

COMPLICACIONES ALEJADAS POSTRASPLANTE CARDÍACO

MARTÍN G. LEE, SOFÍA CAPDEVILLE, RAMIRO BAROLO, EMILIANO ROSSI,
RICARDO MARENCHINO, CÉSAR BELZITI

Instituto de Medicina Cardiovascular, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Resumen El trasplante cardíaco es en la actualidad un procedimiento de elección para los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. A pesar de los avances logrados hasta la fecha, las complicaciones con requerimiento de internación siguen siendo elevadas. El objetivo principal de este trabajo fue describir las complicaciones post trasplante cardíaco que requirieron internación durante el seguimiento, y el objetivo secundario evaluar su incidencia según el grupo etario en una cohorte de receptores de trasplante cardíaco en la Argentina. Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo. Se incluyeron de forma consecutiva 198 pacientes receptores de trasplante cardíaco realizados en el período enero 2010 a mayo 2019. Durante el seguimiento se reinternaron al menos una vez 105 pacientes (53%) y la causa de reinternación cardiovascular más frecuente fue el rechazo del injerto (31%), mientras que las infecciones lo fueron dentro de las de causas no cardiovasculares (21%). La densidad de incidencia de mortalidad fue de 8 (IC95% 5.4-11.7) cada 100-pacientes/año para el grupo que tuvo reinternación y de 1 cada 100-pacientes/año (IC 95% 0.4-2.8) para el grupo que no la tuvo. Concluimos que las complicaciones con requerimiento de internación son frecuentes en los trasplantados en nuestro medio y condicionan la supervivencia a largo plazo. Las principales causas de reinternación son el rechazo del injerto y las infecciones, con una incidencia similar en los grupos etarios analizados.

Palabras clave: trasplante cardíaco, rechazo del injerto, inmunosupresión, infecciones

Abstract *Late complications after heart transplantation.* Heart transplantation is currently a procedure of choice for patients with advanced heart failure. Despite a continuous improvement in morbidity and mortality made to date, complications requiring hospitalization continue to be high. The main objective of this study was to describe complications that required hospitalization after a heart transplant, and the secondary objective is to evaluate its incidence according to age group in a cohort of heart transplant recipients in Argentina. A retrospective cohort study was carried out. One hundred and ninety-eight heart transplant recipients were consecutively included in the period between January 2010 and May 2019. During follow-up, 105 patients (53%) had at least one readmission, and the most frequent cause of cardiovascular readmission was graft rejection (31%), while infections were the most frequent non-cardiovascular causes (21%). Mortality density incidence was 8 (95% CI 5.4-11.7) per 100-patients/year for the group that had readmission and 1 per 100-patients/year (95% CI 0.4-2.8) for the group that did not have. We conclude that complications requiring hospitalization are frequent in transplanted patients and affect long-term survival. The main causes of readmission are graft rejection and infections, and they had similar incidence in the age groups we analyzed.

Key words: heart transplantation, graft rejection, immunosuppression, infections

PUNTOS CLAVE

- Las causas de trasplante más frecuentes fueron la miocardiopatía dilatada idiopática y la isquémico-necrótica.
- Durante el seguimiento más de la mitad de los pacientes tuvieron alguna reinternación.
- Los rechazos del injerto fueron la causa de reinternación más frecuente, seguida por la causa infecciosa.
- El tipo de rechazo más frecuente fue el celular, más específicamente el celular 2R.
- La mortalidad fue mayor para el grupo que tuvo alguna complicación con necesidad de reinternación en comparación con el grupo que no la tuvo.

La insuficiencia cardíaca avanzada es una afección de alta prevalencia a nivel mundial. A pesar de los avances tanto farmacológicos como de dispositivos de asistencia ventricular, el trasplante cardíaco continúa siendo el tratamiento de elección en pacientes con insuficiencia cardíaca terminal. Con éste se logra una notable mejoría en la calidad de vida, funcionalidad y, sobre todo, en la supervivencia de los trasplantados¹.

Desde 1980 el volumen de trasplantes cardíacos en el mundo se ha elevado. Según el Registro de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT), la mediana de supervivencia del trasplante cardíaco es de 11.9 años y si sobrevivieron al primer año es de 14.2 años. Cuando se consideran solo los trasplantes en receptores adultos, la mediana de supervivencia es 11.5 años y en los que sobrevivieron al primer año es 13.5 años. La supervivencia a los 5 años es de 70% y a los 10 años en las series más recientes supera el 60%².

La mayor incidencia de mortalidad ocurre en los primeros 6 meses postrasplante, siendo el período perioperatorio el de mayor riesgo de muerte. Una vez superado el mismo, la mortalidad desciende a un 3.4% anual³.

En los últimos años la edad para considerar a un paciente candidato a trasplante cardíaco ha aumentado y este cambio se observa en todos los registros donde el promedio de edad de los receptores ha aumentado significativamente⁴.

Respecto a las complicaciones posteriores al trasplante, la falla aguda del injerto y la falla multiorgánica son las principales causas de mortalidad temprana, mientras que los rechazos alejados, las infecciones, la vasculopatía del injerto y las enfermedades oncológicas, lo son en el período de seguimiento alejado⁵.

Algunos estudios clínicos previos sugieren que la declinación del sistema inmune relacionada con la edad y las diferencias en la susceptibilidad a los regímenes de inmunosupresión probablemente tengan una gran influencia en los resultados del trasplante. A esto se lo

conoce como el efecto de la inmunosenescencia y bajo este concepto se plantea la hipótesis de que podría existir una mayor incidencia de rechazo agudo en receptores jóvenes, teniendo como contrapartida una mayor incidencia de complicaciones infecciosas en los receptores de edad avanzada^{6,7}.

El objetivo principal de este trabajo fue describir las complicaciones postrasplante cardíaco que requirieron internación durante el seguimiento alejado; y el objetivo secundario, evaluar su incidencia según el grupo etario en una cohorte de receptores de Argentina.

Materiales y métodos

Estudio observacional, descriptivo y analítico de una cohorte retrospectiva. Se tomó como criterio de inclusión mayores de 18 años receptores de trasplante cardíaco incluidos en forma consecutiva durante el período enero 2010 a mayo de 2019. La fecha de fin de seguimiento fue el 01/06/2020.

Se excluyeron los pacientes receptores de trasplantes combinados y aquellos que fallecieron durante la internación correspondiente al trasplante cardíaco.

En lo referido a los eventos durante el seguimiento, se definió internación postrasplante como el reingreso hospitalario no planificado por cualquier causa desde el egreso del episodio correspondiente al trasplante.

Con respecto al rechazo se utilizó la clasificación propuesta por la ISHLT. El rechazo celular se clasificó de R0 a R3, considerándose anormal desde R2 inclusive. Para el rechazo mediado por anticuerpos (AMR) se consideraron los aspectos histopatológicos como los inmunopatológicos con determinación de C4d, clasificándose en AMR 0 si no existían datos histopatológicos ni inmunopatológicos anormales y AMR1 si al menos uno de ellos fuera anormal. Se clasificó como rechazo mixto cuando existía rechazo celular y rechazo mediado por anticuerpos.

La mortalidad considerada fue la global, es decir, la debida a todas las causas.

En cuanto al esquema inmunosupresor, todos los pacientes egresaron del hospital con triple esquema al alta (meprednisona, micofenolato y tacrolimus). Posterior a los 6 meses, continuaron con doble esquema (micofenolato y tacrolimus) a discreción del equipo de trasplante cardíaco.

Las biopsias endomiocárdicas se realizaron de manera rutinaria en todos los pacientes cada 7 días los primeros dos meses, cada 30 días hasta completar los 6 meses, cada 60 días hasta completar el año y luego de forma semestral hasta llegar al segundo año post trasplante. Estos tiempos fueron coincidentes con las consultas presenciales para el seguimiento clínico.

En cuanto a la profilaxis infecciosa, todos los pacientes se retiraron con una dosis trisemanal de trimetoprima-sulfametoxazol durante el primer año y con valganciclovir en caso de *mismatch* o reactivación de citomegalovirus.

La fuente de datos del estudio fue la historia clínica electrónica centralizada de la institución, la que incluye información de las internaciones y el seguimiento ambulatorio de todos los pacientes.

Se incluyó en forma consecutiva a todos los pacientes elegibles durante el período del estudio.

Se expresaron las variables continuas como media y desvío estándar o mediana y rango intercuartílico, según la distribución observada. Las variables categóricas se expresaron como frecuencia absoluta y relativa.

La comparación de las características basales entre el grupo de los que presentaron complicaciones que requirieron internación durante el seguimiento y los que no, se realizó mediante el test de Chi cuadrado en caso de variables categóricas o mediante t test o test de Mann-Whitney, según la distribución observada, en caso de variables continuas.

La tasa de incidencia de mortalidad según el grupo fue graficada mediante curvas de Kaplan-Meier y comparada mediante el Log-Rank test.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$ con pruebas a dos colas. Se empleó para el análisis el software STATA 13.1 (StataCorp LP, College Station, TX).

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Institución y se llevó a cabo de acuerdo a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, las Normas de Buenas Prácticas Clínicas y las normas legales vigentes que regulan la investigación en humanos en Argentina.

Resultados

Entre enero del 2010 y mayo del 2019 se trasplantaron 259 pacientes, de los cuales 19 (7.3%) no fueron incluidos en el estudio por tratarse de trasplantes combinados y 42 (16.21%) por haber fallecido durante la internación correspondiente al trasplante (Fig. 1). Se incluyeron de manera consecutiva 198 pacientes. La mediana de edad fue de 53 años (rango intercuartilo [RIC] 45-61) y el 73% era de sexo masculino. El 27% ($n = 54$) eran mayores de 60 años. Las causas de trasplante más frecuentes fueron la miocardiopatía dilatada idiopática

(36.9%), la miocardiopatía isquémico-necrótica (26.8%), la chagásica (7.1%) y la valvular (6.1%). Como comorbilidades asociadas, el 40.6% tenía hipertensión arterial, un 26.3% dislipemia, 11% eran diabéticos no insulinizados, 3% diabéticos insulinizados y 5% presentaban enfermedad renal crónica (Tabla 1).

La mediana de seguimiento fue de 3 años (RIC 1.7-4.9). La pérdida de seguimiento fue del 5%. Durante el seguimiento se reinternaron 105 pacientes (53%).

Los rechazos del injerto fueron la causa de reinternación más frecuente (31%), seguido de las reinternaciones por causa infecciosa (21%) y las complicaciones gastrointestinales (11%) (Tabla 2).

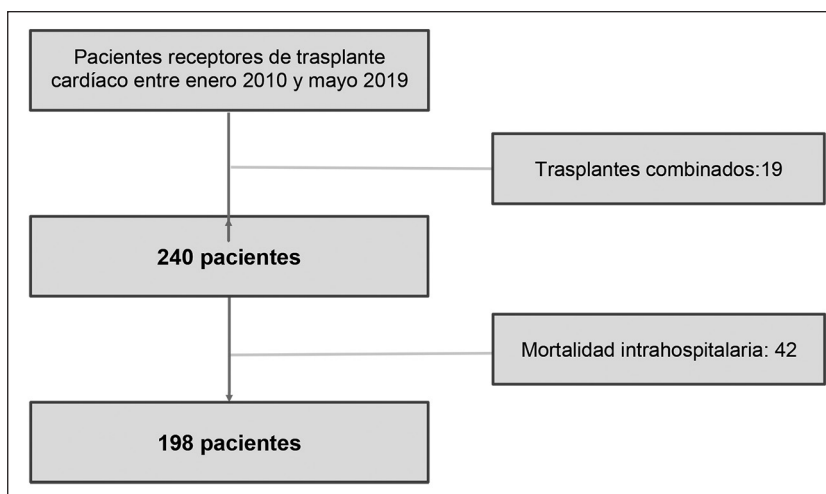
La mediana de tiempo hasta la primera reinternación fue de 0.5 años (RIC 0.2-1.5). La incidencia de reinternaciones fue de 22.2 (IC95% 17.7-27.8) cada 100-pacientes/año para el grupo de menores de 60 años y de 28.7 (IC95% 20.1-41.1) cada 100-pacientes/año para el grupo de mayores de 60 años ($p = 0.17$).

La supervivencia acumulada global al año fue del 95%, a los 3 años del 84% y a los 5 años del 80%. La densidad de incidencia de mortalidad fue de 7.6 (IC95% 5-11) cada 100-pacientes/año para el grupo que tuvo alguna complicación con necesidad de reinternación y de 0.6 cada 100-pacientes/año (IC95% 0.2-2.4) para el grupo que no la tuvo ($p = 0.01$) (Fig. 2).

La incidencia de algún rechazo durante el seguimiento fue del 19.7%. La mediana de tiempo al primer rechazo fue de 0.7 años (RIC 0.2-1.6). El tipo de rechazo más frecuente fue el celular (67%) y dentro de él, el grado 2R (64%) (Tabla 3).

Del total de pacientes con primer episodio de rechazo, 54% se encontraba en tratamiento con corticoides, 90%

Fig. 1.– Diagrama de flujo de 259 pacientes trasplantados



con micofenolato en dosis óptima y 85% con tacrolimus (de los cuales a su vez un 72% estaba en correcto rango de inmunosupresión).

La densidad de incidencia de rechazo fue de 6.7 (IC95% 4.7-9.5) cada 100-pacientes/año para el grupo de pacientes menores de 60 años y de 6 (IC95% 3.1-11.5) cada 100-pacientes/año para el grupo de mayores de 60 años (p = 0.39).

La densidad de incidencia de mortalidad según el desarrollo de rechazo fue de 7 (IC95% 3.8-13.1) cada

100 pacientes/año en el caso de presentarlo y 4 (IC95% 2.3-5.5) en el caso de no presentarlo (p = 0.19).

La incidencia de infecciones durante el seguimiento fue del 17.7%. La mediana de tiempo a la primera infección fue de 0.6 años (RIC 0.2-1.7). En cuanto a las internaciones de etiología infecciosa, el aparato respiratorio fue

TABLA 1.– Características de la población estudiada

	n = 198
Edad media, años (IQ)	53 (44-68)
Sexo masculino, n (%)	144 (72.7)
DBT, n (%)	28 (14)
HTA, n (%)	80 (40.6)
DLP, n (%)	52 (26.3)
Enfermedad renal crónica (%)	10 (5.1)
Causa del trasplante	
Idiopática, n (%)	73 (36.9)
Isquémico-necrótica, n (%)	53 (26.8)
Chagas n (%)	14 (7.1)
Valvular n (%)	12 (6.1)
Infiltrativa n (%)	10 (5.1)
Otras	36 (18)

DBT: diabetes; HTA: hipertensión arterial; DLP: dislipemia

TABLA 2.– Causas de reinternación

	n = 105 n (%)
Causa cardiovascular	47 (44.8)
Rechazo del injerto	32 (30.5)
TVP/TEP	5 (4.8)
Insuficiencia cardíaca	4 (3.8)
Derrame pericárdico	3 (2.9)
Deterioro de la FSVI de <i>novo</i>	3 (2.9)
Causa no cardiovascular	58 (55.2)
Infección	22 (21)
Gastrointestinal	12 (11.4)
Neurológico	5 (4.8)
Hematológico	3 (2.9)
Insuficiencia renal	3 (2.9)
Oncológico	1 (1)
Diabetes de <i>novo</i>	1 (1)
Otra	11 (10.5)

TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; FSVI: función sistólica de ventrículo izquierdo

Fig. 2.– Supervivencia alejada postrasplante

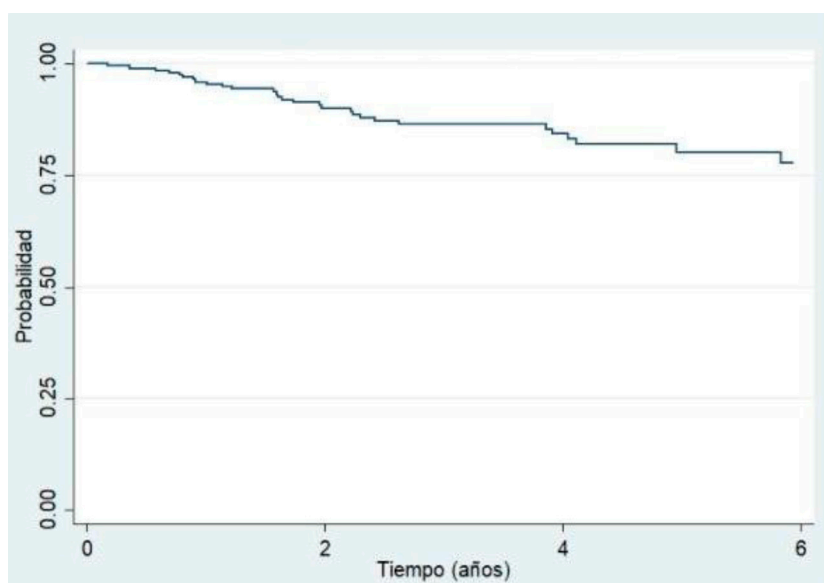


TABLA 3.— Reinternaciones por rechazo del injerto

	n = 39 n (%)
Rechazo celular	26 (66.7)
Celular 2R	25 (64.1)
Celular 3R	1 (2.6)
Rechazo humoral	2 (5.2)
Grado 1	1 (2.6)
Grado 2	1 (2.6)
Rechazo mixto	3 (7.7)
Sin biopsia(*)	8 (20.5)

(*)Pacientes tratados para rechazo de injerto por forma de presentación clínica al momento de la internación.

el de mayor frecuencia de afectación con un 37.1% de los casos, seguido de infecciones de la herida quirúrgica o asociadas a piel y partes blandas con un 22.9%. En orden decreciente, los otros aparatos afectados fueron el urinario y digestivo con un 11.4% en ambos casos. En un 8.6% el cuadro clínico se comportó como un *shock* séptico sin foco claro. El agente etiológico más frecuente fue el bacteriano en el 51.4% de los casos, seguido de los de etiología viral (37.1%), micológica (8.6%) y otra (2.9%).

La densidad de incidencia de infecciones fue de 5.2 (IC95% 3.5-7.8) cada 100-pacientes/año para el grupo de pacientes menores de 60 años y de 7.2 (IC95% 4-13) cada 100-pacientes/año para el grupo de mayores de 60 años ($p = 0.29$).

La densidad de incidencia de mortalidad según el desarrollo de infección fue de 5.3 (IC95% 2.5-11) cada 100 pacientes/año en el caso de presentarla y 4 (IC95% 2.7-6) en el caso de no presentarla ($p = 0.38$).

Discusión

Las complicaciones en el seguimiento de los pacientes receptores de trasplante cardíaco siguen siendo elevadas a pesar de los avances logrados en los esquemas inmunosupresores. En la cohorte analizada más de la mitad requirió reinternación durante el seguimiento y dicho evento se asoció a una mortalidad más elevada. Al analizar las causas de reinternación se observa que los motivos más frecuentes fueron rechazos del injerto y las infecciones, complicaciones asociadas estrechamente con el estado de inmunosupresión del individuo. Estos hallazgos son comparables a lo descrito en otras cohortes de seguimiento de receptores de trasplante cardíaco^{8,9}.

La supervivencia alejada fue del 95%, 86% y 80% al año, 3 años y 5 años respectivamente, que es similar a

lo comunicado por el ISHLT del año 2018, en el que la supervivencia fue del 92%, 87% y 82% al año, 3 años y 5 años respectivamente en el periodo enero 1982 a junio 2016¹⁰.

En cuanto a la ocurrencia del rechazo del injerto vemos que un quinto de pacientes lo presentaron en algún momento, siendo el rechazo celular el más frecuente. Estas cifras son similares a lo relevado por el registro del año 2015 de la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar, en el cual se informa una incidencia de rechazo del 25% durante el primer año de seguimiento¹¹. Al analizar el tratamiento que estaban recibiendo los pacientes al momento de internarse por rechazo, podemos observar que la mayoría de ellos se encontraba cumpliendo el esquema indicado, aunque solo el 72% tenían la tacrolinemia en rango.

En nuestra cohorte, coincidiendo con la tendencia mundial, se vio un gran porcentaje de pacientes con edad avanzada¹². Un 27% tenía una edad igual o mayor a 60 años. Hay estudios que sugieren que existen alteraciones del sistema inmunológico relacionadas con la edad y por ende también diferencias en la susceptibilidad a los esquemas de inmunosupresión. Bajo el concepto de la inmunosenescencia se asume una actividad inmunológica del individuo inversamente proporcional a la edad. Por lo tanto, sería esperable una mayor incidencia de rechazo agudo en los receptores más jóvenes, mientras que las infecciones estarían incrementadas en los receptores de edad más avanzada¹²⁻¹⁴. A pesar de esta hipótesis, en nuestro análisis no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de rechazo o infecciones según el grupo etario. Sin embargo, no podemos descartar que esto se haya debido a falta de poder estadístico dado el número de pacientes de la cohorte.

Como segunda causa de internación más frecuente se encuentran las infecciones, seguidas de las complicaciones gastrointestinales. Ambas tienen estrecha relación con los efectos adversos provocados por el esquema inmunosupresor.

Los hallazgos señalados en este trabajo invitan a continuar en la búsqueda de esquemas terapéuticos que permitan lograr tanto una incidencia baja de rechazos como de complicaciones secundarias a inmunosupresores. Actualmente existen autores que proponen un esquema de inmunosupresión ajustado a edad con el fin de lograr este objetivo¹⁵.

Como limitaciones de nuestro estudio mencionamos que se trata de un estudio retrospectivo y unicéntrico. Por otra parte, en caso de los decesos que ocurrieron fuera del ambiente hospitalario no hubo un relevamiento estricto de la causa específica de muerte, por lo que se decidió utilizar la mortalidad global en el análisis. A su vez, al tener en cuenta solamente complicaciones que requirieron internación hospitalaria, no hubo información sobre las leves que son de manejo ambulatorio.

Las complicaciones posteriores al trasplante cardiaco que requieren internación son frecuentes y tienen un impacto significativo en la supervivencia de los receptores. El rechazo y las infecciones fueron las principales, siendo su incidencia similar en los grupos etarios analizados. Es necesario continuar con la investigación en el campo de la inmunosupresión.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirtieth official adult heart transplant report focus theme: age 2013. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 951-64.
2. 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. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38: 1056-66.
3. Singh TP, Almond C, Givertz MM, et al. Improved survival in heart transplant recipients in the United States: racial differences in era effect. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 153e60.
4. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 1e23.
5. Potena L, Zuckermann A, Barberini F, Aliabadi-Zuckermann A. Complications of Cardiac Transplantation. *Curr Cardiol Rep* 2018; 20: 73
6. Marelli D, Kobashigawa J, Hamilton MA, et al. Long-term outcomes of heart transplantation in older recipients. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 830-4.
7. Kaczmarek I, Sadoni S, Schmoeckel M, et al. The need for a tailored immunosuppression in older heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1965-8.
8. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-fourth adult heart transplantation report-2017; focus theme: allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36: 1037-46.
9. San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors of late infection in solid organ transplant recipients: data from the RESITRA study group. *Am J Transplant*. 2007; 7: 964-71.
10. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, 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 Heart Lung Transplant* 2018; 37: 1155-68.
11. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, 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 Heart Lung Transplant* 2015; 34: 1244-54.
12. Wever-Pinzon O, Edwards LB, Taylor DO, et al. Association of recipient age and causes of heart transplant mortality: Implications for personalization of post-transplant management-An analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36: 407-17.
13. Karim A, Farrugia D, Cheshire J, et al. Recipient age and risk for mortality after kidney transplantation in England. *Transplantation* 2014; 97: 832-8.
14. Candel FJ, Grima E, Matesanz M, et al. Bacteremia and septic shock after solid-organ transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 4097-9.
15. Felix Krenzien, Abdallah ElKhal, Markus Quante, et al. A rationale for age-adapted immunosuppression in organ transplantation. *Transplantation* 2015; 99: 2258-68.