

**CARACTERÍSTICAS Y RESULTADOS DEL
RETRASPLANTE CARDIACO EN ESPAÑA**
ANÁLISIS DEL REGISTRO NACIONAL DE TRASPLANTE
CARDIACO

Nahikari Salterain Gonzalez
Pamplona, 2023



Director: Juan José Gavira Gómez
Codirector: Francisco González Vilchez



Clínica
Universidad
de Navarra

El Dr. Juan José Gavira Gómez y Francisco González Vilchez, Doctores en Medicina y Cirugía,

CERTIFICAN:

Que Nahikari Salterain Gonzalez, licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Navarra y especialista en Cardiología por la Clínica Universidad de Navarra, ha realizado bajo su dirección el trabajo de Tesis Doctoral que lleva por título "Características y resultados del trasplante cardiaco en España: Análisis del Registro Nacional de Trasplante Cardiaco".

Revisado el presente trabajo, expresa su conformidad para la presentación del mismo por considerar que reúne los requisitos necesarios para ser sometido a discusión ante el Tribunal correspondiente, para la obtención del grado de Doctor en Medicina Aplicada y Biomedicina.

En Pamplona, a 16 de Mayo de 2023

GONZALEZ
VILCHEZ
FRANCISCO
JESUS -
25970273F

Firmado
digitalmente por
GONZALEZ VILCHEZ
FRANCISCO JESUS -
25970273F
Fecha: 2023.05.18
13:28:43 +02'00'

Dr. F. González Vilchez

Dr. J.J. Gavira Gómez

A mis padres, Rosa y Antonio, la ecuación perfecta.

A mis hermanos, Alaine y Galder, los otros dos tercios de la unidad.

Resiliencia. Persistencia. Paciencia.

AGRADECIMIENTOS

A mi director de tesis, el Dr. Juan José Gavira, por su paciencia infinita a lo largo de estos años. Soy muy consciente de que han sido muchos años y mucha paciencia invertida.

A mi codirector, el Dr. Francisco González Vilchez, por su confianza y tiempo. Por ayudarme sin apenas conocerme.

Al Dr. Ignacio García Bolao, por perseguirme para que este día se convirtiese en realidad.

Al Dr. Gregorio Rábago, por tener la puerta siempre abierta para mí.

A la Dra. Agnes Díaz, por ser mi bastón de paz y calma. Porque entre dos el trabajo es menos pesado y más ameno. Por todos sus abrazos.

Al Dr. Miguel Artaiz, por sus consejos.

A mis chicas de consulta, de la 4º planta y a las de la Unidad Coronaria, por enseñarme, ayudarme a crecer y por todas las horas de trabajo con sonrisas.

A mis chicas del vermú torero, por las risas compartidas.

A Pili y Aurora, porque siempre están ahí cuando las necesito. Por nuestros momentos a puerta cerrada.

A Rebeca y a Marta, mis *Nakama*.

A Isabel e Izaskun, por cuidarme, transmitir fuerza y empujarme a conseguirlo. A Cris por sentir y compartir conmigo la alegría de este día.

A Juanjo, por traerme luz y acercarme estrellas y esmeraldas.

A Nerea, por su amistad más allá del océano.

A mis mosqueteras Rocío, Raquel y Paquita. Por los días en los que intentamos arreglar el mundo.

A Sara y Maialen, por ser parte de este camino. Por la celebración pendiente.

A Paula y Loreto, por ser como son. Por las aventuras vividas y las que vendrán.

A Diego y Alejandra, por ser testigos de la evolución de este proyecto en nuestros viajes.

A Maggie, simplemente, por todo.

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN.....	22
Situación del TC en España	23
El ReTC en España	26
Principales indicaciones para el ReTC	27
<i>FPI</i>	27
<i>RA</i>	34
<i>EVI</i>	40
El RETC	48
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	52
Hipótesis.....	52
Objetivos	52
<i>Objetivo principal</i>	52
<i>Objetivos secundarios</i>	52
MATERIAL Y MÉTODOS.....	54
Análisis estadístico.....	56
RESULTADOS.....	60
Población estudiada.....	60
Características de los pacientes retrasplantados	61
Retrasplante y supervivencia	68
Efectos de la indicación y el momento del ReTC en la supervivencia....	71
DISCUSIÓN.....	76
Limitaciones	92
Cuestiones para el Futuro.....	93
CONCLUSIONES.....	98
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	100
MATERIAL SUPLEMENTARIO.....	116

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Lista de centros trasplantadores en España.	24
Figura 2: Número de TC realizados desde 1990 hasta 2021 en España.	25
Figura 3: Evolución de la lista de espera del TC en España desde 2012 hasta 2021.	25
Figura 4: Principales indicaciones para el TC desde 2017 hasta 2021.	26
Figura 5: Aspectos involucrados en el manejo integral del FPI.	32
Figura 6: Supervivencia de pacientes con FPI en función del momento del implante del ECMO.	34
Figura 7: Esquema de tratamiento del RA.	36
Figura 8: Métodos diagnósticos invasivos y no-invasivos para el RA.	39
Figura 9: Patogenia, manejo diagnóstico y terapéutico de la EVI.	43
Figura 10: Características y pronóstico de las diferentes trayectorias de pacientes con EVI.	45
Figura 11: Esquema de ponderación utilizada para cálculo de contribución de cada paciente.	57
Figura 12: Distribución de indicaciones para ReTC.	63
Figura 13: Distribución de indicaciones para ReTC según el intervalo de tiempo transcurrido entre el primer y segundo trasplante.	64
Figura 14: Cambios en la distribución de indicaciones para ReTC a lo largo del periodo estudiado.	65
Figura 15. Supervivencia acumulada del ReTC y TC <i>de novo</i>	68

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Definición de grados de severidad de FPI.	28
Tabla 2: Factores de riesgo más comúnmente relacionados con el desarrollo de FPI.	30
Tabla 3: Criterios diagnósticos y severidad del RA (celular y humoral).	35
Tabla 4: Clasificación y definición de EVI.	41

Tabla 5: Algunos de los factores de riesgo más frecuentemente relacionados en la literatura con el desarrollo de EVI.....	42
Tabla 6: Valores perdidos.	60
Tabla 7: Características basales de los pacientes según el grupo de estudio.	61
Tabla 8: Características de los pacientes según la indicación para el retrasplante.	66
Tabla 9: Análisis de regresión paramétrica univariable con distribución de Weibull para la mortalidad de los retrasplantes después del trasplante en comparación con la población sin retrasplante (población imputada).....	69
Tabla 10: Análisis para evaluar el riesgo de muerte postrasplante del ReTC en comparación con la población sin retrasplante (modelo estructural marginal).	71
Tabla 11: Análisis para evaluar el riesgo de muerte postrasplante del retrasplante en comparación con la población sin retrasplante según indicación y el momento del retrasplante (modelo estructural marginal). .	72
Tabla 1 (material suplementario): Análisis de regresión logística univariable (población imputada) para la asociación con retrasplante.	116

ABREVIATURAS

ACA: Antagonistas de los canales de calcio.

ACV: Accidente cerebrovascular.

ATG: *Anti-Thymocyte Globulin* (Globulina anti-timocítica).

BCIA: Balón de contrapulsación intraórtico.

BCP: Bypass cardiopulmonar.

BNP: Péptido natriurético cerebral.

CMV: Citomegalovirus.

CONG: Cardiopatía congénita.

DABi: Dispositivo de asistencia biventricular.

DAV: Dispositivo de asistencia ventricular.

DAVD: Dispositivo de asistencia ventricular derecha.

DAVI: Dispositivo de asistencia ventricular izquierda.

DNA: *Deoxyribonucleic acid* (Ácido desoxirribonucleico).

dd-cfDNA: DNA libre del donante.

DSA: *Donor-specific antibodies* (Anticuerpos específicos del donante).

ECMO: *Extracorporeal membrane oxygenator* (Sistema de oxigenación por membrana extracorpórea).

ECMOVA: *Extracorporeal membrane oxygenator* (Sistema de oxigenación por membrana extracorpórea) veno-arterial.

EEUU: Estados Unidos de América.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

EVI: Enfermedad vascular del injerto.

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

FII: Fallo inespecífico del injerto.

FPI: Fallo primario del injerto.

FPI-VD: Fallo primario del injerto del ventrículo derecho.

FPI-VI: Fallo primario del ventrículo izquierdo.

g/dL: Gramo por decilitro.

GTP: Gradiente transpulmonar.

Hb: Hemoglobina.

HLA: *Human leukocyte antigen* (Antígenos leucocitarios humanos).

HR: Hazard Ratio.

HTA: Hipertensión arterial.

H+: Histología positiva.

IC: Índice cardiaco.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

ICN: Inhibidores de calcineurina.

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

IMC: Índice de masa corporal.

IS: Inmunosupresión.

ISHLT: *International Society of Heart and Lung Transplantation* (Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar).

iv: Intravenoso.

I+: Inmunología positiva.

Kg: Kilogramo.

LE: Lista de espera.

L/min: Litros por minuto.

L/min/m²: Litros por minuto por metro cuadrado.

MEM: Modelos Estructurales Marginales.

µg/kg/min: Microgramo por kilogramo por minuto.

MHC: *Major histocompatibility complex* (Complejo mayor de histocompatibilidad).

MICA: Secuencia A relacionada con el polipéptido del MHC

MIDI: Miocardiopatía dilatada.

MIHT: Miocardiopatía hipertrófica.

MIRE: Miocardiopatía restrictiva.

miRNA: *Micro ribonucleic acid* (Micro ácido ribonucleico).

MISS: Miocardiopatía dilatada isquémica y enfermedad coronaria.

mmHg: Milímetro de mercurio.

mRNA: *Messenger ribonucleic acid* (Ácido ribonucleico mensajero).

mseg: Milisegundo.

mTOR: *mammalian-target-of-rapamycin* (Diana de rapamicina en células de mamífero).

ONi: Óxido nítrico inhalado.

ONT: Organización Nacional de Trasplante.

PAD: Presión de aurícula derecha.

PAM: Presión arterial media.

PAPs: Presión arterial pulmonar sistólica.

PCP: Presión capilar pulmonar.

PMP: Por millón de población.

PT: Puente a trasplante.

RA: Rechazo agudo.

RAc: Rechazo agudo celular.

RAh: Rechazo agudo humoral.

ReTC: Retrasplante cardiaco.

RETC: Registro Español de Trasplante Cardiaco.

RIQ: Rango intercuartílico.

RM: Resonancia magnética.

RVP: Resistencia vascular pulmonar.

TAC: Tomografía axial computerizada.

TC: Trasplante cardiaco.

TPI: Tronco principal izquierdo.

UW: Unidades de Wood.

VALV: Valvulopatía.

VD: Ventrículo derecho.

VI: Ventrículo izquierdo.

Resumen

RESUMEN

Introducción y objetivos: El trasplante cardíaco (ReTC) supone tanto un reto científico como un dilema ético en la práctica clínica, donde el número de donantes no es suficiente para todos los pacientes incluidos en lista de espera. El objetivo de este trabajo fue describir las características y analizar la supervivencia de los pacientes retransplantados en nuestro país.

Métodos: Se trata de un estudio retrospectivo del Registro Español de Trasplante Cardíaco (RETC) en el que se incluyeron los trasplantes realizados desde 1984 hasta 2018. Se recogieron variables del receptor, donante, procedimiento quirúrgico, tratamiento inmunosupresor y supervivencia. Se determinaron las características de los pacientes retransplantados, las indicaciones para el ReTC así como su supervivencia. Se estudiaron además, diferencias en supervivencia según la indicación para el ReTC y el intervalo de tiempo entre trasplantes.

Resultados: Se estudiaron en total 7592 trasplantes cardíacos (TC) y 173 ReTC (que supone el 2,3% de todos los trasplantes) con una mediana de edad de 55,0 y 52,0 años respectivamente. El grupo ReTC se caracterizó por más pacientes con insuficiencia renal (46,8%), hipertensión (42,2%), ventilación mecánica (29,5%), necesidad de soporte circulatorio (34,1%) y mayor tiempo de isquemia fría (mediana 3,3 horas; RIQ, 2,6-4,0). La enfermedad vascular del injerto fue la indicación más frecuente para el ReTC (42,2%) y 59 pacientes (80,8%) se retransplantaron más allá de 5 años tras el primer TC. El rechazo agudo (RA) y el fallo primario del injerto (FPI) disminuyeron en frecuencia como indicaciones para ReTC a lo largo del periodo estudiado (RA 68,8 % y FPI 58,5% en 1984-1999 vs RA 31,2% y FPI 41,5% en 2000-2018). La mediana de seguimiento del ReTC fue 5,8 años. El ReTC se asoció con peor supervivencia que el TC (HR ajustado, 1,43; IC95%, 1,17-1,44; $p < 0,001$). El rechazo agudo (HR ajustado, 2,49; IC95%, 1,45-4,27; $p < 0,001$)

fue la indicación de mayor mortalidad así como el intervalo de 1-5 años (HR ajustado, 2,07; IC95%, 1,39-3,07; $p < 0,001$). El ReTC tardío presenta una supervivencia similar al TC primario (HR ajustado, 1,14; IC95%, 0,86-1,50; $p < 0,001$).

Conclusiones: El ReTC se asoció con una mayor mortalidad que el TC, especialmente cuando el retrasplante es por RA. El ReTC realizado en el intervalo de 1-5 años se relacionó con mayor mortalidad. En cambio, el pronóstico del retrasplante realizado en un intervalo de tiempo superior a 5 años es similar al del TC primario.

Introducción

INTRODUCCIÓN

La historia del trasplante cardiaco (TC) comienza en Sudáfrica en diciembre de 1967 de la mano del Dr. Christian Barnard. El paciente era Louis Washkansky, un hombre de 54 años diagnosticado de insuficiencia cardiaca terminal por miocardiopatía isquémica. La intervención fue todo un éxito y a pesar de utilizar medidas para evitar el rechazo, el paciente falleció a los 18 días por una infección. Comenzaron las primeras experiencias en TC y se crearon los primeros grupos trasplantadores. En 1968 se realizaron más de 100 TC, aunque menos de la mitad sobrevivían al noveno día postoperatorio (1). El desarrollo de fármacos inmunosupresores, los protocolos dirigidos para diagnosticar y tratar precozmente el rechazo del injerto y las medidas para asegurar un cuidado exquisito del injerto desde la extracción hasta el implante, han permitido que el pronóstico de los pacientes haya mejorado significativamente hasta alcanzar una supervivencia media mayor a los 10 años. A pesar de un mejor entendimiento fisiopatológico de los mecanismos involucrados en el desarrollo de la insuficiencia cardiaca y el avance farmacológico de la última década, el TC sigue siendo en la actualidad el único tratamiento de elección, y el óptimo a largo plazo, para los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada que no presentan contraindicaciones absolutas. No sólo mejora la supervivencia, sino que además permite mejorar la calidad de vida (2).

La indicación de realizar un segundo o tercer trasplante cardiaco ha sido motivo de discusión desde la publicación de las primeras experiencias en el retrasplante cardiaco (ReTC) realizado por Copeland et al. (3) en 1977. Por el dilema ético que puede suponer realizar un nuevo trasplante en la misma persona, en ausencia de un número abundante de donantes y una peor supervivencia de estos pacientes, el ReTC ha sido motivo de estudio y

publicaciones por parte de registros internacionales, como el análisis realizado en 2014 por el Registro de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT) o el de 2018 del Eurotrasplant (4,5). Según se mostró en estos trabajos y sin cambios significativos hasta la fecha, el ReTC representa una pequeña proporción, aproximadamente el 2-4% de todos los TC realizados.

Situación del trasplante cardiaco en España

En nuestro país, el primer TC se realizó en 1968 en el Hospital La Paz de Madrid. No fue hasta 1984, cuando se dio el pistoletazo oficial a la serie nacional tras realizar el segundo TC. Desde entonces, se han realizado más de 8900 TC y 200 retrasplantes cardiacos hasta la fecha, repartidos en 19 centros a lo largo de todo el país (Figura 1) (6).

El desarrollo del programa de trasplante cardiaco se ha dado en parte gracias al excelente trabajo realizado por la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), ejemplo para países como Alemania, Australia, Reino Unido o Francia (7); refleja un excelente sistema de donación que ha sabido evolucionar a lo largo del tiempo. Por un lado, la ONT ha sabido adaptarse a la escasez de donantes desarrollando programas de donación en asistolia o en pacientes con hepatitis C y por otro lado, ha hecho frente a situaciones epidemiológicas complejas como la pandemia por coronavirus, alcanzando los 40,2 donantes por millón de habitantes en 2021.

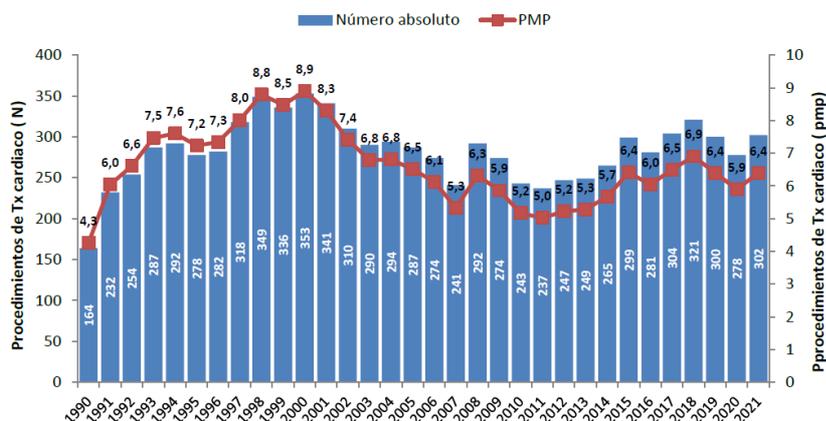
Figura 1: Lista de centros trasplantadores en España.

- Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona
- Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona
- Clínica Puerta de Hierro-Majadahonda, Majadahonda, Madrid
- Hospital Marqués de Valdecilla, Santander
- Hospital Reina Sofía, Córdoba
- Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia
- Hospital Gregorio Marañón, Madrid
- Fundación Jiménez Díaz, Madrid (1989-1994)
- Hospital Virgen del Rocío, Sevilla
- Hospital 12 de Octubre, Madrid
- Hospital Universitario de A Coruña, A Coruña
- Hospital de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona
- Hospital La Paz, Madrid
- Hospital Central de Asturias, Oviedo
- Hospital Clinic, Barcelona
- Hospital Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia
- Hospital Miguel Servet, Zaragoza
- Hospital Clínico, Valladolid
- Hospital Vall d'Hebron, Barcelona
- Hospital de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria

Reproducido y adaptado de González-Vílchez F, et al. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021;74 (11): 962-970.

Gracias al trabajo de la ONT, el número de TC realizados en nuestro país se ha mantenido por encima de los 200 de forma anual desde 1990, con una muy baja proporción de ellos siendo retrasplantes (Figura 2). Tal y como se ha mencionado previamente, la mejora de los pilares esenciales que constituye el TC (atención perioperatoria del paciente receptor, el desarrollo farmacológico y el cuidado minucioso del injerto durante todo el proceso) han permitido a su vez que la supervivencia de estos pacientes haya ido mejorando de forma significativa a lo largo de los años, siendo el trienio comprendido entre los años 2018-2020 el que se han presentado los mejores resultados (supervivencia al año del 81,5%). Dentro de las principales causas de muerte, las infecciones y el fallo primario del injerto (FPI) son las más frecuentes en el primer año postrasplante. En cambio, el combinado de enfermedad vascular del injerto (EVI) y muerte súbita gana relevancia entre el periodo 1-5 años postrasplante (6).

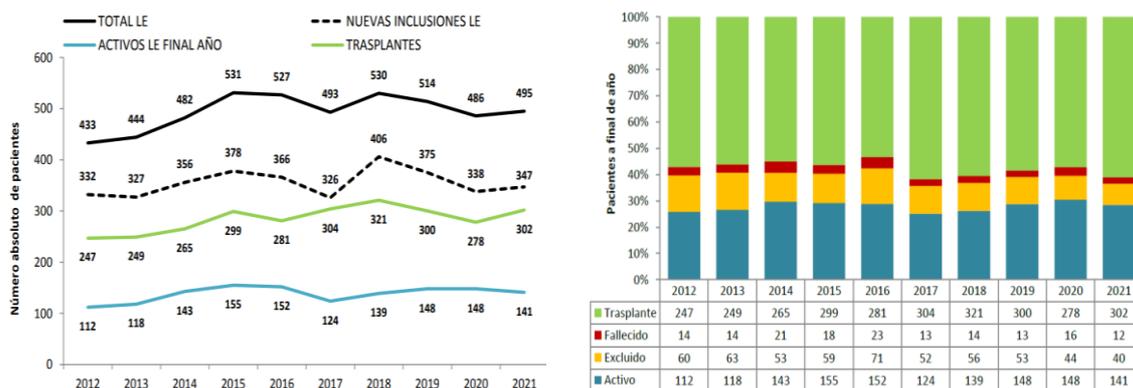
Figura 2: Número de TC realizados desde 1990 hasta 2021 en España.



Reproducido de Memoria actividad donación y trasplante. España 2021. www.ont.es
PMP, Por millón de población.

A pesar de realizar un número considerable de intervenciones cada año, la lista de espera se ha mantenido constante, con unos 100 pacientes anuales que no reciben un órgano (Figura 3). La mortalidad en lista se ha reducido considerablemente en los últimos años, desde un 4,4% en 2011 hasta un 2,4% en 2021 (7,8).

Figura 3: Evolución de la lista de espera del TC en España desde 2012 hasta 2021.

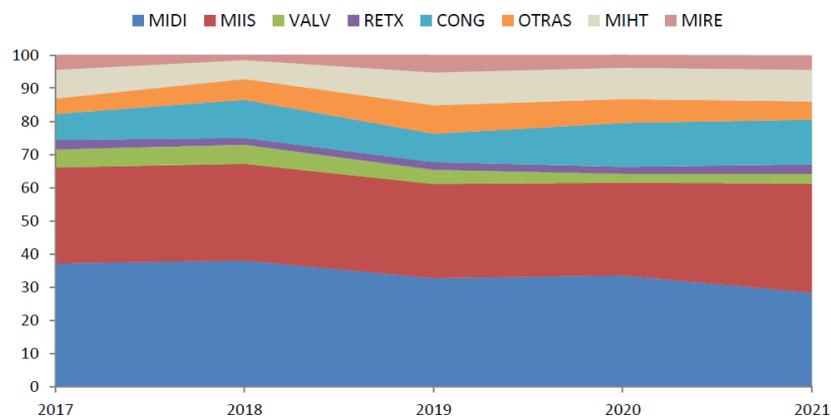


Reproducido de Memoria actividad donación y trasplante. España 2021. www.ont.es
LE, Lista de espera.

El retrasplante cardiaco en España

Realizar un segundo o tercer trasplante cardiaco en un mismo paciente puede resultar un reto médico y potencialmente un dilema ético. Con una lista de espera que en el mejor de los casos se mantendrá estable en el futuro, hacer un buen uso de los recursos disponibles resulta esencial. Es por ello, que aunque el ReTC es una opción viable y probablemente única alternativa terapéutica para los pacientes con disfunción severa del injerto representa una pequeña proporción de todos los TC realizados (Figura 4) (3,9). Encontrar y conocer los factores relacionados con un mejor pronóstico o las características del candidato óptimo puede ayudarnos en el futuro a una mejor selección de pacientes que asegure un buen resultado a corto y largo plazo.

Figura 4: Principales indicaciones para el TC desde 2017 hasta 2021.



Reproducido de Memoria actividad donación y trasplante. España 2021. www.ont.es
CONG, Cardiopatía congénita; MIDI, Miocardiopatía dilatada; MIHT, Miocardiopatía hipertrófica; MIRE, Miocardiopatía restrictiva; MIIS, Miocardiopatía dilatada isquémica y enfermedad coronaria; OTRAS, Displasia arritmogénica, enfermedades metabólicas, endocarditis, sdr. De Eisenmenger, insuficiencia renal crónica; RETX: retrasplante agudo o crónico; VALV, Valvulopatía.

Principales indicaciones para el retrasplante cardiaco

El seguimiento periódico y estrecho de los pacientes trasplantados para reconocer precozmente complicaciones potencialmente mortales es necesario. Entre las complicaciones post-trasplante más frecuentes que pueden derivar en un nuevo trasplante se encuentran el FPI, el rechazo agudo (RA) o la EVI, entidades que se detallan a continuación.

Fallo primario del injerto:

El FPI es la causa principal de muerte en el primer mes postrasplante así como de gran morbilidad en el paciente trasplantado. Según los datos del Registro Español de TC (RETC) publicados en 2022 el 37,7% de las muertes dentro del primer mes postrasplante fueron debidas a FPI (6). La definición y clasificación de la disfunción primaria del injerto o FPI se recoge en el consenso de expertos publicado por Kobashigawa et al. en 2014. Un documento creado a partir de la necesidad existente entre los grupos de trasplante de dar respuesta a muchas incógnitas relacionadas con esta entidad como pueden ser determinar su prevalencia real, potenciales factores de riesgo o predisponentes, opciones terapéuticas o conocer su mortalidad (10). Gracias a este documento y a otras publicaciones, sabemos que la incidencia real del FPI está en torno al 10-36% (11,12).

Desde el consenso de 2014, el diagnóstico del FPI debe realizarse en las primeras 24 horas postrasplante y deberá especificar el tipo de afectación (FPI-VD si afecta únicamente al ventrículo derecho (VD) y FPI-VI si en cambio la disfunción es biventricular o del ventrículo izquierdo (VI)) (Tabla 1). La característica principal para poder realizar el diagnóstico es la ausencia de una causa clínica que pueda justificar la disfunción del injerto, como puede ser el sangrado severo o la hipertensión pulmonar, ya que este criterio es la principal característica diferencial con la disfunción secundaria del

injerto. Es necesario además clasificar la severidad de la afectación en aquellos con disfunción ventricular izquierda, teniendo en cuenta datos hemodinámicos, ecocardiográficos y la necesidad de tratamiento inotrópico o uso de dispositivos de soporte circulatorio. Es importante realizar el diagnóstico precozmente, ya que entre el 8-18% de los casos de FPI son severos (11).

Tabla 1: Definición de grados de severidad de FPI.

FPI-VI	<i>Leve</i> (debe cumplirse uno)	-FEVI \leq 40% por ecocardiografía -Datos hemodinámicos con PAD > 15 mmHg, PCP > 20 mmHg, IC < 2 L/min/m ² (más de una hora) requiriendo dosis bajas de inotrópicos
	<i>Moderado</i> (debe cumplir un criterio de I y otro de II)	- I. Un criterio de: -FEVI \leq 40% -Compromiso hemodinámico con PAD > 15 mmHg, PCP > 20 mmHg, IC < 2 L/min/m ² , hipotensión con PAM < 70 mmHg (más de una hora) - II. Un criterio de: -Inotrópicos a altas dosis (<i>Score Inotrópico*</i> > 10) -Implantación de BCIA (independiente de inotrópicos)
	<i>Severo</i>	Necesidad de soporte circulatorio mecánico biventricular o izquierdo (incluyendo ECMO, DAVI, DABI, o soporte percutáneo). <i>Excluye requerimiento de BCIA</i>
FPI-VD	Debe cumplir un criterio	- Datos hemodinámicos con PAD > 15 mmHg, PCP < 15 mmHg, IC < 2 L/min/m ² - GTP < 15 mmHg y/o PAPs < 50 mmHg - Necesidad de DAVD
* <i>Score inotrópico</i> = dopamina (x1) + dobutamina (x1) + amrinona (x1) + milrinona (x15) + epinefrina (x100) + norepinefrina (x100) con cálculo de dosis de cada fármaco en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.		

Reproducido y adaptado de Kobashigawa J et al. J Heart Lung Transplant. 2014; 33(4): 327-340.

BCIA, Balón de contrapulsación intraórtico; DABi, Dispositivo de asistencia biventricular; DAVD, Dispositivo de asistencia ventricular derecha; DAVI, Dispositivo de asistencia ventricular izquierda; ECMO, *Extracorporeal membrane oxygenator* (Sistema de oxigenación por membrana extracorpórea); GTP, Gradiente transpulmonar; FEVI, Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FPI-VD, Fallo primario del injerto del ventrículo derecho; FPI-VI, Fallo primario del injerto del ventrículo izquierdo; IC, Índice cardiaco; L/min/m², Litros por minuto por metro cuadrado; mmHg, milímetro de mercurio; PAD, Presión de aurícula derecha; PAM, Presión arterial media; $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, Microgramo por kilogramo por minuto; PAPs; Presión arterial pulmonar sistólica; PCP, Presión capilar pulmonar.

La patogenia del FPI es compleja, favorecida por múltiples factores que incluyen tanto los relacionados con el receptor, la cirugía y los múltiples insultos a los que se somete el corazón del donante durante todo el proceso del TC. Desde su extracción hasta el implante, los periodos más sensibles para el corazón donado son (10):

- 1) El daño cardíaco producido tras la muerte cerebral del donante, derivado principalmente de la secreción de noradrenalina que produce una hipercalcemia mitocondrial y citosólica, favoreciendo la apoptosis, autofagia y necrosis.
- 2) La isquemia fría durante el transporte, secundario a la necesidad de transportar el órgano con soluciones frías y hielo sin que se pueda evitar el daño isquémico progresivo.
- 3) La isquemia caliente durante el implante, teniendo en cuenta la variabilidad individual de cada órgano de tolerar la isquemia tanto fría como caliente y que en muchos casos tiene de base una afectación no conocida (por ejemplo la enfermedad coronaria en donantes mayores).
- 4) El daño por reperfusión tras el desclampaje aórtico, produciendo un aumento de calcio y radicales libres que interfiere con la función de múltiples enzimas celulares.

Dentro de los factores relacionados con el receptor, una respuesta inflamatoria sistémica resistente al tratamiento vasopresor habitual es el escenario más frecuentemente relacionado con el FPI. La Tabla 2 recoge algunos de los factores que han sido más estudiados y publicados en la literatura. Aunque los mecanismos involucrados exactos no son del todo conocidos, se ha postulado la secreción de citoquinas proinflamatorias que conlleva una producción exagerada de óxido nítrico o vasodilatadores endógenos como explicación (13).

Tabla 2: Factores de riesgo más comúnmente relacionados con el desarrollo de FPI.

Donante	Receptor	Procedimiento
Edad (mayor) Disfunción cardíaca en ecocardiograma Hipertrofia VI no reconocida Inotrópico a altas dosis Causa de muerte cerebral FPI de otros órganos Abuso de tóxicos	Edad Afroamericano Amiodarona crónica Anemia pretrasplante (Hb < 10 g/dL) Soporte ventilatorio Inotrópicos endovenosos Soporte circulatorio Hipertensión pulmonar Obesidad mórbida Diabetes mellitus ReTC	Tiempo de isquemia Ratio peso receptor/donante Receptor varón/donante mujer Tipo de cardioplejia Extracción concomitante de pulmones

Reproducido y adaptado de Subramani S, et al. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2020;24(1):24-33.

FPI, Fallo primario del injerto; g/dL, Gramo por decilitro; Hb, Hemoglobina; ReTC, Retrasplante cardíaco; VI, Ventrículo izquierdo.

El desarrollo de estrategias dirigidas a controlar estos potenciales factores ha sido motivo de estudio e investigación. Uno de los factores más comúnmente relacionado con la mortalidad post-TC y desarrollo de FPI ha sido un tiempo prolongado de isquemia fría, por lo que el desarrollo de un sistema de perfusión normotérmica como el *Organ Care System*® (TransMedics) puede considerarse una potencial solución (14). Este dispositivo permite un adecuado aporte de oxígeno y nutrientes, a una temperatura estable de 34°C manteniendo a su vez una pulsatilidad fisiológica.

Cómo predecir el riesgo de desarrollo del FPI sigue siendo una pregunta sin respuesta en la actualidad. El único *score* creado y validado es el propuesto en 2011 por compañeros del Hospital Puerta del Hierro de Madrid, el RADIAL, que incluye la presión de aurícula derecha, la edad del receptor, la diabetes mellitus, dependencia al tratamiento inotrópico, la edad de donante y el tiempo de isquemia en su ecuación (15). Un *score* que sirve más para estratificar el riesgo de FPI que para predecirlo, y que no incluye

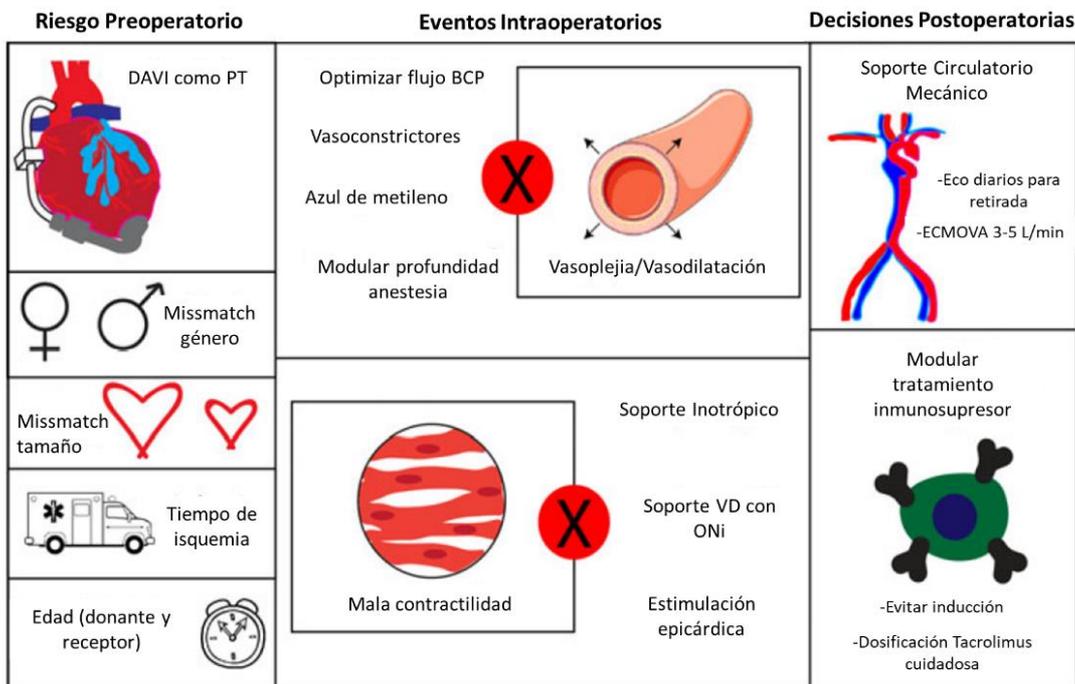
algunas variables importantes como puede ser el uso de dispositivos de soporte circulatorio, cada vez más frecuente en nuestro entorno (10,13). Además, no existe un biomarcador que pueda ayudarnos en la práctica clínica, siendo la combinación de varias de ellas la estrategia más sencilla para mejorar la capacidad predictiva del FPI. Hasta la fecha, los biomarcadores más estudiados y frecuentes en nuestra práctica clínica habitual han sido la troponina, el factor de necrosis tumoral alfa, la interleukina 6, procalcitonina, el péptido natriurético cerebral (BNP), la porción N-terminal del proBNP entre otros (12).

A falta de un tratamiento específico, una alta sospecha clínica que permita realizar un diagnóstico precoz del tipo y severidad de la disfunción del injerto resulta esencial. Mantener y asegurar un buen soporte hemodinámico que permita al corazón trasplantado recuperarse y evitar el fallo multiorgánico es el objetivo principal del tratamiento (16). La severidad de la afectación está relacionada con el pronóstico de los pacientes a corto y largo plazo. En el estudio realizado por Squiers et al. (17), tras estudiar 73 pacientes que desarrollaron FPI post-TC, se observó que la supervivencia hasta 5 años después del trasplante era menor en quienes la afectación era de grado moderado/severo. El periodo crítico de estos pacientes parecen los primeros 90 días, ya que quienes sobreviven más allá de este tiempo equiparan su curva de supervivencia a los que tienen un fallo ligero del injerto o ninguno.

Tal y como se muestra en la Figura 5, el manejo integral del FPI comienza ya antes del TC, identificando los potenciales factores de riesgo, manteniendo un control estricto intraoperatorio de los cambios hemodinámicos mencionados previamente y realizando un tratamiento adaptado a cada paciente. Se recomienda el uso de inotrópicos y/o

vasodilatadores como primer escalón terapéutico, reservando los dispositivos de soporte circulatorio para casos moderados o severos.

Figura 5: Aspectos involucrados en el manejo integral del FPI.



Reproducido y adaptado de Truby J et al. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(4): 327-340. BCP, Bypass cardiopulmonar; DAVI, Dispositivo de asistencia ventricular izquierda; ECMOVA, *Extracorporeal membrane oxygenator* (Sistema de oxigenación por membrana extracorpórea) veno-arterial; L/min, Litros por minuto; ONi, Óxido nítrico inhalado; PT, Puente a trasplante; VD, Ventrículo derecho.

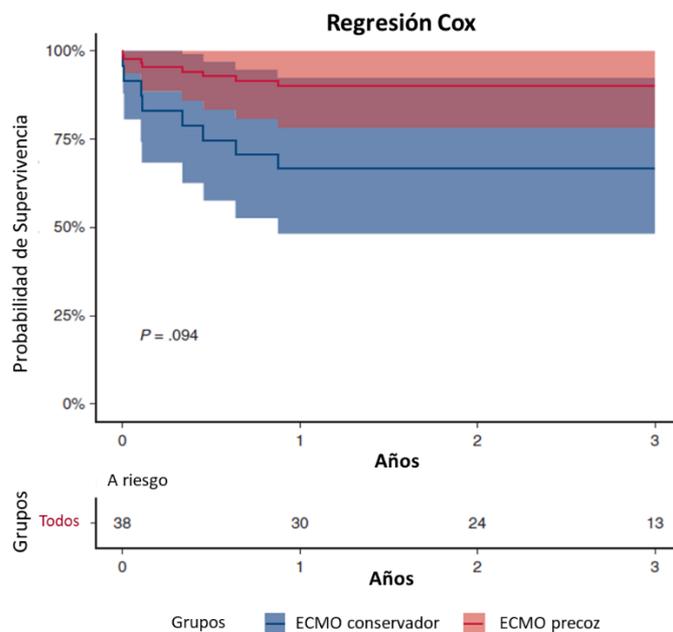
La amplia variedad de estrategias terapéuticas depende de la experiencia de cada centro trasplantador en el manejo del FPI. Weis et al. (18) publicaron su experiencia con una serie de 12 casos diagnosticados de FPI que recibieron levosimendán añadido a su terapia estándar basada en la combinación de milrinona y noradrenalina. Una única administración de levosimendán mejoró el gasto cardiaco, la tensión arterial media y presión media pulmonar, permitiendo reducir la dosis del resto de fármacos y reduciendo la mortalidad. Tal y como ellos postulan, el levosimendán, por sus efectos beneficiosos sobre la vasculatura pulmonar, podría tener además un beneficio añadido en casos de FPI-VD.

Clásicamente, el balón intraórtico de contrapulsación (BCIA) se ha empleado en escenarios de FPI moderada y las asistencias ventriculares en situaciones severas. Qué dispositivo de soporte circulatorio utilizar entre todos los disponibles (el *extracorporeal membrane oxygenator* o sistema de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), asistencia ventricular temporal tipo *TandemHeart*, etc.) ha sido motivo de estudio. A falta de un consenso internacional, la experiencia propia de cada centro trasplantador en la selección del dispositivo y el contexto de su uso, va más allá de los resultados de las publicaciones en la literatura. Existe una tendencia a utilizar más frecuentemente el ECMO por su versatilidad aunque no haya estudios que muestren una mejor supervivencia comparada a otros dispositivos (13). En este sentido, el trabajo de De Roo et al. (19) refleja la evolución del uso del ECMO en su institución, seleccionándolo como dispositivo de elección entre otras opciones de soporte temporal y además creando en 2015 un protocolo para favorecer su implante precoz (en el periodo perioperatorio y frecuentemente durante el mismo acto quirúrgico). Este trabajo resulta interesante, ya que sus resultados reflejan por un lado la utilidad del ECMO para casos severos de FPI en un centro con experiencia en su uso y por el otro la necesidad del implante de forma precoz para asegurar una mayor recuperación de la función del injerto y mejorar los resultados. La mortalidad hospitalaria de los pacientes a los que se les implantó precozmente el ECMO fue del 5%, con una supervivencia post-TC al año del 90%, comparada con el 28% de mortalidad hospitalaria y supervivencia del 67% al año de pacientes con estrategia conservadora (Figura 6). Con un protocolo estricto de implante periférico, monitorización exhaustiva en la unidad de cuidados intensivos para asegurar una adecuada función biventricular y mejorar la perfusión sistémica, muestran además una mejoría de la función cardíaca en las primeras 24-48 horas post-implante, con una recuperación casi total a los 5 días. Este cambio y beneficio observado no se reflejó en una mayor tasa de

complicaciones y de estancia en la unidad de cuidados intensivos. Recientemente, una aproximación terapéutica combinada de ECMO y administración en las primeras 48 horas de Levosimendán ha sido propuesta por Immohr et al. (20) para favorecer la retirada del soporte circulatorio y disminuir la mortalidad en ECMO entre otros.

El ReTC queda reservado para algunos pacientes con FPI severo, con un perfil de riesgo bajo y riesgo quirúrgico asumible (10).

Figura 6: Supervivencia de pacientes con FPI en función del momento del implante del ECMO.



Reproducido y adaptado de Roo, et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2019;158(6):1576-1584.e3.

ECMO, *Extracorporeal membrane oxygenator* (Sistema de oxigenación por membrana extracorpórea).

Rechazo agudo:

A diferencia del FPI, el RA es una complicación que aumenta en frecuencia tras el primer mes post-TC. Según los últimos datos del RETC, es responsable del 7,2% de fallecimientos en los primeros 12 meses y hasta del 16,3% en el periodo de 1-5 años tras un TC (6). Dos hechos que han

marcado la reducción de la incidencia del RA han sido el desarrollo y mejora del tratamiento inmunosupresor así como el desarrollo de técnicas que permiten la detección de aloanticuerpos en pacientes en lista de espera para TC (21,22). Aun así, sigue siendo una entidad de gran relevancia ya que se ha identificado como potencial factor de riesgo para el desarrollo de EVI (23).

La patogenia del RA viene derivada de una respuesta inmune del receptor frente a antígenos del injerto. Según el mecanismo exacto involucrado, diferenciaremos dos tipos de RA: el RA celular (RAc) y RA humoral (RAh), dos entidades diferentes y potencialmente coexistentes, con tratamiento y recomendaciones individualizados que detallamos a continuación. La Tabla 3 recoge las características diagnósticas para cada una de ellas (24,25).

Tabla 3: Criterios diagnósticos y severidad del RA (celular y humoral).

	Grado		Hallazgos
RAc	0	No rechazo	No daño inflamatorio mononuclear (linfocitos, macrófagos), no daño miocitos
	1R	Leve	-Infiltrado intersticial y/o perivascular -Un foco de células mononucleares con daño de miocitos asociado
	2R	Moderado	≥2 focos de infiltrado mononuclear con daño de miocitos asociado Pueden aparecer eosinófilos Puede asociar en otros fragmentos 1R
	3R	Severo	Infiltrado difuso inflamatorio con daño multifocal de miocitos Pueden aparecer neutrófilos También en RAh: edema ± hemorragia ± vasculitis
RAh	0	No rechazo	No características histológicas o inmunopatológicas (CD68+ y/o C4d+) positivas
	1	RAh H+ o I+	Características histológicas positivas (H+) o inmunológicas (I+) (CD68, C4d+) compatibles
	2	RAh patológico	Características histológicas e inmunológicas positivas
	3	Severo	Hemorragia intersticial, fragmentación capilar, infiltrado inflamatorio mixto, necrosis, edema y características inmunopatológicas positivas

Reproducido y adaptado de Stewart S, et al. J Heart Lung Transplant. 2005;24(11):1710-1720 y Berry, et al. J Heart Lung Transplant. 2013;32(12):1147-1162.

H+, Histología positiva; I+, Inmunología positiva; RA, Rechazo agudo; RAh, Rechazo agudo humoral.

Rechazo agudo celular: Se trata de una respuesta inmunológica contra el injerto mediada por linfocitos T que histológicamente se caracteriza por infiltrado inflamatorio, edema y necrosis miofibrilar. La severidad viene determinada por el grado y distribución del infiltrado así como la presencia de daño asociado en los cardiomiocitos. La necesidad del diagnóstico precoz obliga a realizar una biopsia cardiaca ante la mera sospecha clínica y el uso de técnicas de imagen para determinar el grado de afectación en pacientes asintomáticos a su vez es necesaria. Con una presentación clínica muy variada, la severidad del daño histológico y la clínica guían el tratamiento y seguimiento. En los rechazos asintomáticos de bajo grado, o moderado más allá del primer año, puede utilizarse una estrategia de seguimiento estrecho (26). Como muestran además las recomendaciones del ISHLT de 2010, se reserva el tratamiento a aquellos RAc $\geq 2R$, independientemente de los síntomas, siendo los corticoesteroides, de primera elección. El uso dentro de las primeras 12-24h de fármacos inmunosupresores citolíticos se reservan a los pacientes sin mejoría clínica o de inicio en los pacientes que debutan con un deterioro hemodinámico profundo (Figura 7).

Figura 7: Esquema de tratamiento del RA.

	Asintomático	Sintomático/Afectación cardiaca	
RAc	Reajuste de pauta IS (aumentar objetivo de niveles ICN) + RAc ≥ 2 corticoesteroides en bolus y pauta descendente posterior	Reajuste de pauta IS + Corticoesteroides primero en bolus (iv) y pauta descendente posterior ± Fármacos citolíticos (ATG)	Inotrópicos/Vasopresores ± BCIA/ECMO
RAh	RAh 3 (tratar como sintomático) Considerar tratar DSA rápidamente creciente en post-TC precoz Reajuste de pauta IS (aumentar objetivo de niveles ICN)	Reajuste de pauta IS + 1º Inmunoglobulinas iv + Plasmaféresis +ATG+ corticoesteroides a dosis altas ó 2º Rituximab + Bortezomib + Anticuerpo frente a complemento	

Reproducido y adaptado de Patel JK. *Surgeon*. 2011;9(3):160-7.

ATG, *Anti-Thymocyte Globulin* (Globulina anti-timocítica); BCIA, Balón de contrapulsación intraórtico; DSA, *Donor-specific antibodies* (Anticuerpos específicos del donante); ECMO, *Extracorporeal membrane oxygenator* (Sistema de oxigenación por membrana extracorpórea); ICN, Inhibidores de calcineurina; IS, Inmunosupresión; iv, Intravenoso; RAc, Rechazo agudo celular; RAh, Rechazo agudo humoral; TC, Trasplante cardiaco.

Rechazo agudo humoral: Relacionado frecuentemente con la pérdida de la función del injerto, el mecanismo principal suele ser la reacción generada por la presencia de anticuerpos circulantes frente a antígenos del donante (*Donor-specific antibodies* o anticuerpos específicos de donante (DSA)), especialmente antígenos leucocitarios humanos (*Human leukocyte antigen* (HLA)) tanto de clase I como clase II, en el endotelio del injerto (27). Existe también la posibilidad de que esta reacción pueda darse por otros autoanticuerpos formados *de novo* tras el trasplante frente a antígenos no-HLA, como pueden ser antígenos propios o por ejemplo frente a la secuencia A relacionada con el polipéptido del complejo mayor de histocompatibilidad (*Major histocompatibility complex* (MHC)) de clase I (MICA) (28). Se ha visto que algunos factores de riesgo para la inmunosensibilización frente a HLA previo al TC son los embarazos, trasplantes de órganos sólidos, transfusiones o el uso de material extraño/injertos, entre otros (27). Las principales características para el diagnóstico de RAh agudo son (27,29):

- 1) Evidencia serológica de anticuerpos
- 2) Daño endotelial objetivable en histología
- 3) Activación del complemento
- 4) Infiltración celular que conlleva trombosis microvascular

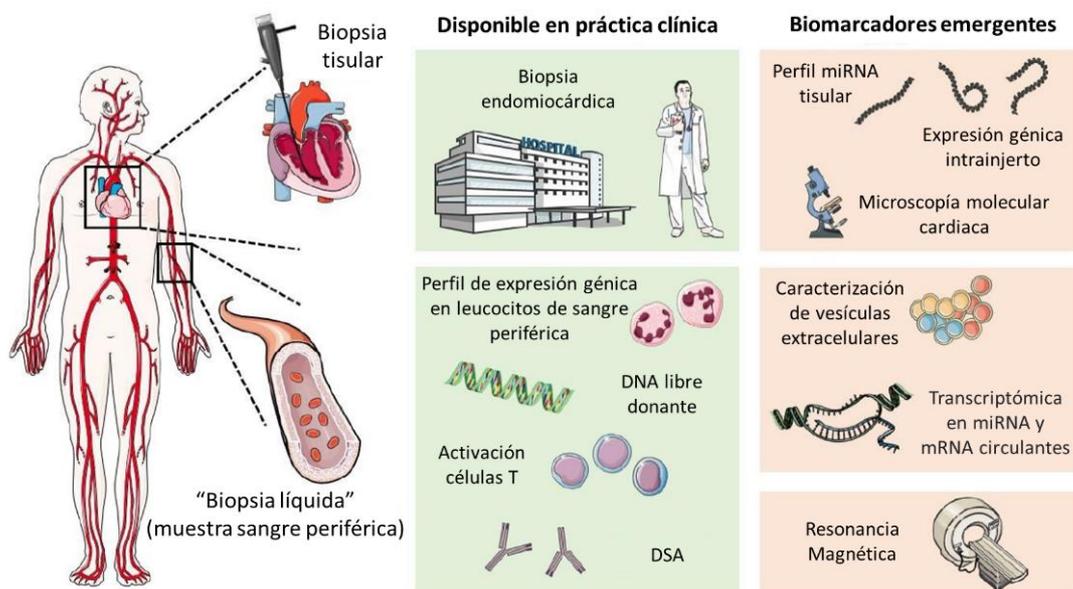
La presencia de DSA previo al TC o su detección posterior son de relevancia clínica para dirigir cambios en protocolos de seguimiento y reajustes de tratamiento. No existe un consenso establecido sobre cuándo tratar pacientes asintomáticos con DSA ni la pauta de tratamiento a recomendar, pero los pacientes altamente sensibilizados previo a TC podrían

beneficiarse de un tratamiento combinado de varios fármacos (28,30). A falta de un tratamiento estandarizado del RAh, la presentación clínica y la severidad de la afectación cardíaca establecen la necesidad de tratamiento (Figura 7). Es necesario generalmente un tratamiento farmacológico más agresivo que el utilizado en el RAc y dirigido a controlar y/o bloquear la producción de anticuerpos HLA.

Tal y como hemos visto, la técnica diagnóstica de elección y esencial para el estudio del RA a día de hoy, sigue siendo la biopsia endomiocárdica, una técnica invasiva, no exenta de riesgos y en la que la variabilidad interobservador puede dificultar el diagnóstico (31). La utilidad de las técnicas de imagen, en combinación con el electrocardiograma o biomarcadores que permitan un diagnóstico precoz y no-invasivo del RA ha sido motivo de estudio durante años (32). Teniendo en cuenta la baja especificidad de alguna de estas opciones o la dificultad en el despistaje simultáneo tanto del RAc como el RAh, ha sido obligatorio el desarrollo de alternativas reproducibles y técnicamente sencillas. La cuantificación del ácido desoxirribonucleico (*Deoxyribonucleic acid* o DNA) libre del donante (dd-cfDNA) en sangre parece una alternativa prometedora para el futuro. Se ha visto que los niveles de dd-cfDNA en la primera semana post-TC van disminuyendo progresivamente hasta unos niveles basales y aumentan en casos donde existe daño del injerto, como son los episodios de RAc o RAh (33). La posibilidad de utilizar de forma general y rutinaria esta técnica en nuestro entorno y si conseguirá que los protocolos de seguimiento post-TC cambien en el futuro, reservando la biopsia únicamente a casos seleccionados, son algunas incógnitas a resolver. Un estudio multicéntrico que se está llevando a cabo en nuestro país, el *Donor-derived Cell Free DNA as a New Biomarker in Cardiac Acute Rejection o FreeDNA-CAR*, pretende dar respuesta a algunas de estas preguntas. Giarraputo et al. (34), detallan en

la Figura 8 la actualidad y futuro del diagnóstico del RA que ya en el trabajo de Dandel et al. (32) se describe como el mejor abordaje; una aproximación multimodal que contiene el uso de técnicas invasivas como no invasivas de forma que se pueda realizar una detección precoz del RA en fase subclínica, donde se pueda detectar la disfunción cardiaca, el mecanismo involucrado y el riesgo del potencial daño.

Figura 8: Métodos diagnósticos invasivos y no-invasivos para el RA.



Reproducido y adaptado de Giarraputo A, et al. *Biomolecules*. 2021;11(2): 1-17.
 DNA, *Deoxyribonucleic acid* (Ácido desoxirribonucleico); DSA, *Donor-specific antibodies* (Anticuerpos específicos del donante); mRNA, *Messenger ribonucleic acid* (Ácido ribonucleico mensajero); miRNA, *Micro ribonucleic acid* (Micro ácido ribonucleico).

El tratamiento del futuro del RA no sólo vendrá determinado por el desarrollo de nuevos fármacos inmunosupresores, sino también, por agentes capaces de favorecer un estado de inmunotolerancia entre el receptor y el injerto. Es conocido que los pacientes inmunotolerantes tienen un mejor pronóstico a largo plazo por lo que la producción de agentes dirigidos a bloquear la producción de anticuerpos contra el HLA como a inhibir el daño

ejercido por los mismos sobre el injerto puede cambiar la evolución de la enfermedad (27,35).

Enfermedad vascular del injerto:

La EVI se caracteriza por un engrosamiento difuso de la íntima de arterias de corazones trasplantados. Un proceso progresivo que comienza poco después del trasplante, que puede afectar tanto a arterias coronarias epicárdicas como a la microcirculación y se relaciona con una gran morbimortalidad (36,37). Se trata de una complicación que aumenta en frecuencia a partir del primer año post-TC, desde un 10% al año del trasplante hasta un 44% a los 10 años según la literatura (38). En nuestro país, la EVI representa la primera causa de muerte en el periodo de 1-5 años postrasplante. Teniendo en cuenta los datos del último informe del RETC, la EVI fue causa de fallecimiento en el 23,3% de los fallecimientos de este periodo (6).

La revisión actualizada y vigente en la actualidad de los criterios diagnósticos y de severidad fueron publicados por Mehra et al. (36) en 2010, basándose en los hallazgos angiográficos de cateterismos cardiacos (Tabla 4), técnica de elección cuando se publicó este consenso.

El desarrollo de EVI es multifactorial (39), comprendiendo factores de riesgo cardiovascular clásicos de aterosclerosis, tanto en el receptor como en el donante, y otros relacionados con la respuesta inflamatoria e inmune específica de pacientes trasplantados (Tabla 5) (39,40).

Tabla 4: Clasificación y definición de EVI.

EVI	0	No significativo	No lesión angiográfica coronaria
	1	Leve	Lesión angiográfica en Tronco principal izquierdo (TPI) < 50% o vaso primario con lesión < 70% o cualquier rama con estenosis < 70% (incluyendo estrechamiento difuso) sin disfunción del injerto
	2	Moderado	Lesión angiográfica TPI < 50%; vaso primario único ≥ 70% o estenosis aislada ≥ 70% en ramas de dos sistemas sin disfunción del injerto
	3	Severa	TPI ≥ 50% en angiografía o ≥ 2 vasos ≥ 70% estenosis, o rama aislada ≥ 70% en los tres sistemas; o EVI grados 1 y 2 con disfunción del injerto (definida como FEVI ≤ 45% frecuentemente acompañada de alteraciones de la contractilidad) o evidencia de fisiología restrictiva (frecuente pero no específica).
<i>Definiciones</i>			
<p>a) “<i>Vaso primario</i>”: Hace referencia al tercio proximal y medio de la arteria descendente anterior, circunfleja, ramo intermedio y coronaria derecha dominante o codominante con ramas descendente posterior y posterolateral.</p> <p>b) “<i>Rama secundaria</i>”: Incluyen el tercio distal de vasos primarios o cualquier segmento en una gran rama septal, diagonal y ramas de obtusa marginal o cualquier porción de una coronaria derecha no dominante</p> <p>c) “<i>Fisiología restrictiva</i>”: Insuficiencia cardíaca sintomática con velocidad E/A > 2 (> 1.5 en pediátricos) en ecocardiograma, tiempo de relajación isovolumétrica corto (< 60 mseg), tiempo de desaceleración corto (< 150 mseg) o valores hemodinámicos restrictivos (presión aurícula derecha > 12 mmHg; presión capilar pulmonar > 25 mmHg, índice cardíaco < 2 L/min/m²).</p>			

Reproducido y adaptado de Mehra MR et al. J Heart Lung Transplant. 2010;29: 717-727
 EVI, Enfermedad vascular del injerto; FEVI, Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; L/min/m² Litro por minuto por metro cuadrado; mmHg, Milímetro de mercurio; mseg, Milisegundo; TPI, Tronco principal izquierdo.

Uno de los aspectos más característicos, y posiblemente el principal en el desarrollo de EVI, es el secundario a la respuesta aloinmune tanto nativa como adaptativa del paciente trasplantado (29,38,39,41,42). Las células endoteliales del injerto son clave, por ser las primeras reconocidas por el sistema inmune del huésped (37). Los pacientes con anticuerpos anti-endotelio y quienes generan DSA frente a antígenos HLA, como no-HLA (proteína vimentina del citoesqueleto, miosina, etc.) tienen un mayor riesgo de padecer EVI (39). Episodios previos de RAh por ejemplo, se han relacionado con una mayor incidencia de formas aceleradas de EVI así como pérdida del injerto (43,44).

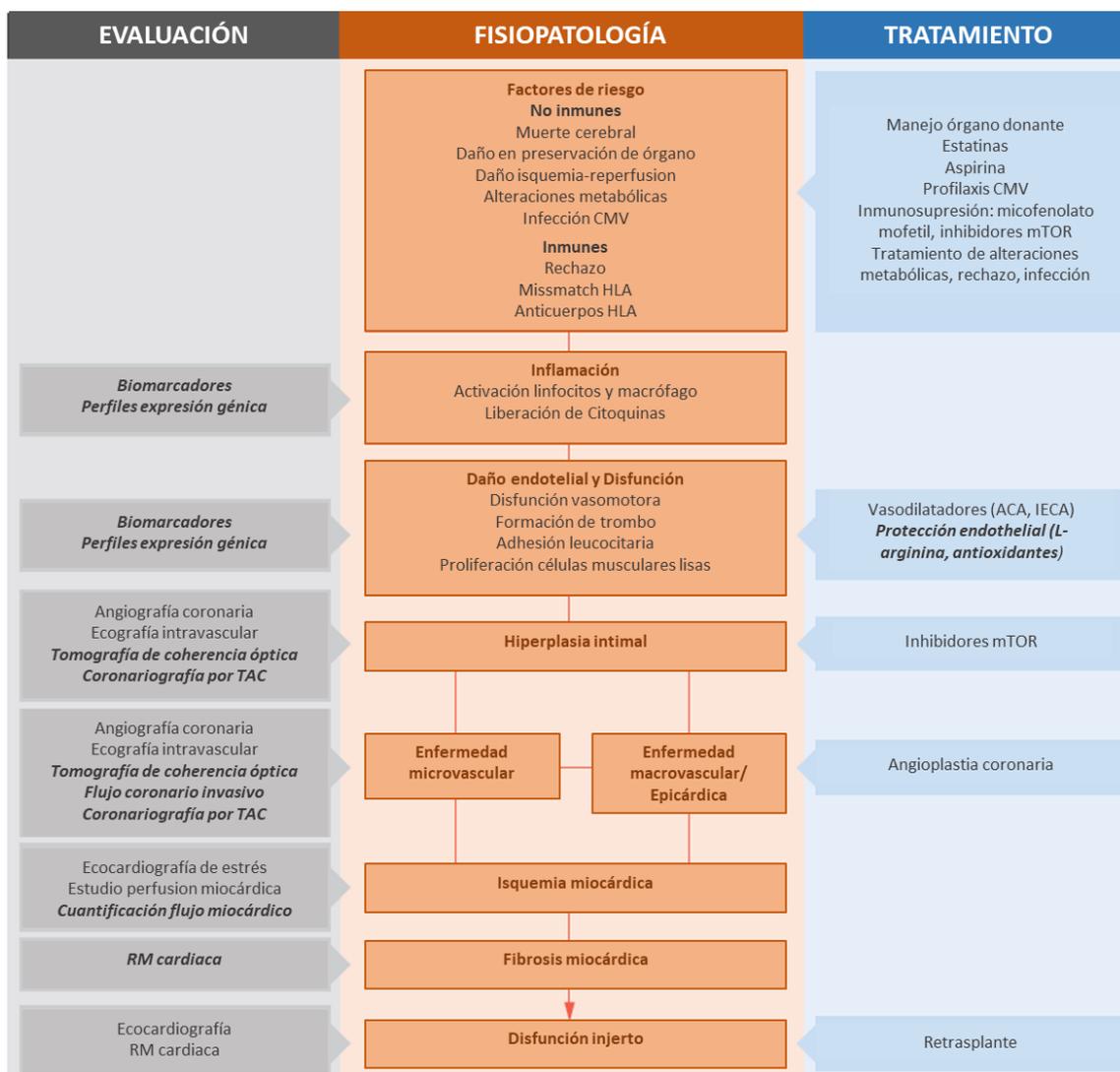
Tabla 5: Algunos de los factores de riesgo más frecuentemente relacionados en la literatura con el desarrollo de EVI.

Factores de riesgo "clásicos"	Específicos del TC	Donante
Sexo (varón) IMC Dislipemia Intolerancia hidrocarbonada o diabetes mellitus Insuficiencia renal Tabaquismo Miocardiopatía isquémica Raza	Aloinmunidad (desarrollo de anticuerpos específicos de donante) RA (celular y humoral) Autoinmunidad (anticuerpos anti-miosina, vimentina...) Daño isquemia-reperfusión Infecciones post-TC (CMV)	Edad (mayor) Sexo (varón) Causa de éxitus (ACV) Tabaquismo Diabetes mellitus Hipertensión arterial

ACV, Accidente cerebrovascular; CMV, Citomegalovirus; EVI, Enfermedad vascular del injerto; IMC, Índice de masa corporal; RA, Rechazo agudo; TC, Trasplante cardiaco.

El efecto final de todos estos factores es la liberación de citoquinas proinflamatorias que causa inflamación y daño endotelial y da como resultado la afectación tan característica de la EVI: un engrosamiento circunferencial de la capa íntima de arterias coronarias tanto epicárdicas como intramiocárdicas y típicamente de forma difusa. Reflejo y consecuencia de la proliferación de células musculares, acúmulo de células inflamatorias y depósito lipídico (29,45) (Figura 9).

Figura 9: Patogenia, manejo diagnóstico y terapéutico de la EVI.



Reproducido y adaptado de Chih S, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(1):80-91.

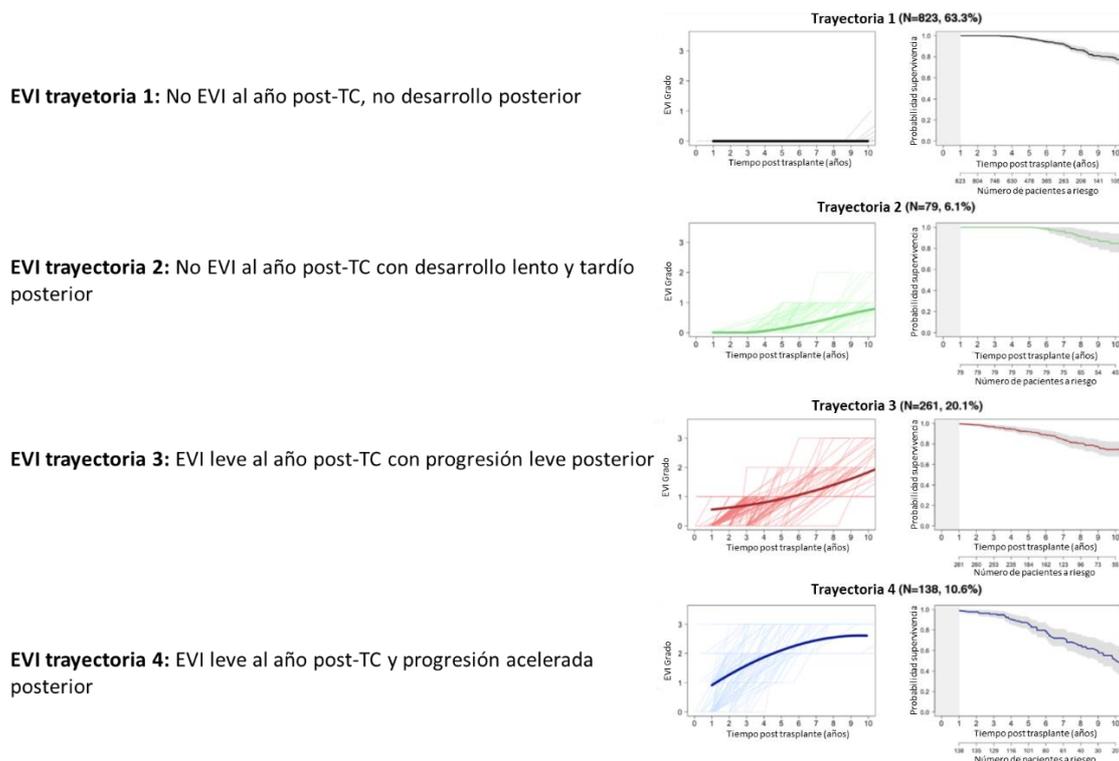
ACA, Antagonista de los canales de calcio; CMV, Citomegalovirus; HLA, *Human leukocyte antigen* (Antígenos leucocitarios humanos); IECA, Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; mTOR, *mammalian-target-of-rapamycin* (Diana de rapamicina en células de mamífero); TAC, Tomografía axial computerizada; RM, Resonancia magnética.

Es bien conocido que el propio hecho de desarrollar EVI ya empeora el pronóstico de los pacientes. Dos factores estrechamente relacionados entre sí y con el pronóstico, son la velocidad de progresión de la enfermedad coronaria y el tiempo entre el TC y la aparición de EVI. Ya en 2010, Mehra et al. (36), mencionaron el debut de la enfermedad en los primeros dos años

tras el TC y la detección de lesiones coronarias significativas, no presentes en cateterismos previos recientes, como las situaciones de peor pronóstico.

El trabajo realizado por Loupy et al. (42), basado en una cohorte europea y validado posteriormente en una población estadounidense, quiso estudiar las posibles trayectorias de los pacientes que desarrollan EVI a lo largo del tiempo, buscar factores de riesgo y conocer su pronóstico. Como se puede ver en la Figura 10, describieron 4 trayectorias con una supervivencia diferente en cada una de ellas, siendo las de mayor mortalidad las trayectorias 3 y 4. De todos los factores relacionados con el receptor donante o características inmunológicas, las más significativas y relacionadas con las trayectorias encontradas fueron la edad, sexo, tabaquismo en el donante, niveles elevados de lipoproteínas de baja densidad en el receptor, la presencia de anticuerpos específicos del donante clase II y episodios de RAc \geq 2R en el primer año del TC. Este trabajo muestra la importancia de conocer o predecir la evolución de un paciente con EVI para diseñar una estrategia individualizada en cada paciente y modificar los protocolos convencionales. Para facilitar cualquier decisión en la práctica clínica diaria, ofrecen además una herramienta *online* capaz de simular la trayectoria que puede tener un paciente.

Figura 10: Características y pronóstico de las diferentes trayectorias de pacientes con EVI.



Reproducido y adaptado de Loupy A, et al. Circulation. 2020;141(24):1954-1967.
 EVI, Enfermedad vascular del injerto; TC, Trasplante cardíaco.

El *screening* regular para la detección precoz de la EVI en pacientes trasplantados es parte de los protocolos de seguimiento postrasplante. La ausencia de sintomatología clínica típica de angina por la denervación cardíaca puede dificultar o retrasar la sospecha clínica y la ausencia de biomarcadores específicos para el diagnóstico hacen que las técnicas de imagen sean necesarias. La elevación persistente de troponina I, Proteína C Reactiva, BNP o el micro ácido ribonucleico 628-5p sérico se han relacionado con una mayor probabilidad de desarrollo de EVI aunque como hemos mencionado, ninguna es específica para el diagnóstico (46). Recientemente, se ha visto que niveles elevados dd-cfDNA en sangre se han asociado con presencia de DSA y EVI en pacientes estables post-TC (47). Por el momento, la coronariografía invasiva sigue siendo el test de elección (26). Su capacidad diagnóstica es más limitada en la detección de lesiones

en estadios más iniciales recomendándose el uso del ultrasonido intravascular de forma complementaria, ya que permite una caracterización del endotelio coronario detectando lesiones en estadios precoces hasta en el primer año tras el TC, pudiéndose además utilizar la técnica para el seguimiento posterior de la afectación coronaria (48). La realización de estudios hemodinámicos que permitan además valorar la posible afectación microvascular también ha sido explorada en la literatura (45). Conocer el grado de afectación coronaria y la posible trayectoria de los pacientes permitiría en la práctica clínica seleccionar pacientes en los que el screening de la EVI se pudiese realizar con técnicas de imagen o no invasivas, con menor riesgo y coste económico tal y como comentaban Loupy et al. (42) en su trabajo.

Se ha estudiado la utilidad del ecocardiograma Doppler, resonancia magnética, coronariografía por tomografía axial computerizada y la tomografía por emisión de positrones para el diagnóstico precoz, mostrando una adecuada capacidad diagnóstica (45,49). Además, el desarrollo tecnológico de las técnicas de imagen permite en la actualidad realizar mediciones avanzadas con una buena caracterización tisular y estudios de mayor complejidad (49).

El tratamiento para la prevención y enlentecimiento de progresión de EVI se basa en un adecuado régimen inmunosupresor y un control estricto de las comorbilidades post-TC (26,50). Una prevención que comienza ya en la selección del receptor e incluye todas las fases y aspectos del TC, siendo los primeros meses postrasplante los más importantes (41). Entre los fármacos que han modificado el pronóstico de la enfermedad en los últimos años encontramos los inhibidores de la *mammalian-target-of-rapamycin* (mTOR) o las estatinas, que se recomiendan independientemente de los

niveles lipídicos por su efecto antiinflamatorio e hipolipemiante. La combinación de everólimus con la pauta clásica inmunosupresora disminuye considerablemente la EVI en el primer año postrasplante (51). El beneficio del uso de aspirina en una estrategia preventiva todavía no está del todo establecida, aunque en un análisis retrospectivo realizado por Bergmark et al. (52) mostraron que el uso precoz de aspirina postrasplante en su serie se asoció con menor tasa de EVI moderado-severo en aquellos que además presentaron algún episodio de RA. Un aspecto a destacar ha sido los resultados de estudios con clopidogrel en modelos murinos, en el que se pone de manifiesto la importancia de la relación de la función plaquetar y el desarrollo de EVI (53). Una adecuada profilaxis frente al citomegalovirus (CMV) así como fármacos antagonistas de los canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, vitaminas C y E, entre otros, han sido también estudiados con resultados variados, algunos mostrando un beneficio frente al riesgo de EVI y otros en cambio mejorando hallazgos intracoronarios en estudios de imagen (41,54). Tal y como recomiendan Spitaleri et al (41), debe realizarse un tratamiento integral e individualizado de la EVI, haciendo hincapié en un control estricto de los factores de riesgo cardiovascular desde un inicio y con una estrategia agresiva en algunos. El desarrollo de nuevos fármacos en los que se está trabajando o resultados de estudios como el “*EVOLocumab to Prevent Cardiac Allograft Vasculopathy in De Novo Heart*”, donde se emplea evolocumab, pueden modificar parte del tratamiento farmacológico de estos pacientes en un futuro (54,55). La revascularización tanto quirúrgica como percutánea es un reto en estos pacientes, por la afectación difusa y microvascular de las lesiones que conlleva una mayor complejidad del procedimiento y potencialmente más riesgo de complicaciones, relegándose a pacientes seleccionados (54). El último escalón terapéutico lo comprende el ReTC, siendo los pacientes que desarrollan disfunción ventricular sistólica en el primer año del diagnóstico

de EVI el subgrupo de pacientes que más se beneficiarían de un retrasplante (56).

El Registro Español de Trasplante Cardíaco

La necesidad de profundizar en el conocimiento del TC, compartir experiencias así como resultados fue la base para la creación de la Sección de Trasplante Cardíaco y posterior desarrollo de un registro nacional, el RETC, en 1989, tal y como lo habían hecho otros grupos internacionales (57).

La característica principal del registro desde su creación hasta la actualidad radica en que a pesar de ser un registro voluntario, la estrecha relación de todos los grupos trasplantadores ha permitido una participación total y de gran fiabilidad en la recogida de datos. Todo ello ha permitido reflejar de forma fiable la situación del TC en nuestro país a lo largo de los años.

El RETC ha sabido evolucionar con el paso de los años, con un formato online que permite la introducción y actualización de todas las variables desde el año 2013. El registro se actualiza anualmente con los datos aportados por todos los centros de trasplante españoles, publicándose posteriormente, desde 1990, en la Revista Española de Cardiología el informe que incluye los datos del último año, así como las características y evolución de todos los pacientes trasplantados.

El interés científico del RETC es amplio como sucede en otros países, promoviendo además diferentes proyectos de investigación y múltiples actividades formativas (58). Recientemente, se han realizado varios subanálisis analizando diferentes aspectos que puedan afectar a la

supervivencia postrasplante y que pueden ayudar a la mejor selección de pacientes (59,60). Teniendo en cuenta que en 2015 realizamos un análisis de los pacientes retrasplantados en la Clínica Universidad de Navarra, con un tamaño muestral pequeño que dificultaba una adecuada interpretación de los resultados, la disposición del RETC para realizar trabajos científicos ha sido esencial para llevar a cabo este trabajo (61). Gracias a esta colaboración, hemos incluido un gran número de pacientes con largos periodos de seguimiento.

Hipótesis y objetivos del estudio

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Hipótesis

La supervivencia de los pacientes retrasplantados en España es inferior a la de los pacientes trasplantados *de novo*, tal y como se ha publicado en la literatura.

Objetivos

Objetivo principal

1. Describir las características de los pacientes que reciben un ReTC en nuestro país.
2. Analizar la supervivencia de los pacientes retrasplantados en comparación con los trasplantes *de novo*

Objetivos secundarios

1. Determinar la prevalencia en nuestro país de ReTC.
2. Describir las indicaciones más frecuentes para el ReTC.
3. Comparar la supervivencia del ReTC según su indicación.
4. Comparar la supervivencia del ReTC según el intervalo de tiempo ocurrido entre los procedimientos.

Material y métodos

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un análisis retrospectivo basado en los datos del RETC, una base de datos prospectiva multi-institucional promovida por la Asociación de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología desde 1984 hasta diciembre de 2018. Esta base de datos incluye información clínica detallada sobre todos los procedimientos de TC realizados en España desde 1984 hasta la actualidad (58). En total, se recogen 175 variables, pre-establecidas y consensuadas entre todos los grupos. El registro se actualiza anualmente con los datos aportados por todos los centros de trasplante españoles. Para el propósito de este estudio, se recogieron datos de pacientes mayores de 16 años en el momento del trasplante que incluían las características basales del receptor y del donante, el procedimiento quirúrgico, la inmunosupresión y la supervivencia. Para simplificar el trabajo y el análisis estadístico, se excluyeron a su vez los pacientes con trasplante multiorgánico o aquellos que recibieron un tercer trasplante cardiaco.

Se compararon las características clínicas basales y la supervivencia a largo plazo post-trasplante de los pacientes que se sometieron a un ReTC entre 1987 y 2018 con los receptores de un único TC (grupo sin retrasplante). En el grupo ReTC, se utilizaron para el análisis las características en el momento del segundo TC. Como la inclusión en lista en código urgente y el uso de soporte circulatorio previo al TC en nuestro país están altamente correlacionados, sólo se utilizó esta última variable para evitar la colinealidad. La insuficiencia renal se definió en el registro como un nivel de creatinina sérica > 2 mg/dl o la necesidad de diálisis. De las variables incluidas para el análisis se analizó el número de valores perdidos y se estableció como límite un 20% de pérdidas para que la variable fuera desestimada en el análisis. Las variables finalmente incluidas fueron: 1)

características del receptor: edad, sexo, peso, insuficiencia renal, resistencia vascular pulmonar (RVP), infección, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión arterial, serología citomegalovirus (CMV), arteriopatía periférica, ventilación mecánica invasiva, soporte circulatorio, cirugía cardíaca previa, neoplasia; 2) características del donante: edad, sexo, peso, causa de muerte, receptor varón/donante mujer, ratio peso receptor/donante; 3) procedimiento quirúrgico: periodo del TC, técnica quirúrgica, tiempo isquemia fría; y 4) tratamiento de inducción.

La causa de muerte y la causa principal de ReTC fueron adjudicadas localmente por cada centro participante. La causa del retrasplante se clasificó de la siguiente manera:

- 1) FPI (aquella que ocurre principalmente como resultado de una disfunción temprana del aloinjerto en ausencia de evidencia definitiva de rechazo).
- 2) RA del aloinjerto (rechazo agudo celular y mediado por anticuerpos).
- 3) EVI (disfunción del aloinjerto secundaria a enfermedad coronaria significativa de acuerdo a la definición recogida en el Consenso de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (36) o presencia de infarto de miocardio por hallazgos electrocardiográficos o ecocardiográficos).
- 4) Fallo inespecífico del injerto (FII), aquel sin un diagnóstico definitivo de rechazo agudo o EVI.

De forma arbitraria, el momento del retrasplante se clasificó como temprano si ocurrió <1 año desde el TC anterior, intermedio si fue a los 1-5 años y tardío si pasaron >5 años tras el trasplante previo.

La mediana de supervivencia del TC se calculó estimando el tiempo acaecido entre la fecha de la intervención quirúrgica y el del fallecimiento, fin de estudio (31 de diciembre de 2018) o pérdida de seguimiento. En el grupo ReTC, la mediana de supervivencia se calculó de forma similar, teniendo en cuenta el tiempo entre la fecha del trasplante y fin de estudio, fallecimiento o pérdida de seguimiento.

Análisis estadístico

Se realizó el test de Kolmogorov-Smirnov para valorar la distribución normal de la muestra. Las variables continuas se presentan como mediana (rango intercuartílico [RIQ]) y se compararon mediante la prueba de T de Student (para dos grupos) o ANOVA (para ≥ 3 grupos) con contraste a posteriori en caso de normalidad, utilizándose los test no paramétricos correspondientes en casos de distribución no normal (U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis). Las variables categóricas se presentan como números y porcentajes, comparándose mediante una prueba de Chi-cuadrado o una prueba exacta de Fisher en el caso de que los eventos o características fuesen poco frecuentes.

El tiempo hasta el evento (muerte o segundo ReTC) se modeló mediante la regresión paramétrica con distribución de Weibull, ya que esta distribución tiene en consideración la no proporcionalidad de las Hazard Ratios (HR) (62). Para evitar el sesgo de inmortalidad derivado del hecho de que los receptores de un trasplante debían estar vivos hasta el segundo trasplante (tiempo adicional no disponible para los pacientes sin trasplante) utilizamos Modelos Estructurales Marginales (MEM) en todos los análisis (63,64). Para ello, la contribución de cada paciente fue ponderada por la inversa de su función de densidad de probabilidad de haber sido sometido a

retrasplante condicionado a las covariables del estudio [Probabilidad (ReTC/covariables)]. Además, para evitar la gran variabilidad de ponderaciones derivada de la fuerte asociación entre ReTC y algunas covariables (Tabla 1 del material suplementario) utilizamos ponderaciones estabilizadas definidas como la probabilidad de retrasplante dividido entre la probabilidad de retrasplante ajustada a las covariables (Probabilidad (ReTC) / Probabilidad (ReTC/covariables)), donde se estimaron las probabilidades por regresión logística (Figura 11). Tanto en el numerador como en el denominador, la probabilidad fue P (ReTC) para los pacientes con retrasplante y 1-P (ReTC) para los pacientes sin retrasplante de forma similar a lo descrito por Garcia Amerych et al (65).

Figura 11: Esquema de ponderación utilizada para cálculo de contribución de cada paciente.

	$\text{Retrasplantados} \Rightarrow \text{Ponderación} = \frac{\text{Probabilidad de retrasplante}}{\text{Probabilidad de retrasplante ajustada a covariables}}$	
	$\text{Trasplantados } de \text{ novo} \Rightarrow \text{Ponderación} = \frac{1 - \text{Probabilidad de retrasplante}}{1 - \text{Probabilidad de retrasplante ajustada a covariables}}$	

El modelo de regresión logística multivariable destinado a obtener la probabilidad de ReTC ajustado a covariables incluyó todas las variables individuales con asociación estadísticamente significativa en el análisis univariable. Debido al hecho de que todos los pacientes del grupo ReTC tenían una esternotomía previa, se decidió inicialmente no incluir esta variable en el modelo de regresión logística ya que se correlacionaría de forma perfecta con el hecho de realizar un retrasplante. Para el modelo ajustado, esta variable se introdujo en el modelo de regresión paramétrico como un factor independiente y separado de la ponderación estabilizada. De

la misma manera, y para realizar un análisis secundario de sensibilidad, se calculó otra ponderación estabilizada que no incluía el uso de inducción en el momento del trasplante. Un análisis de sensibilidad adicional se realizó excluyendo del análisis de supervivencia la variable esternotomía previa.

Se realizó una curva de supervivencia Kaplan Meier para valorar la supervivencia acumulada a 1, 5 y 10 años del ReTC y TC, comparándose los resultados mediante el test de log Rank.

Los valores perdidos se manejaron mediante imputación múltiple utilizando el método de especificación totalmente condicional, generando 10 conjuntos de datos imputados utilizando todas las variables de ajuste aplicables y la variable de resultado como predictores. Para el análisis se utilizó el promedio de estos 10 conjuntos de datos imputados realizados de acuerdo con las reglas de Rubin (66). Para la imputación, las variables categóricas y continuas se modelaron mediante regresión logística y regresión lineal, respectivamente.

Todos los análisis estadísticos fueron realizados para dos colas y se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Los análisis estadísticos se realizaron con SPSS 25.0 (SPSS Inc., Estados Unidos) y Stata 16.1 (StataCorp LLC, Estados Unidos).

El uso de datos anonimizados con fines de investigación ha sido aprobado por los Comités de Ética locales de todos los centros participantes, registrados en cada uno de éstos. El RETC está a su vez registrado en el Ministerio de Sanidad según lo dispuesto en la Ley Orgánica de Protección de Datos, siendo el titular la Sociedad Española de Cardiología.

Resultados

RESULTADOS

Población estudiada

Se estudiaron un total de 7.592 pacientes de la base de datos del RETC. De ellos, 173 (2,3%) recibieron un ReTC con una mediana de 4,9 años (RIQ, 0,04-11,5 años) desde el trasplante inicial.

Los tres valores con mayor frecuencia de datos perdidos fueron la RVP (1.331 casos [17,5%]), el estado serológico de CMV del receptor (566 casos [7,5%]) y el antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (460 casos [6,1%]) del receptor (Tabla 6).

Tabla 6: Valores perdidos.

Variable	N	Porcentaje
Receptor		
Edad	0	0,0
Sexo	0	0,0
Peso	171	2,3
Insuficiencia renal	365	4,8
RVP	1331	17,5
Infección	260	3,4
Diabetes	288	3,8
EPOC	460	6,1
HTA	399	5,3
Serología CMV (+)	566	7,5
Arteriopatía periférica	295	3,9
Ventilación mecánica invasiva	251	3,3
Soporte circulatorio	237	3,1
Cirugía cardíaca previa	244	3,2
Neoplasia	338	4,5
Donante		
Edad	109	1,4

Sexo	167	2,2
Peso	276	3,6
Causa de muerte	0	0,0
Receptor varón/Donante mujer	167	2,2
Ratio peso Receptor/Donante	392	5,2
Procedimiento quirúrgico		
Periodo del TC	0	0,0
Técnica quirúrgica	142	1,9
Tiempo isquemia fría (horas)	177	2,3
Tratamiento inducción	6	0,1
Valores perdidos totales	6641	3,6
Casos con valores perdidos	2381	31,4

CMV, Citomegalovirus; EPOC, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA, Hipertensión arterial; RVP, Resistencia vascular pulmonar; TC, Trasplante cardiaco.

Características de los pacientes retrasplantados

Las características principales de los pacientes estudiados se describen en la Tabla 7. Los pacientes sometidos a ReTC eran más jóvenes que los no-retrasplantados y tenían una mayor incidencia de insuficiencia renal, hipertensión, necesidad de ventilación mecánica previo a la reintervención, esternotomía previa, necesidad de soporte circulatorio con balón de contrapulsación intraórtico y mayor duración de tiempo de isquemia fría. Por el contrario, tenían una menor RVP y menor proporción de técnica bicava. La edad del donante también fue menor en los pacientes retrasplantados.

Tabla 7: Características basales de los pacientes según el grupo de estudio.

	ReTC (n = 173)	No ReTC (n = 7419)	Valor P
Receptor			
Edad (años) <i>mediana (RIQ)</i>	52,0 (43,0-59,0)	55,0 (47,0-61,0)	<0,001
Sexo mujer <i>número (%)</i>	36 (20,8)	1475 (19,9)	0,76

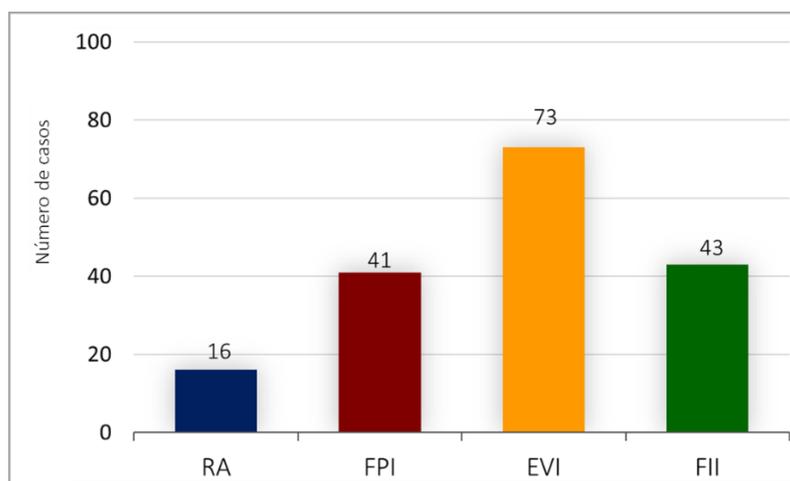
Peso (Kg) <i>mediana (RIQ)</i>	70,0 (61,6-80,0)	71,0 (63,0-80,0)	0,40
Insuficiencia renal <i>número (%)</i>	81 (46,8)	1320 (17,8)	<0,001
RVP (UW) <i>mediana (RIQ)</i>	1,9 (1,2-2,7)	2,1 (1,3-3,0)	0,003
Infección <i>número (%)</i>	24 (13,9)	786 (10,6)	0,17
Diabetes <i>número (%)</i>	34 (19,7)	1197 (16,1)	0,21
EPOC <i>número (%)</i>	13 (7,5)	825 (11,1)	0,18
HTA <i>número (%)</i>	73 (42,2)	2233 (30,1)	<0,001
Serología CMV (+) <i>número (%)</i>	149 (86,1)	6045 (81,5)	0,14
Arteriopatía periférica <i>número (%)</i>	15 (8,7)	463 (6,2)	0,20
Ventilación mecánica invasiva <i>número (%)</i>	51 (29,5)	854 (11,5)	<0,001
Soporte circulatorio <i>número (%)</i>			
Ninguno	114 (65,9)	5821 (78,5)	<0,001
BCIA	44 (25,4)	911 (12,3)	<0,001
ECMO	5 (2,9)	255 (3,4)	1,00
DAV	10 (5,8)	433 (5,8)	1,00
Cirugía cardíaca previa <i>número (%)</i>	173 (100,0)	1937 (26,1)	<0,001
Neoplasia <i>número (%)</i>	10 (5,8)	256 (3,5)	0,09
Donante			
Edad (años) <i>mediana (RIQ)</i>	34,0 (24,0-43,5)	36,0 (24,0-47,0)	0,003
Sexo mujer <i>número (%)</i>	51 (29,5)	2336 (31,5)	0,62
Peso (Kg) <i>mediana (RIQ)</i>	70,0 (65,0-80,0)	75,0 (65,0-80,0)	0,15
Causa de muerte <i>número (%)</i>			
Traumática	71 (41,0)	3060 (41,2)	1,00
ACV	59 (34,1)	2794 (37,7)	0,21
Otros	43 (24,9)	1565 (21,1)	0,34
Receptor varón/donante mujer <i>número (%)</i>	33 (19,1)	1599 (21,6)	0,51
Ratio peso receptor/donante <i>número (%)</i>	1,0 (0,9-1,1)	1,0 (0,8-1,1)	0,05

Procedimiento quirúrgico			
Periodo del TC <i>número (%)</i>			
1987-2002	87 (50,3)	3542 (47,7)	0,23
2003-2018	86 (49,7)	3877 (52,3)	0,21
Tiempo isquemia fría (horas) <i>mediana (RIQ)</i>	3,3 (2,6-4,0)	3,2 (2,3-3,9)	0,04
Técnica quirúrgica bicava <i>número (%)</i>	50 (28,9)	3283 (44,3)	<0,001
Tratamiento inducción <i>número (%)</i>	111 (64,2)	5665 (76,4)	<0,001

ACV, Accidente cerebrovascular; BCIA, Balón de contrapulsación intraórtico; CMV, Citomegalovirus; DAV, Dispositivo de asistencia ventricular; ECMO, *Extracorporeal membrane oxygenator* (Sistema de oxigenación por membrana extracorpórea); EPOC, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA, Hipertensión arterial; Kg, Kilogramo; ReTC, retrasplante cardiaco; RIQ, Rango intercuartílico; RVP, Resistencia vascular pulmonar; TC, Trasplante cardiaco, UW, Unidades de Wood.

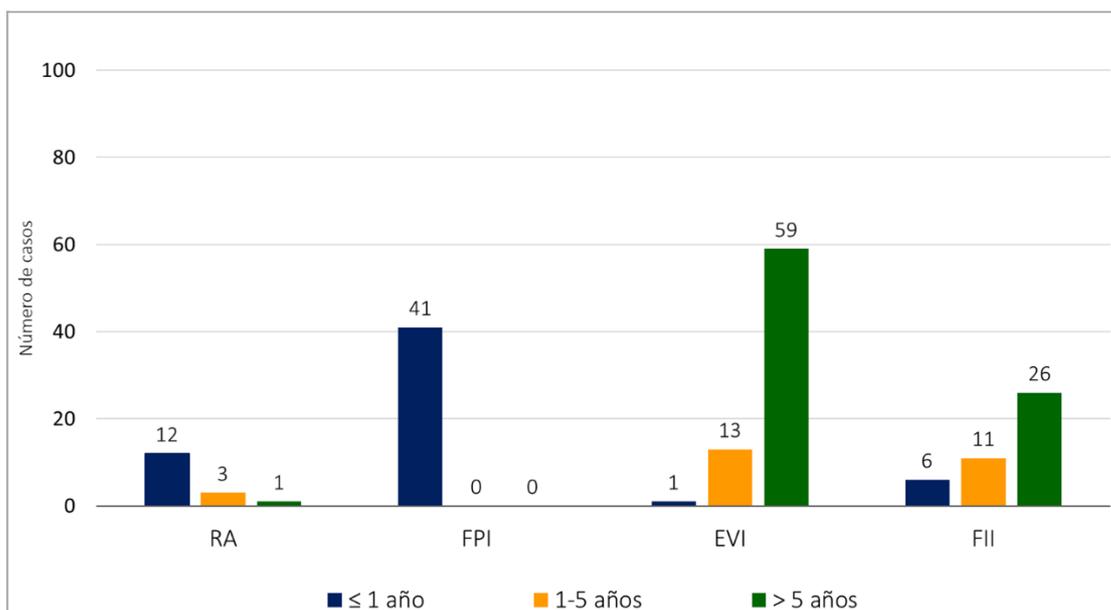
La distribución de los pacientes según la indicación para el retrasplante y el intervalo de tiempo entre trasplantes se recogen en las Figura 12 y Figura 13.

Figura 12: Distribución de indicaciones para ReTC.



EVI, Enfermedad vascular del injerto; FII, Fallo inespecífico del injerto; FPI, Fallo primario del injerto; RA, Rechazo agudo; ReTC, Retrasplante cardiaco.

Figura 13: Distribución de indicaciones para ReTC según el intervalo de tiempo transcurrido entre el primer y segundo trasplante.

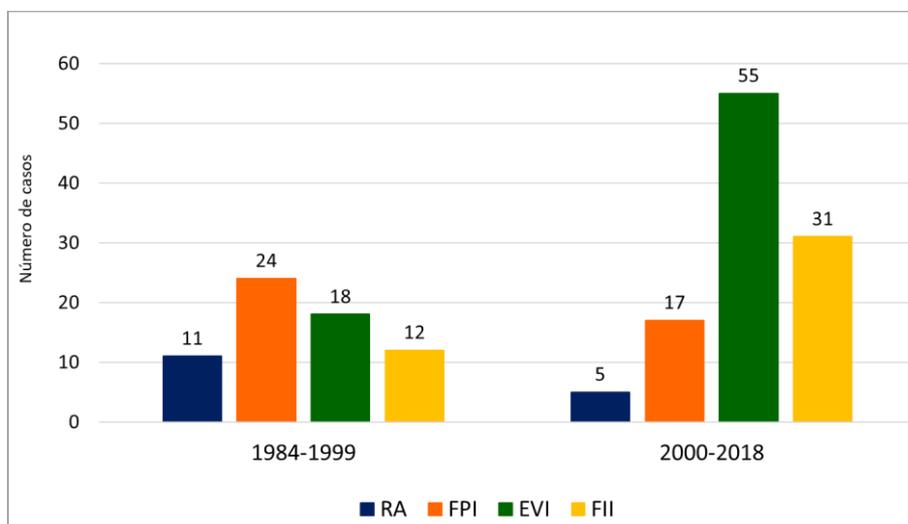


EVI, Enfermedad vascular del injerto; FII, Fallo inespecífico del injerto; FPI, Fallo primario del injerto; RA, Rechazo agudo.

En general, la EVI fue la indicación más frecuente de retrasplante (73 pacientes, 42,2%), con una mediana de 9,1 años (RIQ, 5,7-13,1 años) del trasplante inicial; 59 de estos 73 pacientes (80,8%) fueron retrasplantados cinco años después del trasplante inicial. El RA fue la razón para retrasplante en 16 pacientes (9,2%), con una mediana de 0,6 años (RIQ, 0,3-1,2 años), siendo la mayoría de éstos (75,0%) retrasplantados dentro del primer año post-trasplante. El FII fue la indicación para el retrasplante en 43 pacientes (24,9%), ocurriendo con una mediana de 9,0 años desde el trasplante (RIQ, 1,7-12,8 años), 26 (60,5%) y 11 (25,6%) de estos pacientes fueron retrasplantados más de 5 años y entre 1 y 5 años después del trasplante inicial, respectivamente. El FPI fue el diagnóstico en 41 (23,7%) de los pacientes retrasplantados. Todos habían sido retrasplantados en el primer año post-TC.

Tal y como se muestra en la Figura 14, se realizaron más retrasplantes entre 2000-2018 comparado con el número de procedimientos realizados entre 1984-1999. El RA y el FPI disminuyeron como indicaciones de retrasplante a lo largo del periodo estudiado (RA 68,8 % y FPI 58,5% en 1984-1999 vs RA 31,2% y FPI 41,5% en 2000-2018), siendo el FPI la indicación más frecuente para el retrasplante en el primer periodo. En cambio, la EVI y FII aumentaron, siendo la EVI la indicación principal en el segundo periodo.

Figura 14: Cambios en la distribución de indicaciones para ReTC a lo largo del periodo estudiado.



EVI, Enfermedad vascular del injerto; FII, Fallo inespecífico del injerto; FPI, Fallo primario del injerto; RA, Rechazo agudo.

Las características de los distintos grupos de estudio según la indicación para el ReTC se resumen en la Tabla 8. Debido a las similitudes entre la EVI y el FII, se fusionaron ambos grupos para el análisis del efecto de la indicación y el intervalo de tiempo entre procedimientos.

La mediana de seguimiento fue de 5,8 años (RIQ, 0,8-12,8 años), con un seguimiento significativamente más corto en los pacientes sometidos a ReTC en comparación con el trasplante de corazón primario (2,0 años [RIQ, 0,1-9,3] frente a 5,9 años [RIQ, 0,9 -12,8]; $p < 0,001$).

Tabla 8: Características de los pacientes según la indicación para el retrasplante.

	RA (n = 16)	EVI (n = 73)	FPI (n = 41)	FII (n = 43)	Valor P
Receptor					
Edad (años) <i>mediana (RIQ)</i>	50,0 (45,0-57,0)	53,0 (44,5-58,0)	52,0 (42,0-59,0)	52,0 (40,0-60,0)	0,99
Sexo (mujer) <i>número (%)</i>	2 (12,5)	11 (15,1)	12 (29,3)	11 (25,6)	0,21
Peso (Kg) <i>mediana (RIQ)</i>	71,4 (64,7-79,7)	72,1 (65,2-81,6)	64,1 (56,0-73,1)	70,0 (60,0-79,0)	0,01
Insuficiencia renal <i>número (%)</i>	7 (43,8)	39 (53,4)	13 (31,7)	22 (51,2)	0,14
RVP (UW) <i>mediana (RIQ)</i>	2,1 (1,3-3,5)	1,8 (1,1-2,4)	2,2 (1,4-3,4)	1,8 (1,2-2,6)	0,08
Infección <i>número (%)</i>	3 (18,8)	5 (6,8)	9 (22,0)	7 (16,3)	0,12
Diabetes <i>número (%)</i>	6 (37,5)	17 (23,3)	2 (4,9)	8 (18,6)	0,02
EPOC <i>número (%)</i>	3 (18,8)	0 (0,0)	5 (12,2)	5 (11,6)	0,01
HTA <i>número (%)</i>	7 (43,8)	37 (50,7)	15 (36,6)	14 (32,6)	0,23
Serología CMV (+) <i>número (%)</i>	14 (87,5)	66 (90,4)	31 (75,6)	39 (90,7)	0,12
Arteriopatía periférica <i>número (%)</i>	2 (12,5)	7 (9,6)	3 (7,3)	2 (4,7)	0,72
Ventilación mecánica invasiva <i>número (%)</i>	3 (18,8)	5 (6,8)	38 (92,7)	6 (14,0)	<0,001
Soporte circulatorio <i>número (%)</i>					<0,001
Ninguno	11 (68,8)	61 (83,6)	5 (12,2)	38 (88,4)	
BCIA	4 (25,0)	10 (13,7)	26 (63,4)	3 (7,0)	
ECMO	0 (0,0)	1 (1,4)	3 (7,3)	1 (2,3)	
DAV	1 (6,3)	1 (1,4)	7 (17,1)	1 (2,3)	
Neoplasia <i>número (%)</i>	1 (6,3)	4 (5,5)	2 (4,9)	3 (7,0)	0,98

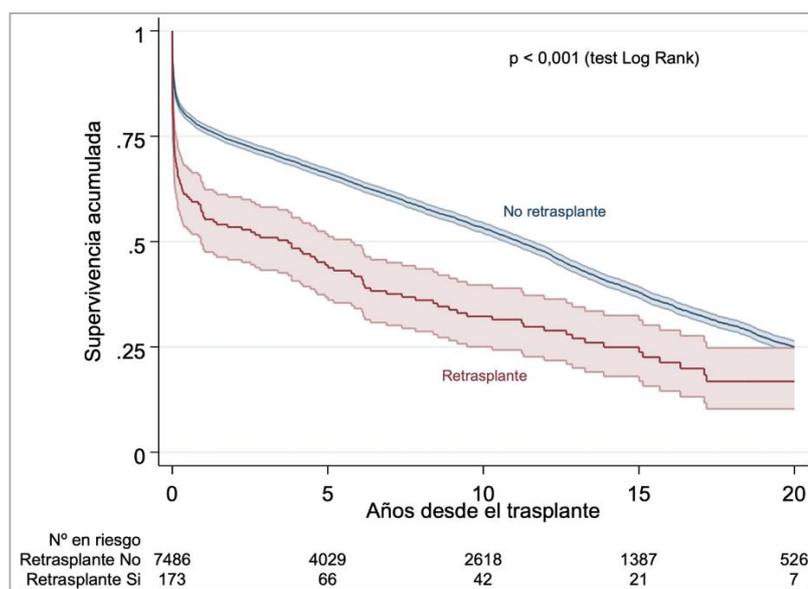
Donante					
Edad (años) <i>mediana (RIQ)</i>	30,3 (20,5-42,4)	34,0 (24,5-45,0)	33,1 (21,0-40,6)	35,0 (27,6-48,0)	0,27
Sexo (mujer) <i>número (%)</i>	11 (68,8)	52 (71,2)	30 (72,3)	28 (65,1)	0,86
Peso (Kg) <i>mediana (RIQ)</i>	71,1 (64,5-79,3)	73,1 (65,0-80,0)	70,0 (61,6-77,4)	70,0 (64,4-82,1)	0,67
Causa de muerte <i>número (%)</i>					0,06
Traumática	8 (50,0)	32 (43,8)	21 (51,2)	10 (23,3)	
ACV	2 (12,5)	23 (31,5)	14 (31,4)	20 (46,5)	
Otros	6 (37,5)	18 (24,7)	6 (14,6)	13 (30,2)	
Receptor varón/Donante mujer <i>número (%)</i>	4 (25,0)	16 (21,9)	5 (12,2)	8 (18,6)	0,63
Ratio peso Receptor/Donante <i>número (%)</i>	1,0 (0,9-1,1)	1,0 (0,9-1,1)	0,9 (0,8-1,1)	1,0 (0,8-1,1)	0,24
Procedimiento quirúrgico					
Periodo del TC <i>número (%)</i>					<0,001
1984-1999	11 (68,8)	18 (24,7)	24 (58,5)	12 (27,9)	
2000-2018	5 (31,2)	55 (75,3)	17 (41,5)	31 (72,1)	
Tiempo isquemia fría (horas) <i>mediana (RIQ)</i>	3.6 (2.8-4.0)	3.3 (2.5-3.9)	3.5 (3.0-4.1)	3.3 (2.4-3.9)	0,78
Técnica quirúrgica bicava <i>número (%)</i>	3 (18,8)	23 (31,5)	5 (12,2)	19 (44,2)	<0,01
Tiempo a retrasplante (años) <i>mediana (RIQ)</i>	0,6 (0,3-1,2)	9,1 (5,7-13,1)	0,01 (0,0-0,02)	9,0 (1,7-12,8)	<0,001
Tratamiento inducción <i>número (%)</i>	8 (50,0)	47 (64,4)	22 (53,7)	34 (79,1)	0,06

ACV, Accidente cerebrovascular; BCIA, Balón de contrapulsación intraórtico; CMV, Citomegalovirus; DAV, Dispositivo de asistencia ventricular; ECMO, *Extracorporeal membrane oxygenator* (Sistema de oxigenación por membrana extracorpórea); EPOC, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA, Hipertensión arterial; Kg, Kilogramo; RIQ, Rango intercuartílico; RVP, Resistencia vascular pulmonar; TC, Trasplante cardiaco; UW, Unidades de Wood.

Retrasplante y supervivencia

En total, en el grupo ReTC hubo 123 muertes (71,1%) comparado con los 4.300 muertos (58,0%) del grupo sin retrasplante ($p < 0,001$) y 4 segundos retrasplantes (2,3%). Los pacientes sometidos a retrasplante tenían también una mayor probabilidad de fallecer en el primer año (43,9% vs 22,9%, $p < 0,001$). La supervivencia acumulada a 1, 5 y 10 años en los pacientes retrasplantados fue del 55,3 %, 49,3 % y 31,8 % y en los pacientes con un primer trasplante del 76,7 %, 65,9 % y 53,1 %, respectivamente (diferencia de supervivencia global $p < 0,001$) (Figura 15).

Figura 15. Supervivencia acumulada del ReTC y TC *de novo*.



Nº, Número.

En el análisis univariable (Tabla 9), el retrasplante se asoció con una peor supervivencia que el trasplante primario (HR, 1,81; intervalo de confianza del 95% [IC 95%], 1,53-2,15; $p < 0,001$). En el modelo ponderado, que incluía la ponderación por probabilidad inversa de ReTC y la esternotomía previa, el ReTC siguió asociándose con un peor resultado que

los receptores de un único TC (HR ajustado, 1,43; IC 95% 1,17-1,44; p <0,001) (Tabla 10).

Tabla 9: Análisis de regresión paramétrica univariable con distribución de Weibull para la mortalidad de los retrasplantes después del trasplante en comparación con la población sin retrasplante (población imputada).

Variable	Hazard Ratio	IC 95%	Valor P
ReTC	1,81	1,53-2,15	<0,001
Receptor			
Edad (años)	1,01	1,01 – 1,02	<0,001
Sexo mujer	0,88	0,81 – 0,95	0,001
Peso (Kg)	1,00	1,00 – 1,00	0,28
Insuficiencia renal	1,34	1,24 – 1,44	<0,001
RVP (UW)	1,04	1,02 – 1,06	<0,001
Infección	1,10	1,00 – 1,22	0,05
Diabetes	1,19	1,10 – 1,29	<0,001
EPOC	1,12	1,02 – 1,23	0,01
HTA	1,11	1,04 – 1,19	0,001
Serología CMV (+)	1,10	1,01 – 1,20	0,02
Arteriopatía periférica	1,26	1,12 – 1,41	<0,001
Ventilación mecánica invasiva	1,31	1,19 – 1,43	<0,001
Soporte circulatorio			0,95
Ninguno	1		
BCIA	0,99	0,90 – 1,09	0,88
ECMO	1,08	0,89 – 1,31	0,45
DAV	0,98	0,83 – 1,15	0,78
Cirugía cardíaca previa	1,25	1,17 – 1,34	<0,001
Neoplasia	1,16	0,99 – 1,38	0,07
Donante			
Edad (años)	1,00	1,00 – 1,00	0,68
Sexo mujer	1,03	0,96 – 1,10	0,44
Peso (Kg)	0,99	0,99 – 1,00	<0,001
Causa de muerte			0,85
Traumática	1		
ACV	0,98	0,92 – 1,05	0,54

Otros	1,00	0,93 – 1,09	0,90
Receptor varón/Donante mujer	1,14	1,06 – 1,23	<0,001
Ratio peso Receptor/Donante	1,00	1,00 – 1,00	<0,001
Procedimiento quirúrgico			
Periodo del TC			
1987-2002	1		
2000-2018	0,64	0,60 – 0,68	<0,001
Tiempo isquemia fría (horas)	0,99	0,96 – 1,02	0,54
Técnica quirúrgica bicava	0,81	0,76 – 0,86	<0,001
Tratamiento inducción	0,28	0,58 – 0,66	<0,001

ACV, Accidente cerebrovascular; BCIA, Balón de contrapulsación intraórtico; CMV, Citomegalovirus; DAV, Dispositivo de asistencia ventricular; ECMO, *Extracorporeal membrane oxygenator* (Sistema de oxigenación por membrana extracorpórea); EPOC, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA, Hipertensión arterial; IC 95%, Intervalo de confianza del 95%; Kg, Kilogramo; RVP, Resistencia vascular pulmonar; TC, Trasplante cardiaco, UW, Unidades de Wood.

Se repitieron los modelos estructurales marginales después de excluir tanto la esternotomía previa como el uso de terapia de inducción en el momento del trasplante. En el análisis ponderado sin esternotomía previa, el ReTC se asoció significativamente con la mortalidad/retrasplante por todas las causas (HR, 1,66; IC 95%, 1,38-1,99; $p < 0,001$). Asimismo, en el análisis ponderado sin terapia de inducción en el momento del trasplante, los pacientes sometidos a ReTC mostraron un peor pronóstico (HR, 1,47; IC 95%, 1,19-1,81; $p < 0,001$) (Tabla 10). Las asociaciones no cambiaron de manera clínicamente relevante cuando se usó la muestra original sin imputación de valores perdidos (población casos-completos).

Tabla 10: Análisis para evaluar el riesgo de muerte postrasplante del ReTC en comparación con la población sin retrasplante (modelo estructural marginal).

	Población total (n = 7592)			Población Casos-completos (n = 5213)		
	HR	IC 95%	P	HR	IC 95%	P
Univariable	1,68	1,41-2,00	<0,001	1,81	1,53-2,15	<0,001
Modelo Ponderado						
Modelo completo*	1,43	1,17-1,74	<0,001	1,33	1,01-1,74	0,01
Sin esternotomía previa	1,66	1,38-1,99	<0,001	1,62	1,26-2,08	0,001
Sin tratamiento inducción	1,47	1,19-1,81	<0,001	1,40	1,08-1,82	0,01

HR, Hazard ratio; IC 95%, Intervalo de confianza del 95%.

* Modelo estructural marginal con ponderación estabilizada de probabilidad inversa y esternotomía previa, La ponderación de probabilidad inversa incluyó las características del receptor (edad en el momento del trasplante, sexo, peso, insuficiencia renal, resistencia vascular pulmonar, infección, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión, serología por citomegalovirus, enfermedad vascular periférica, ventilación mecánica, soporte circulatorio, neoplasia), características del donante (edad, sexo, peso, causa de muerte, donante mujer /receptor hombre, ratio peso receptor/donante), características del procedimiento quirúrgico (época del trasplante, duración del tiempo de isquemia fría, técnica quirúrgica) y tratamiento de inducción en el momento del trasplante.

Efectos de la indicación y el momento del retrasplante en la supervivencia

En todo el análisis, no hubo diferencias significativas en las tasas de mortalidad/nuevo retrasplante según la indicación de ReTC: 87,5% para RA, 72,6% para EVI, 73,2% para FPI y 69,8% para FII ($p = 0,58$). Se observaron hallazgos similares para la mortalidad/nuevo retrasplante dentro del primer año tras el trasplante (56,3%, 35,6%, 51,2% y 46,5%, respectivamente; $p=0,26$). En comparación con el grupo no ReTC, la regresión univariable mostró un mayor riesgo de mortalidad para todas las indicaciones. De todas ellas, especialmente alto es el riesgo en los pacientes sometidos a ReTC por RA (HR no ponderada, 2,76; IC del 95%, 1,62-4,67; $p<0,001$) mientras el menor riesgo lo presentaron los pacientes sometidos a retrasplante por EVI o FII (HR no ponderada, 1,55; IC 95%, 1,23-1,95; $p<0,001$) (Tabla 11). En el análisis ponderado, el efecto sobre el riesgo de muerte/retrasplante en

comparación con el grupo no ReTC se redujo, pero siguió siendo significativo, en particular para RA y EVI/FII.

En cuanto al momento del ReTC, las tasas de muerte/retrasplante fueron del 78,3%, 96,3% y 62,8% para los pacientes sometidos a retrasplante en el primer año, entre 1-5 años y más de 5 años después del trasplante inicial, respectivamente ($p = 0,002$). En comparación con el grupo sin retrasplante, la regresión univariable mostró un riesgo significativamente mayor para los tres grupos de tiempo (Tabla 11). En el modelo ponderado, se encontraron asociaciones significativas para aquellos ReTC realizados en el primer año del TC (HR, 1,71; IC 95%, 1,27-2,30) y entre 1-5 años tras el primer TC (HR, 2,07; 95% IC, 1,39-3,07), $p < 0,001$ para ambos. Sin embargo, el ReTC realizado más de 5 años después del primer TC no mostró un riesgo significativamente diferente al de no-retrasplantados.

Tabla 11: Análisis para evaluar el riesgo de muerte postrasplante del retrasplante en comparación con la población sin retrasplante según indicación y el momento del retrasplante (modelo estructural marginal).

	Población total (n = 7592)			Población Casos-completos (n = 5213)		
	HR	IC 95%	P	HR	IC 95%	P
Indicación para retrasplante						
Univariable			<0,001			<0,001
No retrasplante	1			1		
RA	2,76	1,62-4,67	<0,001	2,82	1,69-4,71	<0,001
EVI / FII	1,55	1,23-1,95	<0,001	1,59	1,28-1,98	<0,001
FPI	1,68	1,17-2,42	<0,01	1,62	1,13-2,32	<0,01
Modelo completo ponderado*			<0,001			<0,001
No retrasplante	1			1		
RA	2,49	1,45-4,27	<0,01	0,99	0,14-7,01	0,99
EVI / FII	1,35	1,07-1,70	<0,01	1,49	1,12-1,99	<0,01
FPI	1,12	0,77-1,73	0,63	1,13	0,62-2,05	0,69
Intervalo entre trasplantes						

Univariable			<0,001			<0,001
No retrasplante	1			1		
< 1 año	1,90	1,42-2,54	<0,001	1,90	1,42-2,53	<0,001
1- 5 años	2,47	1,68-3,63	<0,001	2,47	1,68-3,63	<0,001
> 5 años	1,33	1,01-1,74	0,04	1,34	1,02-1,75	0,03
Modelo completo ponderado*			<0,001			<0,001
No retrasplante	1			1		
< 1 año	1,71	1,27-2,30	<0,001	1,24	0,73-2,11	0,42
1- 5 años	2,07	1,39-3,07	<0,001	2,44	1,48-4,04	<0,001
> 5 años	1,14	0,86-1,50	0,36	1,22	0,86-1,73	0,27

EVI, Enfermedad vascular del injerto; FII, Fallo inespecífico del injerto; FPI, Fallo primario del injerto; HR, Hazard ratio; IC 95%, Intervalo de confianza del 95%; RA, Rechazo agudo.

* Modelo estructural marginal con ponderación estabilizada de probabilidad inversa y esternotomía previa, La ponderación de probabilidad inversa incluyó las características del receptor (edad en el momento del trasplante, sexo, peso, insuficiencia renal, resistencia vascular pulmonar, infección, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión, serología por citomegalovirus, enfermedad vascular periférica, ventilación mecánica, soporte circulatorio, neoplasia), características del donante (edad, sexo, peso, causa de muerte, donante mujer /receptor hombre, ratio peso receptor/donante), características del procedimiento quirúrgico (época del trasplante, duración del tiempo de isquemia fría, técnica quirúrgica) y tratamiento de inducción en el momento del trasplante.

Discusión

DISCUSIÓN

El programa de TC en España ha llegado a una madurez ejemplar a lo largo de estos años. Una andadura que comenzó en 1984 y que hasta 2021 incluye más de 8.900 TC (6). El éxito de un TC no solo viene determinado por el aspecto técnico del procedimiento quirúrgico, sino que es el resultado de múltiples factores que comienzan ya en la selección de potenciales candidatos. Mantener la estabilidad clínica y hemodinámica de los pacientes incluidos en lista de espera, buscar el mejor donante posible para cada uno de ellos, además de favorecer una detección y tratamiento precoz de las posibles complicaciones postrasplante son otros aspectos involucrados. Uno de los objetivos que se persigue es ayudar a alcanzar el mejor resultado a largo plazo. Por eso, los tan estrictos protocolos de seguimiento de los pacientes ya trasplantados han sido diseñados para buscar y detectar cualquier anomalía o disfunción del injerto tanto precoz como tardía que pueda modificar su pronóstico. No debe olvidarse el trabajo de la ONT, parte esencial de cualquier logro relacionado con el TC y que ha convertido a España en un país con un sistema de donación ejemplar, con una tasa de donación superior a otros países más desarrollados en el mundo y que ha sabido adaptarse a situaciones tan adversas como una pandemia mundial (7). Con un número estable de TC realizados anualmente y unos resultados que van mejorando progresivamente año tras año, se ha conseguido paralelamente que la mortalidad de los pacientes en lista de espera se vea reducida a la mitad en los últimos años, reflejando claramente el progreso científico en todos los aspectos del TC. Aun así, unos 100 pacientes cada año siguen en lista, sin ser trasplantados en nuestro país. Ante la falta de donantes necesarios para todos estos receptores, hacer un buen uso de los recursos disponibles es obligatorio. Por eso, ofrecer un segundo órgano a un paciente previamente trasplantado supone un reto científico a la vez que constituye

un potencial dilema ético. Uno de los primeros trabajos en poner de manifiesto este conflicto ético y que además trata de profundizar en las principales razones data de 1993 (67), y se puede resumir en tres ideas principales expuestas por Smit et al. (4) en 2018: 1) la obligación de los equipos médicos de seguir ofreciendo la mejor atención al paciente ya trasplantado, 2) la equidad o justicia de asignar un segundo injerto al paciente ya trasplantado mientras otros fallecen incluidos en lista esperando el primero, 3) la futilidad médica, entendida como la baja probabilidad de equiparar la supervivencia del primer y segundo TC. Una discusión vigente en la actualidad sin respuesta definitiva. Por un lado, Collins et al. (68), ya en 1993, plantearon que el ReTC no debería permitirse como opción terapéutica en ningún caso. Por el contrario, experiencias de los grupos de Copeland u Odum et al. (69–70) muestran la viabilidad incluso hasta de un tercer y cuarto TC en el mismo paciente.

Si tenemos en cuenta lo publicado en la literatura, sabemos que el ReTC representa una proporción muy pequeña de todos los TC realizados, con un número estable que ronda el 2-4% (71,72). Teniendo en consideración la amplia distribución geográfica de todos los ReTC estudiados en estos trabajos, podemos notar que la incidencia del retrasplante es ligeramente superior en Norteamérica con respecto a otros países (5). De acuerdo a nuestros resultados, el 2,3% de todos los trasplantes realizados hasta la fecha en nuestro país son ReTC, con un número aproximado de 4-6 retrasplantes por año desde 2012. Existen múltiples factores que explicarían esta diferencia en las tendencias objetivadas, tales como la disponibilidad y sistema de distribución de órganos propias de cada país así como la experiencia adquirida en el ReTC por parte de los grupos trasplantadores. La posibilidad de que a medida que los resultados en TC vayan mejorando, el número de posibles candidatos para ReTC pueda aumentar en el futuro

parece real y que el retrasplante siga asociándose en la literatura con una mayor mortalidad al ser comparada con el TC nos obliga a estudiar en profundidad este grupo de pacientes (4,73).

Esta tesis doctoral apoya la afirmación de que los retrasplantes cardiacos representan una baja proporción de todos los trasplantes realizados en España y que además, tienen una supervivencia significativamente menor. Se trata del primer trabajo realizado en nuestro país en el que se describen las características y resultados de pacientes retrasplantados teniendo en cuenta todos los TC realizados desde 1984. Tal y como se ha mencionado previamente, la mortalidad en lista de espera no es desdeñable (6), con un 2,4% en 2021 (7), por lo que conocer en profundidad a estos pacientes y su pronóstico puede ayudarnos en el futuro a una mejor selección de potenciales candidatos que nos permita asegurar un buen resultado.

Uno de los trabajos más interesantes sobre el ReTC fue el realizado por Lund LH et al. (5) en 2014, analizando los datos del Registro ISHLT, un registro internacional en el que participaron más de 400 centros trasplantadores de Europa, Norte América y otros países. Se incluyeron más de 800 ReTC y 25.000 TC, representando aproximadamente el 66% de todos los TC realizados en el mundo. Tal y como hemos hecho en nuestro trabajo, estudiaron las características y evolución de aquellos que habían sido retrasplantados. Teniendo en cuenta la amplia variedad de pacientes incluidos en este trabajo y las limitaciones de una comparación directa, podemos concluir que nuestra serie comparte algunos de los hallazgos descritos en el mismo. Los pacientes retrasplantados eran significativamente más jóvenes que los no-retrasplantados y tenían con una mayor frecuencia algunas comorbilidades como la hipertensión arterial o una peor función renal. También tenían una menor resistencia pulmonar, diferencia

encontrada en nuestra serie también, y que podría estar relacionada con los criterios de selección para un TC, donde la hipertensión pulmonar irreversible bajo tratamiento farmacológico es una de las contraindicaciones más destacadas (2). Otro dato significativo es el peor estado hemodinámico de estos pacientes en el momento del trasplante, ya que como puede verse reflejado en nuestros datos, tienen más necesidad de ventilación mecánica o uso de dispositivos de soporte circulatorio. El hecho de que el dispositivo más empleado en este grupo de pacientes fuese el BCIA podría explicarse porque su uso ha permitido históricamente en primer lugar estabilizar a pacientes en shock cardiogénico y en segundo lugar porque podría ser utilizado como dispositivo puente a un trasplante en código urgente (74). Una práctica que ha cambiado en los últimos años, ya que desde 2017 el uso de BCIA se ha retirado de la lista de indicaciones urgentes en nuestro país. Además, el hecho de que en estos pacientes el tiempo de isquemia fuese mayor que en los pacientes no trasplantados probablemente refleja la complejidad quirúrgica que supone realizar un ReTC.

Es conocido que las características de los receptores de un TC son un factor particularmente importante que afectan a los resultados post-trasplante (73). De forma general, a medida que la supervivencia del TC ha ido mejorando con el paso de los años, los criterios de selección se han ido expandiendo y junto con los cambios sociodemográficos, los potenciales receptores en la actualidad distan mucho de los primeros candidatos. No son sólo pacientes más mayores, sino con mayor historia de diabetes mellitus, antecedente de neoplasia o de cirugía cardíaca previa, mayor necesidad de diálisis pretrasplante o más inmunosensibilizados (75). El uso de dispositivos de asistencia ventricular (DAV) de media-larga duración aumenta de forma progresiva a lo largo de los años hasta alcanzar aproximadamente el 42% entre 2010-2018, lo que refleja un número

significativo de pacientes no candidatos para TC inicialmente, y que en el transcurso del tiempo llegan a poder trasplantarse (6,76).

A pesar de la mejoría observada en la supervivencia del TC a lo largo de los años, los resultados en pacientes retrasplantados difieren notablemente. Es cierto que su pronóstico ha mejorado progresivamente, principalmente en los últimos años, como muestran Khush et al. (71) en su trabajo, donde se observa una supervivencia en pacientes retrasplantados entre 2009-2016 del 80% al año y del 68,6% a 5 años. La mediana de supervivencia de los pacientes retrasplantados ha alcanzado ya los 8,2 años, aunque todavía es la causa de peor pronóstico entre todas las indicaciones de un TC y está lejos de los 11,6 años del TC (77). Múltiples factores han podido contribuir a esta mejora en los resultados, desde una selección más cuidadosa de candidatos, a una estrecha atención perioperatoria, cambios en la técnica quirúrgica e incluso los avances en los tratamientos médicos (78). Para Atluri et al. (79), una selección apropiada de pacientes, un mejor manejo perioperatorio y un seguimiento muy estrecho post-procedimiento fueron los factores más decisivos en la mejoría de los resultados que objetivaron en sus pacientes. En cambio, otros grupos han demostrado desde su experiencia dos factores estrechamente relacionados entre sí y la supervivencia: la indicación del retrasplante y el intervalo de tiempo entre el TC y el retrasplante (80–87). De hecho, en el metanálisis realizado por Rizvi et al. (88), se hace hincapié en este punto, ya que tras analizar 11 trabajos, una vez valoradas las diferencias en la supervivencia de pacientes retrasplantados y los no-retrasplantados, una de las limitaciones que destacan es la imposibilidad de analizar los datos en función del intervalo entre trasplantes o momento de disfunción del injerto, variables que afectan al resultado de estos pacientes. En relación al momento del ReTC, varias publicaciones han mostrado que el resultado es desalentador en las reintervenciones realizadas en los primeros

12 meses tras el TC (81,82,89). Goerler et al. (82), por ejemplo, compararon el impacto que un trasplante precoz (definida como aquella reoperación realizada en el primer mes tras el TC) podía tener en la mortalidad. Su política de indicaciones para un ReTC ya se había revisado en 2000, contraindicándose el procedimiento en los pacientes que desarrollaban un fallo agudo del injerto tras el TC por sus malos resultados post-ReTC (82). En su trabajo observaron que la mortalidad a los 30 días de quienes habían recibido un trasplante de forma precoz fue tres veces mayor que la del grupo en el que el ReTC se realizó tardíamente. Las indicaciones para el trasplante que más se han relacionado con un peor pronóstico en la literatura han sido el RA y el FPI (80,83). Radovancevic et al. (83) ya observaron en 2003 que el riesgo era excesivo para los trasplantes realizados por RA o FPI. Otros grupos en cambio, a raíz de sus resultados cambiaron sus protocolos, excluyendo como candidatos para ReTC aquellos con RA intratable en los primeros 6 meses post-TC y quienes desarrollaban una disfunción del injerto por FPI (90). Teniendo en cuenta estas y otras experiencias publicadas en la literatura durante esos años, no es de extrañar que en 2007, el Grupo de Trabajo sobre Trasplante Cardíaco recomendase limitar el trasplante cardíaco a aquellos pacientes con una vasculopatía crónica grave del injerto, no tratable ni médica ni quirúrgicamente, o a aquellos con disfunción crónica severa del injerto que desarrollan insuficiencia cardíaca en ausencia de rechazo activo (91). De hecho, Miller et al. (92) describen en su trabajo de 2019 el impacto que puede llegar a tener una indicación selectiva de pacientes en los resultados, ya que muestra una supervivencia del ReTC comparable a la del TC primario en aquellos trasplantados más allá del primer año post-trasplante y por una indicación diferente a RA.

Nuestros hallazgos van en la misma línea a lo publicado por otros grupos internacionales (93). El análisis univariable así como el modelo ajustado mostraron el ReTC como un factor asociado a mayor mortalidad. Más aún, hemos podido comprobar que esa mayor mortalidad sucede tanto a corto como a largo plazo en estos pacientes. En este trabajo hemos querido analizar y valorar también la relación de la indicación y el intervalo entre trasplantes con la supervivencia de los pacientes retrasplantados.

En nuestra serie, aquellos retrasplantes realizados en un intervalo de tiempo intermedio desde el TC fueron los que se asociaron con una peor supervivencia, mientras que los procedimientos realizados tardíamente se relacionaron con un menor riesgo de muerte. De hecho, el pronóstico de los retrasplantes realizados de forma tardía es similar al del TC. De todos los potenciales factores que podrían explicar estos hallazgos, posiblemente la indicación para el ReTC y la época en la que se realizó el procedimiento sean las más destacables. Hemos observado que la EVI ha sido en general la indicación más frecuente para un retrasplante en nuestro país y si añadimos además el FII, ambos comprenden más del 60% de todos los casos. Como ya se ha mencionado previamente, la EVI se caracteriza principalmente por ser de carácter progresivo, frecuentemente asociada a trasplantes de larga evolución. De todos los pacientes retrasplantados por EVI, más de la mitad se realizaron con un intervalo prolongado entre trasplantes. Si se tiene en cuenta la variedad de perfiles de pacientes con EVI y su relación con el pronóstico que mostró el trabajo de Loupy et al. (42), podríamos plantear que el perfil de nuestros pacientes retrasplantados en estos dos intervalos de tiempo podrían ser diferentes. Por un lado, tendríamos los retrasplantes realizados en el intervalo de tiempo intermedio, caracterizados por un perfil clínico y hemodinámico más deteriorado, quizás con más comorbilidades por haber desarrollado la disfunción del injerto de forma precoz. Por otro

lado, aquellos retrasplandos tardíamente, con un perfil clínico más estable y un deterioro de la función del injerto más lento y progresivo. El mayor riesgo de los pacientes del primer grupo podía presagiar ya una mayor mortalidad post-ReTC y además podría justificar el hecho de que la EVI en nuestro análisis ponderado se asociase con un peor pronóstico. La relación entre el desarrollo de síntomas en el contexto de una disfunción tardía del injerto y su relación con el pronóstico ya se ha estudiado en la literatura (94). El estudio realizado por compañeros de A Coruña analizó la etiología, presentación clínica y pronóstico a largo plazo de la disfunción tardía del injerto. El diagnóstico se basó en la presencia de una alteración estructural o funcional del injerto junto con signos y/o síntomas de insuficiencia cardiaca, determinando el inicio clínico de la disfunción el primer ingreso hospitalario. Tras estudiar 178 pacientes con fallo tardío del injerto mostraron que la etiología es tan variada como su presentación clínica, relacionada principalmente con EVI o RA. Uno de los resultados más llamativos de este trabajo a tener en cuenta fue la drástica reducción de supervivencia y el aumento en el número de ingresos hospitalarios por IC descompensada. Teniendo en cuenta estos resultados, si nuestros pacientes con EVI retrasplantados en un intervalo de tiempo intermedio estuviesen ya sintomáticos o el debut fuese en el contexto de un ingreso por insuficiencia cardiaca podríamos sospechar que se trata de un grupo de pacientes con un peor pronóstico post-ReTC.

Por el contrario, el FPI y el RA fueron causas para el ReTC más frecuentes en la primera era de nuestro estudio. Resulta importante subrayar que todos los retrasplantes por FPI y más de la mitad de los retrasplantes por RA ocurrieron dentro del primer año post-TC. Este cambio de tendencia parece estar en consonancia con la progresiva conciencia clínica de los malos resultados con estas indicaciones. Las publicaciones de algunos de los

grupos de TC más importantes que nos encontramos en la literatura y que hemos comentado datan de esta época. Nuestro análisis ajustado mostró que de todas las indicaciones, el RA era la que más se asociaba con un peor resultado. De los 16 pacientes que se retrasplantaron por RA, 11 se realizaron en el primer periodo de nuestro estudio y 12 de todos ellos, en un tiempo entre trasplantes menor al año. Una tendencia que cambió posiblemente por los malos resultados obtenidos, lo que obligó a una mejor selección de candidatos y probablemente gracias al desarrollo de mejores fármacos inmunosupresores. En este sentido, la incidencia del RA en el primer año postrasplante se ha visto reducida significativamente desde un 30% en los años 2004-2006 hasta un 25% entre 2010-2012 (95). Más aún, en nuestro país, la reducción significativa de la mortalidad asociada a RA en la última década es más que notable, con una mortalidad del 0.3% en 2021, comparada con la del 6.1% de los años 2012-2014 (6).

Sabemos que el espectro de afectación del FPI es amplio y que se recomienda dirigir el tratamiento a alcanzar y mantener la estabilidad hemodinámica y una adecuada perfusión orgánica para potencialmente recuperar con tiempo la función cardiaca. Lund et al. (95) van más allá en su trabajo de 2015, estudiando pacientes con fallo precoz del injerto que conlleva la pérdida de su función. Esta es una forma de presentación mucho más severa, que comparte algunas características del FPI, pero que difiere de la definición clásica del FPI (26). Seleccionan aquellos pacientes en los que la disfunción del injerto sucede en los 30 primeros días postrasplante y conlleva la muerte o necesidad de ReTC. De los 31.882 trasplantes que estudiaron, 1.199 pacientes presentaron un fallo precoz del injerto, falleciendo 1.155 y retrasplantándose 44. Muchos de los factores de riesgo que identificaron son compartidos con el FPI. La aplicabilidad en vida real de la definición del FPI ha sido también estudiada, sugiriéndose que por un

lado las formas más leves no tienen un impacto clínico relevante y por otro lado planteando el impacto en mortalidad más allá de los 30 días postrasplante en aquellos con ingresos hospitalarios tórpidos y prolongados (96). En realidad, estos trabajos ponen de manifiesto la necesidad de seguir analizando y caracterizando las posibles presentaciones y diferencias etiológicas de la disfunción precoz del injerto. En este sentido, un aspecto a valorar en los próximos años será el impacto que pueda tener en la incidencia del FPI todos los cambios en receptores, donantes y el uso de DAV que se están dando en los últimos años.

Uno de los aspectos más difíciles y complejos es la identificación y clasificación de los pacientes según su riesgo quirúrgico, separando aquellos de altísimo riesgo, no candidatos a un segundo trasplante, de otros que potencialmente puedan serlo. El cómo diferenciar unos de otros ha precisado años de experiencia para cada institución. La curva de aprendizaje de cada centro ha permitido aprender a indicar y realizar un ReTC en algunos y desarrollar otras alternativas terapéuticas para otros. Una posible estrategia es el uso de dispositivos de soporte circulatorio como puente a retrasplante. La mayoría de las publicaciones sobre este tema se han realizado en Estados Unidos de América (EEUU), con un sistema de donación, asignación y priorización de órganos diferente al nuestro y que ha exigido varias modificaciones a lo largo de los años. En uno de los primeros análisis que encontramos en la literatura, Khan et al. (97) estudiaron 1690 retrasplantes realizados entre los años 1987-2011 en EEUU. El 8.8% de los pacientes eran portadores de algún dispositivo de soporte circulatorio en el momento del retrasplante. Curiosamente, la etiología principal para la disfunción del injerto en este grupo fue la combinada por FPI y RA, y el 68% de los implantes se habían realizado en el primer año post-TC. La mayor mortalidad se observó en pacientes que recibieron un ECMO y en aquellos

a los que se les implantó el dispositivo dentro del primer año post-TC. El uso de un dispositivo de asistencia ventricular diferente al ECMO más allá del primer año post-TC tuvo una supervivencia similar al grupo retrasplantado sin dispositivo. El principal factor limitante para un uso más generalizado de esta estrategia ha sido el riesgo de infección asociado a la inmunosupresión y al soporte circulatorio. En este sentido, Clerkin et al. (98) proponen el uso únicamente de esteroides para controlar y disminuir la incidencia de potenciales infecciones. En cambio, el beneficio del corazón artificial total en este escenario todavía es limitado. Un concepto teóricamente atractivo, ya que el implante de este dispositivo excluye el foco de rechazo e inmunosensibilización y puede dar soporte biventricular a quienes desarrollan una fisiología restrictiva o con disfunción biventricular del injerto, tal y como reflejan Zadykani et al. (99). Su experiencia es bastante limitada, ya que estudian tres casos entre los años 2012-2017. Son pacientes complejos, con episodios de rechazo agudo, inmunosensibilizados y con una gran morbi-mortalidad, y en los que sólo uno de ellos sobrevive al retrasplante. Su conclusión principal es que aquellos con rechazos recurrentes o sensibilizados, son pacientes de altísimo riesgo quirúrgico para una estrategia de corazón artificial total como puente a retrasplante. Parece difícil poder generalizar esta opción en un futuro cercano. Escoger el dispositivo adecuado para cada paciente, el implante y el manejo posterior supone un reto en la práctica clínica en la que la experiencia de cada grupo trasplantador resulta esencial, y más aún cuando además el momento del implante y la supervivencia post-ReTC se han visto estrechamente relacionados (100). Con el desarrollo tecnológico de los últimos años en el ámbito de los dispositivos de soporte circulatorio, es razonable utilizar éstos en pacientes con FPI o RA severo para permitir la recuperación de la función del injerto y disminuir el riesgo de complicaciones así como la mortalidad, además de hacer un buen uso de los órganos disponibles. Una de las

publicaciones más recientes e interesantes que estudió el impacto que puede tener el tipo de dispositivo empleado y las características de los pacientes fue el realizado por Sanchez et al. (101) utilizando la base de datos del *United Network Organ Sharing Database*. Se incluyeron más de 400 pacientes trasplantados entre 2006 y 2016, analizando la diferencia en su supervivencia según si habían precisado la colocación de algún dispositivo o no. Además valoraron posibles diferencias en la supervivencia según el tipo de dispositivo empleado. Los pacientes con dispositivo fueron divididos en cuatro grupos que representan perfectamente todo el espectro de dispositivos disponibles en la práctica clínica habitual como son el ECMO, el corazón artificial total y los DAV tanto de corta como de larga duración. El 39% de implantes se realizaron en pacientes con FPI o RA frente al 6% de trasplantes realizados por la misma indicación sin soporte. A pesar de que los pacientes que precisaron soporte circulatorio eran un subgrupo de pacientes de mayor riesgo, este trabajo mostró que los resultados a medio plazo eran comparables a los del ReTC sin soporte cuando los dispositivos empleados fueron el corazón artificial total o los DAV. Ampliar y poder generalizar el uso de los dispositivos de asistencia ventricular en estos pacientes como puente ReTC puede complicar aún más el escenario del trasplante.

Hemos mencionado previamente que los pacientes trasplantados en nuestro país tienen en general una mayor mortalidad. Esta consideración merece algunos matices más allá de la indicación y el intervalo entre procedimientos ya analizadas. Por un lado, más de la mitad de ReTC realizados desde 1984 lo han sido entre 2000-2018, dato que puede reflejar las lecciones aprendidas en los primeros años por los grupos trasplantadores y un cambio en la selección de pacientes. Varios factores han sido catalogados como factores de riesgo para una mayor mortalidad tras un

retrasplante, siendo los más frecuentes la edad del receptor, la necesidad de ECMO o ventilador (78,85,102,103). Para Kilic et al. (104), entre todos los posibles factores de riesgo, la edad, la necesidad de ventilador y la enfermedad renal crónica fueron los más significativos. La presencia de estos tres factores aumentó al 32% el riesgo de disfunción del injerto en 5 años. Nuestro análisis muestra que los pacientes retrasplantados por RA tenían algunas comorbilidades con mayor frecuencia como son la diabetes, EPOC o vasculopatía periférica. Además, el uso de soporte circulatorio y ventilación mecánica previo al ReTC fue significativamente mayor en aquellos con RA o FPI. La literatura muestra que cuando se analiza el pronóstico de los pacientes candidatos a retrasplante es importante tener en cuenta estos factores de riesgo de los receptores, ya que puede verse modificada la morbi-mortalidad postquirúrgica (89,105). Hay un periodo crítico postoperatorio relacionado con la situación clínica y hemodinámica y/o añadido a la presencia de comorbilidades en estos pacientes que en caso de que sea superado, su supervivencia puede llegar a ser equiparable al del TC (80). Un análisis reciente en el que se utilizaron “técnicas de *Machine Learning*” ha estudiado posibles predictores de mortalidad a un año en pacientes retrasplantados de una serie contemporánea (106). Para ello han analizado 1294 retrasplantes estratificados según el intervalo de tiempo, definido como precoz (el retrasplante realizado en el primer año post-TC) o tardío (después del primer año post-TC). Los grupos resultaron de tamaño muy desigual: 137 procedimientos fueron precoces y 1157 tardíos. Este dato no sorprende conociendo la alta mortalidad del ReTC en el primer año después del trasplante, lo que nuevamente se confirma en este trabajo, con una mortalidad del 40.6% en este grupo frente al 13.6% del retrasplante tardío. Sin conocer la etiología para la disfunción del injerto, de todas las variables analizadas, sólo el valor de bilirrubina se relacionó con la mortalidad en el grupo precoz en el análisis estadístico avanzado, mientras

el IMC y la necesidad de ventilación mecánica fueron factores predictores de mortalidad para el retrasplante tardío. El análisis estadístico convencional confirmó algunos factores predictores de mortalidad clásicos. Los pacientes sometidos a un ReTC precoz se caracterizaron por ser de edad más avanzada y necesitar con mayor frecuencia diálisis, transfusiones, inotrópicos, ventilación mecánica o soporte circulatorio. Junto con la afectación hepática, todos estos datos reflejan un daño hemodinámico profundo y severo, con afectación multiorgánica que se relaciona como vieron en este trabajo con una estancia hospitalaria más larga y aumento de mortalidad los 30 días post-ReTC así como al año. Más allá de la indicación para el retrasplante, el intervalo y la experiencia del centro también debe tenerse en cuenta, ya que el perfil hemodinámico del receptor están directamente relacionados con los resultados. Es por ello que si para un primer TC los protocolos de estudio son estrictos, aún deberían serlo más en potenciales candidatos para ReTC. Los pacientes en situación más límite o aquellos hemodinámicamente inestables, portadores de soporte circulatorio o respiratorio, con afectación de varios órganos, deberían ser valorados por un equipo multidisciplinar experto en TC de forma individualizada con el fin balancear la relación entre eficacia y futilidad del procedimiento de la forma más precisa posible.

En nuestro análisis de sensibilidad, la exclusión tanto de la esternotomía previa como del uso de terapia de inducción de anticuerpos en el ajuste multivariable mantuvo estadísticamente significativa la asociación entre retrasplante y mortalidad. Estos hallazgos parecen apoyar la idea de que tanto la cirugía previa como el estado inmunológico pretrasplante podrían jugar un papel pronóstico que necesita ser investigado más a fondo y que ya se ha mencionado en la literatura (92). A lo largo de este trabajo hemos hablado de la indicación, la importancia del intervalo de tiempo entre procedimientos, la selección de pacientes pero además, no debemos olvidar

la complejidad técnica que puede suponer realizar un ReTC, que podría verse reflejado parcialmente en las diferencias en los tiempos de isquemia que hemos observados entre los grupos. La característica principal y única para los pacientes retrasplantados es que todos ellos ya tienen un antecedente de esternotomía previa, cualidad que no tiene por qué estar presente en el TC. De hecho, según nuestros datos, sólo el 26% de los TC realizados tenían antecedente de cirugía cardiaca previa. El impacto en la mortalidad de la esternotomía en nuestros resultados puede verse reflejado a su vez en el modelo multivariable, en el que el efecto del retrasplante aumenta de un HR de 1,43 a 1,66 cuando se excluye ésta. El trabajo realizado por Axtell et al. (107), quiso profundizar en esta idea y además intentó describir e identificar el riesgo asociado a diferentes tipos de intervención (TC previo, implante de DAV u otra cirugía diferente), estudiando TC realizados entre 2005-2017. Se confirmó que el antecedente de cirugía previa es un factor de riesgo de mortalidad post-TC, sobre todo a expensas de una mayor mortalidad en el periodo postoperatorio precoz. Analizando en detalle los 475 retrasplantes incluidos en este trabajo, es necesario recalcar que este grupo de pacientes fue el que mayor mortalidad presentó de entre todas las indicaciones, manteniendo este efecto tras la supervivencia del primer año. No cabe duda de que con el desarrollo de los programas de asistencia ventricular de larga duración y el mayor de número de implantes a los que nos enfrentamos surgen varios conflictos a considerar. Por un lado, se nos plantea el reto técnico que supone realizar un TC en un paciente portador de un dispositivo, más aún en los casos que se empleen como puente a retrasplante. Y por otro lado, el hecho de ser fuente de inmunosensibilización, junto con el desconocimiento de cuándo y cómo se deben de utilizar pautas de desensibilización, añadiría la dificultad de encontrar un donante adecuado para estos pacientes, que se traduce en un mayor tiempo en lista de espera y el riesgo de presentar complicaciones derivadas de estos dispositivos. Por

último, no existen recomendaciones específicas sobre el régimen de inmunosupresión en el ReTC, cuestión que Johnson et al. (91) ya señalaron en 2007. En nuestra serie, hemos observado que la terapia de inducción se utiliza con menos frecuencia en el ReTC que en el TC. Además, hemos podido notar que su efecto sobre el resultado del trasplante es más modesto que la esternotomía, ya que al excluirlo en nuestro modelo multivariable, el incremento observado en HR es de 1,43 a 1,47. A falta de protocolos o consenso sobre este tema, parece razonable en pacientes retransplantados realizar una aproximación individualizada teniendo en cuenta los riesgos y beneficios en cada caso. En la literatura se ha visto que la terapia de inducción post-TC disminuye la mortalidad, sugiriendo un beneficio añadido al poder retrasar el uso de algunos inmunosupresores que afectan a la función renal (108). El beneficio que la terapia de inducción puede tener en el escenario del trasplante es difícil de valorar, ya que no debemos olvidar que estos pacientes siguen un tratamiento inmunosupresor desde el primer TC. Parece razonable reservar la terapia de inducción para aquellos receptores que consideremos de alto riesgo para desarrollar una disfunción precoz del injerto, sin que hayan presentado efectos adversos significativos relacionados con la inmunosupresión previamente. Por ejemplo, se podría indicar según la edad del receptor, la indicación para el ReTC, el antecedente previo de rechazos (teniendo en cuenta el tipo, severidad y tratamiento) o reservarlo para los receptores más sensibilizados. El hecho de que en nuestros resultados, a diferencia de lo publicado en la literatura, los ReTC realizados en un intervalo de tiempo temprano tuviesen mejores resultados que los del intervalo intermedio podría explicarse con una corta exposición a los potenciales efectos adversos derivados de la inmunosupresión, que confirió a este grupo de pacientes un efecto protector. Siempre que se plantea equilibrar el riesgo-beneficio de los fármacos inmunosupresores, el riesgo de desarrollar alguna neoplasia es una preocupación importante. En nuestra

serie, los pacientes con ReTC tenían un mayor antecedente tumoral que los no retrasplantados, que podría justificarse en parte con su exposición a la terapia inmunosupresora previa. Este dato puede reflejar a su vez el cambio en el perfil del paciente candidato para un ReTC, en el que algunas comorbilidades como pueden ser las neoplasias, ya tratadas y en remisión, no son criterio de exclusión. Pacientes cada vez más complejos, tal y como hemos mencionado previamente.

Uno de los puntos fuertes de este trabajo es la utilización para el análisis de la base de datos del RETC, creada en 1989. Este es un registro en el que participan activamente todos los centros trasplantadores de nuestro país. Gracias a esta colaboración, se han podido recoger variables tanto de los receptores como de los donantes, así como características de las intervenciones quirúrgicas con alta fidelidad. Además, nos ha permitido hacer un seguimiento de todos los TC conociendo las complicaciones y supervivencia postrasplante. Tal y como hemos podido mostrar, en nuestro trabajo se reflejan los cambios que a lo largo de los años se han dado en el contexto del TC, así como permite estudiar un subgrupo de pacientes muy específico como son los pacientes retrasplantados. Las lecciones aprendidas y el manejo multidisciplinar tan importante en el TC han permitido que, en los últimos años, nuestro candidato a TC sea cada vez un paciente más complejo y a medida que la supervivencia va mejorando, habrá un mayor número de posibles candidatos para un retrasplante.

Limitaciones

Nuestro estudio tiene las limitaciones inherentes de todos los estudios observacionales retrospectivos. Se ha intentado realizar un ajuste multivariable completo y sobreajustado, pero aun así, persiste la posibilidad de sesgos ocultos. El reducido tamaño de la muestra, derivado del análisis de

subconjuntos de población, podría disminuir el poder estadístico de algunos análisis. La ausencia de información sobre el estado de sensibilización es una limitación importante de nuestro estudio, dado que los pacientes que se someten a trasplantes están más altamente sensibilizados, y una alta sensibilización presagia un mayor riesgo postrasplante. Para ajustar la posible falta de datos se utilizó la imputación múltiple. La imputación múltiple es una técnica bien reconocida para tratar la falta de datos, típica de los conjuntos de datos basados en registros. En nuestro estudio, los resultados derivados del conjunto de datos imputados y la población de datos completos no revelaron inconsistencias relevantes, más allá de las atribuibles al tamaño reducido de la muestra. Además, se trata del primer estudio de morbilidad que analiza la situación del trasplante cardíaco en España, con un número de casos muy elevado, comparable a las experiencias internacionales.

Cuestiones para el Futuro

En la era actual en la que la inteligencia artificial permite un análisis estricto de resultados, sería interesante la realización de un estudio exhaustivo de los trasplantes realizados en la última década a nivel internacional, donde se ha apreciado el impacto en la supervivencia de toda la evolución médica dada a lo largo de los años en el TC. Utilizar esta tecnología para establecer escalas de riesgo según el tipo de disfunción del injerto que nos permitan seleccionar de forma más eficaz los potenciales candidatos para un trasplante y que permita un mejor uso de los órganos disponibles en cada país sería una cuestión a tratar.

Es obvio que una mayor comprensión de los mecanismos involucrados en la disfunción del injerto postrasplante tanto aguda como crónica es importante. La detección de fibrosis miocárdica y su relación con el

pronóstico del paciente trasplantado ha sido estudiado en la literatura recientemente (109). Cómo afectarán estos resultados a la práctica clínica, todavía no ha sido explorado ni tampoco el impacto que pueda tener en la indicación ni en el momento del retrasplante.

Un aspecto importante a estudiar sería la identificación de los grupos de riesgo para cada una de las indicaciones más frecuentes de ReTC. Las potenciales trayectorias de complicaciones, supervivencia y pronóstico para cada paciente diagnosticado de RA, FPI y/o EVI son diferentes y variadas por lo que identificar aquellos perfiles de mayor riesgo puede favorecer una mejor indicación para un retrasplante, y un mejor uso de recursos (42,95).

El desarrollo de fármacos dirigidos a mecanismos involucrados en la disfunción del injerto, por ejemplo la EVI, puede cambiar el paradigma terapéutico de estos pacientes en el futuro, algo similar a lo sucedido con el desarrollo de los inhibidores de la calcineurina en el pasado (54).

Teniendo en cuenta la supervivencia actual del TC, no se ha explorado el límite de edad para realizar un retrasplante, ni el impacto añadido que la edad avanzada puede tener en los resultados.

El aumento del uso de dispositivos de asistencia ventricular de larga duración y su potencial uso postrasplante nos obliga a preguntarnos si la indicación para un retrasplante será más restrictiva en el futuro y será la asistencia ventricular la solución definitiva para los pacientes con fallo precoz del injerto o aquellos con disfunción severa y edades más límites para otro TC.

El mejor régimen inmunosupresor para los pacientes ReTC y cuándo utilizar la terapia de inducción serán cuestiones a explorar en el futuro.

Conclusiones

CONCLUSIONES

1. La prevalencia del ReTC en nuestro país es del 2,3%.
2. La supervivencia al año del retrasplante cardiaco fue del 55,3 %.
3. Los pacientes retrasplantados se caracterizaron por ser más jóvenes, con más comorbilidades y situación hemodinámica más grave, así como procedimientos más largos.
4. La indicación principal para el retrasplante fue la enfermedad vascular del injerto seguida del fallo inespecífico, fallo primario del injerto y por último el rechazo agudo.
5. Comparado con los pacientes no-retrasplantados, el ReTC se asoció con una peor supervivencia.
6. El rechazo agudo fue la indicación que se relacionó con una mayor mortalidad en los pacientes retrasplantados.
7. El intervalo de tiempo entre trasplantes de 1 a 5 años fue el que se relacionó con una mayor mortalidad, mientras que los retrasplantes realizados más allá de los 5 años tienen un pronóstico similar al del TC *de novo*.

Referencias Bibliográficas

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. del Maria Javier MF, Delmo EMJ, Hetzer R. Evolution of heart transplantation since Barnard's first. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021;11(1):171-82.
2. 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.
3. Copeland JG, Griep RB, Bieber CP, Billingham M, Schroeder JS, Hunt S, et al. Successful retransplantation of the human heart. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1977;73(2):242-7.
4. Smits JM, De Pauw M, Schulz U, Van Cleemput J, Raake P, Knezevic I, et al. Heart re-transplantation in Eurotransplant. *Transpl Int.* 2018;31(11):1223-32.
5. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: Thirty-first official adult heart transplant report - 2014; Focus theme: Retransplantation. *J Hear Lung Transplant.* 2014;33(10):996-1008.
6. González-Vílchez F, Gómez-Bueno M, Almenar-Bonet L, Crespo-Leiro MG, Arizón del Prado JM, Blázquez-Bermejo Z, et al. Spanish Heart Transplant Registry. The 33rd Official Report of the Heart Failure Association of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol.* 2022;74(11):962-70.
7. Memoria actividad donación y trasplante. España 2021 [Internet]. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Forms/AllItems.aspx>
8. Almenar L, Segovia J, Crespo-Leiro MG, Palomo J, Arizón JM, González-Vilchez 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). *Cirugía Cardiovasc.* 2012;19(3):303-14.
9. Copeland H, Coelho-Anderson R, Mineburg N, McCarthy M, Copeland JG. Elective cardiac retransplantation: A viable option that can be repeated. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(3):822-7.
 10. 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 Hear Lung Transplant.* 2014;33(4):327-40.
 11. Truby LK, DeRoo S, Spellman J, Jennings DL, Takeda K, Fine B, et al. Management of primary graft failure after heart transplantation: Preoperative risks, perioperative events, and postoperative decisions. *Clin Transplant.* 2019;33(6):0-2.
 12. Singh SSA, 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.
 13. Subramani S, Aldrich A, Dwarakanath S, Sugawara A, Hanada S. Early Graft Dysfunction Following Heart Transplant: Prevention and Management. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020;24(1):24-33.
 14. Sunjaya AF, Sunjaya AP. Combating donor organ shortage: Organ care system prolonging organ storage time and improving the outcome of heart transplantations. *Cardiovasc Ther.* 2019;2019.
 15. Segovia J, Coso MDG, Barcel JM, Bueno MG, Pava PG, Burgos R, et al. RADIAL: A novel primary graft failure risk score in heart transplantation. *J Hear Lung Transplant.* 2011;30(6):644-51.
 16. Entwistle JWC. Commentary: The evolving management of primary graft dysfunction in heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.*

- 2019;158(6):1587-8.
17. Squiers JJ, Dimaio JM, Van Zyl J, Lima B, Gonzalez-Stawinski G, Rafael AE, et al. Long-term outcomes of patients with primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2021;60(5):1178-83.
 18. Weis F, Beiras-Fernandez A, Kaczmarek I, Sodian R, Kur F, Weis M, et al. Levosimendan: A New Therapeutic Option in the Treatment of Primary Graft Dysfunction After Heart Transplantation. *J Hear Lung Transplant.* 2009;28(5):501-4.
 19. DeRoo SC, Takayama H, Nemeth S, Garan AR, Kurlansky P, Restaino S, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after heart transplant. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;158(6):1576-1584.e3.
 20. Immohr MB, Akhyari P, Boettger C, Erbel S, Westenfeld R, Scheiber D, et al. Levosimendan for treatment of primary graft dysfunction after heart transplantation: Optimal timing of application. *Exp Clin Transplant.* 2021;19(5):473-80.
 21. Patel JK, Kittleson M, Kobashigawa JA. Cardiac allograft rejection. *Surgeon.* 2011;9(3):160-7.
 22. Potena L. Complications of Cardiac Transplantation. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20(73):1-11.
 23. Colvin MM, Cook JL, Chang P, Francis G, Hsu DT, Kiernan MS, et al. Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation: Emerging knowledge in diagnosis and management: A scientific statement from the American Heart Association: Endorsed by the international society for heart and lung transplantation. *Circulation.* 2015;131:1608-1639 p.
 24. Berry GJ, Burke MM, Andersen C, Bruneval P, Fedrigo M, Fishbein MC, et al. The 2013 international society for heart and lung transplantation working formulation for the standardization of

- nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Hear Lung Transplant.* 2013;32(12):1147-62.
25. 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 Hear Lung Transplant.* 2005;24(11):1710-20.
 26. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al. The international society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Hear Lung Transplant.* 2010;29(8):914-56.
 27. Valenzuela NM, Reed EF. Antibody-mediated rejection across solid organ transplants: Manifestations, mechanisms, and therapies. *J Clin Invest.* 2017;127(7):2492-504.
 28. Kobashigawa J, Colvin M, Potena L, Dragun D, Crespo-Leiro MG, Delgado JF, et al. The management of antibodies in heart transplantation: An ISHLT consensus document. *J Hear Lung Transplant.* 2018;37(5):537-47.
 29. Stehlik J, Kobashigawa J, Hunt SA, Reichenspurner H, Kirklin JK. Honoring 50 years of clinical heart transplantation in *Circulation*: In-depth state-of-the-art review. *Circulation.* 2018;137(1):71-87.
 30. Colvin MM, Cook JL, Chang PP, Hsu DT, Kiernan MS, Kobashigawa JA, et al. Sensitization in Heart Transplantation: Emerging Knowledge: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(12):e553-78.
 31. Crespo-Leiro MG, Zuckermann A, Bara C, Mohacsi P, Schulz U, Boyle A, et al. Concordance among pathologists in the second cardiac allograft rejection gene expression observational study (CARGO II). *Transplantation.* 2012;94(11):1172-7.

32. Dandel M, Hetzer R. Non-invasive cardiac allograft rejection surveillance: reliability and clinical value for prevention of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2021;26(2):319-36.
33. Khush KK. Clinical utility of donor-derived cell-free DNA testing in cardiac transplantation. *J Hear Lung Transplant.* 2021;40(6):397-404.
34. Giarraputo A, Barison I, Fedrigo M, Burrello J, Castellani C, Tona F, et al. A changing paradigm in heart transplantation: An integrative approach for invasive and non-invasive allograft rejection monitoring. *Biomolecules.* 2021;11(2):1-17.
35. Almenar L, Agüero J, Martínez-Dolz L, O'Connor JE, Sánchez-Lázaro I, Navarro J, et al. Clinical predictors of immunotolerance in heart transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42(8):3183-5.
36. Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, Ensminger SM, Hiemann NE, Kobashigawa JA, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010. *Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2010.
37. Pighi M, Gratta A, Marin F, Bellamoli M, Lunardi M, Fezzi S, et al. "Cardiac allograft vasculopathy: Pathogenesis, diagnosis and therapy". *Transplant Rev.* 2020;34(4):100569.
38. Van Keer JM, Van Aelst LNL, Rega F, Droogne W, Voros G, Meyns B, et al. Long-term outcome of cardiac allograft vasculopathy: Importance of the International Society for Heart and Lung Transplantation angiographic grading scale. *J Hear Lung Transplant.* 2019;38(11):1189-96.
39. Costello JP, Mohanakumar T, Nath DS. Mechanisms of chronic cardiac allograft rejection. *Texas Hear Inst J.* 2013;40(4):395-9.
40. Fluschnik N, Geelhoed B, Becher PM, Schrage B, Brunner FJ, Knappe D, et al. Non-immune risk predictors of cardiac allograft vasculopathy:

- Results from the U.S. organ procurement and transplantation network. *Int J Cardiol.* 2021;331:57-62.
41. Spitaleri G, Farrero Torres M, Sabatino M, Potena L. The pharmaceutical management of cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21(11):1367-76.
 42. Loupy A, Loupy A, Coutance G, Bonnet G, Bonnet G, Van Keer J, et al. Identification and characterization of trajectories of cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: A population-based study. *Circulation.* 2020;1954-67.
 43. Kfoury AG, Stehlik J, Renlund DG, Snow G, Seaman JT, Gilbert EM, et al. Impact of Repetitive Episodes of Antibody-mediated or Cellular Rejection on Cardiovascular Mortality in Cardiac Transplant Recipients: Defining Rejection Patterns. *J Hear Lung Transplant.* 2006;25(11):1277-82.
 44. Colvin-Adams M, Agnihotri A. Cardiac allograft vasculopathy: Current knowledge and future direction. *Clin Transplant.* 2011;25(2):175-84.
 45. Chih S, Chong AY, Mielniczuk LM, Bhatt DL, Beanlands RSB. Allograft Vasculopathy the Achilles' Heel of Heart Transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(1):80-91.
 46. Neumann A, Napp LC, Kleeberger JA, Benecke N, Pfanne A, Haverich A, et al. MicroRNA 628-5p as a novel biomarker for cardiac allograft vasculopathy. *Transplantation.* 2017;101(1):e26-33.
 47. Holzhauser L, Clerkin KJ, Fujino T, Alenghat FJ, Raikhelkar J, Kim G, et al. Donor-derived cell-free DNA is associated with cardiac allograft vasculopathy. *Clin Transplant.* 2021;35(3):1-9.
 48. 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.
49. Ajluni SC, Mously H, Chami T, Hajjari J, Stout A, Zacharias M, et al. Non-invasive Imaging in the Evaluation of Cardiac Allograft Vasculopathy in Heart Transplantation: A Systematic Review. *Curr Probl Cardiol.* 2022;47(8):101103.
 50. Chih S, McDonald M, Dipchand A, Kim D, Ducharme A, Kaan A, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Cardiac Transplant Network Position Statement on Heart Transplantation: Patient Eligibility, Selection, and Post-Transplantation Care. *Can J Cardiol.* 2020;36(3):335-56.
 51. Spartalis M, Spartalis E, Siasos G. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: Pathophysiology, detection approaches, prevention, and treatment management. *Trends Cardiovasc Med.* 2022;32(6):333-8.
 52. Bergmark BA, Zelniker TA, Kim M, Mehra MR, Stewart GC, Page DS, et al. Early aspirin use, allograft rejection, and cardiac allograft vasculopathy in heart transplantation. *Clin Transplant.* 2021;35(10):1-7.
 53. Heim C, Eckl S, Preidl R, Ramsperger-gleichner M, Koch N, Goldmann K, et al. Delayed therapy with clopidogrel and everolimus prevents progression of transplant arteriosclerosis and impairs humoral alloimmunity in murine aortic allografts. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2015;47(1):180-7.
 54. Mallah SI, Atallah B, Moustafa F, Naguib M, El Hajj S, Bader F, et al. Evidence-based pharmacotherapy for prevention and management of cardiac allograft vasculopathy. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(3):194-209.

55. Broch K, Gude E, Karason K, Dellgren G, Rådegran G, Gjesdal G, et al. Cholesterol lowering with EVOLocumab to prevent cardiac allograft Vasculopathy in De-novo heart transplant recipients: Design of the randomized controlled EVOLVD trial. *Clin Transplant*. 2020;34(9):1-7.
56. Goldraich LA, Stehlik J, Kucheryavaya AY, Edwards LB, Ross HJ. Retransplant and medical therapy for cardiac allograft vasculopathy: International society for heart and lung transplantation registry analysis. *Am J Transplant*. 2016;16(1):301-9.
57. Vázquez de Prada JA. Registro Nacional de Trasplante Cardíaco. Primer informe oficial [National Registry of Cardiac Transplantation. First official report]. *Rev Esp Cardiol*. 1991;44(5):293-296.
58. Vázquez de Prada JA, Arizón JM, Almenar Bonet L, González-Vílchez F. Registro Español de Trasplante Cardíaco. Una visión histórica. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2015;15(S2):27-30.
59. Ortiz-Bautista C, Muñoz J, Almenar-Bonet L, Crespo-Leiro MG, Sobrino-Márquez JM, Farrero-Torres M, et al. Utility of the IMPACT score for predicting heart transplant mortality. Analysis on a contemporary cohort of the Spanish Heart Transplant Registry. *Clin Transplant*. 2022;36(9):1-8.
60. López-Vilella R, González-Vílchez F, Crespo-Leiro MG, Segovia-Cubero J, Cobo M, Delgado-Jiménez J, et al. Impact of donor-recipient age on cardiac transplant survival. Subanalysis of the Spanish Heart Transplant Registry. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(5):393-401.
61. Salterain N, Esteban A, Delgado C, Bibiloni I, Iribarren MJ, Gavira JJ, et al. Candidate Selection, Determinant Factor for a Good Result in Cardiac Retransplantation: our Experience. *J Clin Exp Res Cardiol*. 2015;2(3).
62. Heo M, Faith MS, Allison DB. Power and sample size for survival

- analysis under the Weibull distribution when the whole lifespan is of interest. *Mech Ageing Dev.* 1998;102(1):45-53.
63. Suissa S. Immortal time bias in pharmacoepidemiology. *Am J Epidemiol.* 2008;167(4):492-9.
 64. Robins JM. Marginal Structural Models and Causal Inference in Epidemiology. *Epidemiology.* 2000;11:550-60.
 65. Garcia-Aymerich J, Lange P, Serra I, Schnohr P, Antó JM. Time-Dependent Confounding in the Study of the Effects of Regular Physical Activity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Application of the Marginal Structural Model. *Ann Epidemiol.* 2008;
 66. Rubin DB. Multiple imputation for nonresponse in surveys. John Wiley & Sons; 1987.
 67. Ubel PA, Arnold RM, Caplan AL. Rationing Failure: The Ethical Lessons of the Retransplantation of Scarce Vital Organs. *JAMA J Am Med Assoc.* 1993;270(20):2469-74.
 68. Collins EG, Mozdierz GJ. Cardiac retransplantation: determining limits. *Heart Lung.* 1993;22(3):206-12.
 69. Odum J, Banerji A, Bahrami S, Laks H. Is Third-Time Heart Retransplantation Justifiable? *Transplant Proc.* 2006;38(5):1516-9.
 70. Copeland H, Gustafson M, Coelho-Anderson R, Mineburg N, Friedman M, Copeland JG. Fourth Time Cardiac Retransplantation. *World J Pediatr Congenit Hear Surg.* 2014;5(1):88-90.
 71. K. Khush K, Cherikh WS, Chambers DC, Goldfarb S, Hayes D, Kucheryavaya AY, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth Adult Heart Transplantation Report—2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation. *J Hear Lung Transplant.* 2018;37(10):1155-68.
 72. Barghash MH, Pinney SP. Heart Retransplantation: Candidacy,

- Outcomes, and Management. *Curr Transplant Reports*. 2020;7(1):12-7.
73. 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 Hear Lung Transplant*. 2021;40(10):1035-49.
 74. Barge-Caballero E, González-Vílchez F, Delgado JF, Mirabet-Pérez S, González-Costello J, Pérez-Villa F, et al. Empleo del balón de contrapulsación intraaórtico como puente al trasplante cardiaco en España: resultados del estudio ASIS-TC. *Rev Española Cardiol*. 2019;72(10):835-43.
 75. Stehlik J, Chambers DC, Zuckermann A, Mehra MR, Khush KK. Increasing complexity of thoracic transplantation and the rise of multiorgan transplantation around the world: Insights from the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry. *J Hear Lung Transplant*. 2018;37(10):1145-54.
 76. 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 Hear Lung Transplant*. 2021;40(10):1035-49.
 77. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, 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 [published correction appears in *J Hear Lung Transplant*. 2020 Jan;39(1):91]. *J Hear Lung Transplant*. 2019;38(10):1056-1066.
 78. Belli E, Leoni Moreno JC, Hosenpud J, Rawal B, Landolfo K.

- Preoperative risk factors predict survival following cardiac retransplantation: Analysis of the United Network for Organ Sharing database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(6):1972-1977.e1.
79. Atluri P, Hiesinger W, Gorman RC, Pochettino A, Jessup M, Acker MA, et al. Cardiac retransplantation is an efficacious therapy for primary cardiac allograft failure. *J Cardiothorac Surg.* 2008;3(1):1-5.
 80. Saito A, Novick RJ, Kiaii B, McKenzie FN, Quantz M, Pflugfelder P, et al. Early and late outcomes after cardiac retransplantation. *Can J Surg.* 2013;56(1):21-6.
 81. Vistarini N, Pellegrini C, Aiello M, Alloni A, Monterosso C, Cattadori B, et al. Should we perform heart retransplantation in early graft failure? *Transpl Int.* 2010;23(1):47-53.
 82. Goerler H, Simon A, Gohrbandt B, Hagl C, Oppelt P, Haverich A, et al. Cardiac retransplantation: is it justified in times of critical donor organ shortage? Long-term single-center experience. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2008;34(6):1185-90.
 83. Radovancevic B, McGiffin DC, Kobashigawa JA, Cintron GB, Mullen GM, Pitts DE, et al. Retransplantation in 7,290 primary transplant patients: A 10-year multi-institutional study. *J Hear Lung Transplant.* 2003;22(8):862-8.
 84. Tjang YS, Tenderich G, Hornik L, Wlost S, Bairaktaris A, Körfer R. Long-term experiences on cardiac retransplantation in adults. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2007;32(6):923-5.
 85. Srivastava R, Keck BM, Bennett LE, Hosenpud JD. The results of cardiac retransplantation: An analysis of the joint international society for heart and lung transplantation/united network for organ sharing thoracic registry. *Transplantation.* 2000;70(4):606-12.
 86. Chou NK, Chi NH, Chen YS, Yu HY, Lee CM, Huang SC, et al. Heart Retransplantation for Heart Allograft Failure in Chinese Heart

- Transplant Recipients: NTUH Experience. *Transplant Proc.* 2006;38(7):2147-8.
87. Kubiak GM, Kwieciński R, Zakliczyński M, Hawranek M, Nozyński J, Król B, et al. Cardiac retransplantation as a promising treatment option for late graft failure-Zabrze experience. *Kardiol Pol.* 2018;76(6):1015-7.
 88. Rizvi SSA, Luc JGY, Choi JH, Phan K, Escrivà EM, Patel S, et al. Outcomes and survival following heart retransplantation for cardiac allograft failure: A systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg.* 2018;7(1):12-8.
 89. Iribarne A, Hong KN, Easterwood R, Yang J, Jeevanandam V, Naka Y, et al. Should heart transplant recipients with early graft failure be considered for retransplantation? *Ann Thorac Surg.* 2011;92(3):923-8.
 90. Topkara VK, Dang NC, John R, Cheema FH, Barbato R, Cavallo M, et al. A decade experience of cardiac retransplantation in adult recipients. *J Hear Lung Transplant.* 2005;24(11):1745-50.
 91. Johnson MR, Aaronson KD, Canter CE, Kirklin JK, Mancini DM, Mehra MR, et al. Heart retransplantation. *Am J Transplant.* 2007;7(9):2075-81.
 92. Miller RJH, Clarke BA, Howlett JG, Khush KK, Teuteberg JJ, Haddad F. Outcomes in patients undergoing cardiac retransplantation: A propensity matched cohort analysis of the UNOS Registry. *J Hear Lung Transplant.* 2019;38(10):1067-74.
 93. Zhu Y, Shudo Y, Lingala B, Baiocchi M, Oyer PE, Woo YJ. Outcomes after heart retransplantation: A 50-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;163(2):712-720.e6.
 94. López-Sainz Á, Barge-Caballero E, Barge-Caballero G, Couto-Mallón D, Paniagua-Martin MJ, Seoane-Quiroga L, et al. Late graft failure in heart transplant recipients: incidence, risk factors and clinical

- outcomes. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(2):385-94.
95. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb S, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report - 2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Hear Lung Transplant.* 2015;34(10):1244-54.
 96. 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 Hear Lung Transplant.* 2017;36(11):1217-25.
 97. Khan MS, Mery CM, Zafar F, Adachi I, Heinle JS, Cabrera AG, et al. Is mechanically bridging patients with a failing cardiac graft to retransplantation an effective therapy? Analysis of the United Network of Organ Sharing database. *J Hear Lung Transplant.* 2012;31(11):1192-8.
 98. Clerkin KJ, Thomas SS, Haythe J, Christian Schulze P, Farr M, Takayama H, et al. Mechanical Circulatory Support as a Bridge to Cardiac Retransplantation: A single center experience. *J Hear Lung Transplant.* 2015;34(2):161-6.
 99. Zadikany RH, Cole RM, Chang DH, Patel JK, Geft DR, Czer L, et al. Total Artificial Heart as Bridge to Cardiac Retransplantation. *ASAIO J.* 2021;67(3):E77-9.
 100. Belli E. Bridging with Mechanical Circulatory Support for Cardiac Retransplantation: Analysis of the United Network Organ Sharing Database. *Transpl Technol Res.* 2014;4(2):1-4.
 101. Sanchez JE, Takayama H, Ando M, Han J, Kurlansky P, Garan AR, et al. Outcomes of bridge to cardiac retransplantation in the contemporary mechanical circulatory support era. *J Thorac Cardiovasc*

- Surg. 2019;158(1):171-181.e1.
102. Tsao L, Uriel N, Leitz K, Naka Y, Mancini D. Higher Rate of Comorbidities After Cardiac Retransplantation Contributes to Decreased Survival. *J Hear Lung Transplant*. 2009;28(10):1072-4.
 103. John R, Chen JM, Weinberg A, et al. Long-term survival after cardiac retransplantation: A twenty-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117:543-55.
 104. Kilic A, Weiss ES, Arnaoutakis GJ, George TJ, Conte J V., Shah AS, et al. Identifying recipients at high risk for graft failure after heart retransplantation. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(3):712-6.
 105. Shuhaiber JH, Kim JB, Hur K, Gibbons RD, Neme H, Schwartz JP, et al. Comparison of Survival in Primary and Repeat Heart Transplantation From 1987 Through 2004 in the United States. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(6):2135-41.
 106. Kainuma A, Ning Y, Kurlansky PA, Wang AS, Latif F, Sayer GT, et al. Predictors of 1-year outcome after cardiac re-transplantation: Machine learning analysis. *Clin Transplant*. 2022;36(9):1-11.
 107. Axtell AL, Fiedler AG, Lewis G, Melnitchouk S, Tolis G, D'Alessandro DA, et al. Reoperative sternotomy is associated with increased early mortality after cardiac transplantation. *Eur J Cardiothoracic Surg*. 2019;55(6):1136-43.
 108. Tzani A, Van den Eynde J, Doulamis IP, Kuno T, Kampaktsis PN, Alvarez P, et al. Impact of induction therapy on outcomes after heart transplantation. *Clin Transplant*. 2021;35(10):1-8.
 109. Hughes A, Okasha O, Farzaneh-Far A, Kazmirczak F, Nijjar PS, Velangi P, et al. Myocardial Fibrosis and Prognosis in Heart Transplant Recipients. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(10):1-9.

Material Suplementario

MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1 (material suplementario): Análisis de regresión logística univariable (población imputada) para la asociación con retrasplante.

Variable	Odds Ratio	IC 95%	Valor P
Receptor			
Edad (años)	0,98	0,97 – 0,99	<0,001
Sexo mujer	1,06	0,73 – 1,54	0,75
Peso (Kg)	1,00	0,98 – 1,01	0,59
Insuficiencia renal	4,05	2,94 – 5,56	<0,001
RVP (UW)	0,88	0,75 – 1,03	0,10
Infección	1,38	0,87 – 2,21	0,15
Diabetes	1,27	0,86 – 1,89	0,23
EPOC	0,62	0,33 – 1,16	0,13
HTA	1,69	1,23 – 2,33	<0,001
Serología CMV (+)	1,44	0,90 – 2,29	0,12
Arteriopatía periférica	1,40	0,78 – 2,50	0,21
Ventilación mecánica invasiva	3,27	2,33 – 4,59	<0,001
Soporte Circulatorio			0,01
Ninguno	Referencia		
BCIA	2,48	1,73 – 3,55	<0,001
ECMO	1,01	0,41 – 2,59	0,98
DAV	1,20	0,62 – 2,31	0,58
Neoplasia	0,59	0,29 – 1,19	0,14
Donante			
Edad (años)	0,99	0,98 – 1,00	0,19
Sexo mujer	0,92	0,64 – 1,31	0,63
Peso (Kg)	0,99	0,98 – 1,00	0,12
Causa de muerte			0,46
Traumática	Referencia		
ACV	0,91	0,64 – 1,30	0,62
Otros	1,18	0,80 – 1,73	0,40

Receptor varón/Donante mujer	0,86	0,54 – 1,38	0,52
Ratio peso Receptor/Donante	1,00	0,99 – 1,01	0,47
Procedimiento quirúrgico			
Periodo del TC			
1987-2002	Referencia		
2000-2018	0,95	0,70 – 1,30	0,76
Tiempo isquemia fría (horas)	1,16	1,01 – 1,34	0,04
Técnica quirúrgica bicava	0,52	0,37 – 0,72	<0,001
Tratamiento inducción	0,56	0,41 – 0,76	<0,001

ACV, Accidente cerebrovascular; BCIA, Balón de contrapulsación intraórtico; CMV, Citomegalovirus; IC, Intervalo confianza; DAV, Dispositivo de asistencia ventricular; ECMO, *Extracorporeal membrane oxygenator* (Sistema de oxigenación por membrana extracorpórea); EPOC, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA, Hipertensión arterial; IC 95%, Intervalo de confianza del 95%; Kg, Kilogramo; RVP, Resistencia vascular pulmonar; TC, Trasplante cardiaco, UW, Unidades de Wood.

