medio plazo.

Aproximadamente 1 de cada 5 trasplantes en España se realiza a un receptor con algún dispositivo de asistencia circulatoria, repartidos equitativamente entre ECMO y dispositivos de asistencia circulatoria (pulsátil o, principalmente, continua). El uso creciente de la asistencia circulatoria previa al trasplante es una tendencia universal, tal como muestran los datos del registro de la *International Society for Heart and Lung Transplantation*<sup>26</sup>, y en España ha comenzado a ser una práctica frecuente a partir de 2009. El presente análisis revela que la estabilización de los pacientes más graves con dispositivos de asistencia ventricular consigue unos excelentes resultados precoces y a medio plazo, muy próximos a los que se obtienen en trasplantes electivos. Sin embargo, en esta serie el pronóstico de los receptores asistidos con ECMO resulta significativamente más desfavorable, hallazgo similar al de los análisis realizados en otras poblaciones<sup>27, 28</sup>. Todos estos hallazgos parecen indicar que el uso de ECMO probablemente sea más apropiado como puente a la decisión que como puente al trasplante en sí mismo, en cuyo caso se debe escalar a un dispositivo de más larga duración.

Cambios significativos son también evidentes en las características de los donantes. Particularmente, el aumento de la edad del donante y la proporción de los donantes considerados subóptimos (edad > 45 años) han presentado un incremento progresivo desde los primeros años de actividad. En 2014 se ha llegado al pico de edad del donante, con una media de 44 años y un 54% de donantes subóptimos. Esto refleja el esfuerzo de los grupos españoles por ofrecer una alternativa terapéutica de gran impacto clínico en una era de relativa escasez de donantes y empeoramiento de su condición. No obstante, hay que tener muy en cuenta el impacto pronóstico de esta variable a la hora de analizar los resultados de los programas, especialmente a medio y largo plazo.

El análisis de las curvas de supervivencia muestra que, a pesar del contexto clínico más complejo actual, la mortalidad precoz sigue en niveles similares a los de periodos anteriores y es superponible a la reportada en el registro internacional en periodos similares<sup>26</sup>. Es destacable asimismo que los pacientes trasplantados en el último decenio presentan a partir del tercer-cuarto año una casi significativa mejor supervivencia que los pacientes trasplantados en la década inmediatamente anterior. Un análisis de las causas de muerte puede aportar algunas claves para estos hallazgos. Durante el primer año ha aumentado significativamente la proporción de muertes por fallo primario del injerto, lo cual no resulta sorprendente atendiendo a las peores condiciones de los receptores en el momento del trasplante (uso todavía amplio de ECMO como soporte circulatorio en lugar de dispositivos de asistencia ventricular<sup>29, 30</sup>, peores condiciones hemodinámicas<sup>31</sup>, alargamiento de los tiempos de isquemia y uso de donantes subóptimos). Este incremento se compensa, no obstante, con un control más adecuado de los rechazos agudos graves, que han pasado como causa de muerte de un 27% en la primera década de la serie a un 10% en la última, sin un aumento de las infecciones mortales (debido a la mejora del diagnóstico, la profilaxis y el tratamiento de estas). En las muertes acaecidas entre el primer y el quinto año, se constata una disminución significativa de las debidas a enfermedad vascular del injerto y muerte súbita (una manifestación frecuente de la enfermedad vascular en este periodo postrasplante). Sin duda, los grupos españoles practican una estrategia diagnóstica más agresiva de esta grave y limitante complicación después del trasplante, y sobre todo la implementación de tratamientos de reconocido efecto en esta enfermedad, como el uso universal de estatinas desde el mismo momento del trasplante y una inmunosupresión individualizada. En cuanto a esta, hay que destacar el uso predominante de tacrolimus como inhibidor de la calcineurina, que posee una acción diferencial respecto a la ciclosporina sobre la microvasculopatía y el remodelado de coronarias epicárdicas del injerto<sup>32</sup> y sobre el perfil de riesgo cardiovascular<sup>33</sup>. Lo mismo puede aplicarse al uso del micofenolato respecto a la azatioprina<sup>34</sup>. En este aspecto, particularmente relevante resulta el amplio uso de los inhibidores de mTOR (principalmente everolimus)<sup>35</sup>, que llega al 28% de los pacientes durante el seguimiento.

## **CONCLUSIONES**

La actividad del trasplante cardiaco en España se ha mantenido estable en los últimos años, con alrededor de 250 procedimientos por año. A pesar del empeoramiento y la complejidad del contexto clínico actual (uso de donantes subóptimos, asistencia circulatoria mecánica), los grupos españoles han conseguido mantener los resultados en mortalidad y se apunta a una progresiva mejora del pronóstico a medio plazo.

## **FINANCIACIÓN**

El Registro Español de Trasplante Cardiaco está parcialmente financiado por una beca no condicionada de Novartis.

## **CONFLICTO DE INTERESES**

F. González-Vílchez recibe remuneración por participar en el comité de control y análisis estadístico de Roche y Astellas y por ponencias, presentaciones educativas y gastos de viaje de Roche, Astellas y Novartis. A. Villa es beneficiario de una beca de St. Jude Medical y ha recibido remuneración por ponencias y presentaciones educativas de St. Jude Medical. J. Segovia ha recibido remuneración por ponencias y presentaciones educativas por Novartis y Roche.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos el soporte estadístico dado por ODDS, S.L.

## Anexo. COLABORADORES DEL REGISTRO ESPAÑOL DE TRASPLANTE CARDIACO (1984-2014)

Clínica Universitaria Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid	Manuel Gómez-Bueno, Francisco Hernández Pérez, Luis Alonso-Pulpón, Alberto Forteza Gil, Santiago Serrano-Fiz, Raúl Burgos Lázaro, Carlos García Montero y Evaristo Castedo Mejuto
Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia	Ignacio Sánchez-Lázaro, Luis Martínez-Dolz, Mónica Cebrián Pinar y Soledad Martínez Penades
Hospital Universitario de A Coruña, A Coruña	María J. Paniagua-Martín, Eduardo Barge-Caballero, José J. Cuenca-Castillo, Francisco Estévez-Cid y Gonzalo Barge-Caballero
Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba	Amador López-Granados y Juan Carlos Castillo-Diéguez
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander	Manuel Cobo, Miguel Llano-Cardenal, José A. Vázquez de Prada y Francisco Nistal Herrera
Hospital Gregorio Marañón (adultos), Madrid	Manuel Martínez Sellés, Juan Fernández-Yáñez, Iago Sousa y Pablo Díez
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid	Miguel Ángel Gómez Sánchez y Laura Morán Fernández
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona	Viçens Brossa, Sònia Mirabet y Laura López
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla	Diego Rángel Sousa y José Manuel Sobrino
Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona	Nicolás Manito, Josep Roca-Elías y Joel Salazar-Mendiguchía
Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona	Cristian Delgado Domínguez e Ignacio Bibiloni Lage
Hospital Clínic Universitari, Barcelona	M. Ángeles Castel, Marta Farrero y Ana García-Álvarez
Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo	José Luis Lambert, Beatriz Díez de Molina y María José Bernardo Rodríguez
Hospital Universitario Gregorio Marañón (infantil), Madrid	Manuela Camino y Constanancio Medrano
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia	Domingo Pascual-Figal, Iris Garrido-Bravo y Francisco Pastor Pérez
Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza	Teresa Blasco-Peiró, Marisa Sanz-Julvé y Ana Pórtoles Ocampo
Hospital Clínico Universitario, Valladolid	Luis de la Fuente Galán, Javier López Díaz y Ana María Correa Fernández
Hospital Universitario La Paz, Madrid	Luis Guereta, Luz Polo y Carlos Labrandero
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona	Dimpna C. Albert Brotons, Ferrán Gran Ipiña y Raúl Abella

### Bibliografía

- Vázquez de Prada JA. Registro Español de Trasplante Cardíaco. Primer Informe Oficial. Rev Esp Cardiol. 1991;44:293-6.
- Vázquez de Prada JA. Registro Español de Trasplante Cardíaco. Segundo Informe Oficial 1991. Rev Esp Cardiol. 1992;45:5-8.
- Arizón JM, Segura J, Anguita M, Vázquez de Prada JA. Registro Español de Trasplante Cardíaco. Tercer Informe Oficial. Rev Esp Cardiol. 1992;45:618-21.
- Arizón del Prado JM. Registro Español de Trasplante Cardíaco. Cuarto Informe Oficial (1984-1992). Rev Esp Cardiol. 1993;46:791-5.
- Arizón del Prado JM. Registro Español de Trasplante Cardíaco. Quinto Informe Oficial (1984-1993). Rev Esp Cardiol. 1994;47:791-5.
- Arizón del Prado JM. Registro Español de Trasplante Cardíaco. Sexto Informe Oficial (1984-1994). Rev Esp Cardiol. 1995;48:792-7.
- Arizón del Prado JM. Registro Español de Trasplante Cardíaco. Séptimo Informe Oficial (1984-1995). Rev Esp Cardiol. 1996;49:781-7.
- Arizón del Prado JM. Registro Español de Trasplante Cardíaco. VIII Informe Oficial (1984-1996). Rev Esp Cardiol. 1997;50:826-32.
- Almenar Bonet L. Registro Español de Trasplante Cardíaco. IX Informe Oficial (1984-1997). Rev Esp Cardiol. 1999;52:153-8.
- Almenar Bonet L. Registro Español de Trasplante Cardíaco. X Informe Oficial (1984-1998). Rev Esp Cardiol. 1999;52:1121-9.
- Almenar Bonet L. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XI Informe Oficial (1984-1999). Rev Esp Cardiol. 2000;53:1639-45.
- Almenar Bonet L. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XII Informe Oficial (1984-2000). Rev Esp Cardiol. 2001;54:1305-10.

13. Almenar Bonet L. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XIII Informe Oficial de la Sección de Trasplante Cardíaco de la Sociedad Española de Cardiología (Años 1984-2001). *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:1286-92.
14. Almenar Bonet L. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XIV Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca, Trasplante Cardíaco y Otras Alternativas Terapéuticas de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2002). *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:1210-7.
15. Almenar Bonet L. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XV Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca, Trasplante Cardíaco y Otras Alternativas Terapéuticas de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2003). *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:1197-204.
16. Almenar Bonet L. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XVI Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca, Trasplante Cardíaco y Otras Alternativas Terapéuticas de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2004). *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:1310-7.
17. Almenar Bonet L. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XVII Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca, Trasplante Cardíaco y Otras Alternativas Terapéuticas de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2005). *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:1283-91.
18. Almenar Bonet L. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XVIII Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca, Trasplante Cardíaco y Otras Alternativas Terapéuticas de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2006). *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:1177-87.
19. Almenar Bonet L. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XIX Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca, Trasplante Cardíaco y Otras Alternativas Terapéuticas de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2007). *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:1178-90.
20. Almenar Bonet L. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XX Informe Oficial (1984-2008). *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:1286-96.
21. Almenar L, Segovia J, Crespo-Leiro MG, Palomo J, Arizón JM, González-Vílchez F, et al. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XXI Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2009). *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:1317-28.
22. Almenar L, Segovia J, Crespo-Leiro MG, Palomo J, Arizón JM, Cobo M, et al. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XXII Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2010). *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:1138-46.
23. Almenar L, Segovia J, Crespo-Leiro MG, Palomo J, Arizón JM, González-Vílchez F, et al. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XXIII Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2011). *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:1030-8.
24. González-Vílchez F, Gómez-Bueno M, Almenar L, Crespo-Leiro MG, Arizón JM, Martínez-Sellés M, et al. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XXIV Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2012). *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:973-82.
25. González-Vílchez F, Gómez-Bueno M, Almenar L, Crespo-Leiro MG, Arizón JM, Palomo J, et al, en representación de los Equipos Españoles de Trasplante Cardíaco. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XXV Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2013). *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:1039-51.
26. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Benden C, Christie JD, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report—2013; Focus Theme: Age. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32:951-64.
27. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, et al. Sixth INTERMACS annual report: A 10,000-patient database. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33:555-64.
28. Weiss ES, Allen JG, Arnaoutakis GJ, George TJ, Russell SD, Shah AS, et al. Creation of a quantitative recipient risk index for mortality prediction after cardiac transplantation (IMPACT). *Ann Thorac Surg.* 2011;92:914-21.
29. Kilić A, Allen JG, Weiss ES. Validation of the United States-derived Index for Mortality Prediction after Cardiac Transplantation (IMPACT) using international registry data. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32:492-8.
30. Barge-Caballero E, Almenar-Bonet L, Villa-Arranz A, Pérez-Villa F, Segovia-Cubero J, Delgado-Jiménez J, et al. Impact of short-term mechanical circulatory support with extracorporeal devices on postoperative outcomes after emergency heart transplantation: data from a multi-institutional Spanish cohort. *Int J Cardiol.* 2014;176:86-93.
31. Cosío Carmena MD, Gómez Bueno M, Almenar L, Delgado JF, Arizón JM, González Vilchez F, et al. Primary graft failure after heart transplantation: characteristics in a contemporary cohort and performance of the RADIAL risk score. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32:1187-95.
32. Petrakopoulou P, Anthopoulos L, Muschöll M, Klauss V, Von Scheidt W, Uberfuhr P, et al. Coronary endothelial vasomotor function and vascular remodeling in heart transplant recipients randomized for tacrolimus or cyclosporine immunosuppression. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1622-9.
33. Kobashigawa JA, Patel J, Furukawa H, Moriguchi JD, Yeatman L, Takemoto S, et al. Five-year results of a randomized, single-center study of tacrolimus vs microemulsion cyclosporine in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:434-9.
34. Kaczmarek I, Ertl B, Schmauss D, Sadoni S, Knez A, Daebritz S, et al. Preventing cardiac allograft vasculopathy: long-term beneficial effects of mycophenolate mofetil. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:550-6.
35. Kobashigawa JA, Pauly DF, Starling RC, Eisen H, Ross H, Wang SS, et al, A2310 IVUS Substudy Investigators. Cardiac allograft vasculopathy by intravascular ultrasound in heart transplant patients: substudy from the Everolimus versus mycophenolate mofetil randomized, multicenter trial. *JACC Heart Fail.* 2013;5:389-99.