

Complicaciones crónicas del trasplante cardiaco. Implicaciones clínicas y estrategias futuras

José Antonio Magaña-Serrano,* Rubén Argüero-Sánchez**

* Clínica de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardiopulmonar. ** Dirección General del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

**Chronic complications
in cardiac transplantation.
Clinical implications and future strategies**

ABSTRACT

Chronic complications are situations which limit the long-term utility of cardiac transplantation. The allograft vasculopathy is the most important cause of death at 5 years after transplantation. Other conditions are systemic arterial hypertension, nephropathies, diabetes mellitus, dyslipidemias and malignant neoplasies. The present manuscript summarizes the characteristics, clinical presentation and therapeutic strategies for these conditions.

Key words. Chronic complications. Cardiac transplantation. Allograft vasculopathy.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca se ha convertido en la verdadera pandemia del nuevo siglo, tan sólo en los Estados Unidos se diagnostican anualmente 500,000 nuevos casos con una mortalidad muy elevada del orden de 50,000 enfermos al año. Del mismo modo, es una causa importante de discapacidad e internamientos recurrentes, lo que se traduce en un problema económico mayúsculo.¹

Para el caso de pacientes con insuficiencia cardíaca terminal, el trasplante cardíaco es el procedimiento que ha demostrado ser la opción más efectiva para mejorar la sobrevida y la calidad de vida de estos enfermos.^{2,3}

En 1967, Christian Barnard realiza el primer trasplante cardíaco exitoso en un ser humano. Desafortunadamente las altas tasas de mortalidad tem-

RESUMEN

Las complicaciones crónicas asociadas al trasplante cardíaco son situaciones que limitan la utilidad a largo plazo de este procedimiento. Dentro de ellas destaca la vasculopatía del injerto que constituye la primera causa de muerte a cinco años del trasplante. Otras situaciones incluyen la hipertensión arterial sistémica, la enfermedad renal, la diabetes mellitus de novo, las dislipidemias y las neoplasias. En el presente trabajo se resumen algunas de las características, causas, presentación clínica y estrategias de manejo de estas situaciones.

Palabras clave. Complicaciones crónicas. Trasplante cardíaco. Vasculopatía del injerto.

prana limitaron el desarrollo de este procedimiento durante sus primeros años. En México, es el año 1988 cuando se marca un parteaguas al realizarse el primer trasplante cardíaco en el Centro Médico Nacional "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Actualmente, con el desarrollo y empleo de nuevos y mejores esquemas inmunosupresores, el problema de rechazo agudo como complicación temprana ha sido controlado, y por ende la tasa de mortalidad ha disminuido significativamente por lo que se estima que la sobrevida a un año del procedimiento es alrededor de 90%, del mismo modo el empleo de esquemas de inmunoprofilaxis y el empleo más racional de antimicrobianos han sido definitivos para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.³⁻⁵

Sin embargo, después de un trasplante se observa una amplia variedad de cambios fisiopatológicos que

Vasculopatía postrasplante
Hipertensión arterial sistémica
Nefropatía
Diabetes mellitus de novo
Neoplasias malignas
Dislipidemias
Misceláneas

involucran prácticamente todos los órganos y sistemas de la economía generando una “fisiología especial” del paciente trasplantado, lo cual por un lado se traduce en un incremento en la esperanza de vida pero, por otro lado, conduce al desarrollo de ciertas condiciones que hoy día son reconocidas como complicaciones tardías asociadas al procedimiento y que limitan los objetivos a largo plazo de este procedimiento, por lo que es necesario conocerlas y analizar las alternativas de prevención y tratamiento (Cuadro 1). A continuación se resumen las principales complicaciones tardías asociadas al trasplante cardiaco.

VASCULOPATÍA POSTRASPLANTE

La enfermedad vascular postrasplante (vasculopatía del injerto) constituye la primera causa de muerte tardía en enfermos postoperados de trasplante cardiaco. Se estima que alrededor de 50% de los pacientes desarrolla lesiones coronarias significativas a cinco años de la cirugía.⁵

Esta entidad se comporta como una enfermedad arterial coronaria difusa de rápida progresión y en la que se presentan alteraciones difusas de la pared vascular con lesión de todas las capas de ésta con el consecuente desarrollo de isquemia miocárdica⁵ (Figura 1).

Existen múltiples teorías que han tratado de explicar las rutas fisiopatológicas para el desarrollo de vasculopatía del injerto. Dentro de éstas las más reconocidas son:

Sobreexpresión neurohumoral

Está perfectamente establecido que a pesar de lograrse un trasplante exitoso, la sobreexpresión de sistemas neuroendocrinos propia de los enfermos con insuficiencia cardiaca permanece aumentada por periodos prolongados.⁷ Es así como el incremento en la actividad proliferativa mediada por AT II, aldosterona y catecolaminas se ha postulado como uno de los diferentes mecanismos a través de los cuales se produce y perpetúa la disfunción endotelial del paciente

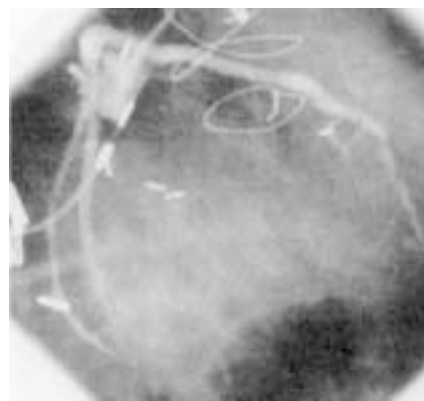


Figura 1. Vasculopatía postrasplante. Arteriografía coronaria de una paciente de 65 años tras 12 de haber sido sometida a trasplante cardiaco.

con insuficiencia cardiaca crónica que es trasplantado y que desarrolla de manera acelerada cambios degenerativos de las coronarias del injerto. Más aún, la evidencia angiográfica demuestra que a diferencia de la aterosclerosis de arterias nativas que se observa en los pacientes no trasplantados, en el caso de la vasculopatía del injerto existe un desarrollo importante de tejido neointimal con un comportamiento de crecimiento concéntrico e involucro de vasos de mediano y pequeño calibre muy propio de la disfunción endotelial observada por efecto de sobreexpresión de sistemas neurohumorales.^{8,9}

Teoría metabólica

En los pacientes con insuficiencia cardiaca es común encontrar comorbilidad importante desde el punto de vista metabólico. Así, una importante proporción de estos enfermos padece diabetes, dislipidemias, hiperuricemia e incluso en algunos casos síndrome metabólico, lo cual contribuye a incrementar el riesgo vascular en ellos. Más aún, el empleo de ciertos fármacos inmunosupresores tales como la ciclosporina se asocian a incrementos significativos de los niveles sanguíneos de homocisteína (HCy), sustancia que hoy día es reconocida como un novel factor de riesgo vascular con múltiples implicaciones y escenarios posibles que van desde un incremento del perfil trombogénico intravascular hasta un efecto directo sobre la comunicación celular y las interacciones leucocito-endotelio a través de la activación de moléculas de adhesión celular (MACs) tales como ICAM-1, selectinas P y E, VCAM-1 así como algunos otros factores de crecimiento, todos estos componentes contribuyen a generar un escenario propicio a nivel vascular para que junto con la disfunción endotelial preexistente, así como los

procesos inmunológicos favorecidos por la respuesta del huésped al injerto y el empleo de terapia inmunosupresora, el paciente desarrolle de una manera más rápida fenómenos obstructivos a nivel vascular coronario.^{10,11}

Teoría inmunológica

Durante años se ha considerado a la vasculopatía del injerto como una forma de rechazo crónico al corazón trasplantado a pesar de que hoy día se reconocen múltiples mecanismos no mediados por el sistema inmune.¹²

Es importante destacar que desde las primeras horas el corazón del donante ya ha sufrido una exposición importante a factores inflamatorios tales como reactantes de fase aguda, moléculas de adhesión celular, interleucinas y catecolaminas esto como consecuencia de la muerte cerebral del donante, los procedimientos quirúrgicos para la procuración del órgano, las técnicas de conservación del injerto, así como los tiempos de isquemia y el contacto con el fluido sanguíneo del receptor, el cual dicho sea de paso también ha sufrido de cambios inflamatorios mediados por el empleo de derivación cardiopulmonar. Este escenario hace que desde un inicio, el corazón del donante esté expuesto a un microambiente adverso con múltiples componentes activos del sistema inmune que condicionan disfunción endotelial temprana misma que favorece un incremento en las interacciones leucocito-endotelio, situación que constituye una piedra fundamental para el inicio del proceso degenerativo a nivel vascular. Por otro lado, la expresión de aloantígenos pertenecientes al sistema principal de histocompatibilidad (MHC por sus siglas en inglés) de tipo I son otro de los mecanismos inmunológicos propuestos para el inicio del proceso que conduce a la vasculopatía del injerto.^{14,15} Más aún, la infección por citomegalovirus (CMV) que se observa en una importante proporción de pacientes trasplantados ha sido reconocida como uno de los inductores para que se dispare un proceso inmunológico con implicaciones de autoinmunidad que conduce al desarrollo de esta entidad patológica.¹⁶

En relación con el cuadro clínico que presentan los pacientes con vasculopatía del injerto es importante señalar que dadas las condiciones de denervación del corazón trasplantado, es poco frecuente encontrar un cortejo clínico que haga sospechar la presencia de este problema, ya que si bien es cierto que al paso del tiempo existe reinervación del injerto en relación con el huésped, ésta no es suficiente para permitir tener un cuadro sintomático florido. De esta

forma, muchos pacientes son diagnosticados tardíamente cuando la presentación clínica se da en forma de infarto miocárdico, insuficiencia cardíaca y en algunos casos desafortunadamente en muerte súbita en donde sólo el estudio anatomopatológico pone de manifiesto a la vasculopatía como causa del fallecimiento.¹⁷ Es por ello que en muchos centros una recomendación es la de practicar un angiograma coronario de control cada año después del trasplante aun en pacientes asintomáticos para isquemia miocárdica.

En el rubro de métodos diagnósticos, la angiografía coronaria constituye el estudio más sensible para identificar a pacientes con vasculopatía del injerto, ya que las pruebas inductoras de isquemia no han demostrado en la práctica una utilidad real; sin embargo, por las características particulares de esta entidad, la angiografía convencional en muchas ocasiones tiende a subestimar lesiones significativas, motivo por el cual hoy por hoy el ultrasonido intravascular (IVUS por sus siglas en inglés) constituye junto con la coronariografía convencional el “estándar de oro” para la detección de este importante problema de salud.¹⁸⁻²⁰

Finalmente, el manejo de este problema al día de hoy no ha encontrado una solución integral, ya que el retrasplante como la opción que ha demostrado un mejor control del problema es una opción poco factible que aún en los países con mayor número de casos, esta opción no se puede ofrecer a más de 2% de los enfermos.⁵ Desde el punto de vista farmacológico, se ha postulado que el empleo de estatinas, el empleo de sirolimus o tacrolimus en lugar de inhibidores de calcineurina (v gr. ciclosporina) y el empleo de dosis cada vez más bajas de esteroides son estrategias terapéuticas que pueden limitar el daño vascular que conduce a los cambios obstructivos coronarios.^{21,22} Indudablemente el control de actores de riesgo vascular tradicionales como la hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipidemias son tres condiciones fundamentales para evitar la progresión del daño.

Hipertensión arterial sistémica

Esta condición se observa de manera muy frecuente en el paciente trasplantado reportándose una prevalencia de alrededor de 90% a los 24 meses posttrasplante.⁵ Tal como se mencionó previamente, existe evidencia de que aun después del trasplante no hay normalización de la sobreexpresión neurohumoral, de esta forma se ha documentado en pacientes trasplantados que los niveles de angiotensina II (AT II) no se normalizan aún después de un procedimien-

to exitoso(español). Una de las teorías más aceptadas sobre esta elevación persistente de AT II es la pérdida de los reflejos cardiorrenales después del trasplante.²³ Por otro lado, el empleo crónico de esteroides, ciclosporina y tacrolimus como parte del manejo inmunosupresor son factores determinantes dentro de la génesis y perpetuación de la hipertensión arterial.

Hoy día las alternativas terapéuticas que han demostrado mayor potencial para el control de este problema son:

1. La regulación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) a través del empleo de inhibidores de la ECA (captopril, enalapril, lisinopril, ramipil, etc.) o en casos particulares el empleo de inhibidores selectivos del receptor tipo 1 (AT1) de angiotensina II (losartán, valsartán, candesartán, ibersartán, etc.).
2. La restricción hidrosalina.
3. El empleo de nuevos esquemas de inmunosupresión que eviten el uso de inhibidores de calcineurina.
4. El empleo de dosis cada vez más bajas de esteroides.²³

Insuficiencia renal

A pesar de que el desarrollo de nuevos esquemas inmunosupresores ha disminuido considerablemente la incidencia de falla renal en los pacientes trasplantados, esta condición sigue observándose de manera frecuente, por lo que se estima que aproximadamente 20% de estos enfermos presenta insuficiencia renal, de los cuales 2% requieren manejo sustitutivo de la función renal.⁵ Dentro de la fisiopatología de la misma encontramos desde el daño renal con el que muchos de los enfermos con insuficiencia cardiaca terminal llega al trasplante y que se agudiza después del mismo, hasta el efecto deletéreo de diversos fármacos inmunosupresores dentro de los que destacan nuevamente los inhibidores de calcineurina, motivo por el que es éste un argumento adicional para replantear los esquemas de inmunosupresión vigentes.²⁴

Diabetes mellitus de novo

A pesar de que un importante número de pacientes trasplantados son diabéticos previo al procedimiento, el desarrollo de diabetes de novo es una condición que ha sido reportada en numerosas publicaciones, situación que compromete la sobrevida y la calidad de vida después de un trasplante. Al igual que para otras

complicaciones crónicas del trasplante, se ha postulado que el empleo crónico de esteroides así como los efectos metabólicos de diuréticos utilizados como manejo de la retención hidrosalina son dos de los mecanismos más importantes que favorecen la aparición de esta condición.²⁵ Nuevamente, el papel del endotelio vascular es trascendental, ya que en enfermos con disfunción endotelial, la resistencia a la insulina y todos los eventos derivados de ésta son situaciones precipitantes de diabetes.

Neoplasias

Hoy día constituye la segunda causa de muerte tardía en el enfermo trasplantado. Se calcula que a los cinco años del procedimiento la incidencia de neoplasias malignas se encuentra por arriba de 8%.⁵ El órgano más afectado es la piel, seguido por tumores hematológicos que son observados de forma frecuente y cuando éstos se presentan se compromete seriamente la sobrevida del enfermo.²⁶

Misceláneas

Existen otras situaciones reconocidas como complicaciones crónicas tales como las dislipidemias, la polineuropatía, la miositis, las alteraciones digestivas, etc., que a pesar de que no se han asociado a un incremento de la mortalidad, sí condicionan situaciones comórbidas que deterioran la clase funcional de los enfermos y por tanto uno de los objetivos fundamentales del trasplante que es precisamente mejorar la calidad de vida, por lo que una vez que son reconocidas deben ser tratadas de forma pronta y expedita.²⁷

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS A FUTURO

La utilidad y eficacia del trasplante cardiaco como manejo del enfermo con insuficiencia cardiaca terminal no ofrece punto de discusión, de hecho, hoy por hoy constituye la alternativa terapéutica que tiene un mayor impacto en la sobrevida de este grupo de pacientes y es precisamente este aumento de la esperanza de vida lo que ha condicionado que hoy por hoy se detecten cada vez con mayor frecuencia complicaciones tardías, situación que hace imperativo un adecuado estudio acerca de la génesis y de las alternativas terapéuticas para el manejo de dichas complicaciones. Más aún, el desarrollo de nuevas y mejores alternativas de manejo para el paciente con IC crónica como los reguladores neurohumorales (IECAs, bloqueadores de

aldosterona, inhibidores de aldosterona y betabloqueantes) han demostrado ser útiles en evitar la progresión del daño en el paciente cardíopata, por lo que es imperativa la instalación de esta terapia "vital" para evitar tener pacientes en lista de espera, ya que desafortunadamente los diversos registros internacionales han demostrado que a pesar de los claros beneficios de este manejo, el porcentaje de prescripción de estos fármacos aún es subóptimo.²⁸ Por otro lado, las indicaciones para trasplante cardíaco deben ser revisadas y replanteadas, ya que se ha observado que con el adecuado empleo de las terapias actuales en pacientes selectos la sobrevida puede ser similar a la del paciente con trasplante.²⁹ Por otro lado, el advenimiento de nuevas estrategias terapéuticas como la resincronización ventricular o el uso de dispositivos de asistencia mecánica de la circulación son dos alternativas que también merecen un análisis profundo y racional para conocer sus beneficios reales y el grupo de población a la que impacta a fin de optimizar su aplicación y no incurrir en el abuso y el uso irracional de éstos.³⁰ Finalmente, la terapia génica que incluye estrategias como la cardiomioplastia celular y el implante celular autólogo se ofrecen como una alternativa con un importante potencial de aplicación, por lo que deberemos estar atentos a las indicaciones y beneficios de esta opción.³¹

REFERENCIAS

- Heart disease and stroke statistics. 2004 Update. American Heart Association. www.aha.org
- Alonso Pulpón L, Almenar L, Crespo MG, Silva L, Segovia J, Manito N, Cuenca JJ, Juffé A, Vallés F. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Trasplante cardíaco y de corazón-pulmones. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52(10): 821-39.
- Grady KL, Jalowiec A, White Williams C. Predictors of quality of life in patients at one year after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 202-10.
- Hunt SA. Current status of cardiac transplantation. *JAMA* 1998; 280: 1692-8.
- Hertz MI, Mohacs PJ, Taylor DO, Trulock EP, Boucek MM, Deng MC, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: introduction to the Twentieth Annual reports-2003. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 610-15.
- Billingham ME. Histopathology of graft coronary disease. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11(Suppl.): S38-S44.
- Pérez Villa F, Roig E, Ferrer E, Cuppoletti A, Llancaqueo A, Jiménez W, Sanz G. Activación neurohormonal en la insuficiencia cardíaca congestiva: ¿se normaliza después del trasplante cardíaco? *Rev Esp Cardiol* 2004; 57(8): 725-31.
- Hollenberg SM, Lloyd WK, Parrillo JE, Scherer M, Burns D, Tamburro P, et al. Coronary endothelial dysfunction after heart transplantation predicts allograft vasculopathy and cardiac death. *Circulation* 2001; 104: 3091-6.
- Richter M, Richter H, Olbrich H, Mohr F. Two good reasons for an angiotensin-II type 1 receptor blockade with losartan after cardiac transplantation: reduction of incidence and severity of transplant vasculopathy. *Transpl Int* 2003; 16: 26-32.
- Valentine H, Rickenbaker P, Kemna M, et al. Metabolic abnormalities characteristics of dysmetabolic syndrome predict the development of transplant coronary artery disease. *Circulation* 2001; 103: 2144-52.
- Nahlawi M, Seshadri N, Boparai N, et al. Usefulness of plasma vitamin B6, B12, folate, homocysteine and creatinine in predicting outcomes in heart transplant recipients. *Am J Cardiol* 2002; 89: 834-7.
- Constanzo MR. Cardiac allograft vasculopathy: relationship with acute cellular rejection and histocompatibility. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 90-104.
- Mehra MR, Prasad A, Uber PA, et al. The impact of explosive brain death on the genesis of cardiac allograft vasculopathy: an intravascular ultrasound study. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 522-8.
- Vasilescu ER, Ho EK, De la Torre L, et al. Anti HLA antibodies in heart transplantation. *Transpl Immunol* 2004; 12: 177-83.
- Rusell PS, Chase CM, Win HJ, et al. Coronary atherosclerosis in Mouse hearts I: time course and immunogenetic and immunopathological considerations. *J Am Pathol* 1994; 144: 260-9.
- Grattan MT, Moreno CE, Stames VA, et al. Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. *JAMA* 1989; 261: 3561-6.
- Stara RP, McGinn AL, Wilson RF. Chest pain in cardiac transplant recipients. Evidence of sensory reinnervation after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1991; 324: 1791-4.
- Smart FW, Ballantyne CM, Cocanougher B, et al. Insensitivity of non invasive tests to detect coronary artery vasculopathy after Heart transplant. 1991; 67: 243-7.
- Kapadia SR, Nissen SE, Tuzcu EM. Impact of intravascular ultrasound in understanding transplant coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol* 1999; 14: 140-50.
- Flugfelder PW, Boghner DR, Rudas L, et al. Enhanced detection of cardiac allograft arterial disease with intracoronary ultrasonographic imaging. *Am Heart J* 1993; 125: 1583-91.
- Mancini D, Pinney S, Burkhoff D, et al. Use of rapamycin slows progression of cardiac transplantation vasculopathy. *Circulation* 2003; 108: 48-53.
- Millar LW, Wolford T, McBride LR, et al. Successful withdrawal of corticosteroids in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 431-4.
- Braith R, Mills R, Wilcox C, Davis W, Word C. Breakdown of blood pressure and body fluid homeostasis in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 375-83.
- Van Gelder T, Balk AH, Sietze R, Hesse C, Mochtar B, Weimer W. Survival of heart transplant recipients with cyclosporine induced renal insufficiency. *Transplant Proc* 1998; 30: 1122-3.
- Depczynski B, Daly B, Campbell LV, et al. Predicting the occurrence of diabetes mellitus in recipients of heart transplants. *Diabet Med* 2000; 17: 15-19.
- Mihalov ML, Gattuso P, Abraham K, et al. Incidence of post-transplant malignancy among 674 solid organ transplant recipients at a single center. *Clin Transplant* 1996; 10: 248-55.
- Massy ZA. Hyperlipidemia and cardiac disease alter organ transplantation. *Transplantation* 2001; 21: 68.
- Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al. 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 890-911.
- Butler J, Khadim G, Paul KM, Davis SF, Kronenberg MW, Chomsky DB, et al. Selection of patients for heart transplan-

- tion in the current era of heart failure therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 787-93.
30. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Safety and efficacy of combined cardiac resynchronization therapy and implantable cardioversion defibrillation in patients with advanced chronic heart failure, the multicenter insync ICD randomized clinical evaluation (MIRACLE ICD) trial. *JAMA* 2003; 289: 2685-94.
31. Melo LG, Pachori AS, Kong D, Gneccchi M, Wang K, Pratt RE, Dzau VJ. Molecular and cell-based therapies for protection, rescue, and repair of ischemic myocardium: Reasons for cautious optimism. *Circulation* 2004; 109: 2386-93.

Reimpresos:

Dr. José Antonio Magaña-Serrano

Clínica de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante
Cardiopulmonar. Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social
Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores,
06720, México, D.F.
Tel.: 5627-6900 ext. 22209
Fax: 5273-7285
Correo electrónico: ams03mx@hotmail.com