



# The Journal of Heart and Lung Transplantation

A scientific forum for the management of the  
Failing Heart and Lung, Mechanical Circulatory Support, and Pulmonary Vascular Disease

[www.jhltonline.org](http://www.jhltonline.org)

The Official Publication of the International Society for Heart and Lung Transplantation

## **Crterios de inclusi3n en lista de espera para trasplante cardiaco de la International Society for Heart and Lung Transplantation, 2016: una actualizaci3n de 10 a1os**

Mandeep R. Mehra, Charles E. Canter, Margaret M. Hannan, Marc J. Semigran, Patricia A. Uber, David A. Baran, Lara Danziger-Isakov, James K. Kirklin, Richard Kirk, Sudhir S. Kushwaha, Lars H. Lund, Luciano Potena, Heather J. Ross, David O. Taylor, Erik A.M. Verschuuren, Andreas Zuckermann y en nombre de los consejos de enfermedades infecciosas, pediatria e insuficiencia cardiaca y trasplante de la *International Society for Heart Lung Transplantation* (ISHLT)

*The Journal of Heart and Lung Transplantation* (ISSN: 1053-2498) copyright © 2017 by the International Society for Heart and Lung Transplantation, is published monthly by Elsevier, 230 Park Avenue, New York, NY 10169. Periodicals postage paid at New York, NY and additional mailing offices. (For post office use only: Volume 36 issue 6 of 12)

**POSTMASTER:** Send address changes to *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, Elsevier Health Sciences Division, Subscription Customer Service, 3251 Riverport Lane, Maryland Heights, MO 63043.  
Translated by: Javier Mas

*The Journal of Heart and Lung Transplantation* (ISSN: 1053-2498) copyright © 2017 International Society for Heart and Lung Transplantation, es publicado con periodicidad mensual por Elsevier, 230 Park Avenue, Nueva York, NY 10169 (Estados Unidos). Envío postal de publicaciones periódicas pagado en Nueva York, NY (Estados Unidos) y otras oficinas postales. (Para uso exclusivo de la oficina postal: Volumen 36 número 6 de 12)

Los médicos y los investigadores deben basarse siempre en su propia experiencia y conocimientos al evaluar y utilizar cualquier información, método, compuesto o experimento de los aquí descritos. Dados los rápidos avances que se producen, en especial, en las ciencias médicas, debe hacerse una verificación independiente de los diagnósticos y las posologías de los medicamentos. Elsevier y la International Society for Heart and Lung Transplantation, en todo el alcance de la ley, no asumen responsabilidad alguna por cualquier lesión y/o daño a personas o propiedades por responsabilidad respecto a productos, negligencia o cualquier otra, ni por cualquier uso u operación de cualquiera de los métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en este material.

**DIRECCIÓN POSTAL:** Enviar los cambios de dirección a *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, Elsevier Health Sciences Division, Subscription Customer Service, 3251 Riverport Lane, Maryland Heights, MO 63043 (Estados Unidos).

Address communications regarding original articles and editorial management to Mandeep R. Mehra, MBBS, FACC, FACP, Editor-in-Chief, *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA (USA); telephone (617)732-8534; e-mail: [jhlteeditor@ishlt.org](mailto:jhlteeditor@ishlt.org). Information for authors appears on the Journal's website at: [www.jhltonline.org/authorinfo](http://www.jhltonline.org/authorinfo). Authors should consult these instructions before submitting manuscripts to the Journal.

# The Journal of Heart and Lung Transplantation

A scientific forum for the management of the Failing Heart and Lung, Mechanical Circulatory Support, and Pulmonary Vascular Disease

The Official Publication of the International Society for Heart and Lung Transplantation



## Editor-in-Chief

Mandeep R. Mehra  
*Boston, Massachusetts*

## Executive Editor

Patricia A. Uber  
*Richmond, VA*

## Emeritus Consulting Editors

Maria Rosa Costanzo (1995–1999)  
James K. Kirklin (2000–2009)

## Journal Office Manager

Hilary R. Campbell  
*Boston, Massachusetts*

## Editorial Board Consultants

Annalisa Angelini, *Italy*  
William R. Auger, *USA*  
David A. Baran, *USA*  
Christian Benden, *Switzerland*  
Christian A. Bermudez, *USA*  
Charles E. Canter, *USA*  
Pablo Castro, *Chile*  
Jean Connors, *USA*  
Paul A. Corris, *UK*  
Kevin P. Daly, *USA*  
John Dark, *UK*  
Kyle L. Dawson, *USA*  
S.W. Denfield, *USA*  
Mary Amanda Dew, *USA*  
Fabienne Dobbels, *Belgium*  
Thomas M. Egan, *USA*  
Howard Eisen, *USA*  
Roger W. Evans, *USA*  
Andrew J. Fisher, *UK*  
Robert Frantz, *USA*  
Allan R. Glanville, *Australia*  
Daniel J. Goldstein, *USA*

Paolo Grossi, *Italy*  
Margaret Hannan, *Ireland*  
Marius M. Hoepfer, *Germany*  
Peter M. Hopkins, *Australia*  
Valluvan Jeevanandam, *USA*  
Maryl R. Johnson, *USA*  
Shaf Keshavjee, *Canada*  
Kiran Kaur Khush, *USA*  
Richard Kirk, *USA*  
Jon Kobashigawa, *USA*  
Neal K. Lakdawala, *USA*  
Lorriana E. Leard, *USA*  
JoAnn Lindenfeld, *USA*  
Peter MacDonald, *Australia*  
Stanley I. Martin, *USA*  
Tereza Martinu, *Canada*  
Bruno M. Meiser, *Germany*  
Thalachallour Mohanakumar, *USA*  
David Morales, *USA*  
Ivan Netuka, *Czech Republic*  
Francis Pagani, *USA*  
Sean P. Pinney, *USA*

Jeffery L. Platt, *USA*  
Evgenij V. Potapov, *Germany*  
Luciano Potena, *Italy*  
Joseph G. Rogers, *USA*  
Heather J. Ross, *Canada*  
Lewis Rubin, *USA*  
Stephan Schueler, *UK*  
Martin Schweiger, *Switzerland*  
Keyur B. Shah, *USA*  
Jacqueline M. Smits, *Netherlands*  
Josef Stehlik, *USA*  
Jeffery J. Teuteberg, *USA*  
Jean Luc Vachieri, *Belgium*  
Hector O. Ventura, *USA*  
Geert Verleden, *Belgium*  
Robin Vos, *Belgium*  
Aaron Waxman, *USA*  
Lori J. West, *Canada*  
Roger D. Yusen, *USA*  
Michael Zakliczynski, *Poland*

## Officers of the ISHLT

Andrew J. Fisher, <i>UK</i> (President)	Maryl Johnson, <i>USA</i> (Past President)	Jeffrey Teuteberg, <i>USA</i> (President Elect)	Joseph G. Rogers, <i>USA</i> (Treasurer)	Lara Danziger-Isakov, <i>USA</i> (Secretary)
--	---	--	---	---

## Directors

Kevin Chan, <i>USA</i>	Tobias Deuse, <i>USA</i>	Peter M. Hopkins, <i>Australia</i>
Jason D. Christie, <i>USA</i>	Howard J. Eisen, <i>USA</i>	Michael G. Petty, <i>USA</i>
Jennifer Cowger, <i>USA</i>	Stephan M. Ensminger, <i>Germany</i>	Dirk Van Raemdonck, <i>Belgium</i>
Teresa De Marco, <i>USA</i>	Daniel J. Goldstein, <i>USA</i>	

## ISHLT Administration

Amanda W. Rowe Executive Director	Phyllis Glenn Director of Membership Services	Lee Ann Mills Director of Operations	Lisa Edwards Director of Meetings	Susie Newton Communications Manager	Megan Barrett Communications Assistant
Justin Hickman Finance and Operations Assistant					

# The Journal of Heart and Lung Transplantation

A scientific forum for the management of the Failing Heart and Lung, Mechanical Circulatory Support, and Pulmonary Vascular Disease

The Official Publication of the International Society for Heart and Lung Transplantation

## INFORMATION FOR READERS

### Communication

Address communications regarding original articles and editorial management to Mandeep R. Mehra, MBBS, FACC, FACP, Editor-in-Chief, *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA (USA); telephone (617)732-8534; e-mail: [jhlteeditor@ishlt.org](mailto:jhlteeditor@ishlt.org). Information for authors appears on the Journal's website at: [www.jhltonline.org/authorinfo](http://www.jhltonline.org/authorinfo). Authors should consult these instructions before submitting manuscripts to the Journal.

Address communications regarding the International Society

for Heart and Lung Transplantation to Amanda Rowe, Executive Director, ISHLT, 14673 Midway Road, Suite 200, Addison, TX 75001; telephone (972)490-9495; fax (972)490-9499; e-mail: [ishlt@ishlt.org](mailto:ishlt@ishlt.org); homepage: [www.ishlt.org](http://www.ishlt.org).

**Contact Advertising Sales Services:** Joan Coffey; telephone: (212)633-3806; e-mail: [j.coffey@elsevier.com](mailto:j.coffey@elsevier.com).

**Address business communications to:** Publisher, *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, Elsevier Inc., 230 Park Avenue, New York, NY 10169; (212)633-3833. For access to *The Journal of Heart and Lung Transplantation* online, please visit [www.jhltonline.org](http://www.jhltonline.org).

### Subscription Services

2017 Subscription Rates	USA/Canada	All Other Countries
Individuals	\$283.00	\$407.00
Students/Residents	\$165.00	\$233.00

*The Journal of Heart and Lung Transplantation* (ISSN: 1053-2498) is published monthly (12 issues per volume, one volume per year). Subscription rates are in effect through December 2017 and include the publication and delivery of supplements.

Subscription remittance should be made by check, draft, post office, or express money order payable to Elsevier Inc. Subscriptions may begin at any time. Contact the International Society for Heart and Lung Transplantation regarding member subscriptions: telephone (972)490-9495; fax (972)490-9499.

**Correspondence regarding subscriptions or change of address** should be sent to: The Americas: Elsevier Health Sciences Division, Subscription Customer Service, 3251 Riverport Lane, Maryland Heights, MO 63043; tel: (800) 654-2452 (U.S. and Canada); (314) 447-8871 (outside U.S. and Canada); fax: (314) 447-8029;

e-mail: [JournalsCustomerService-usa@elsevier.com](mailto:JournalsCustomerService-usa@elsevier.com); (for print support) [JournalsOnlineSupport-usa@elsevier.com](mailto:JournalsOnlineSupport-usa@elsevier.com) (for online support). Japan: Elsevier Customer Service Department, 4F Higashi-Azabu, 1-Chrome Bldg, 1-9-15 Higashi-Azabu, Minato-ku, Tokyo 106-0044, Japan; tel: (+3)5561-5033; fax: (+3)5561-5047; e-mail: [jp.info@elsevier.com](mailto:jp.info@elsevier.com). Singapore: Elsevier, Customer Service Department, 3 Killiney Road, #08-01 Winsland House I, Singapore 239519; tel: (+65)634-90222; fax: (+65)673-31510; e-mail: [asiainfo@elsevier.com](mailto:asiainfo@elsevier.com). Rest of the World: Elsevier Customer Service Department, PO Box 211, 1001 A E Amsterdam, The Netherlands: tel: (+31)20-485-3757; fax: (+31)20-485-3432; e-mail: [nlinfo-f@elsevier.nl](mailto:nlinfo-f@elsevier.nl).

Change of address notices, including both the old and new addresses of the subscriber, should be sent to the publisher at least one month in advance.

### Additional Services

Indexed or Abstracted in MEDLINE, Current Contents/Clinical Medicine, Scopus, and EMBASE/Excerpta Medica.

**Reprints** in quantity must be purchased from Elsevier Inc. Contact Derrick Imasa at 212-633-3874, Elsevier Inc., 230 Park Ave, New York, NY 10169. Fax: 212-462-1935; email: [reprints@elsevier.com](mailto:reprints@elsevier.com).

Microform edition available from UMI, 300 N. Zeeb Rd., Ann Arbor, MI 48106-1346.

This Journal has been registered with Copyright Clearance Center, Inc., 222 Rosewood Dr., Danvers, MA 01923, Telephone: (978)750-8400. Consent is given for the copying of articles for personal or internal use of specific clients. This consent is given on the condition that the copier pay directly to the Center the per-copy fee stated on the first page of each article for copying beyond that permitted by U.S. Copyright Law. This consent

does not extend to other kinds of copying, such as for general distribution, resale, advertising, and promotional purposes, or for creating new collective works.

**Permissions** may be sought directly from Elsevier's Rights Department in Philadelphia, PA, USA: telephone: 1 215-239-3804, fax 1 215-239-3805. Requests may also be completed on-line via the Elsevier homepage <https://www.elsevier.com/about/company-information/policies/copyright/permissions>.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored, or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopy, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from the publisher.

Copyright © 2017 by the International Society for Heart and Lung Transplantation

## GUÍA DE LA ISHLT

# Criterios de inclusión en lista de espera para trasplante cardiaco de la International Society for Heart and Lung Transplantation, 2016: una actualización de 10 años



Mandeep R. Mehra, MD (presidente), Charles E. Canter, MD, Margaret M. Hannan, MD, Marc J. Semigran, MD, Patricia A. Uber, PharmD, David A. Baran, MD, Lara Danziger-Isakov, MD, MPH, James K. Kirklin, MD, Richard Kirk, MD, Sudhir S. Kushwaha, MD, Lars H. Lund, MD, PhD, Luciano Potena, MD, PhD, Heather J. Ross, MD, David O. Taylor, MD, Erik A.M. Verschuuren, MD, PhD, Andreas Zuckermann, MD y en nombre de los consejos de enfermedades infecciosas, pediatría e insuficiencia cardiaca y trasplante de la *International Society for Heart Lung Transplantation* (ISHLT)

En 2005, el Consejo de Dirección de la *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) encargó la elaboración de los primeros Criterios Internacionales de Lista de Espera para Trasplante Cardiaco, que se publicaron en 2006<sup>1</sup>. Posteriormente, la ISHLT encargó una actualización específica centrada en áreas importantes y en áreas en desarrollo que no se habían abordado antes de manera plena. Entre ellas se encuentran la cardiopatía congénita (CC), la miocardiopatía restrictiva y las enfermedades infecciosas. Realizamos también una revisión de la totalidad de la guía de 2006 con el objetivo de actualizar los aspectos en los que había nueva información o había habido una evolución en la práctica clínica que exigía cambios importantes.

## Apartado I (consideraciones generales): una revisión y actualización de las guías de 2006

Se examinaron todas las recomendaciones de la guía previa, y en la [tabla 1](#) se resumen de manera detallada las versiones anteriores y nuevas de cada una de ellas. Se comentan los temas específicos en los que hay cambios, junto con la evidencia que los sustenta.

**Obsérvese que se ha adaptado la clasificación numérica para que coincida lo más estrictamente posible con la de la guía de 2006.**

### 1.1. Pruebas de esfuerzo cardiorrespiratorias

Las recomendaciones de 2006 para las pruebas de esfuerzo cardiorrespiratorias se mantienen sin cambios en la versión de 2016, con la excepción de un comentario adicional sobre los dispositivos de terapia de resincronización cardiaca (TRC).

**Recomendación: La presencia de un dispositivo de TRC no modifica las recomendaciones actuales sobre los valores de corte del volumen máximo de consumo de oxígeno (Vo<sub>2</sub>) (clase I, nivel de evidencia: B).**

La evidencia aportada por el ensayo *Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure* (COMPANION) ha puesto de manifiesto que, a pesar de la mejora en la clasificación funcional de la *New York Heart Association* o en la distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 minutos, la TRC no tuvo efecto alguno en la predictibilidad del Vo<sub>2</sub> máximo en los eventos adversos cardiacos<sup>2</sup>. En un estudio retrospectivo más reciente se evaluó la predictibilidad del Vo<sub>2</sub> máximo en pacientes que eran evaluados para un trasplante de corazón (TC) y eran portadores de un desfibrilador automático implantable (DAI), un dispositivo de TRC o ambos dispositivos (TRC-D). Este estudio sugirió que un Vo<sub>2</sub> máximo  $\leq 10$  ml/kg/min en vez del valor de corte tradicional

Pueden solicitarse separatas y la filiación de los autores a: Amanda Rowe, Executive Director, ISHLT, 14673 Midway Rd, Ste 200, Addison, TX 75001. Correo electrónico: [amanda.rowe@ishlt.org](mailto:amanda.rowe@ishlt.org)

**Tabla 1.** Comparación de la guía de 2006 y la de 2016 respecto al Apartado I (consideraciones generales)

Recomendación de la guía de 2006	Recomendación de la guía de 2016
<p><b>1.1. Pruebas de esfuerzo cardiorrespiratorias como guía para la inclusión en lista de espera de trasplante</b></p> <p>Una prueba de esfuerzo cardiorrespiratorio máximo se define como la que tiene un cociente de intercambio respiratorio (CIR) &gt; 1,05 y alcanza un umbral anaerobio con un tratamiento farmacológico óptimo (<b>clase I, nivel de evidencia: B</b>).</p> <p>En pacientes con intolerancia a un betabloqueante, debe utilizarse un valor de corte del consumo máximo de oxígeno (<math>V_{O_2}</math>) de <math>\leq 14</math> ml/kg/min como guía para la inclusión en lista de espera de trasplante (<b>clase I, nivel de evidencia: B</b>).</p> <p>En presencia de un betabloqueante, debe usarse un valor de corte del <math>V_{O_2}</math> máximo de <math>\leq 12</math> ml/kg/min como guía para la inclusión en lista de espera de trasplante (<b>clase I, nivel de evidencia: B</b>).</p> <p>En pacientes jóvenes (&lt; 50 años) y en mujeres, es razonable considerar el empleo de parámetros alternativos conjuntamente con el <math>V_{O_2}</math> como guía para la inclusión en lista de espera, incluido el porcentaje del <math>V_{O_2}</math> máximo predicho (<math>\leq 50\%</math>). (<b>clase IIa, nivel de evidencia: B</b>).</p> <p>En presencia de una prueba de esfuerzo cardiorrespiratoria submáxima (CIR &lt; 1,05), puede considerarse el uso de la pendiente del equivalente de ventilación de dióxido de carbono (<math>V_e/V_{CO_2}</math>) &gt; 35 como factor determinante para la inclusión en la lista de espera de trasplante (<b>clase IIb, nivel de evidencia: C</b>).</p> <p>En los pacientes obesos (índice de masa corporal [IMC] &gt; 30 kg/m<sup>2</sup>), cabe considerar un ajuste del <math>V_{O_2}</math> máximo a la masa corporal magra. Un valor de <math>V_{O_2}</math> máximo ajustado a la masa corporal magra de &lt; 19 ml/kg/min puede ser un umbral óptimo como guía para el pronóstico (<b>clase IIb, nivel de evidencia: B</b>).</p> <p>La inclusión de pacientes en lista de espera para trasplante no debe basarse únicamente en el criterio de una determinación de <math>V_{O_2}</math> máximo (<b>clase III, nivel de evidencia: C</b>).</p>	<p><b>1.1. Pruebas de esfuerzo cardiorrespiratorias como guía para la inclusión en lista de espera de trasplante</b></p> <p>Se mantiene la recomendación, sin cambios.</p> <p><b>La presencia de un dispositivo de TRC no modifica las recomendaciones actuales relativas al punto de corte del <math>V_{O_2}</math> máximo (clase I, nivel de evidencia: B).</b></p> <p>Se mantiene la recomendación, sin cambios.</p> <p>Se mantiene la recomendación, sin cambios.</p> <p>Se mantiene la recomendación, sin cambios.</p> <p>Se mantiene la recomendación, sin cambios.</p> <p>Se mantiene la recomendación, sin cambios.</p> <p>Se mantiene la recomendación, sin cambios.</p>
<p><b>1.2. Uso de escala pronóstica de la insuficiencia cardiaca</b></p> <p>En caso de ambigüedad (por ejemplo, <math>V_{O_2}</math> máximo &gt; 12 y &lt; 14 ml/kg/ml) puede tenerse en cuenta la puntuación <i>Heart Failure Survival Score</i> (HFSS), que puede aportar un valor discriminatorio para determinar el pronóstico y orientar la inclusión en lista de espera para trasplante de los pacientes ambulatorios (<b>clase IIb, nivel de evidencia: C</b>).</p>	<p><b>1.2. Uso de escalas pronósticas de la insuficiencia cardiaca</b></p> <p><b>Deben utilizarse las escalas pronósticas de la insuficiencia cardiaca junto con la prueba de esfuerzo cardiorrespiratoria para determinar el pronóstico y orientar la inclusión en lista de espera para trasplante de los pacientes ambulatorios. Una supervivencia estimada a 1 año, calculada con la puntuación <i>Seattle Heart Failure Model</i> (SHFM) de &lt; 80% o una puntuación de <i>Heart Failure Survival Score</i> (HFSS) situada en el rango de valores alto/medio de riesgo deben considerarse puntos de corte razonables para la inclusión en lista de trasplante (clase IIb, nivel de evidencia: C). No debe decidirse la inclusión de los pacientes en listas de espera basándose tan solo en los criterios de escala pronóstica de la supervivencia en la insuficiencia cardiaca (clase III, nivel de evidencia: C).</b></p>
<p><b>1.3. Papel del cateterismo cardiaco derecho diagnóstico</b></p> <p>Debe realizarse un cateterismo cardiaco derecho (CCD) en todos los pacientes candidatos como preparación para la inclusión en lista de espera para el trasplante cardiaco y luego con periodicidad anual hasta el momento del trasplante (<b>clase I, nivel de evidencia: C</b>).</p> <p>Debe realizarse un CCD a intervalos de entre 3 y 6 meses, en especial en presencia de una hipertensión pulmonar reversible, o de un agravamiento de los síntomas de insuficiencia cardiaca (<b>clase I, nivel de evidencia: C</b>).</p> <p>Debe realizarse una prueba de exposición a un vasodilatador cuando la presión arterial pulmonar sistólica sea <math>\geq 50</math> mm Hg y haya o bien un gradiente transpulmonar <math>\geq 15</math> o bien una resistencia vascular pulmonar (RVP) &gt; 3 unidades Wood al tiempo que se mantiene una presión arterial sistólica &gt; 85 mm Hg (<b>clase I, nivel de evidencia: C</b>).</p>	<p><b>1.3. Papel del cateterismo cardiaco derecho diagnóstico</b></p> <p>Debe realizarse un cateterismo cardiaco derecho (CCD) en todos los pacientes <b>adultos</b> candidatos como preparación para la inclusión en lista de espera para el trasplante cardiaco y luego <b>de manera periódica</b> hasta el momento del trasplante (<b>clase I, nivel de evidencia: C</b>). <b>No se recomienda el CCD periódico para la vigilancia sistemática en los niños (clase III, nivel de evidencia: C).</b></p> <p>Se mantiene la recomendación, sin cambios.</p> <p>Se mantiene la recomendación, sin cambios.</p>



**Tabla 1.** (Continuación.)

Recomendación de la guía de 2006	Recomendación de la guía de 2016
<p>Cuando la exposición aguda a un vasodilatador no da resultado, debe optarse por una hospitalización con monitorización hemodinámica continua, ya que con frecuencia la RVP se reduce al cabo de 24 a 48 horas de un tratamiento consistente en diuréticos, inotrópicos y fármacos vasoactivos como el óxido nítrico inhalado (<b>clase I, nivel de evidencia: C</b>).</p>	<p>Se mantiene la recomendación, sin cambios.</p>
<p>Si el tratamiento médico no logra alcanzar una hemodinámica aceptable y si no puede reducirse de manera efectiva la carga del ventrículo izquierdo con ayudas mecánicas, incluida la bomba de balón intraaórtico (BBIA) y/o el dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI), es razonable concluir que la hipertensión pulmonar es irreversible (<b>clase IIb, nivel de evidencia: C</b>).</p>	<p>Si el tratamiento médico no logra alcanzar una hemodinámica aceptable y si no puede reducirse de manera efectiva la carga del ventrículo izquierdo con ayudas mecánicas, incluida la bomba de balón intraaórtico (BBIA) y/o el dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI), es razonable concluir que la hipertensión pulmonar es irreversible <b>Después de la implantación de un DAVI, debe realizarse una nueva evaluación de la hemodinámica al cabo de 3 a 6 meses, con objeto de determinar la reversibilidad de la hipertensión pulmonar (clase IIa, nivel de evidencia: C)</b>.</p>
<p><b>1.4. Comorbilidades y sus consecuencias en cuanto a la inclusión en lista de espera para trasplante de corazón</b></p>	<p><b>1.4. Comorbilidades y sus consecuencias en cuanto a la inclusión en lista de espera para trasplante de corazón</b></p>
<p><b>1.4.1. Edad, obesidad y cáncer</b></p>	<p><b>1.4.1. Edad, obesidad y cáncer</b></p>
<p>Debe considerarse la posibilidad de un trasplante cardiaco si la edad del paciente es <math>\leq 70</math> años (<b>clase I, nivel de evidencia: C</b>).</p>	<p>Se mantiene la recomendación, sin cambios.</p>
<p>El trasplante cardiaco puede considerarse en pacientes de edad <math>&gt; 70</math> años cuidadosamente seleccionados. En los centros en los que se evalúa para el trasplante a esos pacientes, puede optarse por el uso de un programa alternativo (es decir, el uso de donantes de mayor edad) (<b>clase IIb, nivel de evidencia: C</b>).</p>	<p>El trasplante cardiaco puede considerarse en pacientes de edad <math>&gt; 70</math> años cuidadosamente seleccionados. (<b>clase IIb, nivel de evidencia: C</b>).</p>
<p>En general, un IMC <math>&gt; 30</math> kg/m<sup>2</sup> antes del trasplante o un porcentaje del peso corporal ideal (PPCI) <math>&gt; 140\%</math> se asocian a una mala evolución tras el trasplante de corazón. En los pacientes obesos, es razonable recomendar una reducción del peso hasta alcanzar un IMC de <math>&lt; 30</math> kg/m<sup>2</sup> o un porcentaje de IMC de <math>&lt; 140\%</math> del objetivo antes de incluirlos en la lista de espera para el trasplante cardiaco (<b>clase IIa, nivel de evidencia: C</b>).</p>	<p>Un índice de masa corporal (IMC) <math>&gt; 35</math> kg/m<sup>2</sup> previo al trasplante se asocia a un peor resultado tras el trasplante cardiaco. En estos pacientes obesos, es razonable recomendar una reducción de peso para alcanzar un IMC de <math>\leq 35</math> kg/m<sup>2</sup> antes del trasplante cardiaco (<b>clase IIa, nivel de evidencia: C</b>).</p>
<p>Las neoplasias preexistentes son diversas y muchas de ellas son tratables mediante extirpación, radioterapia o quimioterapia para inducir una curación o una remisión. En estos pacientes que necesitan un trasplante cardiaco, debe haber una colaboración con especialistas en oncología para estratificar a los pacientes según su riesgo de recaída del tumor. Debe considerarse la posibilidad de un trasplante cardiaco cuando la probabilidad de recaída del tumor es baja según lo indicado por el tipo de tumor, la respuesta al tratamiento y el estudio diagnóstico negativo para metástasis. El periodo de tiempo específico que debe esperarse para realizar el trasplante tras la remisión de la neoplasia dependerá de los factores mencionados y no debe usarse un periodo de tiempo de observación arbitrario (<b>clase I, nivel de evidencia: C</b>).</p>	<p>Se mantiene la recomendación, sin cambios.</p>
<p><b>1.4.2. Diabetes, disfunción renal y enfermedad vascular periférica</b></p>	<p><b>1.4.2. Diabetes, disfunción renal y enfermedad vascular periférica</b></p>
<p>La diabetes con daños en órganos blanco (aparte de la retinopatía no proliferativa) o el mal control de la glucemia (hemoglobina glucosilada [HbA<sub>1c</sub>] <math>&gt; 7,5\%</math>), a pesar de la aplicación de las medidas óptimas, constituye una contraindicación relativa para el trasplante (<b>clase IIa, nivel de evidencia: C</b>).</p>	<p>La diabetes con daños en órganos blanco (aparte de la retinopatía no proliferativa) o el mal control persistente de la glucemia (hemoglobina glucosilada [HbA<sub>1c</sub>] <math>&gt; 7,5\%</math> o <b>58 mmol/mol</b>), a pesar de la aplicación de las medidas óptimas, constituye una contraindicación relativa para el trasplante (<b>clase IIa, nivel de evidencia: C</b>).</p>
<p>Debe evaluarse la función renal con el empleo de la filtración glomerular estimada (FGe) o el aclaramiento de creatinina bajo un tratamiento médico óptimo. La presencia de signos de función renal anormal debe motivar un mayor estudio, con ecografía renal, estimación de la proteinuria y evaluación de la enfermedad arterial renal, con objeto de descartar una enfermedad renal intrínseca. Es razonable considerar que la presencia de una disfunción renal irreversible (FGe <math>&lt; 40</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) es una contraindicación relativa para el trasplante de corazón aislado (<b>clase IIa, nivel de evidencia: C</b>).</p>	<p>Debe evaluarse la función renal con el empleo de la filtración glomerular estimada (FGe) o el aclaramiento de creatinina bajo un tratamiento médico óptimo. La presencia de signos de función renal anormal debe motivar un mayor estudio, con ecografía renal, estimación de la proteinuria y evaluación de la enfermedad arterial renal, con objeto de descartar una enfermedad renal intrínseca. Es razonable considerar que la presencia de una disfunción renal irreversible (FGe <math>&lt; 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) es una contraindicación relativa para el trasplante de corazón aislado (<b>clase IIa, nivel de evidencia: C</b>).</p>

Continúa en la página 4

**Tabla 1.** (Continuación.)

Recomendación de la guía de 2006	Recomendación de la guía de 2016
<p>La enfermedad vascular cerebral sintomática, clínicamente grave, que no es susceptible de revascularización, puede considerarse una contraindicación para el trasplante. La enfermedad vascular periférica puede considerarse una contraindicación relativa para el trasplante cuando su presencia limita la rehabilitación y la revascularización no es una opción viable (<b>clase I Ib, nivel de evidencia: C</b>).</p>	<p><b>La enfermedad vascular cerebral sintomática, clínicamente grave, puede considerarse una contraindicación para el trasplante.</b> La enfermedad vascular periférica puede considerarse una contraindicación relativa para el trasplante cuando su presencia limita la rehabilitación y la revascularización no es una opción viable (<b>clase I Ib, nivel de evidencia: C</b>).</p>
<p><b>1.5. Tabaquismo, abuso de sustancias y evaluación psicosocial en los candidatos a trasplante</b></p>	<p><b>1.4.3. Evaluación de la fragilidad</b></p>
<p><b>1.5.1. Tabaquismo</b> Debe realizarse una educación sanitaria sobre la importancia de dejar de fumar y la reducción de la exposición pasiva o ambiental antes del trasplante, y ello debe continuarse durante la totalidad del periodo previo y posterior al trasplante (<b>clase I, nivel de evidencia: C</b>).</p>	<p>Al evaluar la elegibilidad para el trasplante podría tenerse en cuenta la evaluación de la fragilidad (3 de 5 posibles síntomas: pérdida de peso involuntaria de <math>\geq 4,5</math> kg (10 libras) en el año anterior, pérdida de masa muscular, fatiga, velocidad de la marcha lenta y nivel bajo de actividad física) (<b>clase I Ib, nivel de evidencia: C</b>).</p>
<p>Es razonable considerar que el tabaquismo activo es una contraindicación relativa para el trasplante. El tabaquismo activo durante los 6 meses previos es un factor de riesgo para un mal resultado tras el trasplante (<b>clase IIa, nivel de evidencia: C</b>).</p>	<p><b>1.4.4. Apoyo circulatorio mecánico como tratamiento puente para llegar a ser candidato a TC</b> Debe considerarse la posibilidad de utilizar un apoyo circulatorio mecánico en los pacientes con comorbilidades potencialmente reversibles o tratables, como el cáncer, la obesidad, la insuficiencia renal, el tabaquismo y la hipertensión pulmonar irreversible farmacológicamente, tras lo cual se realizará una nueva evaluación para establecer la elegibilidad del paciente. (<b>clase I Ib, nivel de evidencia: C</b>).</p>
<p><b>1.5.2. Abuso de sustancias</b> Puede considerarse el uso de un programa de rehabilitación estructurado en los pacientes con antecedentes recientes (24 meses) de abuso de alcohol si se contempla la posibilidad de un trasplante (<b>clase I Ib, nivel de evidencia: C</b>).</p>	<p><b>1.5. Tabaquismo, abuso de sustancias y evaluación psicosocial en los candidatos a trasplante</b></p>
<p>A los pacientes que continúan con una conducta de abuso de sustancias activas (incluido el alcohol) no se les debe practicar un trasplante de corazón (<b>clase III, nivel de evidencia: C</b>).</p>	<p><b>1.5.1. Tabaquismo</b> Se mantiene la recomendación, sin cambios.</p>
<p><b>1.5.3. Evaluación psicosocial</b> Debe realizarse una evaluación psicosocial antes de la inclusión en la lista de espera para trasplante. La evaluación debe incluir una determinación de la capacidad del paciente de dar un consentimiento informado y de cumplir las instrucciones, incluido el tratamiento farmacológico, así como una evaluación de los sistemas de apoyo disponibles en el hogar y en la comunidad (<b>clase I, nivel de evidencia: C</b>).</p>	<p>Se mantiene la recomendación, sin cambios.</p>
<p>El retraso mental o la demencia pueden considerarse una contraindicación relativa para el trasplante (<b>clase IIa, nivel de evidencia: C</b>).</p>	<p>Se mantiene la recomendación, sin cambios.</p>
<p>El mal cumplimiento de las pautas de tratamiento farmacológico constituye un factor de riesgo para el rechazo del injerto y la mortalidad. Los pacientes que han mostrado una incapacidad para cumplir el tratamiento farmacológico en múltiples ocasiones no deben ser tratados con un trasplante (<b>clase III, nivel de evidencia: C</b>).</p>	<p><b>1.5.2. Abuso de sustancias</b> Se mantiene la recomendación, sin cambios.</p>
	<p>Se mantiene la recomendación, sin cambios.</p>
	<p><b>1.5.3. Evaluación psicosocial</b> Se mantiene la recomendación, sin cambios.</p>
	<p><b>En todo paciente en el que el apoyo social se considere insuficiente para recibir el cuidado prescrito en el contexto extrahospitalario puede considerarse que hay una contraindicación relativa para el trasplante. El beneficio aportado por el trasplante cardiaco en pacientes con discapacidades cognitivo-conductuales graves o demencia (por ejemplo, conducta autolesiva, incapacidad de comprender las recomendaciones médicas y colaborar con ella) no se ha establecido, puede causar efectos nocivos y, por consiguiente, no puede recomendarse el trasplante cardiaco en este subgrupo de pacientes (clase IIa, nivel de evidencia: C).</b> Se mantiene la recomendación, sin cambios.</p>



**Tabla 1.** (Continuación.)

Recomendación de la guía de 2006	Recomendación de la guía de 2016
<p><b>1.6. Guía para las plantillas de examen de selección y la evaluación secuencial antes del trasplante</b> Véase la plantilla en el artículo.</p> <p><b>1.7. Inclusión dinámica en las listas de espera y nuevos algoritmos de asignación de donantes</b> Los pacientes incluidos en listas de espera en un estado ambulatorio y no dependiente de tratamiento inotrópico deben ser objeto de una evaluación continuada para aplicar el máximo tratamiento con fármacos y dispositivos, incluido el desfibrilador automático implantable (DAI) o el marcapasos biventricular, cuando sea apropiado. Estos pacientes deben ser reevaluados a intervalos de 3 a 6 meses con pruebas de esfuerzo cardiorrespiratorias, con objeto de evaluar su respuesta al tratamiento y, en el caso de que haya una mejora significativa, puede contemplarse su posible retiro de la lista de espera para trasplante (<b>clase I, nivel de evidencia: C</b>).</p> <p>Debe considerarse el empleo de algoritmos de asignación rediseñados que permitan la priorización de los pacientes de un nivel superior en áreas geográficas amplias (dentro de las limitaciones aceptadas que impone el empleo de un tiempo de isquemia seguro). Esta práctica clínica puede reducir las muertes de pacientes en lista de espera al aportar un mayor número de corazones de una forma rápida para la población más aguda (<b>clase I, nivel de evidencia: C</b>).</p>	<p><b>1.6. Guía para las plantillas de examen de selección y la evaluación secuencial antes del trasplante</b> Se mantiene la recomendación, sin cambios.</p> <p><b>1.7. Inclusión dinámica en las listas de espera y nuevos algoritmos de asignación de donantes</b> Los pacientes incluidos en listas de espera en un estado ambulatorio y no dependiente de tratamiento inotrópico deben ser objeto de una evaluación continuada para aplicar el máximo tratamiento con fármacos y dispositivos, incluido el desfibrilador automático implantable (DAI) o el marcapasos biventricular, cuando sea apropiado. Estos pacientes han de ser reevaluados a intervalos de 3 a 6 meses con pruebas de esfuerzo cardiorrespiratorias y evaluación de la <b>escala pronóstica de la supervivencia en la insuficiencia cardíaca</b>, con objeto de evaluar su respuesta al tratamiento y, en el caso de que haya una mejora significativa, debe contemplarse su posible retiro de la lista de espera para trasplante (<b>clase I, nivel de evidencia: C</b>).</p> <p><b>Se elimina la recomendación</b></p> <p><b>Puede contemplarse la asignación de una mayor prioridad a los pacientes muy sensibilizados, dado que la dificultad de obtención de un donante puede causar unos tiempos de espera excesivos y un aumento de la mortalidad durante la permanencia en la lista (clase IIb, nivel de evidencia: C).</b></p> <p><b>1.8 Retrasplante</b> El retrasplante está indicado en los pacientes que desarrollan una vasculopatía del injerto significativa con disfunción del aloinjerto cardíaco refractaria, sin signos de rechazo en curso (<b>clase IIa, nivel de evidencia: C</b>).</p>

de  $\leq 14$  ml/kg/min podía ser más útil para la estratificación del riesgo en la era de uso de estos dispositivos<sup>3</sup>. En este momento, consideramos que el empleo de los valores de  $Vo_2$  máximo actualmente aceptados es apropiado si se obtienen en un contexto con el resto de datos obtenidos durante el proceso de evaluación.

## 1.2. Uso de puntuaciones pronósticas de la supervivencia en la insuficiencia cardíaca

Las puntuaciones de supervivencia en la insuficiencia cardíaca (HFSS) se han utilizado para predecir la morbilidad y mortalidad de los pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca. Se ha evaluado su utilidad como guía para la lista de espera para TC en pacientes ambulatorios.

**Recomendación: Las puntuaciones pronósticas de la supervivencia en insuficiencia cardíaca pueden evaluarse junto con las pruebas de esfuerzo cardiorrespiratorias para determinar el pronóstico y servir de guía para las listas de espera para el trasplante en pacientes ambulatorios. Una supervivencia estimada a 1 año, según el cálculo del Seattle Heart Failure Model (SHFM) de  $< 80\%$ , o una HFSS en el rango de riesgo alto a medio, deben considerarse valores de corte razonables para la inclusión en las listas de espera (clase IIb, nivel de evidencia: C).**

El uso de puntuaciones de riesgo para facilitar a los clínicos la toma de decisiones terapéuticas ha aumentado, en especial con la introducción de diversos modelos de riesgo para el apoyo circulatorio mecánico (ACM). La SHFM y la HFSS se han evaluado como instrumentos para guiar las decisiones de inclusión en lista de espera para TC.

Es de destacar que se ha observado que la SHFM podría infravalorar el riesgo a 1 año de necesidad de trasplante urgente, uso de un dispositivo de asistencia ventricular (DAV), o mortalidad, en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada en los que se plantea un trasplante, así como en algunas poblaciones especiales<sup>4,5</sup>. En los pacientes con un riesgo intermedio de necesidad de trasplante urgente, DAV o mortalidad según la evaluación realizada con la SHFM, la adición del  $Vo_2$  máximo puede ser útil para mejorar la estratificación del riesgo y facilitar las decisiones de inclusión en lista de espera<sup>6</sup>.

La HFSS se comparó con el  $Vo_2$  máximo en un estudio retrospectivo de pacientes con insuficiencia cardíaca con TRC, TRC-D o DAI solo<sup>3</sup>. El rendimiento de la HFSS fue superior al del  $Vo_2$  máximo en cuanto a su capacidad de diferenciar a los pacientes con un riesgo bajo o medio de muerte a 1 año. Goda *et al.*<sup>7</sup> determinaron que la combinación de ambas puntuaciones de riesgo en pacientes a los que se practica una evaluación para el trasplante era superior a cualquiera de ellas por sí sola por lo que respecta a la predicción de la supervi-

vencia libre de eventos. Estas puntuaciones de riesgo pueden ser útiles al clínico para diferenciar a los pacientes que deben ser incluidos en listas de trasplante; sin embargo, es preciso tener en cuenta las limitaciones inherentes a cada una de ellas.

**Recomendación:** No debe decidirse la inclusión de los pacientes en listas de espera basándose tan solo en los criterios de puntuaciones pronósticas de la supervivencia en la insuficiencia cardiaca (clase III, nivel de evidencia: C).

### 1.3. Papel del cateterismo cardiaco derecho diagnóstico

El cateterismo cardiaco derecho (CCD) continúa siendo una prueba importante para evaluar y mantener la indicación de TC en un paciente. Se introducen los siguientes cambios respecto al momento adecuado para repetir las determinaciones.

**Recomendación:** Debe realizarse un CCD en todos los pacientes adultos candidatos como preparación para la inclusión en lista de espera para el trasplante cardiaco y luego de manera periódica hasta el momento del trasplante (clase I, nivel de evidencia: C). No se recomienda el CCD periódico para la vigilancia sistemática en los niños (clase III, nivel de evidencia: C).

Se alcanzó un consenso respecto a que el CCD debe realizarse periódicamente mientras el equipo médico considere que está indicado y respecto a que la evaluación anual puede ser un periodo de tiempo demasiado largo en algunos pacientes. En la versión anterior de la guía, se sugirió un intervalo de tiempo de 3 a 6 meses; sin embargo, en este momento, creemos que los programas deben individualizar la frecuencia de la exploración en función de la situación de cada paciente (presencia de hipertensión pulmonar en el CCD inicial, inestabilidad continuada de la insuficiencia cardiaca, uso actual de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda [DAVI]). El CCD deberá considerarse caso por caso en los niños, y en general no se recomienda una vigilancia periódica sistemática, a menos que se aprecien signos de un cambio clínico.

**Recomendación:** Si el tratamiento médico no alcanza una hemodinámica aceptable y si no se puede reducir de manera efectiva la carga del VI con ayudas mecánicas, incluida la bomba de balón intraaórtico (BBIA) y/o el DAVI, es razonable concluir que la hipertensión pulmonar es irreversible. Después de la implantación de un DAVI, debe realizarse una nueva evaluación de la hemodinámica al cabo de 3 a 6 meses, con objeto de determinar la reversibilidad de la hipertensión pulmonar (clase IIa, nivel de evidencia: C).

La elevación de la resistencia vascular pulmonar (RVP) que es refractaria al tratamiento médico puede ser una contraindicación para el TC, dependiendo de su gravedad. Se han utilizado DAVI en pacientes con una elevación refractaria de la RVP. Los investigadores de 2 estudios distintos han mostrado que esta estrategia puede reducir satisfactoriamente la RVP hasta situarla en un rango de valores en el que sea seguro el trasplante de corazón<sup>8,9</sup>. Y lo que es más importante, los dos grupos de autores describieron un cierto efecto beneficioso

que se observaba ya en el plazo de 1 mes, aunque pueden ser necesarios hasta 3 a 6 meses para alcanzar la reversibilidad máxima. En consecuencia, para determinar de manera plena la reversibilidad tras el implante de un DAVI, es importante dejar que transcurra el tiempo suficiente para que este tratamiento surta efecto.

### 1.4. Comorbilidades y sus consecuencias en cuanto a la inclusión en lista de espera para TC

La evaluación y manejo de las comorbilidades es imprescindible para mejorar los resultados clínicos tras el trasplante. En este apartado, se han modificado las cuestiones relativas a la edad, la obesidad y la función renal para adaptarlas a la práctica clínica actual. En esta guía se comenta también el uso de sistemas de ACM en pacientes con comorbilidades y sus consecuencias.

#### 1.4.1 (a) Edad

**Recomendación:** El trasplante cardiaco puede considerarse en pacientes de edad > 70 años cuidadosamente seleccionados (clase IIb, nivel de evidencia: C).

Goldstein *et al.*<sup>10</sup> presentaron los resultados del trasplante cardiaco en septuagenarios que habían sido cuidadosamente evaluados y a los que se practicó un TC en Estados Unidos. En estos pacientes se obtuvo un beneficio con este tratamiento, y hubo un menor rechazo pero una mayor mortalidad en comparación con los pacientes de edad ligeramente inferior. La mayoría de los programas en los que se realizan trasplantes en pacientes de edad > 70 años, esto se hace aplicando criterios específicos tanto de donante como de receptor. En consecuencia, se consideró que la exigencia de establecer el uso de un programa de "asignación alternativa" era innecesaria y era causa de confusión. No obstante, debe haber políticas locales que definan el límite superior de edad para la elegibilidad para el trasplante en el contexto de la disponibilidad y la calidad local de órganos, con objeto de mantener unos resultados del trasplante aceptables y una probabilidad razonable de trasplantar a todos los pacientes incluidos en la lista de espera.

#### 1.4.1 (b) Obesidad

**Recomendación:** Un índice de masa corporal (IMC) previo al trasplante > 35 kg/m<sup>2</sup> se asocia a un peor resultado tras el trasplante cardiaco. En estos pacientes obesos, es razonable recomendar una reducción de peso para alcanzar un IMC de ≤ 35 kg/m<sup>2</sup> antes del trasplante cardiaco (clase IIa, nivel de evidencia: C).

Desde la publicación de la guía de 2006 se han publicado varios estudios sobre el efecto del IMC en los resultados obtenidos tras el TC<sup>11-13</sup>. Los valores de IMC correspondientes a la obesidad pero < 35 kg/m<sup>2</sup> no se han asociado de manera concluyente a un aumento de la mortalidad tras el trasplante. Sin embargo, los pacientes con un IMC > 35 kg/m<sup>2</sup> tuvieron unos tiempos de espera superiores, una menor probabilidad de hallar un donante apropiado y, en algunos estudios, mostraron un aumento de la morbilidad y mortalidad tras el tras-

plante. A la vista de estos datos, se ha modificado la guía para recomendar que los pacientes alcancen un IMC  $\leq 35$  kg/m<sup>2</sup> para ser incluidos en las listas de espera. Dado que el IMC es el parámetro más comúnmente utilizado, optamos por eliminar de la guía el porcentaje del peso corporal ideal  $< 140\%$ .

#### 1.4.2 (a) Diabetes mellitus

**Recomendación:** La diabetes con daños en órganos blanco (aparte de la retinopatía no proliferativa) o el mal control persistente de la glucemia (hemoglobina glucosilada [HbA<sub>1c</sub>]  $> 7,5\%$  o 58 mmol/mol), a pesar de la aplicación de las medidas óptimas, constituye una contraindicación relativa para el trasplante (clase IIa, nivel de evidencia: C).

Se añadió el valor de HbA<sub>1c</sub> de 58 mmol/mol para que la recomendación fuera completa y aplicable internacionalmente.

#### 1.4.2 (b) Función renal

**Recomendación:** Debe evaluarse la función renal con el empleo de la filtración glomerular estimada (FGe) o el aclaramiento de creatinina bajo un tratamiento médico óptimo. La presencia de signos de función renal anormal debe motivar un mayor estudio, con ecografía renal, estimación de la proteinuria y evaluación de la enfermedad arterial renal, con objeto de descartar una enfermedad renal intrínseca. Es razonable considerar que la presencia de una disfunción renal irreversible (FGe  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) es una contraindicación relativa para el TC aislado (clase IIa, nivel de evidencia: C).

La disfunción renal continúa desempeñando un papel importante en los resultados obtenidos tras el TC. Lo más frecuente es que los comités se vean forzados a tomar decisiones sobre el TC aislado, el trasplante combinado de corazón y riñón o diferir el trasplante. Lamentablemente, no se ha establecido qué prueba o fórmula es necesaria para determinar la presencia de una disfunción renal irreversible, y en la actualidad hay varias fórmulas que se utilizan para medir la FGe. En la guía actual, la FGe como medida de la función renal, se ha reducido a  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> para considerarla una contraindicación relativa para el TC.

#### 1.4.2 (c) Enfermedad vascular cerebral y periférica

**Recomendación:** La enfermedad vascular cerebral (EVC) sintomática, clínicamente grave, puede considerarse una contraindicación para el trasplante. La enfermedad vascular periférica puede considerarse una contraindicación relativa para el trasplante cuando su presencia limita la rehabilitación y la revascularización no es una opción viable (clase IIb, nivel de evidencia: C).

Los eventos vasculares cerebrales son una complicación devastadora tras la cirugía de trasplante y pueden alterar de forma importante la calidad de vida y la supervivencia. La guía previa incluía en su redacción la “revascularización no tratable”; sin embargo, al revisar los datos no podemos estar seguros de si el riesgo tras el trasplante puede estar modifica-

do realmente en los pacientes con un evento vascular cerebral previo. Patlolla *et al.*<sup>14</sup> examinaron a 1078 pacientes de un registro existente y observaron que los pacientes con una EVC sintomática presentan un aumento del riesgo de ictus y de deterioro funcional tras el trasplante, con independencia de otras variables, pero no así del riesgo de muerte, durante un seguimiento a largo plazo. Este estudio tiene limitaciones por la posibilidad de clasificación errónea y, de hecho, algunos pacientes pueden haber sido tratados con una revascularización, lo cual podría haber modificado su riesgo, pero esto se desconoce. Como consecuencia de esta incertidumbre, se ha modificado la redacción en cuanto a la EVC. Las recomendaciones relativas a la enfermedad vascular periférica se mantienen inalteradas.

#### 1.4.3 Evaluación de la fragilidad

El papel de la fragilidad en la insuficiencia cardiaca ha sido investigado recientemente y requiere un comentario, en especial a medida que avanzamos en la consideración del trasplante cardiaco en pacientes de mayor edad.

**Recomendación:** Al evaluar la elegibilidad para el trasplante podría tenerse en cuenta la evaluación de la fragilidad (3 de 5 posibles síntomas: pérdida de peso involuntaria de  $\geq 4,5$  kg (10 libras) en el año anterior, pérdida de masa muscular, fatiga, velocidad de la marcha lenta y nivel bajo de actividad física) (clase IIb, nivel de evidencia: C).

La fragilidad es un trastorno identificable clínicamente que consiste en un aumento de la vulnerabilidad, asociada a disminución de la reserva y compromiso de múltiples sistemas fisiológicos en relación con la edad y provocada por factores de estrés de carácter menor<sup>15,16</sup>. No todos los pacientes ancianos son frágiles, pero los que cumplen la definición es probable que tengan al menos 3 de los 5 posibles síntomas: pérdida de peso involuntaria ( $\geq 4,5$  kg [10 libras] en el pasado año), pérdida de masa muscular, fatiga, velocidad de la marcha lenta y bajo nivel de actividad física. La presencia de fragilidad aumenta el uso de recursos para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca<sup>16</sup>. En los pacientes candidatos a la implantación de un DAVI se han observado unos resultados adversos en los diagnosticados de fragilidad<sup>17</sup>.

Hay varios problemas derivados de la necesidad de una medida de la fragilidad como criterio de inclusión en lista de espera para TC. Se han estudiado diversos instrumentos de evaluación, que van de la prueba de fuerza de prensión o la velocidad de la marcha a cuestionarios o a una combinación de ambos<sup>18-21</sup>. Algunos métodos pueden ser laboriosos y difíciles de realizar, mientras que otras medidas, como la velocidad de la marcha más lenta son fáciles de aplicar. Sin embargo, la falta de estandarización hace que el uso de la fragilidad como un criterio definitivo para la inclusión en las listas de espera para TC sea difícil.

Otras dificultades que cabe destacar por lo que respecta a la fragilidad son las comentadas por Flint *et al.*<sup>22</sup> en el contexto de la insuficiencia cardiaca en pacientes candidatos a la implantación de un DAV. Estos autores llamaron la atención respecto a la posibilidad de que la fragilidad pueda mejorar con un tratamiento avanzado, como un DAVI, frente a la fragilidad



que no respondería a estas maniobras. En consecuencia, en este momento no podemos asignar un nivel de recomendación superior a este parámetro que está siendo evaluado todavía.

#### **1.4.4 ACM como tratamiento puente para llegar a ser candidato a TC**

**Recomendación:** Debe considerarse la posibilidad de utilizar un ACM en los pacientes con comorbilidades potencialmente reversibles o tratables, como el cáncer, la obesidad, la insuficiencia renal, el tabaquismo y la hipertensión pulmonar irreversible farmacológicamente, tras lo cual se realizará una nueva evaluación para establecer la elegibilidad del paciente (clase IIb, nivel de evidencia: C).

El ACM como puente para llegar a ser candidato al TC se ha utilizado en muchas de las comorbilidades antes mencionadas. En situaciones de hipertensión pulmonar, puede usarse un tratamiento adyuvante con fármacos como sildenafil o milrinona, pero los datos al respecto son demasiado débiles como para hacer una recomendación. Los pacientes en los que fracasa un tratamiento óptimo de la insuficiencia cardíaca, pero que necesitan que pase más tiempo tras el cáncer primario antes de que se les pueda considerar candidatos a un trasplante, podrían obtener un beneficio con el uso del ACM. En los pacientes obesos se ha utilizado un tratamiento puente con ACM, pero con frecuencia el empleo de dispositivos por sí solo no bastará para alcanzar el objetivo de la reducción del peso. Los dispositivos de flujo continuo más recientes no se asocian a una reducción del peso o pueden incluso comportar un aumento del peso cuando se implantan solos<sup>23,24</sup>. Aunque estos pacientes pueden ser operados, sufren más complicaciones infecciosas y necesitan más reintervenciones que los pacientes no obesos. En algunos programas se está combinando el ACM con intervenciones quirúrgicas de reducción de peso, con objeto de alcanzar el grado de pérdida de peso deseado<sup>25</sup>.

La aplicación de un ACM para mejorar la disfunción renal ha producido resultados diversos. En algunos casos, la función renal mejora, incluidos los pacientes que pueden necesitar transitoriamente una terapia sustitutiva renal o diálisis después de la implantación<sup>26,27</sup>. Los pacientes con una mejora de la función renal tras el apoyo con un DAV mantienen generalmente la función renal tras el TC. Sin embargo, un porcentaje elevado de pacientes con disfunción renal grave en el momento del implante o tras la cirugía presentan un aumento significativo de la morbilidad y mortalidad. La mayor parte de estos pacientes no sobreviven al trasplante y presentan un aumento de hasta 3 veces en la mortalidad<sup>28</sup>.

### **1.5 Tabaquismo, abuso de sustancias y evaluación psicosocial en los candidatos a trasplante**

#### **1.5.3 Evaluación psicosocial**

**Recomendación:** En todo paciente en el que el apoyo social se considere insuficiente para recibir el cuidado prescrito en el contexto extrahospitalario se puede considerar que hay una contraindicación relativa para el trasplante. El beneficio aportado por el TC en pacientes con discapacidades cognitivo-conductuales graves o demencia (por

**ejemplo, conducta autolesiva, incapacidad de comprender la asistencia médica y colaborar con ella) no se ha establecido, puede causar efectos nocivos y, por consiguiente, no puede recomendarse el TC en este subgrupo de pacientes (clase IIa, nivel de evidencia: C).**

La modificación sugerida atribuye importancia al hecho de ser capaz de disponer de un cumplimiento y adherencia apropiados al plan global de manejo médico tras el trasplante, en vez de centrarse puramente en el estado intelectual del paciente. Se ha argumentado que los pacientes con discapacidad intelectual que disponen de un apoyo social adecuado pueden ser considerados candidatos razonables al trasplante, siempre que no haya ninguna otra contraindicación tras la evaluación completa del paciente<sup>29</sup>. Aunque la literatura médica no es clara respecto a los peligros del TC en pacientes con demencia, creemos que el trasplante en un contexto de este tipo puede tener efectos nocivos, de tal manera que es posible que no pueda prestarse una asistencia médica efectiva de una forma razonable y segura.

### **1.6 Guía para las plantillas de examen de selección y la evaluación secuencial antes del trasplante**

No se introdujeron cambios en esa plantilla; sin embargo, es probable que cada programa deba actualizar las plantillas de su protocolo basándose en las nuevas consideraciones generales y especiales.

### **1.7 Inclusión dinámica en las listas de espera y nuevos algoritmos de asignación de donantes**

**Recomendación:** Los pacientes incluidos en listas de espera en un estado ambulatorio y no dependiente de tratamiento inotrópico deben ser objeto de una evaluación continuada para aplicar el máximo tratamiento con fármacos y dispositivos (incluido el DAI o el marcapasos biventricular, cuando sea apropiado). Estos pacientes deben ser reevaluados a intervalos de 3 a 6 meses con pruebas de esfuerzo cardiorrespiratorias y evaluación de las puntuaciones pronósticas de la supervivencia en la insuficiencia cardíaca, con objeto de evaluar su respuesta al tratamiento y, en el caso de que haya una mejora significativa, debe contemplarse su posible retiro de la lista de espera para trasplante (clase I, nivel de evidencia: C).

El nuevo papel de las puntuaciones pronósticas de la insuficiencia cardíaca en la evaluación inicial es aplicable también a la inclusión dinámica en las listas de espera; en consecuencia, se añadió la evaluación de la puntuación pronóstica a la recomendación sobre inclusión dinámica en las listas de espera. El retrasplante y la priorización en las listas de espera en pacientes sensibilizados son 2 ámbitos que no se mencionaban en la guía de 2006 y cuya inclusión está ciertamente justificada. Sin embargo, se consideró innecesario mencionar algoritmos de asignación globales para la priorización y, por consiguiente, se eliminó la guía relacionada a este aspecto.

**Recomendación:** Puede contemplarse la asignación de una mayor prioridad a los pacientes muy sensibilizados, dado que la dificultad de obtención de un donante puede causar tiempos de espera excesivos y un aumento de la

**mortalidad durante la permanencia en la lista (clase IIb, nivel de evidencia: C).**

La sensibilización previa al trasplante es un tema en evolución en el trasplante cardíaco. El informe más reciente del registro de la ISHLT ha indicado que un 13,8% de los receptores de TC presentan una elevación del panel de anticuerpos reactivos (PRA), que se define como > 10%<sup>30</sup>. Los estudios publicados respaldan de manera uniforme la asociación de las elevaciones de los anticuerpos circulantes con un aumento de la mortalidad, el rechazo y la aparición de vasculopatía del aloinjerto cardíaco (VAC) en el periodo postrasplante, así como con un mayor tiempo de espera y un mayor riesgo de mortalidad en la fase pretrasplante<sup>31</sup>. Es habitual que estos pacientes sean con mayor probabilidad mujeres y que sean portadores de un DAV, hayan recibido transfusiones de sangre y tengan antecedentes de intervenciones quirúrgicas previas, en algunas de las cuales pueden haberse utilizado componentes que hayan causado un aumento de la producción de anticuerpos, como ocurre en las operaciones realizadas para cardiopatías congénitas<sup>32-35</sup>.

En 2010, la *Canadian Cardiac Transplant Network* abordó el problema del mayor tiempo de espera en los pacientes sensibilizados mediante el establecimiento de una categoría de priorización 4S para los pacientes con una elevación de los PRA calculados (cPRA) > 80% o con unos cPRA > 20% junto con 3 intentos fallidos de obtener un donante adecuado debido a unas pruebas cruzadas virtuales positivas<sup>36</sup>. Posteriormente, la *Canadian Cardiac Transplant Network* ha modificado la categoría 4S para incluir en ella tan solo a los pacientes con unos cPRA > 80%, ha estandarizado el cálculo de los cPRA, definidos como antígenos inaceptables, y ha eliminado la posibilidad de utilizar los criterios de lista de espera 4S en los programas que aceptarán donantes de entrada a pesar de las pruebas cruzadas virtuales positivas.

Kfoury y Kobashigawa<sup>37</sup> han planteado varias inquietudes respecto a esta estrategia, en un artículo editorial. En estas cuestiones, un elemento clave es el método utilizado para determinar la presencia de anticuerpos inaceptables y la falta de uso de los títulos de anticuerpos, el eterno problema de determinar qué significa realmente la presencia de anticuerpos preformados, y finalmente, el concepto de la desensibilización, incluida su utilidad, el método a utilizar y el tiempo durante el que aplicarla. En un consenso de 2009 sobre la sensibilización antes del trasplante, se acordó que debía realizarse una determinación cuantitativa de los anticuerpos circulantes conjuntamente con una determinación de los cPRA<sup>31</sup>.

Aunque continúa la controversia respecto a la forma adecuada de detectar y abordar en última instancia los anticuerpos inaceptables en la fase pretrasplante, los métodos empleados para reducir los tiempos de espera en los pacientes más graves que no pueden pasar por tratamientos puente, como el ACM, pueden ser útiles en estos pacientes como puente para el trasplante. En Estados Unidos, puede usarse una política de excepción para mejorar la situación de un paciente sensibilizado en la lista de espera. A este respecto, tales excepciones son aplicables a posibles donantes de una organización de obtención de órganos (OOO) y deben ser acordadas por la OOO y los demás centros de trasplante de la OOO (no de ámbito regional). Esta es una cuestión compleja y es im-

portante que los sistemas de asignación de las diversas regiones sean evaluados para que den prioridad a los candidatos a un TC que están muy sensibilizados. Es importante señalar que las definiciones de la sensibilización deben ser estandarizadas en los diversos programas con objeto de que la interpretación de estos sistemas sea aplicable.

## 1.8 Retrasplante

**Recomendación: El retrasplante está indicado en los pacientes que desarrollan una VAC significativa con disfunción del aloinjerto cardíaco refractaria, sin signos de rechazo agudo continuado (clase IIa, nivel de evidencia: C).**

El retrasplante cardíaco continúa siendo una parte pequeña del total de trasplantes realizados en los adultos, y supone alrededor de un 3% del total de trasplantes<sup>30</sup>. Aunque los resultados han mejorado en los últimos tiempos<sup>30</sup>, el retrasplante continúa estando en el grupo más alto de mortalidad a 1 año y es también un factor predictivo significativo de la mortalidad a largo plazo. Resulta más sorprendente la observación de que la mortalidad del retrasplante en los datos de registros sea del 18% a los 30 días y del 22% a los 90 días<sup>38,39</sup>. Incluso en los pacientes pediátricos, el retrasplante comporta una mayor mortalidad a largo plazo, en comparación con la de los TC primarios (63%, 46% y 26% frente a 72%, 60% y 42% a los 5, 10 y 20 años, respectivamente;  $p < 0,001$ )<sup>40</sup>.

En 2007, Johnson *et al.*<sup>41</sup> publicaron un consenso sobre las indicaciones para el retrasplante. Se consideró que, a la vista de los datos existentes, la aparición de una VAC grave crónica, con síntomas de isquemia o insuficiencia cardíaca, una VAC sin síntomas pero con una disfunción VI moderada o grave, o una disfunción sintomática del injerto sin signos de rechazo activo son indicaciones apropiadas para el retrasplante. Se planteó la inquietud de que el retrasplante en los primeros 6 meses, en especial si la causa principal eran complicaciones inmunológicas, tuviera un riesgo elevado. Otras series han confirmado este riesgo elevado en una fase temprana<sup>42,43</sup>.

### Nota sobre el TC en niños:

**Aunque casi la mitad de los TC realizados en niños se llevan a cabo por una CC (que se aborda en el Apartado IV), debe señalarse que las consideraciones generales varían para las indicaciones más tradicionales, como la miocardiopatía dilatada idiopática, en los trasplantes en la población pediátrica. Por ejemplo, no se recomienda el empleo sistemático del CCD en los niños y muchos centros usan parámetros hemodinámicos derivados de la ecocardiografía. Las HFFS no se han validado en los niños y, por consiguiente, no son aplicables; de igual modo, ciertos sistemas de ACM, como la BBIA, no se utilizan en los niños. Así pues, al trasladar estas guías a los pacientes de menor edad, es preciso ser prudente.**

## Apartado II (consideraciones especiales): Miocardiopatía restrictiva e infiltrativa

Un porcentaje pequeño pero sustancial de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada sufren enfermedades que expresan un fenotipo que no se caracteriza por una dilatación e

hipocinesia del VI y que no suelen responder al tratamiento tradicional con fármacos y dispositivos. Entre estas enfermedades se encuentran la miocardiopatía hipertrófica (MCH), las miocardiopatías restrictivas (MCR), la displasia arritmogénica del ventrículo derecho (DAVD/M) y las miocardiopatías infiltrativas<sup>44</sup>. Este último grupo incluye a los pacientes con amiloidosis cardiaca, en los que los tratamientos específicos para la enfermedad, recientemente descritos, pueden abordar la progresión de sus manifestaciones sistémicas. El pronóstico, las estrategias terapéuticas y las indicaciones para el TC en estos pacientes requieren consideraciones y recomendaciones específicas que se abordan en este apartado.

## 2.1. Miocardiopatías restrictivas

**Recomendaciones: 2.1.1 Los pacientes con MCR que presentan síntomas graves de insuficiencia cardiaca (clase funcional III-IV de la *New York Heart Association*) deben ser remitidos a una evaluación para TC (clase I, nivel de evidencia: B).**

**2.1.2: Los pacientes con MCR evaluados para TC deben ser objeto de un estudio diagnóstico completo para establecer la etiología (formas infiltrativas frente a las idiopáticas) y para descartar la presencia de una pericarditis constrictiva (clase I, nivel de evidencia: C).**

**2.1.3: La decisión de incluir en la lista de espera para trasplante cardiaco a un paciente con MCR debe tener en cuenta determinados indicadores pronósticos específicos (presencia y grado de disfunción sistólica VI, aumento de tamaño auricular, hipertensión pulmonar y bajo gasto cardiaco) (clase I, nivel de evidencia: B).**

**2.1.4: En la MCR, la eficacia y la seguridad del DAVI como tratamiento puente para el trasplante no permiten recomendarlo como método estándar. La ACM con un DAVI o un corazón artificial total puede considerarse en casos muy seleccionados y en centros con experiencia (clase IIb, nivel de evidencia: C).**

La MCR es una enfermedad miocárdica que se caracteriza por un aumento de la rigidez de los ventrículos que da lugar a un deterioro del llenado diastólico, que a menudo se asocia a una preservación o depresión leve de la función sistólica, aumento de tamaño biauricular y ventrículos no dilatados<sup>44</sup>. Este patrón funcional y morfológico puede asociarse a un amplio espectro de patologías no miocárdicas, como hipertensión, enfermedad coronaria y enfermedad pericárdica, todas las cuales deben descartarse durante el estudio diagnóstico, antes de considerar la posibilidad del TC en estos pacientes. En este apartado, nos centramos en los pacientes con miocardiopatías infiltrativas, incluida la amiloidosis; las enfermedades de depósito como la enfermedad de Anderson-Fabry, la hemocromatosis y la glucogenosis; las enfermedades inflamatorias miocárdicas y endomiocárdicas, como la sarcoidosis; y las MCR idiopáticas, todas las cuales causan un deterioro de la función diastólica miocárdica. Aunque son una minoría del total de pacientes tratados con TC, el porcentaje de pacientes con MCR a los que se practica un TC ha aumentado de manera constante, del 0,7% a comienzos de la década de 1990 al 2,2% a comienzos de la década de 2000<sup>45</sup>.

A diferencia de lo que ocurre en la insuficiencia cardiaca secundaria a una MCD, no hay ningún tratamiento médico ni de dispositivos con el que se haya demostrado una mejora de los resultados en los pacientes con MCR. Además, con frecuencia el tratamiento sintomático es poco eficaz debido a que los pacientes con MCR son propensos a la toxicidad de la digoxina, así como a la frecuencia con la que aparece hipotensión con los vasodilatadores y a que las medicaciones diuréticas causen a menudo hiperazoemia prerrenal debido a la pendiente inclinada de la relación presión-volumen diastólica del VI<sup>46</sup>. Como consecuencia de estas características, el TC puede ser la única opción terapéutica existente para mejorar el pronóstico de los pacientes con MCR. Las observaciones realizadas en los registros pediátricos indican que el diagnóstico de MCR se asocia a una peor supervivencia y una mayor necesidad de trasplante, en comparación con lo que ocurre en la MCD o la MCH<sup>47</sup>. En otras series de registro, los pacientes con MCR receptores de un TC muestran tasas de supervivencia a 1, 5 y 10 años similares a las de los pacientes sin MCR, excepto en los subgrupos de pacientes con cardiopatía amiloide o con MCR debida a radioterapia<sup>45</sup>.

**Etiología.** En los pacientes con MCR en los que se evalúa la posibilidad de un TC es imprescindible un estudio diagnóstico completo, ya que determinadas etiologías específicas pueden no solo asociarse a una relación riesgo/beneficio subóptima del TC, sino requerir también el empleo de tratamientos alternativos o identificar contraindicaciones relativas o absolutas para el TC. Aparte de los pacientes con amiloidosis, en los que son necesarios los abordajes específicos que se detallan a continuación, el estudio etiológico de la MCR puede identificar a pacientes en los que puede obtenerse un beneficio con el empleo de tratamientos dirigidos (por ejemplo, fármacos de sustitución enzimática en la enfermedad de Anderson-Fabry<sup>48</sup> y tratamientos inmunosupresores en la sarcoidosis y la fibrosis endomiocárdica) o pacientes con una posible afectación sistémica que pudiera alterar los resultados tras el trasplante (es decir, enfermedades de almacenamiento de glucógeno). La identificación de los pacientes con una constricción pericárdica, en los que debe considerarse la posibilidad de una pericardiectomía, es importante en la evaluación previa al trasplante<sup>49,50</sup>. En las enfermedades sistémicas con un predominio de la afectación cardiaca puede considerarse un TC, teniendo en cuenta que debe programarse una vigilancia específica de la progresión de las lesiones no cardiacas y una estrategia postrasplante para el tratamiento de la enfermedad subyacente (como ejemplos característicos de esta situación cabe citar la amiloidosis de cadenas ligeras de amiloide [AL] y la sarcoidosis).

Entre las formas secundarias de fenotipos de MCR, se ha descrito la sobrecarga de hierro miocárdica, debida a la hemocromatosis familiar o la talasemia mayor, como indicación esporádica para el TC, con unos resultados aceptables<sup>51</sup>. Es de destacar que, en los casos de afectación hepática, debe considerarse la posibilidad de un trasplante combinado de corazón-hígado<sup>52</sup>. El tratamiento actual con quelantes del hierro permite reducir de manera efectiva los depósitos de hierro en los órganos y, es de esperar que pueda reducir la necesidad de trasplantes en la hemocromatosis. Es importante mantener el tratamiento de reducción del hierro en los pacientes a los que



**Tabla 2.** Marcadores de mal pronóstico para la supervivencia en la miocardiopatía restrictiva<sup>a</sup>

Congestión pulmonar en el momento del diagnóstico
Angina o signos electrocardiográficos de isquemia
Dimensión de aurícula izquierda > 60 mm
Sexo masculino
Hipertensión pulmonar reactiva
Reducción de la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo
Aumento del grosor telediastólico de la pared posterior

<sup>a</sup> Adaptado de Webber *et al.*<sup>47</sup>, Ammash *et al.*<sup>54</sup> y Murtuza *et al.*<sup>55</sup>

se ha practicado un trasplante por una hemocromatosis, ya que, de no hacerlo así, podría producirse una reaparición de los depósitos de hierro tras el trasplante<sup>53</sup>.

**Estratificación pronóstica.** Aunque la evidencia actualmente existente no permite establecer un esquema de estratificación del riesgo, en la [tabla 2](#) se presenta una lista de las características típicas de la MCR que se asocian a un mal pronóstico. De entre ellas, la hipertensión pulmonar reactiva es una observación frecuente que no solo se asocia a un peor pronóstico pretrasplante<sup>47,54</sup>, sino que permite identificar también un riesgo elevado de fallo temprano del injerto y de un resultado adverso tras el trasplante. La RVP elevada, que se caracteriza a menudo por un gradiente transpulmonar bajo y un bajo gasto cardiaco, es provocada por la característica típica de la MCR de una elevación crónica de las presiones de llenado ventricular. Esta vasoconstricción puede conducir a un remodelado vascular pulmonar y una hipertensión pulmonar fija que contraindicarán el TC. Por este motivo, algunos centros pediátricos consideran la aparición de hipertensión pulmonar una indicación para la inclusión en la lista de espera, con independencia de los síntomas de insuficiencia cardiaca, con objeto de prever la aparición de una vasoconstricción pulmonar irreversible, mientras que otros señalan la importancia de la hipertensión pulmonar para determinar la supervivencia<sup>55,56</sup>. Debe realizarse una evaluación regular de la hemodinámica cardiaca derecha, con un uso agresivo de vasodilatadores pulmonares (por ejemplo, nitratos intravenosos u óxido nítrico inhalado), incluidos los que tienen efectos inotrópicos (por ejemplo, milrinona), en los pacientes que están en lista de espera, con objeto de identificar la aparición de una posible vasoconstricción pulmonar irreversible<sup>55,56</sup>. Dada la insuficiencia cardiaca derecha de larga evolución, puede ser útil una evaluación más detallada de las posibles anomalías hepáticas, en especial la fibrosis hepática avanzada y la cirrosis. En los pacientes con MCR y una reserva hepática limitada, indicada por una disfunción hepática persistente, a pesar del alivio de la congestión, debe considerarse la posible conveniencia de una biopsia hepática, ya que el grado de fibrosis o la presencia de cirrosis pueden ser útiles para establecer el pronóstico del riesgo postrasplante, de una manera similar a lo que ocurre en las CC, en especial las que tienen circulación de Fontan (que se comentan en el Apartado IV).

**Apoyo circulatorio mecánico.** Los DAVI implantables de flujo continuo se han evaluado ampliamente en pacientes con VI dilatado y en la actualidad no están indicados en los pacientes con MCR o MCH. Un centro ha descrito el uso del implante de DAVI en 4 pacientes con MCR y 4 con MCH<sup>57</sup>. El uso

del implante de DAVI es técnicamente difícil, no puede recomendarse como método estándar en los pacientes con MCR y tan solo debe usarse en casos seleccionados y centros de gran volumen y con experiencia. El corazón artificial total o el apoyo biventricular intracorpóreo o paracorpóreo pueden constituir una opción alternativa para el tratamiento puente de ACM en pacientes con MCR muy seleccionados, en centros experimentados. La ausencia de datos sólidos que respalden la seguridad del uso ordinario de dispositivos mecánicos implantables en esos pacientes subraya aún más la necesidad de realizar tempranamente la remisión, inclusión en lista de espera y priorización de los pacientes con MCR como candidatos a un TC.

## 2.2. Amiloidosis cardiaca

**Recomendaciones: 2.2.1 En pacientes seleccionados con IC debida a amiloidosis AL que no son candidatos a los tratamientos específicos para la enfermedad a causa del compromiso cardiovascular puede considerarse el TC en centros con experiencia que dispongan de una colaboración establecida entre equipos cardiovasculares y hematológicos. Debe programarse un trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) en cuanto sea clínicamente viable tras la recuperación del TC (clase IIa, nivel de evidencia: B).**

**2.2.2 En los pacientes con amiloidosis relacionada con la transtiretina (TTR) que afecta al corazón puede considerarse la posibilidad de un TC. En los pacientes con amiloidosis TTR cardiaca familiar debe considerarse la posibilidad de un trasplante combinado de corazón e hígado en centros experimentados que dispongan de una colaboración establecida entre los equipos de cardiología, hepatología y neurología (clase IIa, nivel de evidencia: B).**

**2.2.3 La afectación amiloide de órganos extracardiacos debe evaluarse cuidadosamente al considerar en los pacientes con amiloide AL un TC/TAMO secuencial (pacientes AL) o en los pacientes con amiloide TTR un TC o un TC combinado con un trasplante hepático. La disfunción grave de órganos con amiloidosis extracardiaca debe considerarse una contraindicación para la práctica de un TC (clase IIa, nivel de evidencia: B).**

Las amiloidosis son una familia de enfermedades causadas por proteínas con un plegado o un ensamblaje erróneos que se acumulan en la matriz extracelular de varios sistemas orgánicos. Hay varios tipos de amiloide que pueden infiltrar el corazón, dando lugar a un fenotipo de MCR, con disfunción diastólica y sistólica progresiva, insuficiencia cardiaca y muerte. Las estrategias terapéuticas, incluido el TC, o el TC combinado con un trasplante hepático simultáneo o con un TAMO posterior, dependen del subtipo de amiloide y del grado de afectación cardiaca y sistémica. Es esencial establecer un diagnóstico y una clasificación exactos del subtipo de amiloide. Los 2 subtipos más frecuentes de amiloide que infiltran el corazón son los siguientes: (1) inmunoglobulina amiloide AL, que procede de un clon indolente de células plasmáticas y (2) amiloide TTR. Las amiloidosis TTR incluyen 2 tipos de enfermedades: una enfermedad familiar causada por el plegado erróneo de una TTR mutada, y una enfermedad no genética debida a una agregación incorrecta de la transtiretina de

tipo natural (*wild*) (amiloidosis sistémica senil [ASS]). La TTR es una proteína transportadora que es sintetizada por el hígado, que ha sido tradicionalmente el objetivo inicial de una estrategia de trasplante en los pacientes con una TTR familiar sistémica. De forma mucho más rara, otras proteínas precursoras, como la apolipoproteína A1, pueden causar una amiloidosis cardíaca<sup>58,59</sup>.

**Estratificación pronóstica.** La predicción de la supervivencia de los pacientes con amiloidosis cardíaca desde el momento de la inclusión en la lista de espera hasta la disponibilidad de un donante cardíaco constituye un verdadero reto, ya que el número de pacientes es bajo y el fenotipo clínico existente en el momento de la inclusión en la lista de espera es diverso. Parece que la mortalidad en la lista de espera para la amiloidosis cardíaca como etiología principal puede ser 3 veces superior a la observada en pacientes con una MCD idiopática. Sin embargo, se ha sugerido la existencia de una diferencia clara entre la AL y la TTR. Rapezzi *et al.*<sup>59</sup> observaron que los pacientes con amiloide AL tienen una supervivencia a 2 años significativamente peor (63%) que la de los pacientes con una TTR mutada (98%) y la supervivencia del 100% con la TTR de tipo natural. A diferencia de la amiloidosis AL, la miocardiopatía por TTR es de progresión lenta y es bien tolerada clínicamente, hasta que se ha producido un engrosamiento intenso de la pared ventricular, una disfunción diastólica y alteraciones de la conducción. Más concretamente, los pacientes con amiloide AL en lista de espera para TC, en los que se aplicó una estrategia de TAMO mostraron una tasa de mortalidad del 35% al 42%<sup>60</sup>.

En general, una vez que los pacientes con amiloidosis empiezan a presentar síntomas, la progresión de la enfermedad es rápida y maligna, y causa la muerte de causa cardíaca. En estudios fundamentales de registro del grupo de la *Mayo Clinic* se ha descrito claramente la estratificación pronóstica de los pacientes con AL, en los que se ha definido un estadio I a III de afectación cardíaca en función de los niveles de péptido natriurético cerebral (BNP) y de troponina T<sup>61</sup>. Más recientemente, Wechalekar *et al.*<sup>62</sup> han estratificado con mayor detalle a los pacientes del estadio III basándose en el BNP y la presión arterial sistólica (tabla 3). Aunque no son definitivos, estos biomarcadores pueden orientar la remisión de los pacientes con AL a las estrategias de TC; en cambio, son pocos los datos que respaldan su utilidad en los pacientes con TTR<sup>63</sup>. Parte del problema de intentar predecir los resultados en los pacientes afectados por una amiloidosis TTR cardíaca está en su forma de presentación clínica muy diversa. Además de las manifestaciones características de la MCR, el pronóstico cardiovascular en los pacientes con TTR depende del tipo de fibrilla (natural frente a mutada), la mutación específica, la edad de inicio y la presencia de fibrillas fragmentadas frente a las de longitud completa<sup>63</sup>. El concepto de que la amiloidosis TTR se comporta de un modo indolente en comparación con la amiloidosis AL ha sido puesto en duda recientemente por la descripción actual de la mutación V122I<sup>64</sup>. En este grupo de pacientes se observó un riesgo desproporcionado de muerte cardíaca en comparación con otros genotipos de TTR: a lo largo de un periodo de 16 meses, la mortalidad en los pacientes con esta mutación fue del 73% en comparación con el 22% ( $p = 0,03$ ) en los pacientes con la TTR de tipo natural.

**Tabla 3.** Criterios para la estratificación pronóstica de la afectación cardíaca en la amiloidosis de cadenas ligeras de amiloide<sup>a</sup>

Estadios	Criterios
Estadio I	NT-pro BNP < 332 ng/l y troponina T < 0,035 µg/l
Estadio II	NT-pro BNP > 332 ng/l o troponina T > 0,035 µg/l
Estadio III	NT-pro BNP > 332 ng/l y troponina T > 0,035 µg/l
Estadio III de bajo riesgo	NT-pro BNP 332 a 8500 ng/l y PAS > 100 mm Hg
Estadio III de riesgo intermedio	NT-pro BNP > 8500 ng/l o PAS < 100 mm Hg
Estadio III de riesgo alto	NT-pro BNP > 8500 ng/l y PAS < 100 mm Hg

NT-pro BNP, prohormona péptido natriurético cerebral aminoterminal; PAS, presión arterial sistólica.  
<sup>a</sup> Adaptado de Dispenzieri *et al.*<sup>61</sup> y Wechalekar *et al.*<sup>62</sup>

Además, la mutación V122I se asoció a un mayor grado de afectación cardíaca y hospitalización.

**Evaluación para un posible TC.** En análisis retrospectivos y series de casos pequeñas se ha demostrado la influencia pronóstica de la afectación de los órganos en los pacientes con amiloide AL tratados con un TAMO<sup>65-67</sup>. Los sistemas importantes que es preciso evaluar cuidadosamente para detectar la posible afectación amiloide son los órganos gastrointestinales (estómago, intestino, hígado), los riñones, el sistema nervioso autónomo, los pulmones y la pleura, y el sistema de la coagulación. La presencia de amiloide localizado en la piel, la vejiga urinaria y los uréteres, la laringe o las conjuntivas, suele tener un menor efecto en la decisión respecto a la elegibilidad para el trasplante. La evaluación de la afectación amiloide en posibles receptores de TC/TAMO debe incluir una evaluación tanto de la extensión anatómica de la infiltración de cadena ligera como del efecto funcional de la cadena ligera proteica en la función del órgano. En la tabla 4 se examinan las pruebas diagnósticas de órganos específicos en los pacientes con amiloide AL a tener en cuenta, además de las exploraciones habituales realizadas para evaluar a los candidatos a un trasplante cardíaco. Es preciso tener en cuenta el grado de compromiso hemodinámico del paciente en el efecto funcional de la amiloidosis sobre varios de estos órganos. Puede ser necesario optimizar la hemodinámica de un paciente, a veces con el empleo de determinaciones hemodinámicas invasivas, con objeto de evaluar con exactitud la contribución relativa de la infiltración amiloide y de la insuficiencia cardíaca a la disfunción de los órganos extracardíacos que presenta el paciente.

Además, es precisa una consideración específica del efecto del TC, tanto perioperatoriamente como en la necesidad posoperatoria de inmunosupresión, al evaluar la elegibilidad de un paciente para el trasplante. Por ejemplo, aunque los pacientes con un aclaramiento de creatinina de <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pueden ser considerados aptos para un TAMO, los efectos de los inhibidores de calcineurina, que son necesarios después de un TC, sugieren la necesidad de una mayor evaluación renal, tal como se indica en la tabla 4. El grupo de Stanford ha publicado también su protocolo en una serie limitada de pacientes con cardiopatía amiloide<sup>68</sup>.

**Tabla 4.** Evaluación de la afectación de órganos extracardiacos en la amiloidosis por cadenas ligeras de amiloide

Sistemas de órganos	Pruebas diagnósticas
Pulmonares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pruebas de la función pulmonar, incluida la oximetría arterial, capacidad de difusión</li> <li>• Radiografía de tórax y tomografía computarizada para evaluar enfermedad intersticial, derrames</li> <li>• Puede ser necesaria una toracocentesis para diferenciar las manifestaciones de la amiloidosis de las de la insuficiencia cardíaca</li> </ul>
Gastrointestinales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluación nutricional, incluida prealbúmina y albúmina plasmáticas</li> <li>• Evaluación de posible hemorragia mediante esofagogastroduodenoscopia, colonoscopia</li> <li>• Evaluación del depósito de amiloide mediante biopsia aleatoria</li> <li>• Evaluación de la motilidad intestinal con estudios de vaciado gástrico</li> </ul>
Hepáticas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Concentración sérica de fosfatasa alcalina, bilirrubina</li> <li>• Un nivel de fosfatasa alcalina <math>&gt; 1,5 \times</math> límite superior de la normalidad en ausencia de congestión debe motivar una biopsia hepática para evaluar el depósito de amiloide portal y parenquimatoso. La presencia de un depósito vascular solitario no debe considerarse una contraindicación para el HT/TAMO</li> </ul>
Renales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aclaramiento de creatinina medido o FGe</li> <li>• Excreción urinaria de proteínas en 24 horas</li> </ul> <p>Una FGe o un aclaramiento de creatinina medido de <math>&lt; 50</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en ausencia de una descompensación de la insuficiencia cardíaca o una excreción urinaria de proteínas <math>&gt; 0,5</math> g/24 horas deben motivar una biopsia renal para evaluar la carga de amiloide renal</p>
Coagulación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Factor X y tiempo de trombina</li> </ul> <p>Los pacientes con un déficit funcional de factor X grave (<math>&lt; 25\%</math>) tienen una supervivencia <math>&lt; 50\%</math> después de un TAMO</p>

TAMO, autotrasplante de Médula ósea; FGe, filtración glomerular estimada; TC, trasplante de corazón.

En general, en los pacientes con amiloidosis cardíaca relacionada con un mieloma múltiple no se contempla el empleo de un TC/TAMO, ya que su pronóstico después de un TAMO no es tan bueno como el de los pacientes con amiloidosis primaria. En la evaluación de un paciente con amiloide cardíaca para un TC/TAMO, debe hacerse una determinación de los marcadores del mieloma, como la hipercalcemia, un recuento diferencial en un aspirado de médula ósea que contenga  $>30\%$  de células plasmáticas o la presencia de lesiones líticas en la exploración gammagráfica ósea. La realización de un TC/TAMO en pacientes en los que el diagnóstico de mieloma múltiple se basa únicamente en el recuento del aspirado de médula ósea es controvertida en este momento.

**Estrategia de trasplante en la amiloidosis AL.** Los malos resultados iniciales del TC aislado en los pacientes con amiloidosis AL cardíaca cambiaron con la introducción del

TAMO para el tratamiento de la amiloidosis AL. Dispenzari *et al.*<sup>69</sup> y Skinner *et al.*<sup>70</sup> demostraron que el TAMO, en candidatos apropiados, producía una mediana de supervivencia de aproximadamente 5 años. Estos logros en pacientes seleccionados, así como la identificación de las limitaciones del TAMO solo en pacientes con afectación cardíaca, han llevado al uso secuencial de TC y TAMO en pacientes seleccionados en los que la insuficiencia cardíaca constituye la manifestación principal de la amiloidosis. Se preveía que los pacientes con amiloide AL cardíaca tratados con un TC tendrían un pronóstico excelente tras el TAMO, similar al que se da en los pacientes que inicialmente no tienen afectación cardíaca. En una serie pequeña, la supervivencia a largo plazo (a 5 años) con este enfoque muy selectivo es de aproximadamente un 60%. La causa más frecuente de muerte tras el TC/TAMO fue la recurrencia de la producción de cadenas ligeras y la enfermedad y disfunción de órganos blanco, incluida la recaída cardíaca<sup>71-73</sup>.

Hay varias consideraciones a hacer respecto al momento apropiado para practicar el TAMO después del TC. El cese de la producción de cadenas ligeras es esencial para prevenir la progresión de la disfunción de órganos extracardiacos, lo cual va a favor de realizar el TAMO poco tiempo después del TC. La inmunosupresión intensa que se produce durante el tratamiento de inducción para el TAMO sugiere que la inmunosupresión de base del paciente sea relativamente baja antes del TAMO con objeto de reducir al mínimo el riesgo de infección. En consecuencia, el TAMO se retrasa durante 6 a 8 meses después del TC en las series presentadas. Los nuevos algoritmos de tratamiento, que incluyen la combinación de fármacos citotóxicos con inhibidores de proteosoma y fármacos inmunomoduladores, podrían pasar a ser un tratamiento definitivo de la amiloidosis AL en pacientes seleccionados y son menos riesgosos que el TAMO.<sup>74</sup>

**Estrategia de trasplante en la amiloidosis TTR.** La variante de proteína TTR depositada en múltiples órganos en la amiloidosis TTR es producida fundamentalmente en el hígado. El trasplante hepático realizado para la amiloidosis TTR impide la producción de la mayor parte de esta proteína y detiene de manera efectiva la progresión de las manifestaciones sistémicas en la mayoría de los pacientes. Concretamente, los pacientes con la ATTR asociada a Val30Met, en los que los síntomas neurológicos son prominentes, presentan una mejoría significativa de las manifestaciones sistémicas<sup>75</sup>. En consecuencia, el TC puede usarse para tratar las manifestaciones de la insuficiencia cardíaca de la amiloidosis TTR en los candidatos a trasplante apropiados. El trasplante combinado de corazón e hígado tiene unos resultados excelentes, con una supervivencia equivalente a la del TC solo. Una revisión reciente de la experiencia de la *Mayo Clinic* ha puesto de manifiesto una supervivencia a 5 años de un 75,8% (n = 18) con el trasplante combinado de corazón e hígado para la amiloidosis TTR, que es similar a la del TC solo<sup>52</sup>. Además, la donación de hígado en dominó, de receptores de trasplante combinado de corazón e hígado, es segura y ha anulado la carga que suponía para un conjunto de órganos de donantes limitado. De esta forma, no se utilizan hígados adicionales de donantes de ese conjunto. En los receptores de trasplante de mayor edad con manifestaciones principalmente cardíacas



puede ser útil el empleo de un TC solo, pero en los individuos más jóvenes debe considerarse la posible conveniencia de un trasplante combinado de corazón e hígado para prevenir la progresión sistémica de la enfermedad y tratar de manera efectiva las manifestaciones de insuficiencia cardiaca. La amiloidosis TTR no familiar, o ASS, afecta la mayor parte de las veces a varones de edad avanzada, pero a veces puede surgir a una edad más temprana, con un fenotipo de MCR/MCH. En general, el corazón es el único órgano afectado por la amiloidosis, y las manifestaciones sistémicas de la amiloidosis no son típicas. Así pues, puede contemplarse el empleo de un TC aislado como tratamiento apropiado en pacientes que por lo demás cumplan los criterios de trasplante cardiaco cuando se ha diagnosticado una ASS.

### 2.3 Miocardiopatía hipertrófica y displasia arritmogénica de ventrículo derecho

En general, las indicaciones para la inclusión en lista de espera para trasplante son similares a las de las miocardiopatías generales; sin embargo, hay formas de presentación especiales de la MCH que requieren una recomendación específica. En general, la displasia arritmogénica de ventrículo derecho es un diagnóstico muy poco frecuente, difícil de caracterizar fenotípicamente y para el que no pueden hacerse recomendaciones específicas. En consecuencia, esta entidad se comenta tan solo de una forma mínima.

**Recomendación: 2.3.1 En los pacientes con insuficiencia cardiaca grave y MCH no obstructiva que no sean aptos para otras intervenciones terapéuticas debe considerarse la posibilidad de un TC. Debe prestarse especial atención a los pacientes con dilatación del VI y disfunción sistólica (clase I, nivel de evidencia: B).**

La forma más avanzada de insuficiencia cardiaca en la MCH es la MCH en estadio terminal, que se produce en un subgrupo pequeño y bien definido de pacientes con enfermedad no obstructiva (prevalencia del 3%)<sup>76</sup>. La evolución de la insuficiencia cardiaca se asocia a una progresión a disfunción sistólica (fracción de eyección del VI < 50%) con un cambio del ventrículo pequeño y el estado hipertrófico a un remodelado sustancial del VI (que incluye adelgazamiento de la pared del VI, dilatación de la cavidad y disfunción sistólica), lo cual puede simular una miocardiopatía dilatada<sup>76,77</sup>. La evolución clínica de estos pacientes es diversa e impredecible, de tal manera que algunos pacientes se mantienen bien compensados (e incluso asintomáticos) durante muchos años tras la aparición de la disfunción sistólica. Ocasionalmente, los pacientes con una MCH no obstructiva y una función sistólica preservada pueden desarrollar una insuficiencia cardiaca refractaria grave a causa de la disfunción diastólica y pasar a ser candidatos a un TC. Se ha descrito que el intervalo de tiempo entre el diagnóstico de la MCH y la MCH en estadio terminal es de entre 4 y 10 años. La menor edad y la afectación de familiares fueron factores de riesgo independientes para la mortalidad o la necesidad de un trasplante<sup>78</sup>. La supervivencia de los pacientes con MCH después de un TC (75%–100% a 5 años, 61%–94% a 10 años) es similar o posiblemente más favorable que la de los pacientes con otras Enfermedades Cardiovasculares<sup>78–80</sup>.

La DAVD/M es una enfermedad miocárdica determinada genéticamente, que se caracteriza por una sustitución fibroadiposa de los miocitos, que afecta principalmente al ventrículo derecho, aunque sin limitarse a él<sup>81</sup>. La forma de expresión clínica típica se caracteriza por arritmias ventriculares malignas, que con frecuencia corresponden al inicio de la enfermedad, así como a la causa de su desenlace mortal<sup>82,83</sup>. A diferencia de lo que ocurre en la MCR, en la que una parte importante de los pacientes afectados pueden llegar a presentar indicaciones para el TC, en el caso de los pacientes con DAVD/M, tan solo en una pequeña parte es preciso considerar la posibilidad de un trasplante a lo largo de su seguimiento, y la mayoría de los pacientes tienen un curso prolongado de la enfermedad desde el diagnóstico hasta el momento de la muerte o la indicación del trasplante. De forma análoga, la falta de compactación de VI es una entidad patológica, de origen genético y a menudo mal caracterizada y diagnosticada después del trasplante en el corazón explantado<sup>84</sup>. Reconocemos estos trastornos, pero hemos optado por no presentar recomendaciones específicas respecto a la indicación del trasplante en estas entidades patológicas especiales.

### Apartado III (consideraciones especiales): Enfermedades infecciosas

La detección y el tratamiento de determinadas infecciones crónicas o latentes, incluida la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la enfermedad de Chagas, la tuberculosis y la infección por el virus de la hepatitis B o C (VHB y VHC), se tienen en cuenta en esta guía para facilitar a los médicos la clasificación de esas infecciones antes del TC y cuando sea posible la reducción de los riesgos de reactivación tras el TC. Se ha incluido también un protocolo de vacunación para la prevención de la infección antes y después del TC.

#### 3.1 Virus de la inmunodeficiencia humana

**Recomendaciones: 3.1.1 En pacientes positivos para el VIH seleccionados puede considerarse la posibilidad de un TC si no presentan infecciones oportunistas activas o previas (leucoencefalopatía multifocal progresiva o criptosporidiosis intestinal crónica > 1 mes), están clínicamente estables y cumplen un tratamiento antirretroviral combinado (TARc) durante > 3 meses, presentan un nivel de ARN de VIH indetectable y tienen un recuento de células CD4 > 200 células/μl durante > 3 meses) (clase IIa, nivel de evidencia: C).**

**3.1.2 Los centros de trasplante que realizan trasplantes cardiacos en pacientes positivos para el VIH deben disponer de protocolos estructurados con equipos multidisciplinares, la accesibilidad adecuada a un conocimiento experto farmacológico, monitorización de concentraciones de fármacos para los inmunosupresores, y medios de laboratorio para pruebas de resistencia a fármacos antirretrovirales según sea necesario (clase I, nivel de evidencia: C).**

**3.1.3 En los pacientes con antecedentes de linfoma primario del sistema nervioso central o sarcoma de Kaposi visceral no debe contemplarse un TC (clase III, nivel de evidencia: B).**

**3.1.4 En los pacientes positivos para el VIH con otras neoplasias ya resueltas, incluido el carcinoma de células escamosas cutáneo, el carcinoma anogenital *in situ* y otros tumores de órganos sólidos que se consideren curados, puede considerarse la posibilidad de un trasplante después de transcurrido un periodo de tiempo apropiado sin enfermedad (clase IIb, nivel de evidencia: C).**

Desde la introducción del TAR combinado (TARc), con la consiguiente prolongación de la supervivencia de los pacientes con infección por el VIH, dicha infección ha dejado de considerarse una contraindicación absoluta para el trasplante de órganos sólidos<sup>85</sup>.

Más recientemente se ha identificado la EVC como una causa creciente de morbilidad y mortalidad en la población infectada por VIH que sobrevive durante más tiempo<sup>86</sup>. En un análisis de más de 3000 pacientes positivos para VIH con un ARN de VIH indetectable que fueron tratados con éxito, los que tenían un recuento de células T CD4+ superior a 500 células/mm<sup>3</sup> presentaron unas tasas de mortalidad similares a las esperadas en la población general. En esta población tratada, la primera causa de muerte fue la EVC, que supuso un 31% de la mortalidad total<sup>86</sup>.

La patogenia de la EVC en los pacientes positivos para VIH está relacionada con los efectos directos e indirectos de la infección por el VIH en las estructuras vasculares y se ha demostrado que es independiente de los factores de riesgo tradicionales<sup>87</sup>. En estudios recientes se ha demostrado que la infección por el VIH interfiere gravemente en la biología de varias células diana, como los macrófagos y las células endoteliales. Además, el TARc induce una alteración profunda del metabolismo lipídico y las redes de citocinas inflamatorias que están directamente involucradas en la aterogénesis y el deterioro progresivo del sistema cardiovascular<sup>87</sup>. Están apareciendo datos de resultados que respaldan el empleo del TC en determinadas situaciones seleccionadas, incluido el uso del ACM en pacientes con VIH en centros de alta especialización<sup>88,89</sup>. En general, la mayor parte de los centros continúan tendiendo a rechazar a los pacientes con VIH, y es posible que este aspecto deba modificarse mediante una mejor comunicación científica<sup>90</sup>. Sin embargo, el manejo del TARc y del tratamiento inmunosupresor es extraordinariamente difícil y requiere un abordaje conjunto estructurado<sup>91</sup>.

## 3.2 Enfermedad de Chagas

La enfermedad de Chagas es una causa infrecuente de miocardiopatía que puede llevar a la necesidad de un TC en los países en los que esta enfermedad es endémica. Como consecuencia de la migración de poblaciones y la globalización, en la actualidad esto constituye un problema en todo el mundo. Así pues, todos los centros deben elaborar protocolos para la detección sistemática en los candidatos a trasplante y para una vigilancia de la posible reactivación de la enfermedad después del trasplante.

**Recomendaciones: 3.2.1 Debe realizarse de manera universal un examen de detección de la infección por *Trypanosoma cruzi* en todos los candidatos a TC nacidos en Latinoamérica (Centroamérica, Sudamérica y México), en quienes hayan vivido durante un periodo de tiempo**

**prolongado en Latinoamérica, en los hijos de madres latinoamericanas y en los que hayan recibido hemoderivados en los que no se haya realizado un examen de detección (clase I, nivel de evidencia: C).**

**3.2.2 Deben hacerse análisis serológicos para detectar la presencia de la infección con el empleo de dos ensayos serológicos con diferentes formatos y preparaciones de antígeno de *Trypanosoma cruzi*. Así, tras una prueba inicial positiva debe realizarse un seguimiento con una prueba de confirmación (clase I, nivel de evidencia: C).**

**3.2.3 La detección de la infección por *Trypanosoma cruzi* debe motivar un tratamiento inmediato con benznidazol (tratamiento de primera línea) o nifurtimox (tratamiento de segunda línea) (clase I, nivel de evidencia: C).**

En la actualidad se acepta el empleo del TC como tratamiento de elección para la insuficiencia cardíaca causada por la enfermedad de Chagas, a pesar de los riesgos de reactivación de la infección por *Trypanosoma cruzi*. La incidencia anual de reactivación de esta infección es alta y oscila entre el 18% y el 22%<sup>92</sup>. En los centros que ofrecen el TC a pacientes con miocardiopatía chagásica, debe disponerse con facilidad de métodos directos de detección del parásito<sup>92,93</sup>.

Sin embargo, el tratamiento no confiere inmunidad, y los pacientes pueden presentar una reactivación mientras están en la lista de espera para trasplante, y los pacientes con un TC son propensos a presentar múltiples reactivaciones durante el seguimiento posterior. El diagnóstico de la infección en la fase aguda se hace mediante pruebas de parasitología directas, incluido examen directo de una preparación de sangre completa y un método de evaluación directa basada en la concentración de parásitos en plasma a través de centrifugación o Strout<sup>93,94</sup>. En los estadios indeterminados y crónicos, el diagnóstico de la infección se realiza mediante pruebas serológicas. Todas ellas tienen una buena sensibilidad, pero con una especificidad que no llega a ser óptima, y muestran considerables diferencias en la reproducibilidad y fiabilidad de los resultados. Las pruebas más comúnmente utilizadas son el ELISA, la hemaglutinación indirecta y la inmunofluorescencia indirecta. Se han estandarizado análisis basados en la reacción en cadena de polimerasa (PCR), que son los preferidos en la actualidad. La Organización Mundial de la Salud recomienda el empleo de 2 pruebas para el diagnóstico de la infección o la enfermedad. Si se confirma la presencia de una enfermedad activa, recomendamos que los candidatos a trasplante sean tratados con el fármaco antiparasitario benznidazol (tratamiento de primera línea) o con nifurtimox (tratamiento de segunda línea). En algunos países, el benznidazol solo puede obtenerse a través de un proceso de regulación centralizado por entidades gubernamentales. Por ejemplo, en Estados Unidos, coordinan su empleo los *Centers for Disease Control*.

## 3.3 Tuberculosis

**Recomendaciones: 3.3.1 En todos los pacientes candidatos a un TC deben hacerse pruebas de detección de la infección de tuberculosis (TB) latente (ITBL) con una prueba cutánea de tuberculina (TST) y/o un análisis de liberación de interferón  $\gamma$  (IGRA) si se dispone de él (clase I, nivel de evidencia: B).**

**3.3.2 Si un paciente candidato a trasplante ha tenido una exposición reciente a la TB, o tiene una radiografía de tórax que muestra una TB antigua (y no tratada o tratada de manera insuficiente), deben obtenerse 3 muestras consecutivas de esputo de primera hora de la mañana o de lavado broncoalveolar, para descartar la presencia de una enfermedad TB activa (clase I, nivel de evidencia: B).**

**3.3.3 Los pacientes candidatos a trasplante con un resultado positivo de IGRA o una TST  $\geq 5$  mm de induración deben ser tratados antes del trasplante con isoniazida, si la toleran. Los candidatos a trasplante de un área endémica de TB, con un resultado positivo de IGRA o una TST  $\geq 5$  mm de induración deben tener como mínimo 1 factor de riesgo más (signos de seroconversión reciente, signos de enfermedad pulmonar de TB antigua, antecedentes de TB no tratada o tratada de forma insuficiente, contacto estrecho con una persona con TB) antes de iniciar una profilaxis con isoniazida. Durante el tratamiento con isoniazida se agrega también piridoxina (25–50 mg/día) para evitar la neurotoxicidad periférica (clase I, nivel de evidencia: B).**

**3.3.4 El tratamiento de la ITBL debe administrarse durante 6 a 9 meses y no debe interferir en el momento elegido para el trasplante. Los pacientes deben iniciar el tratamiento en cuanto sea posible antes del trasplante y continuarlo después de este hasta completar el tiempo completo de medicación (clase I, nivel de evidencia: B).**

La infección de TB después de un TC se debe con más frecuencia a una reactivación de una ITBL en el receptor, aunque excepcionalmente puede haberse contraído de nuevo o haber sido transmitida por el donante<sup>95,96</sup>. El examen de detección sistemática de la ITBL antes del trasplante es importante dada la alta mortalidad asociada y las dificultades significativas que plantea el diagnóstico y el tratamiento de esta infección después del trasplante<sup>97</sup>.

Además de unos antecedentes detallados del contacto con la TB y una exploración radiológica del tórax, la evaluación previa al trasplante debe incluir una TST así como un análisis de IGRA, cuando se disponga de él, como pruebas de elección. Dado que tan solo un 1% de los pacientes con un resultado de TST positivo antes del trasplante presentarán finalmente

una TB después del trasplante, este resultado no debe retrasar el trasplante y el tratamiento con isoniazida puede completarse a lo largo de un periodo de tiempo estándar de 6 a 9 meses. Es importante señalar que se recomienda una TST en dos fases, repitiendo la TST de 7 a 10 días después de la primera prueba (efecto de memoria)<sup>98</sup>.

En áreas en las que la TB es endémica, la práctica clínica actual utiliza un umbral más elevado para iniciar una profilaxis con isoniazida, y tan solo se considera la profilaxis cuando un paciente presenta una TST positiva  $\geq 5$  mm y al menos 1 factor de riesgo más, como la seroconversión reciente, signos de una enfermedad pulmonar antigua, antecedentes de TB no tratada o tratada de forma insuficiente, contacto estrecho con una persona con TB o antecedentes de un aloinjerto de un donante con antecedentes de TB no tratada. Los antecedentes de administración de la vacuna de Calmette-Guerin pueden hacer que la TST sea positiva, y por tanto menos específica. En tales casos, se prefiere el empleo del IGRA.

### 3.4 Infecciones por VHC y VHB

Aunque la infección aguda o fulminante por el VHB y el VHC constituye una contraindicación, el examen de detección en los candidatos a TC debe clasificar las infecciones como crónicas o resueltas, y para cada tipo hay unas consideraciones y riesgos específicos a tener en cuenta.

La infección por VHC resuelta se define por un fenotipo clínico de anticuerpos para VHC positivos, PCR de ARN de VHC negativa y pruebas de la función de síntesis hepática normales, con un riesgo bajo de reactivación. La infección por VHC crónica se define por una PCR de ARN de VHC positiva o un uso activo de fármacos antivirales para el VHC.

La infección previa por VHB que ha dejado de ser activa se caracteriza por un anticuerpo *core* del VHB (AcHBc) positivo y/o un anticuerpo de superficie del VHB (AcHBs) positivo pero que mantiene un antígeno de superficie del VHB (AgHBs) negativo (AcHBc-pos y/o AcHBs-pos pero con AgHBs-neg). Los candidatos a trasplante con infección crónica por el VHB se definen por la presencia de un antígeno de superficie del VHB (AgHBs) positivo o por el uso de un tratamiento con fármacos antivirales para el VHB (tabla 5).

**Tabla 5.** Definiciones de los perfiles de serología del virus de la hepatitis B <sup>a</sup>

AcHBc	AcHBs	AgHBs	AcHBc IgM	Definición
-	-	-		Ausencia de infección
-	+	-		Vacunado
+	+	-		Infección por VHB resuelta
+	-	+	+	Infección aguda
+	-	+	-	Infección por VHB crónica
+	-	-		Interpretación poco clara; 4 posibilidades
				1. Infección resuelta (lo más frecuente)
				2. Anti-HBc falso positivo
				3. Infección crónica de "bajo nivel"
				4. Infección aguda en resolución

AcHBc, anticuerpo *core* de la hepatitis B; AcHBs, anticuerpo de superficie de la hepatitis B; AgHBs, antígeno de superficie de la hepatitis B; AcHBc IgM, anticuerpo inmunoglobulina M para el antígeno *core* de la hepatitis B.

<sup>a</sup> Adaptado de Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, *et al*; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. MMWR Recomm Rep 2005;54(RR-16):1-31.



**Recomendaciones: 3.4.1 En los pacientes candidatos a trasplante con una infección por el VHC inactiva previa o resuelta, debe realizarse un análisis de PCR del ARN de VHC en el examen de detección inicial, a intervalos de 3 meses mientras se encuentran en la lista de espera para trasplante, y el análisis debe repetirse en el momento del trasplante (clase I, nivel de evidencia: C).**

**3.4.2 En los pacientes candidatos a trasplante con una infección por el VHB inactiva previa o resuelta, debe realizarse una serología y un análisis de la carga de ADN viral en el examen de selección, a intervalos de 3 meses mientras están en la lista de espera, y nuevamente en el momento del trasplante. La evaluación viral completa del VHB antes del trasplante debe incluir también determinaciones de AgHBe y AchBe, AchBc, inmunoglobulina G y M, y Ag del virus de la hepatitis delta (VHD), Ac para el VHD y alfafetoproteína en suero (clase I, nivel de evidencia: C).**

**3.4.3 En los pacientes con una infección crónica por el VHC, debe determinarse el genotipo del VHC, y la mayor parte de los pacientes necesitarán una biopsia hepática antes de su inclusión activa en la lista de espera para trasplante (clase I, nivel de evidencia: C).**

**3.4.4 En los pacientes con una infección crónica por el VHB, debe realizarse una biopsia hepática en todos los casos, con objeto de descartar la presencia de una enfermedad grave (clase I, nivel de evidencia: C).**

**3.4.5 En los pacientes con una infección crónica por el VHC o infección por VHB, los signos clínicos, radiológicos o bioquímicos de cirrosis, hipertensión portal o carcinoma hepatocelular son contraindicaciones para el TC (clase III, nivel de evidencia: C).**

Hasta hace poco, la infección por el VHC se asociaba a un peor resultado después del trasplante. Sin embargo, los fármacos antivirales más recientes han modificado drásticamente el panorama de esta enfermedad. El tratamiento habitual de la infección por el VHC consistía en interferón- $\alpha$  pegilado y ribavirina. Esto proporcionaba una respuesta virológica sostenida en un 50% a 65% de los pacientes con el VHC del genotipo 1 o 4 y de un 75% a 80% de los pacientes con el VHC del genotipo 2 o 3. Sin embargo, estos fármacos tienen unos efectos adversos significativos y no son tolerados por los pacientes con una insuficiencia cardíaca avanzada. Los nuevos fármacos antivirales de acción directa que van dirigidos contra proteínas del virus han mostrado unos resultados prometedores, con una respuesta virológica sostenida en un 80% a 90% de los pacientes y sin la mala tolerabilidad observada con los regímenes de tratamiento previos<sup>99,100</sup>. El alto grado de eficacia antiviral, el perfil de seguridad aceptable y la menor interacción esperada con los tratamientos inmunosupresores de los fármacos antivirales de acción directa modificarán nuestro punto de vista sobre la infección crónica por el VHC y el trasplante en los próximos años.

Dadas las diferencias existentes en su respuesta terapéutica, es importante la determinación del genotipo del VHC<sup>101,102</sup>. En el VHC de genotipo 2 y 3, debe iniciarse un tratamiento antiviral. Si se produce una desaparición del ARN de VHC, debe considerarse la conveniencia de una biopsia he-

pática para establecer la ausencia de una patología hepática grave. Si la muestra de biopsia presenta una enfermedad leve o moderada, el paciente puede ser incluido en la lista de espera para trasplante. Si el virus no es eliminado por completo con el tratamiento antiviral, se puede considerar también al paciente para el TC siempre y cuando una biopsia hepática no muestre una enfermedad superior a la leve. Este grupo de pacientes tiene un curso menos predecible después del trasplante, y tan solo puede contemplarse su tratamiento en centros de alta especialización que dispongan de un conocimiento experto en este campo y de medios para el trasplante hepático.

Debe realizarse siempre una biopsia hepática para los casos de genotipo distinto del 2 y el 3, y debe considerarse la posible conveniencia de un tratamiento antiviral si la muestra de biopsia presenta una enfermedad leve. Si se produce una eliminación del virus tras el tratamiento antiviral, el paciente puede ser incluido en la lista de espera para TC. Si no se obtiene una eliminación del virus con el tratamiento antiviral y no hay otras contraindicaciones, puede considerarse al paciente para el trasplante, pero tan solo en un examen caso por caso, ya que estos pacientes continúan teniendo un riesgo elevado de complicaciones después del trasplante. Si no se elimina el virus con el tratamiento antiviral y el examen de la muestra de biopsia indica la presencia de fibrosis con formación de puentes, el paciente no es candidato a un TC aislado.

El riesgo de reactivación en los pacientes con una infección por VHB previa resuelta no se conoce en el TC, pero basándose en una extrapolación de los datos de los trasplantes de hígado y riñón, se considera bajo ( $< 2\%$ )<sup>103</sup>. Debe realizarse una serología, que incluirá determinaciones de AgHBs, AchBs y AchBc, en todos los pacientes candidatos a TC. Si un paciente es negativo para AgHBs y AchBs y tan solo es positivo para AchBc, puede tratarse de un resultado falso positivo, o puede corresponder a un paciente que se encuentra en una ventana temporal de seroconversión; en consecuencia, deben realizarse también pruebas de ADN de VHB en estos pacientes. En los candidatos a trasplante que presentan tan solo AchBs lo más probable es que hayan sido vacunados y deberán considerarse no infectados. Los pacientes con infección crónica por el VHB que están siendo tratados y tienen una carga viral baja, pueden ser evaluados para un TC, pero únicamente en centros que dispongan de programas conjuntos bien establecidos de hepatología y TC.

### 3.5 Infecciones prevenibles mediante vacunas en pacientes candidatos a TC

**Recomendación: 3.5.1 Se recomienda una evaluación de los antecedentes de vacunación y de la protección serológica durante la evaluación para el trasplante (tabla 6) con objeto de disponer de amplias posibilidades de realizar intervenciones al respecto antes del trasplante (clase I, nivel de evidencia: C).**

La vacunación es un componente importante de la evaluación previa al trasplante y del plan de asistencia, y brinda la oportunidad de reducir el efecto de las enfermedades prevenibles mediante vacunación en los pacientes que reciben un TC<sup>104</sup>. Se sugiere la vacunación y/o revacunación antes del

**Tabla 6.** Protocolo de vacunación para los candidatos a un trasplante cardiaco

Vacuna	Serología pretrasplante	Vacunación pretrasplante	Confirmar la respuesta pretrasplante	Circunstancias especiales
Hepatitis A	Sí <sup>a</sup>	Sí <sup>a</sup>	Sí <sup>a</sup>	Recomendado para los pacientes con un aumento de riesgo por viajes o residencia en zonas de alto riesgo, por motivos laborales o con un riesgo de exposición a causa del estilo de vida
Hepatitis B	Sí	Sí	Sí	
Neumococo (conjugado o polisacárido)	Considerar	Sí	Considerar	Recomendación de uso de la vacuna conjugada, seguida 8 semanas después de la vacuna de polisacárido
Tétanos (dT)	Sí	Sí <sup>a</sup>	No	Administrar dT a todos los que no han recibido anteriormente dT
Tos ferina (Tdap)	No	Sí <sup>a</sup>	No	Administrar Tdap a todos los que no han recibido anteriormente Tdap
Gripe	No	Sí	No	Se recomienda la vacunación estacional para los contactos próximos
Meningococo	No	Sí <sup>a</sup>	No	Recomendada para los pacientes con un aumento del riesgo, incluidos los que presentan asplenia/polisplenia, viajes de alto riesgo, déficit de complemento terminal, incluido el uso previo de eculizumab
Rabia	No	No <sup>a</sup>	No	Considerar su uso en pacientes con riesgo de exposición significativa tras el trasplante
Virus del papiloma humano	No	Sí <sup>a</sup>	No	Edad autorizada, 9–26 años
Vacunas de virus vivos <sup>b</sup>				
Varicela	Sí	Sí <sup>a</sup>	Sí	No es necesaria si es seropositivo
Herpes zóster		Considerar		
Parotiditis, sarampión, rubéola	Sí	Sí <sup>a</sup>	Sí <sup>a</sup>	No es necesaria si ha nacido antes de 1957

dT, toxoides de difteria y tétanos; Tdap, tétanos, difteria, tos ferina.

<sup>a</sup> Véanse las circunstancias especiales.

<sup>b</sup> Debe considerarse la evitación del empleo de vacunas de virus vivos en un plazo de 4 semanas antes de la fecha prevista para el trasplante.

trasplante si en el paciente no hay signos de seroprotección en el examen de detección serológica. Las guías de vacunación varían de un país a otro y se actualizan con frecuencia. Deben consultarse las guías nacionales de vacunación actuales al establecer recomendaciones de vacunas para pacientes específicos. En general, no se recomienda la vacunación con virus vivos en el periodo postrasplante fuera del marco de un estudio de investigación controlado; en consecuencia, se hace especial énfasis en la vacunación con virus vivos (varicela, herpes zóster, parotiditis sarampión rubeola [MMR], fiebre amarilla) en el periodo previo al trasplante. Se continúan notificando brotes de sarampión en la comunidad, y esta enfermedad puede contraerse durante un brote local o en un viaje. En consecuencia, cuando sea posible, debe verificarse la serología de MMR antes del trasplante y debe vacunarse al candidato a trasplante. La varicela primaria puede causar complicaciones graves después de un trasplante. Al igual que la vacuna MMR, la vacuna de la varicela es una vacuna de virus vivos atenuados, cuyo uso está indicado antes del trasplante en los pacientes seronegativos. Debe verificarse la serología del virus varicela zóster antes del trasplante y debe vacunarse al paciente candidato al trasplante si la serología es negativa. La vacuna para el herpes zóster es otra vacuna de virus vivos atenuados que, en ensayos aleatorizados amplios, se ha demostrado que previene esta enfermedad y la neuralgia postherpética. Debe considerarse la evitación del empleo de vacunas de virus vivos en un plazo de 3 a 4 semanas antes de la fecha prevista para el trasplante. Los contactos próximos del paciente, incluidos los familiares y los

profesionales de la salud, deben haber recibido una vacunación completa, incluida la vacunación anual para la gripe<sup>105</sup>.

#### Apartado IV (consideraciones especiales): Cardiopatías congénitas

Una gran parte de los pacientes candidatos a TC son en la actualidad niños con CC o adultos que han sobrevivido a una CC. Estos pacientes presentan problemas peculiares, como la sensibilización y razones que hace necesario el trasplante sin que haya una insuficiencia cardiaca manifiesta (insuficiencia de la circulación de Fontan), lo cual dificulta el empleo de un tratamiento puente de estos candidatos para pasar a un trasplante con éxito de una forma suficientemente rápida. Presentamos, pues, una serie de recomendaciones para orientar la inclusión en lista de espera de estos candidatos a trasplante con características especiales.

**Recomendaciones: 4.1.1 El TC para las CC debe realizarse tan solo en centros que dispongan de una experiencia médica y quirúrgica establecida tanto en las CC del adulto como en el trasplante (clase I, nivel de evidencia: C).**

**4.1.2 En todos los candidatos a trasplante que tienen una CC se debe realizar una evaluación detallada de la posición y la anatomía de las anomalías intratorácicas (mediante resonancia magnética cardiaca o tomografía computarizada torácica) con objeto de orientar la estrategia quirúrgica, una evaluación de la RVP, y la identifica-**

**ción de todos los posibles orígenes de flujo pulmonar, una evaluación de la permeabilidad de las principales venas y arterias y colaterales venosas en toda la pared torácica, la presencia de infecciones crónicas o previas, la presencia de enfermedad en sistemas orgánicos que pueda afectar a la evolución postrasplante y/o no sean reversibles, una evaluación cualitativa y cuantitativa de los anticuerpos anti-antígenos leucocitarios humanos (HLA) dirigidos contra antígenos HLA específicos, y una evaluación del entorno psicosocial del paciente y de su familia que pueda afectar al tratamiento postrasplante (clase I, nivel de evidencia: C).**

**4.1.3 Debe considerarse la posibilidad de un TC en determinadas situaciones anatómicas y fisiológicas con o sin una disfunción ventricular asociada. Entre estas situaciones se encuentran la o las estenosis graves o la atresia no corregibles quirúrgicamente de la parte proximal de las arterias coronarias, la estenosis y/o insuficiencia graves de válvulas ventriculares sistémicas, la desaturación de oxígeno arterial grave de causa cardíaca, la enteropatía con pérdida de proteínas persistente y/o la bronquitis plástica asociada a CC a pesar del tratamiento medicoquirúrgico óptimo, y la hipertensión pulmonar con posible riesgo de aparición de una elevación fija e irreversible de la RVP que pudiera impedir el TC en el futuro (clase IIa, nivel de evidencia: C).**

**4.1.4. No debe realizarse un TC aislado en los pacientes con una enfermedad grave e irreversible de otros sistemas del organismo ni cuando forma parte de un proceso patológico multisistémico grave e irreversible. En tales casos, puede contemplarse un trasplante multiorgánico (clase III, nivel de evidencia: C).**

**4.1.5 No debe realizarse un TC aislado en presencia de una hipoplasia grave de las ramas centrales de las arterias pulmonares o las venas pulmonares, ni como tratamiento primario sistemático de ninguna lesión cardíaca congénita específica antes de intentar o considerar la realización de una reparación quirúrgica (clase III, nivel de evidencia: C).**

La mayor parte de los trasplantes en la CC se realizan tras una cirugía previa destinada a la reparación o la paliación<sup>106,107</sup>. La insuficiencia cardíaca puede aparecer entre días y años después de la cirugía para la cardiopatía congénita, tanto en las lesiones biventriculares como en las univentriculares. Entre las causas multifactoriales de la insuficiencia cardíaca, aparte de la disfunción miocárdica, se encuentran la hipertensión pulmonar y la elevación de la RVP, los cortocircuitos intracardiacos persistentes, las obstrucciones del tracto de salida ventricular, las valvulopatías y los problemas electrofisiológicos. El tratamiento médico estándar para la insuficiencia cardíaca aplicado en los ensayos en adultos parece ser menos eficaz en los pacientes con insuficiencia cardíaca que tienen lesiones univentriculares y/o ventrículos sistémicos con una morfología ventricular derecha<sup>108</sup>. Algunos análisis recientes sugieren que la cirugía previa para una CC es un indicador de riesgo de aumento de la mortalidad tras el TC, pero con una atención cuidadosa a la selección y preparación de los pacientes, modernamente se han obtenido resultados del TC en la CC que están a la par de los obtenidos en otras indicaciones<sup>109,110</sup>.

**Consideraciones en cuanto a la evaluación.** Con la excepción de la hipoplasia grave de las arterias y venas pulmonares, las múltiples anatomías cardíacas, arteriales y venosas que se observan tras la cirugía previa de la CC no impiden generalmente el TC. Las esternotomías e intervenciones quirúrgicas previas dan lugar a adherencias quirúrgicas que comportan un aumento de los tiempos de isquemia y del sangrado, lo cual puede tener un efecto adverso en los resultados<sup>111</sup>. Una delimitación clara de la anatomía intratorácica mediante resonancia magnética cardíaca o tomografía computarizada torácica facilita la planificación de la canulación para el bypass y de las estrategias quirúrgicas. A este respecto, es esencial un conocimiento detallado de las operaciones previas practicadas.

Las colaterales aortopulmonares se identifican de manera creciente durante la realización de múltiples intervenciones de paliación univentriculares y pueden contribuir a aumentar el sangrado quirúrgico y complicar la intervención de trasplante. Las nuevas técnicas de resonancia magnética cardíaca permiten cuantificar el flujo colateral y se ha demostrado que este puede darse a partir de colaterales macroscópicas y microscópicas<sup>112</sup>. El flujo colateral aortopulmonar puede prolongar la recuperación tras las intervenciones paliativas, y la sobrecarga de volumen debida a colaterales aortopulmonares grandes se ha asociado al fallo primario del injerto tras el trasplante en esta población<sup>113</sup>. La evaluación del flujo y/o la embolización de las colaterales grandes con el empleo de “coils” antes del trasplante pueden ser útiles en esta población.

Las intervenciones previas para la CC se asocian con frecuencia a trombosis de venas centrales<sup>114</sup>, y ello puede limitar el acceso al corazón durante la intervención de trasplante y en las técnicas de vigilancia a largo plazo. Una evaluación cuidadosa de las vías de acceso venosa y arterial antes del trasplante permite asegurar que los vasos se mantienen para permitir la realización de biopsias endomiocárdicas y del cateterismo cardíaco. La evaluación cuidadosa de la hipertensión pulmonar y la resistencia elevada son de especial importancia en estos pacientes dado su efecto adverso sobre la morbilidad y mortalidad después del trasplante. En los niños, la reversibilidad de la RVP es más crucial que un valor basal específico<sup>115</sup> para determinar el éxito del trasplante cardíaco.

La exposición a hemoderivados y a material de homoinjerto humano que se asocia a la cirugía de la CC aumenta el riesgo de presencia de anticuerpos anti-HLA (presensibilización). Los niños con PRA elevados presentan un aumento del riesgo de un resultado adverso tras el trasplante<sup>116</sup>, pero la experiencia individual de múltiples centros<sup>117,118</sup> indica que algunos niños pueden ser tratados con éxito con un trasplante en presencia de pruebas cruzadas positivas. Toda evaluación de un niño con vistas a un TC después de una intervención quirúrgica previa por CC debe incluir una evaluación de la posible presencia de anticuerpos anti-HLA más allá de la simple determinación de PRA, con objeto de poder esclarecer los antígenos HLA específicos para los que existen anticuerpos en el paciente y facilitar con ello unas pruebas cruzadas “virtuales”<sup>119</sup> antes del trasplante.

El papel de las pruebas de esfuerzo cardiorrespiratorias para predecir el pronóstico se ha investigado en la población adulta con CC (CCA). En un estudio de 335 pacientes con CCA consecutivos, Diller *et al.*<sup>120</sup> observaron que el  $\text{Vo}_2$  máximo era



inferior en los pacientes con CC en comparación con los controles sanos de edad comparable. Además, el  $\text{Vo}_2$  máximo predijo la hospitalización y la mortalidad, identificando por tanto a los pacientes con CCA de mayor riesgo. En la serie cardiopulmonar más amplia publicada hasta la fecha, con una cohorte de 1375 pacientes con CCA consecutivos, el  $\text{Vo}_2$  máximo, la reserva de frecuencia cardíaca y la pendiente del volumen espirado ( $\text{Ve}$ )/tasa de eliminación de dióxido de carbono ( $\text{VCO}_2$ ) (en los pacientes no cianóticos) mostraron una relación con la supervivencia a 5 años<sup>121</sup>. Se ha confirmado una interpretación diferente de las limitaciones del  $\text{Vo}_2$  máximo en los pacientes con circulación de Fontan, anomalía de Ebstein y tetralogía de Fallot, así como en otras CC<sup>122</sup>.

**Pronóstico y resultados.** Davies *et al.*<sup>123</sup> analizaron la base de datos de *United Network of Organ Sharing* e identificaron el índice de RVP > 6 unidades Woods/m<sup>2</sup>, el aclaramiento de creatinina < 40 ml/min, la seropositividad para la hepatitis C, la edad < 1 año y los PRA > 40% como factores de alto riesgo en las listas de espera, que se asociaban a un aumento del riesgo de mortalidad. Los pacientes con  $\geq 3$  de estos factores de riesgo tenían una supervivencia a 12 meses de < 60% después del trasplante<sup>123</sup>. Se han estudiado también otros marcadores que se ha demostrado que permiten estimar el pronóstico en la insuficiencia cardíaca adquirida y se ha observado que tienen valor pronóstico en la CC. Entre ellos se encuentran la anemia en los pacientes no cianóticos, la hiponatremia, la disfunción pulmonar moderada o grave (volumen espiratorio forzado en 1 segundo del  $52,1\% \pm 10,3\%$  del valor predicho y capacidad vital forzada del  $48,8\% \pm 8,8\%$  del valor predicho), y la disfunción renal. Aunque se ha demostrado que biomarcadores como el BNP están correlacionados con los resultados clínicos en la CC, sus niveles varían notablemente según el diagnóstico concreto de CC y, por consiguiente, la utilidad del BNP para diferenciar el pronóstico no es tan clara como la observada en la insuficiencia cardíaca adquirida<sup>124</sup>. Diversos estudios han identificado características de las exploraciones de imagen que se asocian a un aumento del riesgo en la CC, como el realce tardío de gadolinio en la resonancia magnética cardíaca<sup>125</sup>. Las arritmias auriculoventriculares anuncian un aumento del riesgo de morbilidad y mortalidad en los pacientes con CC<sup>126</sup>.

Aunque se han identificado numerosas variables pronósticas, el empleo de cualquier marcador individual no permite predecir con exactitud la necesidad ni el momento adecuado para el trasplante. Una importante limitación de las variables pronósticas en la CC es que los estudios realizados hasta la fecha o bien han tenido la limitación de la inclusión de pacientes con múltiples trastornos de CC diferentes, incluidos los que incluyen o no una cardiopatía cianótica, o bien han sido específicos en cuanto a la CC pero con un número de pacientes bajo, un seguimiento relativamente breve y una tasa global de eventos baja. A diferencia de la insuficiencia cardíaca adquirida, los modelos pronósticos como el SHFM, no se han evaluado en la CC.

Un aumento de la puntuación del *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD) se ha asociado a la mortalidad en los pacientes tratados quirúrgicamente por síndromes de CC, con una mejora en la época moderna<sup>110</sup>. Las puntuaciones MELD y MELD modificada (mod-MELD) (en la que se sustituye la ratio normalizada internacional por la albúmina en pacientes tratados

con anticoagulación) han mostrado capacidad predictiva de la mortalidad tras el TC (mod-MELD > 20) y tras el uso de ACM<sup>127,128</sup>. El valor basal de MELD-XI (MELD con la exclusión de la ratio normalizada internacional) se ha asociado a un aumento del riesgo de una variable de valoración combinada formada por la muerte súbita, la muerte por insuficiencia cardíaca congestiva y el trasplante cardíaco en pacientes con circulación de Fontan (*hazard ratio* de 7,76 [intervalo de confianza del 95%, 2,05–29,33] para el grupo de puntuación MELD-XI alta frente al de puntuación MELD-XI baja;  $p = 0,008$ )<sup>129</sup>.

El gradiente de presión venosa hepática es la presión venosa hepática enclavada menos el gradiente de presión venosa hepática libre y un valor de  $\geq 10$  mm Hg se ha asociado a la hipertensión portal subyacente y a la cirrosis histológica<sup>130</sup>. Aunque esta variable no se ha estudiado prospectivamente en pacientes candidatos a un TC, según la literatura médica publicada hasta la fecha, puede ser un umbral razonable para predecir el aumento del riesgo.

La presencia de una disfunción “irreversible” de órganos finales ha sido una contraindicación establecida para el TC pediátrico. La identificación y definición de la disfunción irreversible de órganos finales puede ser difícil. Los análisis de trasplantes combinados de corazón-hígado y corazón-riñón sugieren que dichos trasplantes combinados pueden realizarse sin un riesgo adicional que impida su realización, en comparación con el TC solo, pero la opción de corazón-riñón puede no ser viable en los lactantes<sup>52,131</sup>.

**Circulación de Fontan.** La insuficiencia cardíaca es una complicación bien conocida que se produce con una frecuencia creciente en el seguimiento a largo plazo tras la paliación de lesiones univentriculares con la operación de Fontan<sup>132</sup>. Una operación de Fontan previa aumenta la mortalidad tras el TC<sup>133</sup> y se asocia también a enfermedades del tracto gastrointestinal (enteropatía por pérdida de proteínas) y de los pulmones (bronquitis plástica) que pueden poner en peligro la vida. La enteropatía con pérdida de proteínas y la bronquitis plástica pueden darse en estos pacientes a pesar de que la función ventricular parezca estar preservada y las presiones venosas no estén extraordinariamente elevadas, situación esta a la que con frecuencia se denomina insuficiencia de la circulación o la fisiología de Fontan, por oposición a la insuficiencia cardíaca<sup>133,134</sup>. Se ha utilizado el TC para la enteropatía con pérdida de proteínas y la bronquitis plástica en pacientes pediátricos con circulación de Fontan, y su empleo parece conducir a la resolución de estas complicaciones en la mayor parte de los receptores<sup>135,136</sup>. Sin embargo, algunos estudios unicéntricos han sugerido que el TC realizado en pacientes con circulación de Fontan que tienen una mala función ventricular puede tener resultados mejores que en los que tienen una función ventricular normal<sup>137</sup>.

Tras haberse acumulado una experiencia a largo plazo con la operación de Fontan, se ha puesto claramente de manifiesto que la cirrosis hepática es una complicación a largo plazo frecuente en esos pacientes<sup>138</sup>. La cirrosis puede observarse con frecuencia en las exploraciones de imagen hepáticas de pacientes pediátricos con circulación de Fontan candidatos a TC. Aunque algunos centros han optado por el trasplante de corazón-hígado en este contexto<sup>139</sup>, la experiencia inicial de otro centro<sup>140</sup> ha indicado que estas observaciones pueden no impedir siempre el éxito a corto plazo de un trasplante de corazón solo. Esta expe-

riencia sugiere que la evaluación hepática es un componente importante de la evaluación del TC para los pacientes con circulación de Fontan. Será necesario establecer la naturaleza y el grado de hepatopatía que determinarían la necesidad de un trasplante de corazón solo frente al de corazón-hígado.

**Otras consideraciones.** Los programas de trasplante pueden considerar la posibilidad de reducir el riesgo al mínimo evitando el uso de donantes de mayor edad o de donantes con tiempos de isquemia prolongados. Concretamente, el riesgo de muerte a 1 año aumentó del 15% al 40% para un receptor con CCA de 40 años de edad con un donante de 50 años, al aumentar el tiempo de isquemia del donante de < 3 horas a > 5 horas<sup>141</sup>. Esta guía no pretende limitar el uso de órganos para el trasplante, sino fomentar una mejor correspondencia entre receptor y órgano en un intento de mejorar los resultados. Los pacientes con CC presentan problemas médicos y quirúrgicos complejos y su tratamiento debe abordarse en centros de trasplante que dispongan de un conocimiento experto multidisciplinario en el trasplante y la CC. Los pacientes con CC deben ser trasplantados en centros de alto volumen<sup>142</sup> y con un conocimiento experto en CC, anestesia y cirugía de la CC, así como en insuficiencia cardiaca, uso de ACM y trasplante. Un abordaje colaborativo es ideal no solo por la complejidad del trastorno cardiaco sino también por los trastornos asociados que pueden influir en los resultados.

## 5.0 Consumo de marihuana: médico y legalizado (por inhalación e ingerible)

Esta es una cuestión muy polémica, en la que hay pocas evidencias que permitan orientar la toma de decisiones, y tiene una importancia similar en los candidatos a la inclusión en lista de espera adultos y pediátricos. En los estudios del uso de cannabis, se ha observado una incidencia superior del empleo de otras drogas ilegales o agentes que alteran el estado mental<sup>143</sup>. De igual modo, se observa un mayor riesgo de trastornos afectivos y deterioro de la función cognitiva. En los trasplantes de órganos se ha expresado una inquietud respecto a un aumento de la predisposición a infecciones fúngicas<sup>144,145</sup>. La cuestión de si los candidatos a trasplante que toman marihuana médica o los que la obtienen a través de otras vías legales deben recibir o no un trasplante de órgano es, en el mejor de los casos, un tema en el que no hay una dirección clara, de la misma forma que el acceso al alcohol es legal, pero el abuso hace que un posible candidato no sea adecuado para el trasplante. De forma análoga, nosotros aconsejamos a los centros precaución a la hora de incluir en listas de espera a candidatos que no sean capaces de dejar de consumir cannabis o candidatos con un consumo intenso con deterioro de la capacidad cognitiva, lo cual podría conducir a una falta de adherencia a la medicación. En este momento, cada centro debe establecer sus propios criterios para establecer la elegibilidad para el trasplante en los consumidores de marihuana.

## Declaración de intereses

Todos los datos relevantes de filiación de los autores, declaraciones y conflictos de intereses han sido examinados, declarados y registrados en las oficinas de la ISHLT.

## Agradecimientos

Este esfuerzo multidisciplinario de los consejos de enfermedades infecciosas, pediatría e insuficiencia cardiaca y trasplante de la ISHLT contó con el siguiente presidente, copresidentes y miembros del grupo de trabajo. Agradecemos las revisiones diligentes realizadas por diversos consejos y la supervisión principal del Comité de Normas y Directrices.

**Presidente:** Mandeep R. Mehra

**Grupo I: Revisión de la guía de 2006 y actualizaciones de la de 2016**

Patricia A. Uber—Estados Unidos (Presidenta)

David O. Taylor—Estados Unidos

Lars H. Lund—Suecia

**Grupo II: Miocardiopatía restrictiva e infiltrativa, miocardiopatía hipertrófica**

Marc J. Semigran—Estados Unidos (Presidente)

Sudhir S. Kushwaha—Estados Unidos

Luciano Potena—Italia

Andreas Zuckermann—Austria

**Grupo III: Enfermedades infecciosas**

Margaret M. Hannan—Irlanda (Presidenta)

Lara Danziger-Isakov—Estados Unidos

Erik A. M. Verschuuren—Países Bajos

**Grupo IV: Cardiopatía congénita**

Charles E. Canter—Estados Unidos (Presidente)

James K. Kirklin—Estados Unidos

Richard Kirk—Reino Unido

Heather J. Ross—Canadá

**Revisor editorial del grupo:** David A. Baran—Estados Unidos (Jefe del Grupo de trabajo del Consejo de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante del Comité de Normas y Directrices)

## Bibliografía

- Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates— 2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1024-42.
- De Marco T, Wolfel E, Feldman AM, et al. Impact of cardiac resynchronization therapy on exercise performance, functional capacity, and quality of life in systolic heart failure with QRS prolongation: COMPANION trial sub-study. *J Card Fail* 2008;14:9-18.
- Goda A, Lund LH, Mancini D. The Heart Failure Survival Score outperforms the peak oxygen consumption for heart transplantation selection in the era of device therapy. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:315-25.
- Gorodeski EZ, Chu EC, Chow CH, et al. Application of the Seattle Heart Failure Model in ambulatory patients presented to an advanced heart failure therapeutics committee. *Circ Heart Fail* 2010;3:706-14.
- Kalogeropoulos AP, Georgiopoulos VV, Giamouzis G, et al. Utility of the Seattle Heart Failure Model in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:334-42.
- Levy WC, Aaronson KD, Dardas TF, et al. Prognostic impact of the addition of peak oxygen consumption to the Seattle Heart Failure Model in a transplant referral population. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:817-24.
- Goda A, Williams P, Mancini D, Lund LH. Selecting patients for heart transplantation: comparison of the Heart Failure Survival Score (HFSS) and the Seattle heart failure model (SHFM). *J Heart Lung Transplant* 2011;30:1236-43.
- Mikus E, Stepanenko A, Krabatsch T, et al. Reversibility of fixed pulmonary hypertension in left ventricular assist device support recipients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:971-7.
- Kutty RS, Parameshwar J, Lewis C, et al. Use of centrifugal left ventricular assist device as a bridge to candidacy in severe heart failure with

- secondary pulmonary hypertension. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43:1237-42.
10. Goldstein DJ, Bello R, Shin JJ, et al. Outcomes of cardiac transplantation in septuagenarians. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31:679-85.
  11. Weiss ES, Allen JG, Russell SD, Shah AS, Conte JV. Impact of recipient body mass index on organ allocation and mortality in orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009;28: 1150-7.
  12. Russo MJ, Hong KN, Davies RR, et al. The effect of body mass index on survival following heart transplantation: do outcomes support consensus guidelines? *Ann Surg* 2010;251:144-52.
  13. Macha M, Molina EJ, Franco M, et al. Pre-transplant obesity in heart transplantation: are there predictors of worse outcomes? *Scand Cardiovasc J* 2009;43:304-10.
  14. 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: 1036-41.
  15. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013;381:752-62.
  16. McNallan SM, Singh M, Chamberlain AM, et al. Frailty and healthcare utilization among patients with heart failure in the community. *JACC Heart Fail* 2013;1:135-41.
  17. Dunlay SM, Park SJ, Joyce LD, et al. Frailty and outcomes following implantation of left ventricular assist device as destination therapy. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:359-65.
  18. Purser JL, Kuchibhatla MN, Fillenbaum GG, et al. Identifying frailty in hospitalized older adults with significant coronary artery disease. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1674-81.
  19. Afilalo J, Mottillo S, Eisenberg MJ, et al. Addition of frailty and disability to cardiac surgery risk scores identifies elderly patients at high risk of mortality or major morbidity. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:222-8.
  20. Khan H, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, et al. Frailty and risk for heart failure in older adults: the health, aging, and body composition study. *Am Heart J* 2013;166:887-94.
  21. Afilalo J, Eisenberg MJ, Morin JF, et al. Gait speed as an incremental predictor of mortality and major morbidity in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1668-76.
  22. Flint KM, Matlock DD, Lindenfeld J, Allen LA. Frailty and the selection of patients for destination therapy left ventricular assist device. *Circ Heart Fail* 2012;5:286-93.
  23. Zahr F, Genovese E, Mathier M, et al. Obese patients and mechanical circulatory support: weight loss, adverse events, and outcomes. *Ann Thorac Surg* 2011;92:1420-6.
  24. Brewer RJ, Lanfear DE, Sai-Sudhakar CB, et al. Extremes of body mass index do not impact mid-term survival after continuous-flow left ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 167-72.
  25. 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;4:127-9.
  26. 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 Heart Lung Transplant* 2011;30:182-7.
  27. Singh M, Shullo M, Kormos RL, et al. Impact of renal function before mechanical circulatory support on posttransplant renal outcomes. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1348-54.
  28. Genovese EA, Dew MA, Teuteberg JJ, et al. Early adverse events as predictors of 1-year mortality during mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:981-8.
  29. Samelson-Jones E, Mancini DM, Shapiro PA. Cardiac transplantation in adult patients with mental retardation: do outcomes support consensus guidelines? *Psychosomatics* 2012;53:133-8.
  30. Lund LH, Edward LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirtieth official adult heart transplant report—2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:951-64.
  31. Kobashigawa J, Mehra M, West L, et al. Report from a consensus conference on the sensitized patient awaiting heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:213-24.
  32. Askar M, Hsieh E, Reville P, et al. HLA and MICA allosensitization patterns among patients supported by ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:1241-8.
  33. Mahle WT, Tresler MA, Edens RE, et al. Allosensitization and outcomes in pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:1221-7.
  34. Meyer SR, Campbell PM, Rutledge JM, et al. Use of an allograft patch in repair of hypoplastic left heart syndrome may complicate future transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:554-60.
  35. Wang-Rodriguez J, Rearden A. Effect of crossmatching on outcome in organ transplantation. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1995;32:345-76.
  36. Chih S, Ross HJ, McDonald MA, Issac DL. Highly sensitized patients in cardiac transplantation: early outcomes from the Canadian Prioritized Organ Sharing Program. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31:780-2.
  37. Kfoury AG, Kobashigawa JA. Prioritizing sensitized heart transplant candidates: a sensitive affair. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:677-8.
  38. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-eighth adult heart transplant report—2011. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:1078-94.
  39. Taylor DO, Edwards LB, Aurora P, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult heart transplant report—2008. *J Heart Lung Transplant* 2008;27: 943-56.
  40. Conway J, Manlhiot C, Kirk R, Edwards LB, McCrindle BW, Dipchand AI. Mortality and morbidity after retransplantation following primary heart transplant in childhood: an analysis from the International Society of Heart and Lung Transplantation Registry. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:241-51.
  41. Johnson MR, Aaronson KD, Canter CE, et al. Heart retransplantation. *Am J Transplant* 2007;7:2075-81.
  42. Saito A, Novick RJ, Kiaii B, et al. Early and late outcomes after cardiac retransplantation. *Can J Surg* 2013;56:21-6.
  43. Khan MS, Mery CM, Zafar F, et al. Is mechanically bridging patients with a failing cardiac graft to retransplantation an effective therapy? Analysis of the United Network of Organ Sharing database. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:1192-8.
  44. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113:1807-16.
  45. DePasquale EC, Nasir K, Jacoby DL. Outcomes of adults with restrictive cardiomyopathy after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:1269-75.
  46. Kushwaha SS, Fallon JT, Fuster V. Restrictive cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997;336:267-76.
  47. Webber SA, Lipshultz SE, Sleeper LA, et al. Outcomes of restrictive cardiomyopathy in childhood and the influence of phenotype: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation* 2012;126: 1237-44.
  48. Schaefer RM, Tytki-Szymanska A, Hilz MJ. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: a systematic review of available evidence. *Drugs* 2009;69:2179-205.
  49. Sengupta PP, Krishnamoorthy VK, Abhayaratna WP, et al. Disparate patterns of left ventricular mechanics differentiate constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:29-38.
  50. Talreja DR, Nishimura RA, Oh JK, Holmes DR. Constrictive pericarditis in the modern era: novel criteria for diagnosis in the cardiac catheterization laboratory. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:315-9.
  51. Caines AE, Kpodonu J, Massad MG, et al. Cardiac transplantation in patients with iron overload cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:486-8.
  52. Raichlin E, Daly RC, Rosen CB, et al. Combined heart and liver transplantation: a single-center experience. *Transplantation* 2009;88: 219-25.
  53. Kuppahally SS, Hunt SA, Valentine HA, Berry GJ. Recurrence of iron deposition in the cardiac allograft in a patient with non-HFE hemochromatosis. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:144-7.
  54. Ammass NM, Seward JB, Bailey KR, Edwards WD, Tajik AJ. Clinical profile and outcome of idiopathic restrictive cardiomyopathy. *Circulation* 2000;101:2490-6.
  55. Murtuza B, Fenton M, Burch M, et al. Pediatric heart transplantation for congenital and restrictive cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2013;95: 1675-84.



56. Bograd AJ, Mital S, Schwarzenberger JC, et al. Twenty-year experience with heart transplantation for infants and children with restrictive cardiomyopathy: 1986-2006. *Am J Transplant* 2008;8:201-7.
57. Topilsky Y, Pereira NL, Shah DK, et al. Left ventricular assist device therapy in patients with restrictive and hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2011;4:266-75.
58. Shah KB, Inoue Y, Mehra MR. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review. *Arch Intern Med* 2006;166:1805-13.
59. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation* 2009;120:1203-12.
60. Gray Gilstrap L, Niehaus E, Malhotra R, et al. Predictors of survival to orthotopic heart transplant in patients with light chain amyloidosis. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:149-56.
61. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004;22:3751-7.
62. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastritis E, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood* 2013;121:3420-7.
63. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation* 2012;126:1286-300.
64. Ruberg FL, Maurer MS, Judge DP, et al. Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: the Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS). *Am Heart J* 2012;164:222-8.
65. Comenzo RL, Vosburgh E, Falk RH, et al. Dose-intensive melphalan with blood stem-cell support for the treatment of AL (amyloid light-chain) amyloidosis: survival and responses in 25 patients. *Blood* 1998;91:3662.
66. Cordes S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Ten-year survival after autologous stem cell transplantation for immunoglobulin light chain amyloidosis. *Cancer* 2012;118:6105-9.
67. Goodman HJ, Gillmore JD, Lachmann HJ, Wechalekar AD, Bradwell AR, Hawkins PN. Outcome of autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis in the UK. *Br J Haematol* 2006;134:417.
68. Varr BC, Liedtke M, Arai S, Lafayette RA, Schrier SL, Witteles RM. Heart transplantation and cardiac amyloidosis: approach to screening and novel management strategies. *J Heart Lung Transplant* 2012;31: 325-31.
69. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case-control study. *Blood* 2004;103:3960-3.
70. Skinner M, Sanchorawala V, Seldin DC, et al. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study. *Ann Intern Med* 2004;140:85-93.
71. Gillmore JD, Goodman HJ, Lachmann HJ, et al. Sequential heart and autologous stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis. *Blood* 2006;107:1227-9.
72. Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, et al. Autologous stem cell transplant after heart transplant for light chain (AL) amyloid cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:823-9.
73. Dey BR, Chung SS, Spitzer TR, et al. Cardiac transplantation followed by dose-intensive melphalan and autologous stem-cell transplantation for light chain amyloidosis and heart failure. *Transplantation* 2010;90:905-11.
74. Mahmood S, Palladini G, Sanchorwala V, Wechalekar A. Update on treatment of light chain amyloidosis. *Haematologica* 2014;99:209-21.
75. Yamashita T, Ando Y, Okamoto S, et al. Long-term survival after liver transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy. *Neurology* 2012;78:637-43.
76. Harris KM, Spirito P, Maron MS, et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2006;114:216-25.
77. Melacini P, Basso C, Angelini A, et al. Clinicopathological profiles of progressive heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2010;32:2111-23.
78. Biagini E, Spirito P, Leone O, et al. Heart transplantation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2008;101:387-92.
79. Maron MS, Kalsmith BM, Udelson JE, et al. Survival after cardiac transplantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2010;3:574-9.
80. Kato TS, Takayama H, Yoshizawa S, et al. Cardiac transplantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002;110: 568-74.
81. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation* 2010;121:1533-41.
82. Pinamonti B, Dragos AM, Pyxaras SA, et al. Prognostic predictors in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from a 10-year registry. *Eur Heart J* 2011;32:1105-13.
83. Dalal D, Nasir K, Bomma C, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a United States experience. *Circulation* 2005;112:3823-32.
84. Lakdawala MK. Big data for a rare disease: Examining heart transplantation for non-compaction in the UNOS Registry. *J Heart Lung Transpl* 2015;34:759-60.
85. Blumberg EA, Rogers CC; and the AST Infectious Diseases Community of Practice. Human immunodeficiency virus in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13:169-78.
86. Rodger AJ, Lodwick R, Schechter M, et al. Mortality in well controlled HIV in the continuous antiretroviral therapy arms of the SMART and ESPRIT trials compared with the general population. *AIDS* 2013;27:973-9.
87. Grossi PA. Update in HIV infection in organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2012;17:586-93.
88. Sims DB, Uriel N, González-Costello J, et al. Human immunodeficiency virus infection and left ventricular assist devices: a case series. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:1060-4.
89. Castel MA, Pérez-Villa F, Miró JM. Heart transplantation in HIV-infected patients: more cases in Europe. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:1418.
90. Uriel N, Nahumi N, Colombo PC, et al. Advanced heart failure in patients infected with human immunodeficiency virus: is there equal access to care? *J Heart Lung Transplant* 2014;33:924-30.
91. van Maarseveen EM, Rogers CC, Trofe-Clark J, van Zuilen AD, Mudrikova T. Drug-drug interactions between antiretroviral and immunosuppressive agents in HIV-infected patients after solid organ transplantation: a review. *AIDS Patient Care STDS* 2012;26: 568-81.
92. Bestetti RB, Lattes R. Chagas Disease in Cardiothoracic Transplantation. In: Mooney ML, Hannan MM, Husain S, Kirklin JK, editors. *Diagnosis and management of infectious diseases in cardiothoracic transplantation and mechanical circulatory support*. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 305-12.
93. Chin-Hong PV, Schwartz BS, Bern C, et al. Screening and treatment of Chagas disease in organ transplant recipients in the United States: recommendations from the Chagas in transplant working group. *Am J Transplant* 2011;11:672-80.
94. Kransdorf EP, Czer LS, Luthringer DJ, et al. Heart transplantation for Chagas cardiomyopathy in the United States. *Am J Transplant* 2013; 13:3262-8.
95. Morales P, Santos M, Hadjiladis D, Aris RM. Mycobacterial infections in cardiothoracic transplantation. In: Mooney ML, Hannan MM, Husain S, Kirklin JK, editors. *Diagnosis and management of infectious diseases in cardiothoracic transplantation and mechanical circulatory support*. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 161-73.
96. Rose G. The risk of tuberculosis transmission in solid organ transplantation: Is it more than a theoretical concern? *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005;16:304-8.
97. Subramanian AK, Morris MI; AST Infectious Diseases Community of Practice. Mycobacterium tuberculosis infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13(Suppl 4):68-76.
98. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. Statement of the ATS and the CDC. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-47.
99. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottlilil S. Treatment of hepatitis C: a systematic review. *JAMA* 2014;312:631-40.
100. Feeney ER, Chung RT. Antiviral treatment of hepatitis C. *BMJ* 2014; 348:g3308.
101. Li LF, Shi KQ, Lin YQ, et al. Factors associated with efficacy of pegylated interferon- $\alpha$  plus ribavirin for chronic hepatitis C after renal transplantation. *Gene* 2014;544:101-6.
102. Gaetano JN. Benefit-risk assessment of new and emerging treatments for hepatitis C: focus on simeprevir and sofosbuvir. *Drug Healthc Patient Saf* 2014;6:37-45.

103. Nishimura K, Kishikawa H, Yoshida Y, et al. Clinical and virologic courses of hepatitis B surface antigen-negative and hepatitis B core or hepatitis B surface antibody-positive renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2013;45:1600-2.
104. Danziger-Isakov L, Kumar D. Vaccination in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13(Suppl 4):311-7.
105. Kumar D, Blumberg EA, Danziger-Isakov L, et al. Influenza vaccination in the organ transplant recipient: review and summary recommendations. *Am J Transplant* 2011;11:2020-30.
106. Goldberg SW, Fisher SA, Wehman B, Mehra MR. Adults with congenital heart disease and heart transplantation: optimizing outcomes. *Heart Lung Transplant* 2014;33:873-7.
107. Dipchand AI, Kirk R, Edwards LB, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: sixteenth official pediatric heart transplantation report-2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:979-88.
108. Vonder Muhll I, Liu P, Webb G. Applying standard therapies to new targets: the use of ACE inhibitors and B-blockers for heart failure in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2004;97(Suppl 1):25-33.
109. Voeller RK, Epstein DJ, Guthrie TJ, et al. Trends in the indications and survival in pediatric heart transplants: a 24-year single-center experience in 307 patients. *Ann Thorac Surg* 2012;94:807-16.
110. Bhama JK, Shulman J, Bermudez CA, et al. Heart transplantation for adults with congenital heart disease: results in the modern era. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:499-504.
111. Morrow WR, Frazier E, Naftel DC. Survival after listing for cardiac transplantation in children. *Prog Pediatr Cardiol* 2000;11:99-105.
112. Prasad SK, Soukias N, Hornung T, et al. Role of magnetic resonance angiography in the diagnosis of major aortopulmonary collateral arteries and partial anomalous pulmonary venous drainage. *Circulation* 2004;109:207-14.
113. Krishnan US, Lamour JM, Hsu DT, Kichuk MR, Donnelly CM, Addonizio LJ. Management of aortopulmonary collaterals in children following cardiac transplantation for complex congenital heart disease. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:564-9.
114. Petäjä J, Lundström U, Sairanen H, Marttinen E, Griffin JH. Central venous thrombosis after cardiac operations in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:883-9.
115. Gazit AZ, Canter CE. Impact of pulmonary vascular resistances in heart transplantation for congenital heart disease. *Cur Cardiol Rev* 2011;7:59-66.
116. Mahle WT, Tresler MA, Edens RE, et al. Allosensitization and outcomes in pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:1221-7.
117. Rossano JW, Morales DLS, Zafar F, et al. Impact of antibodies against human leukocyte antigens on long-term outcome in pediatric heart transplant recipients: an analysis of the United Network for Organ Sharing database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:694-9.
118. Holt DB, Lublin DM, Phelan DL, et al. Mortality and morbidity in pre-sensitized pediatric heart transplant recipients with a positive donor crossmatch utilizing peri-operative plasmapheresis and cytolytic therapy. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:876-82.
119. Stehlik J, Islam N, Hurst D, et al. Utility of virtual crossmatch in sensitized patients awaiting heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:1129-34.
120. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation* 2005;112:828-35.
121. Inuzuka R, Diller GP, Borgia F, et al. Comprehensive use of cardiopulmonary exercise testing identifies adults with congenital heart disease at increased mortality risk in the medium term. *Circulation* 2012;125:250-9.
122. Kempny A, Dimopoulos K, Uebing A, et al. Reference values for exercise limitations among adults with congenital heart disease. Relation to activities of daily life—single centre experience and review of published data. *Eur Heart J* 2012;33:1386-96.
123. Davies RR, Russo MJ, Mital S, et al. Predicting survival among high-risk pediatric cardiac transplant recipients: an analysis of the United Network for Organ Sharing database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:147-55:155.e1-2.
124. Ohuchi H, Diller GP. Biomarkers in adult congenital heart disease heart failure. *Heart Fail Clin* 2014;10:43-56.
125. Kilner PJ. The role of cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2011;54:295-304.
126. Wu MH, Lu CW, Chen HC, Chiu SN, Kao FY, Huang SK. Arrhythmic burdens in patients with tetralogy of Fallot: A national database study. *Heart Rhythm* 2015;12:604-9.
127. Chokshi A, Cheema FH, Schaeffle KJ, et al. Hepatic dysfunction and survival after orthotopic heart transplantation: application of the MELD scoring system for outcome prediction. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:591-600.
128. Matthews JC, Pagani FD, Haft JW, Koelling TM, Naftel DC, Aaronson KD. Model for end-stage liver disease score predicts left ventricular assist device operative transfusion requirements, morbidity, and mortality. *Circulation* 2010;121:214-20.
129. Assenza GE, Graham DA, Landzberg MJ, et al. MELD-XI score and cardiac mortality or transplantation in patients after Fontan surgery. *Heart* 2013;99:491-6.
130. Suk KT. Hepatic venous pressure gradient: clinical use in chronic liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2014;20:6-14.
131. Kilic A, Grimm JC, Whitman GJ, et al. The survival benefit of simultaneous heart-kidney transplantation extends beyond dialysis-dependent patients. *Ann Thorac Surg* 2015;99:1321-7.
132. Bernstein D, Naftel D, Chin C, et al. Pediatric Heart Transplant Study. Outcomes of listing for cardiac transplantation for failed Fontan: a multi-institutional study. *Circulation* 2006;114:273-80.
133. Davies RR, Sorabella RA, Yang J, Mosca RS, Chen JM, Quaegebeur JM. Outcomes after transplantation for "failed Fontan: a single-institution experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143: 1183-92.
134. Mondésert B, Marcotte F, Mongeon FP, et al. Fontan circulation: success or failure? *Can J Cardiol* 2013;29:811-20.
135. Brancaccio G, Carotti A, D'Argenio P, Michielon G, Parisi F. Protein-losing enteropathy after Fontan surgery: resolution after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:484-6.
136. Gossett JG, Almond CS, Kirk R, et al. Outcomes of cardiac transplantation in single-ventricle patients with plastic bronchitis: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:985-6.
137. Simpson KE, Cibulka N, Lee CK, Huddleston CH, Canter CE. Failed Fontan heart transplant candidates with preserved vs impaired ventricular ejection: 2 distinct patient populations. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:545-6.
138. Lindsay I, Johnson J, Everitt MD, Hoffman J, Yetman AT. Impact of liver disease after the Fontan operation. *Am J Cardiol* 2015;115:249-52.
139. Hollander SA, Reinhartz O, Maeda K, Hurwitz M, N Rosenthal D, Bernstein D. Intermediate-term outcomes after combined heart-liver transplantation in children with a univentricular heart. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:368-70.
140. Simpson KE, Esmaeeli A, Khanna G, et al. Liver cirrhosis in Fontan patients does not affect one year post-heart transplant mortality or markers of liver function. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:170-7.
141. Lamour JM, Kanter KR, Naftel DC, et al. Cardiac Transplant Registry Database; Pediatric Heart Transplant Study. The effect of age, diagnosis, and previous surgery in children and adults undergoing heart transplantation for congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:160-5.
142. Davies RR, Russo MJ, Hong KN, et al. Increased short- and long-term mortality at low-volume pediatric heart transplant centers: should minimum standards be set? Retrospective data analysis. *Ann Surg* 2011;253:393-401.
143. Coffman KL. The debate about marijuana usage in transplant candidates: recent medical evidence on marijuana health effects. *Curr Opin Organ Transplant* 2008;13:189-95.
144. Hamadeh R, Ardehali A, Locksley RM, York MK. Fatal aspergillosis associated with smoking contaminated marijuana, in a marrow transplant recipient. *Chest* 1988;94:432-3.
145. Marks WH, Florence L, Lieberman J, et al. Successfully treated invasive pulmonary aspergillosis associated with smoking marijuana in a renal transplant recipient. *Transplantation* 1996;61:1771-4.