



TRASPLANTE CARDIACO

REVISION DE LA NUEVA ACTUALIZACION DE
CRITERIOS ISHLT 2016

GRUPO 64

Orientador

Dr. Pablo Álvarez Rocha

Integrantes

Agustina Cavallo Bisio
Josefina Gallinal Pantoja
Mariana Patrone Irazábal
Carolina Perdomo Reyes

Octubre 2016

INDICE

RESUMEN	pág. 3
INTRODUCCIÓN	pág. 4
IMPORTANCIA DEL TEMA	pág. 7
GUIAS ISHLT	pág. 9
MODIFICACIONES ACTUALES A RECOMENDACIONES EXISTENTES	pág. 12
CONCLUSIONES	pág. 28
BIBLIOGRAFIA	pág. 29

CUADRO DE ABREVIATURAS

AGREE II	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
AHCPR	Agencia para el Cuidado de la Salud e Investigación
Cl Cr	Clearance de creatinina
DAVI	Dispositivo de asistencia ventricular izquierda
EEUU	Estados Unidos
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERC	Enfermedad renal crónica
FNR	Fondo Nacional de Recursos
GPC	Guía de práctica clínica
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HLA	Antígenos leucocitarios humanos
HFSS	Heart Failure Survival Score
HTP	Hipertensión pulmonar
IC	Insuficiencia cardíaca
ICD	Cardiodesfibrilador implantable
IMC	Índice de masa corporal
INDT	Instituto Nacional de Donación y Trasplante de células, tejidos y órganos
INTERMACS	Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support
IR	Insuficiencia renal
ISHLT	Sociedad Internacional para el Trasplante de Corazón y Pulmón
MSP	Ministerio de Salud Pública
NYHA	New York Heart Association
PPI	Porcentaje de peso corporal ideal
PRA	Panel de anticuerpos reactivos
RVP	Resistencia vascular pulmonar
SHFM	Seattle Heart Failure Model
SMC	Soporte mecánico circulatorio
TC	Trasplante Cardíaco
TFG	Tasa de filtrado glomerular
VAC	Vasculopatía por aloinjerto cardíaco
VO 2	Consumo de oxígeno

RESUMEN:

La IC Es un problema sanitario, tanto a nivel mundial como a nivel local, por su elevada prevalencia e incidencia. Es una de las principales causas de ingreso hospitalario en mayores 65 años implicando altos costos sanitarios. Se caracteriza por ser una enfermedad progresiva que lleva al deterioro de quien la padece limitando las actividades básicas de la vida diaria.

En la actualidad, el único tratamiento curativo de la enfermedad es el trasplante cardíaco (TC).

En Uruguay, desde 1996 a 2014 se han realizado 126 TC. El Instituto Nacional de donación y trasplante de células, tejidos y órganos (INDT) es el organismo que se encarga de brindar atención en materia de trasplantes con la financiación del Fondo Nacional de Recursos (FNR) La cobertura financiera dada por el FNR determina que sean los criterios de inclusión y exclusión de dicha institución para la financiación del procedimiento los que rigen, en la práctica nacional, el ingreso de pacientes a lista de trasplante.

El FNR, para definir sus directivas, se ha basado fundamentalmente en las guías establecidas por La Sociedad Internacional para el Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT por sus siglas en inglés) que es el organismo encargado en establecer los criterios de inclusión a lista de espera para TC y en el presente año ha realizado una actualización de los mismos. El objetivo de esta monografía es revisar la actualización en cuanto a los criterios de inclusión para lista de espera de TC realizada en la última guía propuesta por la ISHLT en 2016 con respecto a la anterior.

Palabras clave:

Insuficiencia cardíaca, Trasplante cardíaco, guías prácticas clínicas, ISHLT

INTRODUCCIÓN

La Insuficiencia cardíaca (IC) se define como la situación en que el corazón es incapaz de suplir las demandas metabólicas del organismo o lo hace a expensas de un aumento de las presiones de llenado ventricular pudiendo expresarse en un síndrome clínico complejo con síntomas y signos de congestión vascular o bajo gasto. Es un problema sanitario, tanto a nivel mundial como a nivel local, por su elevada prevalencia e incidencia. La prevalencia de IC en países desarrollados es del 2%, aumentando con la edad, siendo <1% en menores de 50 años y del 8% en mayores de 75. (1)

Dentro de las múltiples causas que determinan su prevalencia en aumento, las principales son la mayor sobrevida actual de los pacientes portadores de patologías cardiovasculares y la mayor expectativa de vida a nivel mundial que ha llevado a un envejecimiento poblacional.

La IC es una de las principales causas de ingreso hospitalario en mayores 65 años implicando altos costos sanitarios. Se caracteriza por ser una enfermedad progresiva que lleva al deterioro de quien la padece limitando las actividades básicas de la vida diaria.

Este síndrome clínico puede deberse a múltiples etiologías siendo la vía final común de muchas cardiopatías de las cuales las más frecuentes son, por orden, la cardiopatía isquémica, hipertensiva, valvular y otras miocardiopatías (tóxicas, metabólicas, nutricionales, infecciosas).

Los objetivos terapéuticos en la IC se pueden plantear en tres pasos esenciales: prevenir su aparición, prevenir su progresión una vez instaurada y evitar o reducir la morbilidad. Los grandes esfuerzos científicos de las últimas décadas han logrado grandes avances en la mitigación de estos problemas.

A pesar de todo lo antedicho, en la actualidad, el único tratamiento curativo de la enfermedad es el trasplante cardíaco (TC). El mismo consiste en implantar mediante una cirugía, un corazón sano proveniente de un donante fallecido. Es la única opción terapéutica definitiva de la IC pero encuentra una limitante en su disponibilidad para la población debida fundamentalmente al número de donantes, pero también quizás, al reducido número de pacientes que se ingresan a lista de trasplante. El momento de tomar la decisión de indicar el TC como la mejor opción terapéutica es difícil de establecer y debe basarse en el conocimiento de la historia natural de la cardiopatía de base, la falta de alternativas de tratamiento y la aceptación del riesgo del TC por parte del paciente. (2)

La realización de TC ha ido aumentando en los últimos años conforme se mejoran las técnicas y resultados. En Europa es Francia la que tiene la mayor tasa de intervenciones con 10 trasplantes por millón de habitantes/año; le sigue España donde, desde el año 1998, el número de trasplantes está situado en 350 anuales lo que hace una tasa anual mantenida por encima de los 8 TC por millón de habitantes/año. Mientras tanto, en Estados Unidos (EE. UU) se realizan entre 6 y 7 trasplantes cardíacos por millón de habitantes/año.”(3)

En Uruguay, desde 1996 a 2014 se han realizado 126 TC.(4) La tasa anual de trasplantes se ha mantenido por debajo de 4 por millón de habitantes/año. El organismo que se encarga de brindar atención en materia de trasplante de células, tejidos, órganos y medicina regenerativa es el Instituto Nacional de donación y trasplante de células, tejidos y órganos (INDT), organismo estatal dependiente del Ministerio de Salud Pública (MSP) ubicado en Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela” Montevideo, Uruguay que funciona desde el año 1978 como banco nacional de órganos y tejidos. (5)

El Fondo Nacional de Recursos (FNR), institución creada por el decreto de Ley 14.89 es el que financia los procedimientos de trasplantes. El objetivo del FNR es brindar cobertura financiera a procedimientos de medicina altamente especializada y a medicamentos de alto costo para toda la población residente del país y usuaria del sistema nacional integrado de salud. (6)

Dado que la cobertura financiera es dada por el FNR, son los criterios de inclusión y exclusión de dicha institución para la financiación del procedimiento los que rigen, en la práctica nacional, el ingreso de pacientes a lista de trasplante (ver tabla 1)

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión para el ingreso a lista de trasplante cardíaco según el FNR.

INDICACIONES CUBIERTAS POR EL FNR PARA TRASPLANTE CARDIACO

Criterios de inclusión:

- Fallo cardíaco terminal en clase funcional III y/o IV de la NYHA*
- Edad menor de 60 años
- Ausencia de respuesta a un tratamiento médico máximo o a una opción quirúrgica estándar
- Expectativa de vida inferior al año
- Estabilidad psico-emocional y social
- Resistencia vascular pulmonar inferior a las 6 unidades Wood

Criterios de exclusión:

- Infección activa
- Enfermedad neoplásica
- Drogadicción / alcoholismo
- Isquemia de miembros inferiores
- EPOC
- Enfermedades crónicas degenerativas
- Problemas psicosociales (analfabetismo, esquizofrenias, etc)
- Obesidad superior al 125% del peso ideal

Los pacientes con insuficiencia renal y/o diabetes se analizarán caso a caso.

NYHA* New York Heart Association

El FNR, para definir sus directivas, se ha basado fundamentalmente en las guías establecidas por la Sociedad Internacional para el Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT por sus siglas en inglés) con adaptaciones a la realidad demográfica y sanitaria de nuestro país. (3)

La ISHLT es una organización multidisciplinaria sin fines de lucro, dedicada a mejorar la atención de los pacientes con falla cardíaca o enfermedad pulmonar avanzada por medio del trasplante, soporte mecánico y terapias innovadoras a través de la investigación, la educación y la promoción.

En el presente año, este organismo ha realizado una actualización en cuanto a los criterios de inclusión para el TC. (7)

El objetivo de esta monografía es revisar la actualización en cuanto a los criterios de inclusión para lista de espera de TC realizada en la última guía propuesta por la ISHLT en 2016 con respecto a la anterior.

IMPORTANCIA DEL TEMA

El gran avance de la ciencia y la tecnología, así como de las redes de comunicación con acceso a gran cantidad de información, hace que los profesionales de la salud hoy en día se encuentren constantemente desafiados a manejar adecuadamente la información médica acerca de métodos diagnósticos y tratamientos más apropiados para ciertas enfermedades.

Se hace entonces indispensable disponer de información sencilla, adecuada al problema, válida, precisa, aplicable al paciente concreto, fácil de comprender y accesible en el punto de atención al paciente.

Como una posible solución a este problema se comienzan a desarrollar, por parte de distintas sociedades científicas, guías de práctica clínica (GPC) consistentes en un conjunto de recomendaciones desarrolladas de manera sistemática, para ayudar a los clínicos y a los pacientes en el proceso de la toma de decisiones e intervenciones más adecuadas para resolver un problema clínico en unas circunstancias sanitarias específicas. (8) Probablemente el punto inicial hacia la constitución de las GPC, tal cual las conocemos hoy, haya sido la creación en 1989 por parte del Servicio de Salud y Seguridad Social Actos Públicos de los (EEUU) de la Agencia para el Cuidado de la Salud e Investigación (AHCPR por sus siglas en inglés) con responsabilidades relacionadas a la investigación, el desarrollo de datos y otras actividades vinculadas a mejorar la calidad, la idoneidad y la eficacia de los servicios de salud. Otras funciones de la agencia son nuevas, especialmente las relacionadas al desarrollo, difusión y evaluación de las GPC para la calidad y la eficacia en la atención sanitaria. Bajo este concepto define ciertos parámetros necesarios para el desarrollo y evaluación de una buena GPC: validez, reproducibilidad, aplicabilidad y flexibilidad clínica, claridad, proceso multidisciplinario, revisión programada y documentación. (8) El desarrollo de las GPC es una tarea difícil que requiere diversas habilidades.

Implica una estricta organización que involucra muchos profesionales a cargo de su elaboración, el análisis exhaustivo de la evidencia científica, de la información y su redacción. Los beneficios potenciales de cada GPC están en clara relación con la calidad de su elaboración.

Existen diferentes herramientas para evaluar las GPC respecto a su metodología y transparencia, entre ellas una de las más aceptadas internacionalmente, es conocida como AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation). (9)

Dado el objetivo de esta revisión es importante analizar los elementos que propone la ISHLT para el desarrollo de sus guías.

La estructura de esta revisión estará basada en el repaso de los antecedentes de las guías de la ISHLT, una valoración de las características generales de la redacción de la actualización 2016 y, por último, un análisis de las recomendaciones ya existentes que requirieron modificaciones evaluando el nivel de evidencia en que se sustentan. Las secciones dedicadas a consideraciones

especiales (patologías no consideradas en la guía 2006, infecciones y cardiopatías congénitas) no serán abordadas específicamente en esta revisión.

GUÍAS DE LA ISHLT

ANTECEDENTES

Los criterios para acceder a lista de TC han sufrido varias modificaciones a lo largo de los años debido, en gran parte, al avance en tratamientos farmacológicos y dispositivos terapéuticos para el tratamiento de IC que prolongan la sobrevida de los pacientes.

La ISHLT realizó el abordaje de dichos criterios creando en el año 2006 la primera guía que cita los criterios de inclusión, precedida en el tiempo por dos consensos realizados antes de la aparición de los betabloqueantes y dispositivos terapéuticos para el tratamiento de la IC. (10)

Desde el año 2006 varias sociedades científicas han ido publicando GPC en el manejo de la IC, pero no se acompañaron de actualizaciones en los criterios para acceder a lista de trasplante. (11,12)

En el 2016 la ISHLT, luego de 10 años ha realizado una actualización de los criterios de inclusión que se creen más adecuados para lograr una correcta asignación de este escaso recurso.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS GUÍAS DE LA ISHLT

En los documentos publicados en su página web la ISHLT define las guías como aquellos documentos que incluyen estrategias, información y recomendaciones específicas que ayudan a los médicos y otros profesionales de la salud en la toma de decisiones en circunstancias clínicas específicas. Estas deben incluir:

- un desarrollo multidisciplinario
- una búsqueda bibliográfica completa y opinión de expertos
- recomendaciones específicas que deben incluirse en una clasificación formal basada la calidad de la evidencia disponible
- en cada recomendación debe ser evaluado el beneficio, daños y costos.

En estos documentos se especifican los pasos que se deben cumplir detallando claramente los procedimientos para su ejecución tanto en la organización logística, los criterios en la revisión de la evidencia y todo lo referido al formato de su redacción. (13)

Si bien la ISHLT se respalda en estos documentos para un correcto desarrollo de sus guías creemos conveniente destacar la ausencia, en la redacción de la actualización 2016, de una introducción que refleje el alcance y el propósito de la misma.

Esta guía cuenta con una breve introducción al tema que no logra dar una idea general de su contenido, de la relevancia social que persigue ni de la magnitud del problema.

Sería deseable que el objetivo general estuviera más claramente especificado, así como los correspondientes beneficios, tanto en lo social como en lo sanitario, que los nuevos criterios conlleven.

Se describe claramente la distribución de los temas en la redacción con un acierto organizacional al adjudicarles la misma categorización numérica de las guías 2006 lo que permite reconocer rápidamente las recomendaciones modificadas. Por otra parte, se cumple con lo preestablecido en los documentos de la ISHLT presentando un cuadro que muestra las diferencias con la guía anterior facilitando una rápida visión de las mismas.

No aparece en la redacción la descripción de la estrategia utilizada para la búsqueda bibliográfica incluyendo los términos de búsqueda y las fuentes consultadas. Esta información sería conveniente que se incluyera en diferentes partes del documento, ya sea desarrollada a nivel de cada punto a tratar o en una sección aparte de metodología, estrategia de búsqueda bibliográfica o anexos; sin embargo, este aspecto está ausente en el documento.

Si bien se describen los integrantes de los grupos de trabajo y se expresa que fueron realizadas las declaraciones de conflicto de interés, sería esperable que las mismas hubieran sido anexadas a esta publicación, máxime si en la página web de la ISHLT la conformación del comité de conflicto de interés figura como pendiente.

En lo referente a los criterios utilizados para el tipo de recomendación y el nivel de evidencia, dado que no se describen en la publicación se debe asumir que son lo que se explicitan en los documentos de la ISHLT (ver tabla 2).

Tabla 2. Clases de recomendación y niveles de evidencia.

Clase I	Evidencia y/o acuerdo general de que un determinado procedimiento diagnóstico/ tratamiento es beneficioso, útil y efectivo
Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/ eficacia del tratamiento
Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia
Clase IIb	La utilidad/ eficacia está menos establecida por la evidencia/ opinión
Clase III	Evidencia o acuerdo general de que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial
Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o meta análisis
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros

Es de destacar que la inmensa mayoría de las recomendaciones modificadas en esta actualización se respaldan en un nivel de evidencia C expresando la ausencia de evidencia fuerte en cada uno de estos ítems.

En esta actualización hay múltiples recomendaciones claramente estipuladas y redactadas de manera que no dan lugar a ambigüedades; se identifica la población para las cuales estas recomendaciones están dirigidas, así como también en qué circunstancias estas no se aplican o no se deberían aplicar.

Las recomendaciones son claramente identificables, ya que difieren del resto del texto por presentar un formato en negrita. Son concisas según el tema a tratar.

La guía no cuenta con una sección de difusión e implementación y no hace referencia sobre cómo los usuarios pueden acceder a las herramientas y recursos (guía de referencia rápida, herramientas, etc.).

Tampoco se hace referencia sobre el impacto potencial de las recomendaciones sobre los recursos, costos de servicios públicos, la rentabilidad, los costos de adquisición, y las implicaciones para los presupuestos de cada institución.

MODIFICACIONES ACTUALES A RECOMENDACIONES EXISTENTES

Como ya fuera explicitado esta revisión se limitará exclusivamente a las modificaciones de recomendaciones previas y el análisis de la argumentación para dichas modificaciones (sección I) dejando de lado el resto de las secciones (II, III y IV) sobre el análisis de la incorporación de nuevas patologías no consideradas previamente: las infecciones y las patologías cardíacas congénitas por creer que excedería el volumen y objetivo de esta monografía.

TEST DE ESTRÉS CARDIOPULMONAR (epígrafe 1.1)

En cuanto a este punto, las recomendaciones permanecen sin cambios, la estratificación de riesgo según valores del consumo de oxígeno (VO₂) pico se mantienen. Esta prueba utilizada para la evaluación pre-trasplante viene siendo aplicada desde la era previa a los dispositivos implantables y al uso de betabloqueantes. Dado que los pacientes en terapia con dispositivos de resincronización cardíaca, si bien muestran un aumento de la sobrevida, no mejoran la VO₂ no es necesario cambiar los puntos de corte para la indicación de TC en esta población, por otra parte, las consideraciones para los pacientes con betabloqueantes ya habían sido realizadas en la versión del 2006. (14)

SCORES DE FALLA CARDIACA (epígrafe 1.2)

Evaluar el pronóstico vital de un paciente con IC es fundamental para su asignación a una lista de espera de TC, pero el mismo suele ser muy difícil de estimar. Elementos clásicos como la clase funcional tienen un carácter subjetivo muy importante mientras que parámetros más objetivos como el VO₂ puede variar según distintos factores. (15) Desde hace tiempo vienen siendo desarrolladas herramientas para evaluar dicho pronóstico y ayudar en las decisiones terapéuticas de estos pacientes.

En la guía de criterios de inclusión para trasplante cardíaco publicada en el año 2006 se recomendaba tomar en cuenta el score de supervivencia de falla cardíaca (HFSS por sus siglas en inglés) en casos de ambigüedad, vale decir en aquellos pacientes en que no se pueda definir claramente el pronóstico vital y el VO₂ pico se encontraba entre 12 y 14 ml/kg/min rango en el cual podrían tener una probable indicación de TC. Realizar la evaluación en conjunto con el HFSS podría ayudar a determinar el ingreso del paciente en la lista de TC brindando seguridad al médico tratante en diferir o no la realización del mismo, sin afectar la sobrevida del paciente, teniendo en cuenta el deterioro del mismo por la evolución de la enfermedad. Se debe considerar que el HFSS toma en cuenta la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la conducción intraventricular entre otros, hechos todos ellos que pueden verse modificados hoy en día por la terapia habitual con betabloqueantes y marcapasos resincronizadores

En la actualización de la guía del ISHLT publicada se realiza la inclusión de un nuevo score para la estratificación de riesgo; el “Seattle Heart Failure Model” (SHFM). Se recomiendan

puntos de cortes para la lista de espera con un SHFM de 80% o un HFSS de moderado o alto riesgo. Para el ingreso en lista los scores no deben ser considerados como único criterio para el pronóstico de sobrevida, sino que ambos scores en adición del VO2 pico pueden mejorar la estratificación de riesgo y ayudar en decisiones de lista.

El SHFM deriva de la base de datos del ensayo clínico PRAISE I (Prospective randomized amlodipine survival evaluation) en donde se utilizó una cohorte de 1125 pacientes para realizar el modelo y luego se utilizaron otras 5 cohortes para validarlo, incluyendo 9.942 pacientes, de 46 países, de edades entre 14 y 100 años con una clase funcional de NYHA I-IV. (16) En comparación al HFSS que cuenta con 7 parámetros el SHFM incluye 20.(ver tablas 3 y 4)

Por otra parte, el SHFM presenta la modificación del pronóstico luego de la intervención terapéutica. Cabe destacar, además, que no utiliza el VO2 pico como parámetro lo cual lo haría más accesible, ya que este estudio se realiza en centros especializados y además podría ser utilizado en pacientes que no pueden realizar la prueba de stress cardiopulmonar por inhabilidad para realizar la prueba. (17).

Diversos estudios han buscado validar ambos scores y definir la utilidad de los mismos, ya sea comparándolos con el valor de VO2 pico (el cual es un predictor de riesgo por sí solo), comparando a ambos scores entre sí e incluso combinándolos. Varios de estos estudios muestran que ambos scores se complementan mejorando la predicción de riesgo si se comparan con cada uno de ellos por separado lo cual proporciona garantías adicionales en diferir el trasplante con seguridad, por ejemplo: pacientes catalogados como bajo-bajo riesgo (HFSS+SHFM) tendrían una sobrevida a 1 año del 96% en comparación al HFSS que mostraba un 93% y el SHFM que mostró un 89%.(17)

Tomando como ejemplo al HFSS, los pacientes que se encuentran en bajo riesgo tienen una sobrevida del 80-90%, lo cual es comparable a la sobrevida de pacientes luego del trasplante que es de 85-90%, por lo cual se plantea que solamente los pacientes que presenten un alto y moderado riesgo deberían ser incorporados a lista de trasplante. (14)

Los scores y el uso del VO2 pico fueron validados en pleno desarrollo del uso de dispositivos implantables y del uso de beta-bloqueantes, tratamientos estándar que han tomado fuerza en los últimos años y que mejoran el pronóstico de los pacientes y en el caso de algunos dispositivos mejoran además la VO2 pico. (18) Es decir, que estos tratamientos dificultan la estratificación de riesgo, sin embargo, se cuenta con estudios que muestran que estos scores discriminan bien el riesgo incluso en terapia con dispositivos en comparación al valor de VO2 pico por sí solo, el cual no distingue bien el riesgo de pacientes con dispositivos que se encuentran entre un bajo y moderado riesgo. (14). Se debe considerar, además, el hecho de que el paciente esté en terapia con dispositivos se incluye como intervención en el SHFM. (19)

Siempre los resultados de estos scores deben ser tomados con cautela, debido a que estos modelos son útiles en el pronóstico en poblaciones y podrían cambiar cuando se extrapolan a individuos, además de que varios estudios muestran que el nuevo score SHFM subestima el riesgo, sobreestimando la sobrevida. (19,20)

Tabla 3. Cálculo de sobrevida en insuficiencia cardíaca, Score HFSS

Cardiopatía Isquémica (si=1, no =0)	(...x0,6931) = +
Trastornos de la conducción I-V (si= 1, no=0)	(...x0,6083) = +
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (%)	(...x0,0464) = +
Frecuencia cardíaca	(...x0,0216) = +
Concentración de Na⁺ (mmol/L)	(...x-0,0470) = +
Presión arterial media (mmHg)	(...x-0,0255) = +
VO2 (mL/min/kg)	(...x-0,0546) =
	HFSS=
Alto riesgo: menor 7,19 = 35% sobrevida/año, riesgo medio: 7,20-8,09 = 60% sobrevida/año, Bajo riesgo: mayor a 8,10 = 88% sobrevida/año.	

Tabla 4. Score SHFM, versión Windows



ROL DIAGNÓSTICO DEL CATETERISMO DERECHO (epígrafe 1.3)

En lo referente a la utilización del cateterismo derecho la nueva guía agrega dos variantes. Una de ellas en el control de los pacientes que aspiran a ingresar a lista de TC y otra en aquellos ya en lista que requirieron la colocación de dispositivos de asistencia ventricular izquierdo (DAVI). En cuanto a la primera es simplemente la modificación de un vocablo, pero con verdadera significancia ya que en vez de establecer un plazo arbitrario de un año (anualmente) para el cateterismo de control, abre la posibilidad de que el mismo sea realizado según el criterio de los centros (periódicamente) de acuerdo a la realidad evolutiva de cada paciente.

En cuanto a los pacientes que requirieron y les fue colocado un DAVI se establece una evaluación periódica cada 3 a 6 meses con cateterismo cardiaco derecho, para evaluar una posible reversión de su hipertensión pulmonar. Esto tiene trascendencia, dado el papel que juega la hipertensión pulmonar (HTP) en los pacientes para ser considerados candidatos a trasplante.

Dicho cambio se basa principalmente en 2 estudios retrospectivos que se centran en verificar reducción de valores de resistencia vascular pulmonar (RVP) a posteriori de la colocación de los DAVI en pacientes con supuesta HTP fija candidatos a TC. (21,22) Ambos estudios muestran un claro descenso de los valores hemodinámicos de RVP que permiten obtener parámetros

compatibles con la indicación de TC e incluso uno de ellos mostró que dicha variación puede darse en distintos plazos si bien la mayor incidencia de reducción se daba en los primeros tres meses.

Esto ya se había observado en otros estudios anteriores que evaluaron el efecto del DAVI mostrando que el uso de DAVI en pacientes con HTP reduce parámetros hemodinámicos pulmonares. (23,24) De allí que los autores optaron por agregar la especificación del monitoreo hemodinámico en esta población en forma regular si bien, una vez más, las evidencias no alcanzan un poder mayor que el nivel C.

COMORBILIDADES Y SUS IMPLICANCIAS EN EL LISTADO PARA TRASPLANTE (epígrafe 1.4)

EDAD (epígrafe 1.4.1 a)

La edad para poder ser candidato a TC e ingresar en lista de espera continúa sin cambio con respecto a la guía anterior. Los candidatos deben ser menores de 70 años. Aquellos candidatos que sean mayores a 70 años y cuidadosamente seleccionados pueden igualmente ingresar a lista de espera. (25) Previo a la actualización 2016 se creía necesario contar con dos listas diferentes según la edad de los pacientes, por lo que se contaba con una lista “B”, donde los candidatos pasibles de TC mayores de 70 recibían aloinjertos de personas con similares características que de otra manera hubieran sido descartados con el fin de racionalizar los recursos, garantizando así una asignación adecuada. Hoy en día, en la actualización 2016 respecto a aquellos pacientes seleccionados que sean mayores de 70 años se incorpora el concepto de una única lista que incluye tanto a los candidatos menores y mayores de 70, quedando a criterio de cada centro según su realidad.

Varios estudios comparan cohortes de candidatos de diferentes edades donde se incluyen los mayores de 70. No hay consenso de si la edad avanzada influye o no en término de sobrevida a corto y largo plazo, pero coinciden en que la restricción de TC no debería estar solamente basada en edad aceptando la posibilidad de TC en la población mencionada. Se plantea como argumento, a favor del trasplante en esta población etaria, una menor tasa de incidencia de rechazo gracias a la inmunotolerancia dada por el envejecimiento que permite disminuir el tratamiento inmunosupresor y sus complicaciones post operatorias, como son las infecciones. (25–27)

Las limitaciones de estos estudios están dadas por su carácter retrospectivo determinando un nivel de evidencia débil; las cohortes que incluyen candidatos mayores de 70 tienen un número mucho menor y muchos de ellos incluyen candidatos mayores de 60 siendo entonces muy pocos

los que realmente son mayores de 70; por otra parte, son poblaciones cuidadosamente seleccionadas por lo que no es fácil extrapolar los resultados a la población general. (28)

Si bien la incorporación de una lista alternativa tiene peores resultados, la misma tiene beneficios considerables frente a pacientes que de otra forma no se trasplantaron con una sobrevida media de 68% a los 5 años (26). Sin embargo, esta nueva estrategia no aumenta la disponibilidad de órganos en pacientes jóvenes lo cual sigue siendo una carencia.

Las conclusiones que se obtienen son convincentes a la hora de decidir si trasplantar a un candidato mayor de 70 años cuidadosamente seleccionado, pero no hay datos suficientes para establecer el cambio en el criterio de unificar las dos listas. El concepto de una lista alternativa genera peores resultados en los pacientes mayores de 70 y no está claramente justificada su utilización, por lo que se requerirán estudios prospectivos posteriores para conclusiones válidas en dicha población.

A pesar del cambio propuesto en la nueva actualización, las políticas locales de cada centro son las que finalmente deben definir el límite de edad para la elección de candidatos según la realidad de los mismos, con el fin de mantener resultados aceptables. Por lo que no es necesario especificarlo en una guía general.

OBESIDAD (epígrafe 1.4.1 b)

La obesidad es definida por el comité de expertos de la organización mundial de la salud como el índice de masa corporal (IMC) mayor a 30. El mismo es definido como la relación del peso en kilogramos con la talla en metros elevada cuadrado [peso (Kg)/talla (m²)]. Dicho parámetro es aceptado y reconocido mundialmente para calificar el estado ponderal de las personas.

En la guía ISHLT 2006 se recomendaba considerar el ingreso de pacientes a la lista de TC sólo si tenían un IMC < 30 Kg/m² o un porcentaje de peso corporal ideal (PPI) menor a 140% quedando los pacientes obesos excluidos de la lista de espera planteando que los mismos disminuyan su IMC hasta lograr el objetivo y poder así ser incluidos en la lista.

Dichas recomendaciones se basaban en evidencias de que pacientes obesos tenían un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad después de la cirugía a corazón abierto asociado a una mala cicatrización de heridas, aumento del riesgo de infección, trombosis de las extremidades inferiores y complicaciones pulmonares. Este hecho se veía ratificado por un estudio retrospectivo que valoró la asociación de las alteraciones nutricionales preoperatorias a mayor morbilidad y mortalidad el TC. Dicho estudio mostraba que a medida que aumentaba el IMC o el porcentaje de PPI la sobrevida de los pacientes post- trasplante disminuía y también se verificaba que a mayor IMC y PPI había un aumento en la incidencia de infecciones que no dependían únicamente del peso sino también de la edad, del sexo y cardiopatía previa (29).

La guía ISHLT del año 2016 plantea un cambio con respecto a estas consideraciones tomando como criterio de inclusión a lista aquellos pacientes con un IMC < 35 lo cual corresponde al grado I de obesidad y dejando de lado el PPI que ya no es tomado en cuenta por tratarse de un parámetro no tan reconocido y utilizado como lo es el IMC.

Los argumentos para modificar el punto de corte respecto al IMC en 35 kg/m² surgen fundamentalmente de estudios que mostraron que la mortalidad en lista de espera fue menor para los obesos (6% vs 11%), o que los obesos en lista de espera presentaron un mejor estado funcional, observándose en el seguimiento de los pacientes trasplantados que no hubo diferencias significativa en cuanto a la mortalidad a corto plazo a 1,3 y 5 años en el grupo de pacientes obesos con respecto al grupo de pacientes no obesos pero con una tendencia al aumento de la mortalidad luego de los 5 años en el grupo de pacientes obesos

Mientras tanto otros estudios mostraron que si se considera como punto de corte el IMC > 35 kg/m² los pacientes presentan mayor tiempo de espera probablemente por un sesgo en la decisión clínica a la espera del descenso de peso, por lo tanto, mayor dificultad en obtener donantes adecuados y, por otra parte, tendrían mayor mortalidad post TC. (30,31)

Una vez más debe ser dicho que estos son estudios retrospectivos que permiten asumir un nivel de evidencia C.

CANCER (epígrafe 1.4.1 c)

Este criterio permanece incambiado en cuanto a las recomendaciones 2006. El cáncer activo distinto al cáncer de piel, sigue siendo una contraindicación para la realización de trasplante cardiaco. Se puede considerar el trasplante en aquellas neoplasias con baja tasa de recidiva, que estén en remisión por más de 5 años, que sean de bajo grado (ej.: próstata), ausencia de metástasis y respondedores a la terapia.

DIABETES (epígrafe 1.4.2 a)

En el capítulo de la diabetes se mantienen los mismos conceptos con mínimas variaciones en la redacción agregando el concepto de “persistente” al mal control metabólico, lo cual, si bien no está argumentado por los autores, parecería querer aportar la noción de requerimiento de mantención temporal de la situación, aunque la propia hemoglobina glicosilada (HbA1C) en su esencia contiene dicha noción temporal. Al punto de corte de HbA1C, que es de 4.7%, se agrega el equivalente de 58 mmol/mol, siendo esta una unidad que los autores consideran de mayor relevancia internacional.

FUNCION RENAL (epígrafe 1.4.2 b)

La insuficiencia renal (IR) se encuentra estrechamente relacionada con la IC en fase terminal. Un alto porcentaje de los pacientes que se encuentran en lista de espera para TC

presentan cierto grado de IR. Esto se debe a que ambas condiciones comparten un gran número de factores etiológicos y a la existencia de una interacción de corazón y riñones de manera tal que cualquier disfunción aguda o crónica de uno puede afectar al otro conformando el denominado síndrome cardio-renal. Es necesario hacer una correcta valoración en cuanto a la función renal de los pacientes para realizar una buena selección de aquellos pacientes pasibles de recibir TC o, eventualmente considerar trasplante de corazón y riñón combinados. (32)

En cuanto a las recomendaciones establecidas en la guía 2006 con respecto a la función renal las mismas se habían establecido a partir de 3 conferencias anteriores incluyendo la de Bethesda, la conferencia del consenso ISHLT en la selección de candidatos para TC y el consenso sobre trasplante de órganos torácicos de la sociedad de cardiología de Alemania. Se consideraba a la enfermedad renal crónica (ERC) con una tasa de filtrado glomerular (TFG) menor a 40 ml/min/1.73m² como un criterio relativo que contraindicaría el ingreso a la lista de espera para TC. En la Conferencia de Bethesda también se recomienda como criterio de exclusión secundario para el TC la evaluación de la creatinina sérica o el aclaramiento de creatinina. Sin embargo, cuando la creatinina sérica se evaluó no se identificó ningún nivel de riesgo para el trasplante. Distintos centros utilizan diferentes niveles de creatinina sérica como criterio de exclusión para el TC que va desde niveles de crea de 2 mg / dl hasta niveles de 5 mg/dl. La guía ISHLT se limita únicamente a las recomendaciones para valores de TFG. Se reconocen varias fórmulas para el cálculo de la TFG, pero los autores no definen su preferencia por ninguna de ellas. Por otro lado, la guía recomienda a aquellos pacientes en los cuales se identifica una TFG descendida realizar una adecuada valoración que incluya un ultrasonido renal (para evaluar el tamaño renal y la cronicidad), ultrasonido de la arteria renal (para evaluar la enfermedad vascular renal intrínseca) y un examen de orina con proteinuria (para valorar la presencia de síndrome nefrótico).

En la guía 2016 surge un cambio con respecto al criterio de exclusión para la lista de espera de TC tomando valores de TFG < 30 ml/min/1.73m² como criterio de exclusión para poder ingresar a la misma. Con respecto a la valoración exhaustiva de los pacientes en los cuales se detecta una TFG descendida se mantiene sin cambios. No surge de la lectura del documento cuál es la evidencia en que se sustenta tal modificación.

Posterior a la publicación de la guía 2016 se publicó un artículo científico argumentando en base a una visión crítica sobre el cambio realizado por la guía con respecto a la TFG, en tanto el mismo se realiza a partir tan sólo de la experiencia clínica de expertos, la realización del estudio con los siguientes objetivos 1) determinar los rangos de TFG que se asocian con diferencias en la sobrevida post- trasplante y 2) describir los resultados post- trasplante en los diferentes estratos de TFG. Para la realización del mismo se tomaron 17.459 pacientes los cuales fueron subdivididos en 3 grupos con TFG < 34(1.323 [7,6%]), TFG 35 y 49 (2.791 [16,0%]), y TFG > 49 (13,345 [76,4%]). (33)

Los resultados que se obtuvieron muestran que la supervivencia del grupo con un TFG < 34 fue significativamente peor que los grupos con TFG entre 34-49 y TFG >49. Está reducida supervivencia persiste en todos los tiempos post- trasplante. Los resultados secundarios mostraron mayor ocurrencia de morbilidades: stroke, infecciones y necesidad de hemodiálisis o trasplante de riñón en pacientes con TFG < 34 por lo que requirieron mayores estancias hospitalarias. Los autores concluyen que la TFG <34 ml / min es un fuerte predictor negativo de supervivencia después del TC por lo tanto proporciona evidencia que apoyan a las guías ISHLT. Sin embargo, hay que recalcar que se requieren mayores estudios para proporcionar mayor evidencia. (33)

ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA (epígrafe 1.4.2 c)

La enfermedad vascular periférica y la enfermedad cerebrovascular significativa siguen siendo contraindicaciones relativas para la realización de TC pero en la nueva actualización no se hace distinción con aquellos pasibles de revascularización como factor determinante en la inclusión a lista. Varios estudios mostraron que las complicaciones de la enfermedad vascular periférica alteran la sobrevida y supervivencia de pacientes trasplantados, sin embargo, no hay seguridad de que esta probabilidad está aumentada por la realización del trasplante en sí, o de antecedentes previos de eventos cerebrovasculares previos, los cuales deberían ser considerados en la evaluación pre-trasplante. (34)

EVALUACIÓN DE FRAGILIDAD (epígrafe 1.4.3)

La fragilidad en la falla cardíaca es un concepto que se ha comenzado a abordar recientemente probablemente vinculado al hecho de que esta población de pacientes, hoy en día, tiene una esperanza de vida mayor que trae aparejado el aumento de comorbilidades y de alteraciones fisiológicas normales esperadas para la edad. Esto abre las puertas a una nueva área de investigación de la cual hasta la fecha no se tienen muchos datos, es por esto que la ISHLT en la actualización 2016 plantea la posibilidad de agregar un criterio más para el ingreso a lista de trasplante. El mayor problema radica en que al ser un concepto de enfermedad bastante reciente no hay acuerdos suficientes ni criterios internacionalmente aceptados de cómo evaluar la fragilidad en un candidato a TC y de qué forma la misma influye en la sobrevida como criterio que contraindique o avale el procedimiento.

En un artículo referenciado por los autores se define a la fragilidad como un estado de vulnerabilidad que lleva a quien la padece a una peor resolución de sus enfermedades. Es un desorden de múltiples sistemas fisiológicos interrelacionados y de mayor importancia conforme aumenta la edad.(35)

El modelo que plantea hasta el momento la ISHLT para evaluación de la fragilidad es el modelo de los fenotipos de Fried, que consiste en presentar 3 o más de los siguientes ítems: pérdida de peso involuntaria (menor 10 kg en el último año), pérdida de masa muscular, fatigabilidad, velocidad de marcha lenta, bajos niveles de actividad física.

La prevalencia varía desde un 7% (con un 43 % de mortalidad a 7 años), a un 18% según diferentes estudios. (36,37) En cuanto a las pruebas de evaluación, la velocidad de marcha es uno de los factores predictores de morbilidad de mayor peso que utilizado en conjunto con otras herramientas, aumenta 2-3 veces más el riesgo de morbilidad. Es un test simple, rápido y barato que estratifica a los pacientes de forma adecuada, y no debería faltar durante la evaluación clínica de un paciente con IC. (38)

Hasta ahora se han revisado estudios solamente sobre prevalencia y mortalidad, pero no se ha relacionado el mismo a TC. Estudios posteriores a la actualización por parte de la ISHLT evalúan la fragilidad como predictor de mortalidad directamente en pacientes sometidos a TC.

Mac Donald y colegas, evaluaron la fragilidad con una versión modificada del fenotipo de Fried, sumado a depresión y deterioro cognitivo, observando una prevalencia de fragilidad del 9% y 47% según la clasificación de NYHA III y IV respectivamente. De los pacientes que se sometieron finalmente a TC, tuvieron una sobrevida a 12 meses de $52 \pm 23\%$ contra 100% de sobrevida en aquellos que no fueron considerados frágiles y se vio una asociación más fuerte a la clase IV. (39,40)

La depresión y alteración cognitiva son dominios que se presentan con frecuencia en la falla cardiaca, asociar estas dos variables al protocolo de evaluación de fragilidad física aumentó la prevalencia de 33% a 42% y la alteración cognitiva disminuye la sobrevida a 12 meses notoriamente. Por lo tanto, la asociación aumenta la fortaleza de la fragilidad en determinar los candidatos con riesgo de muerte temprana post trasplante. (41) A pesar de la falta de estudios e interrogantes, se puede afirmar que la fragilidad es un “síndrome” prevalente que muestra resultados adversos en el cuidado de la salud, y posteriores complicaciones luego de procedimientos invasivos. Tiene una mortalidad aumentada en comparación con los no frágiles, esto podría significar que enlistar a un paciente con IC avanzada que asocie fragilidad podría ser una contraindicación y “mal utilizar” un recurso escaso. (41)

La utilización de diferentes herramientas y/o un fenotipo modificado explican la falta de consenso y la diferencia observada en los resultados de los diferentes estudios, por lo que estudios posteriores multicéntricos serán necesarios para unificar y lograr una herramienta con acreditación y aceptación internacional única, que resulte más fácil su aplicación clínica. La fragilidad podría convertirse en parte obligatoria en la evaluación de pacientes para TC en la población de edad avanzada. (38)

SOPORTE CIRCULATORIO MECÁNICO PARA EL PUENTE AL INGRESO DE LISTA (epígrafe 1.4.4)

La enorme discordancia entre número de candidatos a TC y disponibilidad de órganos, aumentando el tiempo en lista de espera, llevó a que los diferentes sistemas de soporte circulatorio mecánico (SCM) hayan ganado terreno en los últimos tiempos. Con estos dispositivos se pretende ofrecer apoyo circulatorio a aquellas personas que cumplen con los criterios y se encuentran en lista de espera y presentan un patrón hemodinámico muy inestable con bajo gasto. Otra opción es el uso de SCM como puente a cumplir con los criterios para ingresar a lista.”

La nueva actualización recomienda el SCM como puente al trasplante en aquellos candidatos con comorbilidades prevenibles o potencialmente tratables como, cáncer, obesidad, falla renal, uso de tabaco e HTP con reevaluaciones periódicas para establecer el momento oportuno al TC. En el caso de la HTP se puede asociar tratamiento farmacológico con Sildenafil, pero la evidencia es muy pobre por lo que no se recomienda.

Aquellos pacientes con neoplasia en remisión, seguimiento adecuado y estabilidad de su falla cardiaca, que necesitan aún más tiempo para cumplir con el criterio (mínimo 5 años) para poder ingresar a lista, se podrían beneficiar de esta opción.

Aproximadamente el 80-90% de los pacientes experimenta algún efecto adverso posterior a la implantación del dispositivo y ocurren principalmente en los primeros 2 meses, y la única que mostró ser un factor pronóstico estadísticamente significativo fue la falla renal aguda con un riesgo 3 veces mayor de mortalidad. (42)

A pesar de esto se evidenció que la función renal tiende a normalizarse en los dos primeros meses de la implantación del dispositivo (ClCr 64 +/- 39 ml/min, TFG 46.9 +/- 20.7 ml/min/1.73 m². – ClCr 96 +/- 57 ml/min, TFG 78.4 +/- 47.6 ml/min/1.73 m) con rangos aceptables durante el seguimiento, incluso en los pacientes que requirieron sustitución de su función renal. (43)

El uso de SCM mejora la falla renal en pacientes con falla cardiaca terminal, pero lo hace de forma más marcada en pacientes con peores niveles previo al implante. El mayor ascenso se produce en el primer mes, con poco cambio luego del mismo. (44)

En cuanto a los resultados postrasplante de la función renal parecen tener más relación con el valor alcanzado durante la terapia con SCM, que con el valor previo al implante. Luego del TC se vio un decremento de Cl Cr durante las primeras dos semanas manteniéndose estable hasta la finalización del estudio. Los pacientes que durante el SCM alcanzaron un Cl Cr de al menos 60ml/min/1.73m² lograron una función renal estable y adecuada durante el seguimiento. (44)

A pesar de la discordancia de las diferentes referencias, como conclusiones generales, más allá de algunas limitaciones en los estudios, se reconoce a la disfunción renal como un predictor de mortalidad tanto para SCM como para TC, pero incluso una insuficiencia renal aguda que

requiere sustitución renal puede ser mejorada por medio del DAVI, y podría facilitar el ingreso a lista.

La obesidad mórbida sigue siendo una contraindicación relativa para la inclusión a lista de espera. El problema principal de estos pacientes es que difícilmente puedan reducir su peso únicamente con un tratamiento en base a dieta y ejercicio, además que este último se ve influenciado por la declinación funcional que presentan por la IC.

Aún no hay un consenso general para el límite de IMC que recomiende la utilización de un SMC y la efectividad de que este tratamiento beneficie al paciente a perder peso no está del todo demostrada. (45–47)

Nuevos tratamientos de la obesidad como la colocación de una banda gástrica se han podido realizar con seguridad en pacientes que se presentan en clase funcional III-IV de NYHA, lo que llevó al interés de combinar esta cirugía con la implantación de SCM (45). Estudios posteriores serán necesarios para profundizar en esta terapéutica.

Las experiencias con SMC han ido progresando desde el año 2006 con el impulso, entre otros, del *Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support* (INTERMACS), un registro que recoge de manera periódica los datos de los pacientes que reciben un DAVI en EEUU, para elaborar perfiles que permitan una caracterización clínica más precisa de los candidatos a recibir una asistencia.” (48) En el caso de la actualización 2016 que revisamos, sería de gran utilidad que los autores referencian más información sobre el INTERMACS, ya que los otros estudios con que se cuenta son retrospectivos y realizados en un único centro, por lo que el tamaño de muestra es pequeño y aún no se han podido precisar criterios definitivos, estableciendo recomendaciones que cada centro adecuara según sus necesidades.

TABAQUISMO, ABUSO DE SUSTANCIAS Y EVALUACIÓN PSICOSOCIAL DE CANDIDATOS (epígrafe 1.5)

TABACO (epígrafe 1.5.1)

En esta nueva edición se mantienen los criterios respecto al tabaquismo planteados en la versión 2006 donde el ser fumador activo se considera una contraindicación relativa para ingreso a lista de trasplante dado que fumar en los 6 meses previos a la realización del TC es un factor de riesgo a resultados adversos post trasplante, con aumento de la incidencia de enfermedad vascular del injerto y una disminución de la sobrevida en aquellos que retoman el hábito después del procedimiento. (49)

ABUSO DE SUSTANCIAS (epígrafe 1.5.2)

Este criterio también permanece sin cambio, y establece que, en aquellos candidatos con consumo problemático de alcohol en los últimos 24 meses, debe ser tenido en cuenta un

programa de rehabilitación si el TC es considerado. Se mantiene la recomendación de que aquellos pacientes con abuso de sustancias (incluido también el alcohol) mantenidos al momento del TC, no deben ser considerados para inclusión en lista.

EVALUACIÓN PSICOSOCIAL (epígrafe 1.5.3)

La evaluación psicosocial incluye la valoración social del paciente y la valoración neurocognitiva incluyendo la presencia de retardo mental y/o la presencia de demencia.

La guía 2006 plantea con respecto a la evaluación psicosocial que la misma debe ser realizada previo al ingreso del paciente a la lista del trasplante. Desde el punto de vista social debe incluir una evaluación de la capacidad del paciente para dar su consentimiento informado y cumplir con las indicaciones incluyendo la terapia de drogas. Por otra parte, se realiza una valoración del soporte social con el que cuenta el paciente a nivel de la comunidad y del hogar. El cumplimiento de la capacidad del paciente de adherirse a la terapéutica es un elemento fundamental para lograr el éxito del TC. Se debe realizar una valoración rigurosa acerca de la capacidad del paciente para cumplir con las indicaciones, regímenes terapéuticos complejos y regulares y cambios en el estilo de vida. El mismo es importante ya que el escaso cumplimiento de los regímenes de medicamentos es un factor de riesgo para el rechazo del injerto y la mortalidad. Los pacientes que han demostrado una incapacidad para cumplir con la terapia con medicamentos en múltiples ocasiones se recomienda que no sean incluidos en la lista de espera para TC. Con respecto a la valoración neurocognitiva la guía no obliga a que los pacientes sean valorados por psiquiatra, psicólogos u otro personal de salud especializado en salud mental. Dichas recomendaciones la guía se basa en 5 artículos. El más recientemente publicado es un estudio retrospectivo el cual incluyó 90 pacientes con trasplante de corazón el cual tiene como objetivo investigar la relación entre la escala Millon Behavioral Health Inventory (MBHI) con las variables médicas de importancia pre- trasplante. Dicha escala fue diseñada para evaluar el estilo de afrontamiento, la vulnerabilidad frente al estrés, la valoración psicogenética y el pronóstico potencial de los pacientes. (50) Los resultados obtenidos en dicho estudio demostraron que la mayoría de los pacientes presentaban un buen apoyo psicosocial. El cumplimiento previo al trasplante fue calificado como pobre en 35,1% de los casos siendo los mismos los que presentaban peor escala MBHI, los cuales mostraron una peor supervivencia post- trasplante. El resto de los estudios en el cual la guía se basa para dichas recomendaciones fueron publicados hace más de 20 años por lo que se deberían realizar nuevas investigaciones para que dicha recomendación tenga mayor validez.

En la presente actualización (guía 2016) se innova en el aspecto referido a la evaluación de pacientes con deterioro psicointelectual considerando la valoración del soporte social, en algunos casos, por sobre la valoración neurocognitiva. Anteriormente la presencia de un deterioro cognitivo-conductual no severo o demencia, era una contraindicación para el TC;

actualmente en este tipo de pacientes se considera que con un adecuado soporte social pueden ser considerados candidatos cuando no presenten otro tipo de contraindicaciones; sin embargo, existe contraindicación relativa para quienes carecen de apoyo psicosocial. Para los pacientes con un severo deterioro cognitivo conductual, tales como conductas autolesivas, incapacidad de entender y cooperar con la atención médica, no se ha establecido un verdadero beneficio del TC, por lo cual exponen que no deben ser candidatos. Los cambios mencionados se apoyan en un análisis de casos con retardo mental, donde se obtuvo buenos resultados en cuanto a la sobrevida de dichos pacientes, excepto en uno de los casos donde no hubo un soporte psicosocial adecuado.(51) Se considera que el retardo mental o deterioros de la misma magnitud no son contraindicaciones por sí mismos para el TC, sino que es necesaria una valoración exhaustiva del eje psicosocial para lograr un adecuado cumplimiento del régimen post trasplante.

Los argumentos mencionados en el presente punto se basan en cuestiones éticas, en busca del mayor beneficio social, reservando el TC para aquellos pacientes que realmente se vean beneficiados.

Es de destacar la inclusión del tema para que se pueda seguir investigando, y así obtener indicaciones más precisas para dichos casos, dado que al día de hoy se cuenta con muy poca información.

EVALUACIÓN PRE TRASPLANTE (epígrafe 1.6)

La evaluación de los pacientes candidatos a TC requiere un mínimo de estudios de screening útiles para detectar comorbilidades tratables en la etapa anterior a la realización del trasplante o que podrían constituir una contraindicación para la realización del mismo. Los mismos se mantienen sin modificaciones con respecto a la guía del año 2006. Destacando que cada centro deberá adaptarse a las comorbilidades presentes en su población.

DINAMISMO DE LA LISTA Y NUEVOS ALGORITMOS DE ASIGNACIÓN DE DONANTE (epígrafe 1.7)

En el año 2006 la guía ISHLT plantea la recomendación de reevaluar a aquellos pacientes que se encuentran en lista de espera, dependientes de un tratamiento no inotrópico para plantear un tratamiento farmacológico máximo y para terapia con dispositivos (ya sea cardiodesfibrilador implantable (ICD por sus siglas en inglés) o la estimulación biventricular, cuando sea necesario). Estos pacientes deben ser reevaluados en intervalos de 3 a 6 meses con la prueba de esfuerzo cardiopulmonar para evaluar su respuesta al tratamiento y de haber mejoras significativas podría plantearse la exclusión de la lista de dichos pacientes.

En la actualización del año 2016 se modifica la recomendación incluyendo como parámetro para re-evaluar a los pacientes además de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar, el uso de los

scores de falla cardíaca, herramientas útiles que cumplen el rol de evaluar la estadificación y pronóstico de IC, tema desarrollado en el punto correspondiente.

Por otro lado, la guía incluye una nueva recomendación que consiste en priorizar a aquellos pacientes que están altamente sensibilizados en sus anticuerpos, por presentar mayores tiempos de espera en lista, con un aumento en la mortalidad.

Los pacientes que están en lista de espera pueden manifestar anticuerpos contra antígenos humanos leucocitarios (HLA) lo cual es conocido como sensibilización. Este proceso puede ocurrir por distintas causas, entre ellas, transfusiones previas, trasplante previo, implantación de dispositivos y embarazo.(52) Algunos estudios muestran que los pacientes sensibilizados presentan un riesgo aumentado de desarrollar rechazo hiperagudo, aumentando también la incidencia de vasculopatía del aloinjerto cardíaco (VAC) patología implicada entre las principales causas de muerte luego del TC. (53) Además los pacientes sensibilizados tienen un tiempo de espera más prolongado en lista en comparación con los pacientes no sensibilizados. (54) La presencia de estos anticuerpos puede ser detectada mediante distintas técnicas, entre ellas, el porcentaje de panel de anticuerpos reactivos (PRA por sus siglas en inglés) en donde estudios demuestran que un mayor % de este refiere más presencia de anticuerpos detectados, y establecen que pacientes con un PRA >10% asocian una menor sobrevida, ya que altos porcentajes de estos anticuerpos podrían ser suficientes para generar un daño en el órgano recibido. (52,55,56) En cuanto a los tratamientos de desensibilización aún no hay una estandarización de estos, no hay puntos de corte del porcentaje de PRA definidos para el inicio de estos por lo cual estudios posteriores serían necesarios.

Como ejemplo de priorización para estos pacientes, en el año 2010 Canadá desarrolló una nueva categoría “4s” para pacientes sensibilizados con valores de un PRA >80% o un 20% cPRA con 3 intentos fallidos previos de obtener un donante adecuado mediante pruebas cruzadas. En donde 2/3 de los pacientes en lista pudieron realizarse TC, lo cual implica que, sin este sistema, muchos de estos pacientes todavía estarían esperando la realización del mismo. (57) Sin embargo, ha habido controversias en cuanto a esta implementación, ya que aún no se sabe qué % de cPRA es el definitivo para ocasionar daño al órgano recibido, además de que no toda presencia de estos anticuerpos es necesariamente vinculado a malos resultados. Tampoco hay resultados que demuestren que la terapia de desensibilización tenga efectos en evitar resultados negativos luego del TC, por lo cual la estandarización de estos valores en conjunto con estudios que demuestren la efectividad de terapia de desensibilización siguen siendo perseguidos. (54)

RETRASPLANTE (epígrafe 1.8)

Por último, otro de los nuevos puntos que agrega la guía 2016 es el re- trasplante cardiaco.

Se establece que estaría indicado el re trasplante en aquellos pacientes que desarrollan vasculopatía del aloinjerto cardiaco (VAC) con disfunción refractaria, sin evidencia de rechazo en curso.

El retrasplante constituye aproximadamente el 3% de todos los TC; si bien es un porcentaje pequeño, hoy en día es una realidad que debe ser tomada en cuenta.

La indicación de retrasplante es para determinado grupo de pacientes seleccionados, debido a que los resultados observados en cuanto a sobrevida luego del re trasplante, no son siempre exitosos.

Con el fin de establecer cuáles son los criterios para la selección de pacientes candidatos a re trasplante, se han revisado datos de diferentes centros de TC.

Todos los estudios hacen hincapié principalmente en la sobrevida luego del re trasplante y la comparación de esta con la sobrevida del trasplante primario, así como los factores que influyen en los resultados. Hay coincidencia en que la sobrevida luego del re trasplante es menor que la sobrevida del trasplante primario que la misma depende del intervalo de tiempo entre el trasplante primario y el re trasplante con una relación directa tiempo-mortalidad así como también de la causa de indicación del re-trasplante (58–61)

Siendo la VAC la indicación más frecuente de re-trasplante, se destaca desde estudios anteriores, que existe una mayor sobrevida en los pacientes que eran retrasplantados por VAC, que por otras indicaciones diferentes a esta. (59,62)

Se discute el rol de las terapias alternativas para la vasculopatía por injerto cardíaco dentro de las cuales se encuentran la angioplastia y la revascularización coronaria con resultados que no han sido óptimos requiriendo mayor estudio en esta área.

Los autores de la guía hacen referencia al documento en que, un grupo de trabajo de re trasplante cardiaco, llega al siguiente acuerdo en cuanto a las indicaciones para el re trasplante:

- 1) Grave vasculopatía crónica del injerto cardíaco no susceptible de tratamiento médico o quirúrgico con:
 - a) síntomas de isquemia o insuficiencia cardíaca (deben ser considerados) y / o
 - b) asintomáticos con moderada a severa disfunción ventricular izquierda (pueden ser considerados).
- 2) Disfunción crónica del injerto con insuficiencia cardíaca progresiva en ausencia de rechazo activo. (63)

CONCLUSIONES

En la presente revisión se aborda la importancia de las guías para la práctica clínica en general considerando la guía de la ISHLT para el criterio de ingreso a lista de TC, en particular, como una buena herramienta para ayudar a los diferentes centros de TC para la toma de decisiones en cuanto al ingreso de los pacientes en lista de espera. Sin embargo, la mayoría de las recomendaciones que realiza la guía no son clase de recomendación I que muestren un acuerdo general sobre la misma pudiendo haber divergencias en cuanto a la verdadera utilidad y eficacia de su aplicación. En el mismo sentido destaca la ausencia absoluta de nivel de evidencia A (evidencia más fuerte) para apoyar las recomendaciones, escasas recomendaciones con nivel de evidencia B y amplio predominio de recomendaciones con nivel de evidencia C (evidencia más débil) fruto todo esto de la dificultad de realización de estudios prospectivos randomizados en esta población de pacientes dado lo particular del desarrollo asistencial de los mismos.

La modificación realizada en la nueva guía respecto a las recomendaciones de la versión anterior del 2006 adolece de los mismos problemas con un nivel de evidencia que, en su mayoría, responde a un acuerdo de expertos. Aun así, esta herramienta permite aunar criterios en los distintos centros de trasplante en todo el mundo.

BIBLIOGRAFIA

1. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca en España en los últimos 20 años. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2013 Aug [cited 2016 Aug 23];66(8):649–56. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893213001814>
2. Alonso-Pulpón L, Crespo-Leiro MG. Estudio y selección del receptor de trasplante cardíaco. In: *Trasplante Cardíaco*. Panamericana; 2009.
3. Fondo Nacional de Recursos. *Trasplante Cardíaco. Normativa de cobertura del Fondo Nacional de Recursos*. 2006.
4. Ceruti B, Chiesa P, Tambasco J, Anzibar R, Gutiérrez C, Barboza S, et al. Trasplante cardíaco: Experiencia de 15 años del Instituto de Cardiología Infantil. *Rev Uruguaya Cardiol*. 2012;27(3):273–85.
5. INDT. Instituto Nacional de Donación y Trasplante de Células, Tejidos y Órganos (INDT) [Internet]. [cited 2016 Oct 14]. Available from: https://www.indt.gub.uy/uploads/RESUMEN_INSTITUCIONAL.pdf
6. Fondo Nacional de Recursos. *Misión y Objetivos* [Internet]. [cited 2016 Sep 14]. Available from: <http://www.fnr.gub.uy/mision>
7. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update.
8. Field MJ, Lohr KN. *Clinical practice guidelines: directions for a new program*. Vol. 90. National Academies Press; 1990.
9. AGREE [Internet]. [cited 2016 Aug 10]. Available from: <http://www.agreetrust.org/>
10. Mudge GH, Goldstein S, Addonizio LJ, Caplan A, Mancini D, Levine TB, et al. 24th Bethesda conference: Cardiac transplantation. Task Force 3: Recipient guidelines/prioritization. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1993 Jul [cited 2016 Oct 6];22(1):21–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8509544>
11. Mancia G. *Guía de práctica clínica de la ESH/ESC 2013 para el manejo de la hipertensión arterial*. 2013;

12. Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL, Despres C, Dickstein K, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial. 2006;
13. International Society for heart and lung transplantation. ISHLT Standards and Guidelines Development Protocol. 2013;
14. Goda A, Lund LH, Mancini D, Costanzo MR, Augustine S, Bourge R, et al. The Heart Failure Survival Score outperforms the peak oxygen consumption for heart transplantation selection in the era of device therapy. *J Heart Lung Transplant* [Internet]. 2011 Mar [cited 2016 Oct 7];30(3):315–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21093299>
15. Lund LH, Mancini DM. Peak VO₂ in elderly patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2008;125(2):166–71.
16. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model. *Circulation*. 2006;113(11).
17. Goda A, Williams P, Mancini D, Lund LH, Levy WC, Mozaffarian D, et al. Selecting patients for heart transplantation: comparison of the Heart Failure Survival Score (HFSS) and the Seattle heart failure model (SHFM). *J Heart Lung Transplant* [Internet]. 2011 Nov [cited 2016 Oct 7];30(11):1236–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21764604>
18. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2140–50.
19. Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou V V., Giamouzis G, Smith AL, Agha SA, Waheed S, et al. Utility of the Seattle Heart Failure Model in Patients With Advanced Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2009 Jan [cited 2016 Oct 10];53(4):334–42. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109708036152>
20. Graf E, Schmoor C, Sauerbrei W, Schumacher M. Assessment and comparison of prognostic classification schemes for survival data. *Stat Med* [Internet]. 1999 Sep 15 [cited 2016 Oct 7];18(17–18):2529–45. Available from: [http://doi.wiley.com/10.1002/%28SICI%291097-0258\(19990915/30%2918%3A17%3C2529%3A%3AAID-SIM274%3E3.0.CO%3B2-5](http://doi.wiley.com/10.1002/%28SICI%291097-0258(19990915/30%2918%3A17%3C2529%3A%3AAID-SIM274%3E3.0.CO%3B2-5)

21. Mikus E, Stepanenko A, Krabatsch T, Loforte A, Dandel M, Lehmkuhl HB, et al. Reversibility of fixed pulmonary hypertension in left ventricular assist device support recipients. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2011;40(4):971–7.
22. Kutty RS, Parameshwar J, Lewis C, Catarino PA, Sudarshan CD, Jenkins DP, et al. Use of centrifugal left ventricular assist device as a bridge to candidacy in severe heart failure with secondary pulmonary hypertension. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2013;ezs678.
23. Liden H, Haraldsson Å, Ricksten S-E, Kjellman U, Wiklund L. Does pretransplant left ventricular assist device therapy improve results after heart transplantation in patients with elevated pulmonary vascular resistance? *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2009;35(6):1029–35.
24. Zimpfer D, Zrunek P, Sandner S, Schima H, Grimm M, Zuckermann A, et al. Post-transplant survival after lowering fixed pulmonary hypertension using left ventricular assist devices. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2007;31(4):698–702.
25. Goldstein DJ, Bello R, Shin JJ, Stevens G, Zolty R, Maybaum S, et al. Outcomes of cardiac transplantation in septuagenarians. *J Hear Lung Transplant.* 2012;31(7):679–85.
26. Sponga S, Deroma L, Sappa R, Piani D, Lechiancole A, Spagna E, et al. Recipient age impact on outcome after cardiac transplantation: should it still be considered in organ allocation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016;ivw184.
27. Laks H, Marelli D, Fonarow GC, Hamilton MA, Ardehali A, Moriguchi JD, et al. Use of two recipient lists for adults requiring heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125(1):49–59.
28. Blanche C, Blanche DA, Kearney B, Sandhu M, Czer LSC, Kamlot A, et al. Heart transplantation in patients seventy years of age and older: a comparative analysis of outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;121(3):532–41.
29. Grady KL, White-Williams C, Naftel D, Costanzo MR, Pitts D, Rayburn B, et al. Are preoperative obesity and cachexia risk factors for post heart transplant morbidity and mortality: a multi-institutional study of preoperative weight-height indices. *J Hear Lung Transplant.* 1999;18(8):750–63.
30. Macha M, Molina EJ, Franco M, Luyun L, Gaughan JP, McClurken JB, et al. Pre-transplant obesity in heart transplantation: Are there predictors of worse outcomes? *Scand Cardiovasc J [Internet].* 2009 Jan 8 [cited 2016 Oct 8];43(5):304–10. Available

from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14017430902810911>

31. Weiss ES, Allen JG, Russell SD, Shah AS, Conte J V. Impact of Recipient Body Mass Index on Organ Allocation and Mortality in Orthotopic Heart Transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2009;28(11):1150–7.
32. Rafat C, Hertig A, Rondeau E. Renal impairment an impediment to heart transplantation? *Iran J Kidney Dis* [Internet]. 2015 Mar [cited 2016 Oct 8];9(2):77–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25851285>
33. Hong KN, Merlo A, Chauhan D, Davies RR, Iribarne A, Johnson E, et al. Evidence supports severe renal insufficiency as a relative contraindication to heart transplantation. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2016 Jul [cited 2016 Oct 8];35(7):893–900. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053249816300420>
34. Patlolla V, Mogulla V, DeNofrio D, Konstam MA, Krishnamani R. Outcomes in patients with symptomatic cerebrovascular disease undergoing heart transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(10):1036–41.
35. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381(9868):752–62.
36. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults evidence for a phenotype. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146–57.
37. McNallan SM, Singh M, Chamberlain AM, Kane RL, Dunlay SM, Redfield MM, et al. Frailty and healthcare utilization among patients with heart failure in the community. *JACC Hear Fail*. 2013;1(2):135–41.
38. Afilalo J, Eisenberg MJ, Morin J-F, Bergman H, Monette J, Noiseux N, et al. Gait speed as an incremental predictor of mortality and major morbidity in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(20):1668–76.
39. Jha SR, Hannu MK, Chang S, Montgomery E, Harkess M, Wilhelm K, et al. The Prevalence and Prognostic Significance of Frailty in Patients With Advanced Heart Failure Referred for Heart Transplantation. *Transplantation* [Internet]. 2016 Feb [cited 2016 Oct 10];100(2):429–36. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0000789>

40. Jha SR, Hannu MK, Gore K, Chang S, Newton P, Wilhelm K, et al. Cognitive impairment improves the predictive validity of physical frailty for mortality in patients with advanced heart failure referred for heart transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2016;
41. Eisen HJ. Frailty and Its Impact on Posttransplant Outcomes: Quantification of the "Eyeball Test." *Transplantation*. 2016;100(2):266–7.
42. Genovese EA, Dew MA, Teuteberg JJ, Simon MA, Bhama JK, Bermudez CA, et al. Early adverse events as predictors of 1-year mortality during mechanical circulatory support. *J Hear Lung Transplant*. 2010;29(9):981–8.
43. Demirozu ZT, Etheridge WB, Radovancevic R, Frazier OH. Results of HeartMate II left ventricular assist device implantation on renal function in patients requiring post-implant renal replacement therapy. *J Hear Lung Transplant*. 2011;30(2):182–7.
44. Singh M, Shullo M, Kormos RL, Lockard K, Zomak R, Simon MA, et al. Impact of renal function before mechanical circulatory support on posttransplant renal outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(5):1348–54.
45. Gill RS, Karmali S, Nagandran J, Frazier HO, Sherman V. Combined ventricular assist device placement with adjustable gastric band (VAD-BAND): a promising new technique for morbidly obese patients awaiting potential cardiac transplantation. *J Clin Med Res*. 2012;4(2):127.
46. Zahr F, Genovese E, Mathier M, Shullo M, Lockard K, Zomak R, et al. Obese Patients and Mechanical Circulatory Support: Weight Loss, Adverse Events, and Outcomes. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2011 Oct [cited 2016 Oct 10];92(4):1420–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003497511013208>
47. Lietz K, John R, Burke EA, Ankersmit JH, McCue JD, Naka Y, et al. Pretransplant cachexia and morbid obesity are predictors of increased mortality after heart transplantation¹. *Transplantation*. 2001;72(2):277–83.
48. Toledano Delgado FJ, Arizón del Prado JM, López Granados A. Soporte circulatorio mecánico de larga duración en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada. *Cardiocre* [Internet]. 2014 Jan [cited 2016 Oct 10];49(1):22–5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1889898X13000078>
49. Radovancevic B, Poindexter S, Poindexter S, Biroljev S, Velebit V, McAllister HA, et al.

- Risk factors for development of accelerated coronary artery disease in cardiac transplant recipients. *Eur J cardio-thoracic Surg*. 1990;4(6):309–13.
50. Harper RG, Chacko RC, Kotik-Harper D, Young J, Gotto J. Self-report evaluation of health behavior, stress vulnerability, and medical outcome of heart transplant recipients. *Psychosom Med*. 1998;60(5):563–9.
 51. Samelson-Jones E, Mancini DM, Shapiro PA. Cardiac Transplantation in Adult Patients with Mental Retardation: Do Outcomes Support Consensus Guidelines? *Psychosomatics*. 2012;53(2):133–8.
 52. Kobashigawa J, Mehra M, West L, Kerman R, George J, Rose M, et al. Report from a consensus conference on the sensitized patient awaiting heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* [Internet]. 2009 Mar [cited 2016 Oct 9];28(3):213–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19285611>
 53. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Benden C, Christie JD, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report—2013; Focus Theme: Age for the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2013;32:951–64.
 54. Kfoury AG, Kobashigawa JA. Prioritizing sensitized heart transplant candidates: a sensitive affair. *J Hear Lung Transplant*. 2012;31(7):677–8.
 55. Askar M, Hsich E, Reville P, Nowacki AS, Baldwin W, Bakdash S, et al. HLA and MICA allosensitization patterns among patients supported by ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* [Internet]. 2013 Dec [cited 2016 Oct 9];32(12):1241–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24075503>
 56. Wang-Rodriguez J, Rearden A, Halloran PF. Effect of Crossmatching on Outcome in Organ Transplantation. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 1995 Jan 27 [cited 2016 Oct 9];32(4):345–76. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10408369509084688>
 57. Chih S, Ross HJ, McDonald MA, Isaac DL. Highly sensitized patients in cardiac transplantation: early outcomes from the Canadian Prioritized Organ Sharing Program. *J Heart Lung Transplant* [Internet]. 2012 Jul [cited 2016 Oct 9];31(7):780–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22440719>
 58. Magee JC, Barr ML, Basadonna GP, Johnson MR, Mahadevan S, McBride MA, et al.

- Repeat organ transplantation in the United States, 1996–2005. *Am J Transplant*. 2007;7(s1):1424–33.
59. John R, Chen JM, Weinberg A, Oz MC, Mancini D, Itescu S, et al. Long-term survival after cardiac retransplantation: a twenty-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117(3):543–55.
60. 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.
61. 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.
62. Saito A, Novick RJ, Kiaii B, Quantz M, Pflugfelder P, Chu MWA. Early and late outcomes after cardiac retransplantation. *Can J Surg*. 2013;56(1):21.
63. Johnson MR, Aaronson KD, Canter CE, Kirklin JK, Mancini DM, Mehra MR, et al. Heart retransplantation. *Am J Transplant*. 2007;7(9):2075–81.