

# TESIS DOCTORAL



---

## Impacto actual de la asistencia ventricular mecánica en la supervivencia y complicaciones del trasplante cardíaco urgente

---

Autora: Raquel López Vilella. Licenciada en Medicina y Cirugía por la  
Universidad Miguel Hernández



Directores:

Luis Almenar Bonet

Francisco Javier Chorro Gascó



VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

Facultad de Medicina. Programa de Doctorado 3139

VALENCIA, ENERO 2023



# TESIS DOCTORAL

---

## Impacto actual de la asistencia ventricular mecánica en la supervivencia y complicaciones del trasplante cardíaco urgente

---

**Memoria presentada para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía por Raquel López Vilella**, Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad Miguel Hernández.

**Directores:**

Luis Almenar Bonet: Responsable de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia.

Francisco Javier Chorro Gascó: Jefe de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valencia, Catedrático de Medicina en la Facultad de Medicina de la Universitat de València y Director del Departamento de Medicina de la Universitat de València.



VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

Facultad de Medicina. Programa de Doctorado 3139

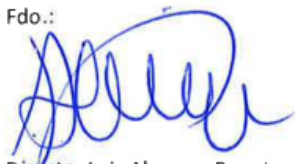
**INFORME DIRECTORES PARA DEPÓSITO DE TESIS**

**Directores**

- 1.- Almenar Bonet, Luis. N.I.F. 22536190-P, Departamento: Medicina, Centro: Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia.
- 2.- Chorro Gascó, Francisco Javier. N.I.F. 21379992-C, Departamento: Medicina, Centro: Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Directores de la tesis doctoral: "Impacto actual de la asistencia ventricular mecánica en la supervivencia y complicaciones del trasplante cardíaco urgente" de Dña. Raquel López Vilella, estudiante del Programa de Doctorado 3139 Medicina (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València, emiten informe favorable para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

Fdo.:



Director Luis Almenar Bonet

Fdo.:



Director Francisco Javier Chorro Gascó

**ESCUELA DOCTORAL  
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA**

*Facultat de Medicina i Odontologia, Av. Blasco Ibañez nº 15, 46010-Valencia, Tel. 963864100 - Fax: 963864173  
email: doctorado.medicina@uv.es  
Web: www.uv.es/doctoratmedicina*

*A las tres personas más importantes de mi vida. A mi hermana, la suerte de mi vida, la que brilla con luz propia, cuya amistad y consejo me sostienen cada día.*

*A mi padre, por el apoyo incondicional y por enseñarme gran parte de lo que soy. A mi madre, cuyo ejemplo de vida guía todos mis pasos; todo lo hago pensando en que estuviera orgullosa de mí si me viera.*



*Cuando empecé la residencia en Cardiología desconocía gran parte de las ramas, todas me gustaban, pero ninguna en concreto. No imaginaba en ese momento que muy pronto encontraría mi verdadera vocación, que es la insuficiencia cardíaca avanzada y el trasplante. Es encontrar este mundo que me apasiona y al que me gustaría dedicarme siempre lo que me hizo elegir el tema de esta tesis y desarrollarlo con entusiasmo. Haber encontrado esta vocación no ha sido una casualidad, sino en gran parte obra del que considero mi mentor, que me ha dado la oportunidad única de formarme en este campo, Luis Almenar. Luis, me enseñas cada día, tanto en la asistencia como en la investigación, otro campo que he descubierto que me apasiona, con total disponibilidad y siempre con paciencia; gracias por todo y por tanto.*

*Muchas gracias, por supuesto, al codirector de esta tesis, al Dr. Javier Chorro. Es un auténtico honor haber contado contigo en este camino, siempre disponible y amable, dispuesto a ayudarme y a motivarme. Gracias.*

*Este trabajo es, sin duda, multidisciplinar, por ello, me gustaría dar las gracias a todos los compañeros de todos los servicios implicados en el complejo mundo de la asistencia y el trasplante, que son muchos. Empezando por Cardiología, me gustaría agradecer la colaboración a Luis Martínez, que desde que empecé la residencia me ha ayudado en lo posible y siempre se ha mostrado disponible en todos los proyectos. A mis inseparables compañeros de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante: Nacho, siempre has sido un referente para mí y aprendo de ti cada día, gracias por todo; Víctor, mi inseparable compañero de batallas y amigo, gracias porque trabajar contigo es un placer y me alegras cada día; Sol, siempre me ha encantado que trabajemos juntas, gracias por tantos momentos compartidos. Gracias al resto de compañeros del Servicio de*

*Cardiología, especialmente a aquellos con los que coincidí como residente y a los que siempre llevaré en mi corazón, especialmente a mi “co”, gracias Josep.*

*Sin duda no sería posible nada de esto sin mis compañeros de Cirugía Cardiovascular, especialmente a Juan Martínez, a Salva Torregrosa (no hay mayor experto en la asistencia de corta duración) y a Manolo Pérez, encantada siempre de trabajar en equipo con vosotros, muchas gracias.*

*Gracias también a mis compañeros de las Unidades de Críticos, que con tanto esfuerzo luchan día a día por estos complejos pacientes. Gracias al Servicio de Medicina Intensiva, especialmente a Paqui, a Ricardo, a Mónica, a Sergi, a Isabel... Hacéis muy fácil el trabajo en equipo. Gracias al Servicio de Reanimación, en especial a Azucena, a Iratxe, a Paula... Sin duda el esfuerzo que hacéis en el manejo de estos pacientes es una parte fundamental de los resultados.*

*Gracias a mis compañeros de Enfermería, una parte fundamental de la asistencia sanitaria. Gracias, Inma y Patricia, por vuestra dedicación y colaboración, siempre dispuestas a dar lo mejor. Gracias a los compañeros de Enfermería de la Sala de Cardiología por vuestro trabajo y vuestro soporte, especialmente a Pilar y a Amparo, que siempre me habéis ayudado en todo.*

*Gracias a Paco González Vélchez, no sólo por la ayuda con la estadística, sino porque desde que empecé en este campo me has enseñado, me has ayudado y siempre me has tratado con muchísimo cariño.*

*Finalmente, me gustaría dar las gracias a los compañeros de toda España del grupo de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante. Desde que entré en este mundo me acogisteis con mucho cariño, tratándome desde el principio como una más y*



*enseñándome en todo momento con la experiencia y el conocimiento que os caracteriza. Gracias.*

*Gracias a todos los que me habéis apoyado o simplemente acompañado en este camino, un camino que sólo se puede recorrer con esfuerzo, pero también con vuestro apoyo.*

*Mi frase favorita es: “nadie dijo que fuera fácil” ... y es así, pero hoy, puedo decir que ha merecido la pena.*



# ÍNDICE

## ÍNDICE

<b>ÍNDICE</b> .....	10
<b>LISTADO DE ABREVIATURAS, TABLAS Y FIGURAS</b> .....	16
Listado de tablas: .....	21
Listado de figuras: .....	24
<b>ANTECEDENTES</b> .....	28
1. INSUFICIENCIA CARDÍACA E INSUFICIENCIA CARDÍACA AVANZADA.....	29
1.1- Definición de insuficiencia cardíaca. ....	29
1.2- Epidemiología de la insuficiencia cardíaca.....	30
1.3- Clasificación de la insuficiencia cardíaca.....	31
1.4- Algoritmo de tratamiento de la insuficiencia cardíaca. ....	33
1.5- Insuficiencia cardíaca avanzada. ....	35
2. SHOCK CARDIOGÉNICO .....	42
2.1- Definición. ....	42
2.2- Papel de los dispositivos de asistencia circulatoria/ventricular.....	43
3. TIPOS DE DISPOSITIVOS DE ASISTENCIA MECÁNICA.....	46
3.1- Clasificación general.....	46
3.2- Balón de contrapulsación intraaórtico.....	51
3.3- Oxigenación de membrana extracorpórea. ....	53
3.4- Dispositivos de flujo axial.....	58
3.5- Dispositivos con bomba centrífuga.....	60
3.6- Otros dispositivos.....	63
4. PRINCIPALES COMPLICACIONES DE LA ASISTENCIA DE CORTA DURACIÓN.....	67
4.1- Infección.....	67
4.2- Sangrado.....	68
4.3- Accidente cerebrovascular.....	69
4.4- Isquemia.....	70
4.5- Trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar.....	71
4.6- Distensión del ventrículo izquierdo.....	72
4.7- Síndrome de Arlequín.....	72
5. TRASPLANTE CARDÍACO COMO TRATAMIENTO DE ELECCIÓN EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA TERMINAL.....	74

5.1-	Inicios del trasplante cardíaco.....	74
5.2-	Indicaciones y contraindicaciones del trasplante cardíaco.....	75
5.3-	Principales complicaciones del trasplante cardíaco.....	77
5.4-	Evolución de los resultados del trasplante cardíaco.....	94
6.	TRASPLANTE CARDÍACO URGENTE .....	97
6.1-	Descripción y particularidades del trasplante cardíaco urgente.....	97
6.2-	Criterios de trasplante cardíaco urgente (Urgencia 0) en España. ....	97
6.3-	Particularidades del trasplante urgente en España. ....	99
6.4-	Evolución en las últimas décadas del trasplante cardíaco urgente en España. ....	100
6.5-	Resultados y supervivencia del trasplante cardíaco urgente.....	102
6.6-	Resultados y supervivencia del trasplante cardíaco urgente en función del tipo de asistencia mecánica utilizada. ....	103
	<b>HIPÓTESIS DE TRABAJO .....</b>	<b>108</b>
1.	HIPÓTESIS DE TRABAJO .....	109
	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>110</b>
1.	OBJETIVO PRIMARIO. ....	111
2.	OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	111
	<b>MATERIAL Y MÉTODO .....</b>	<b>114</b>
1.	DISEÑO DEL ESTUDIO E INCLUSIÓN DE PACIENTES .....	115
2.	VARIABLES RECOGIDAS .....	120
3.	GRUPOS DE ESTUDIO .....	124
4.	DEFINICIONES UTILIZADAS.....	125
5.	ASPECTOS ÉTICOS.....	127
6.	METODOLOGÍA ESTADÍSTICA .....	128
	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>132</b>
1.	DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.....	133
1.1-	Descripción del trasplante cardíaco urgente vs. electivo. ....	133
1.2-	Descripción del trasplante cardíaco urgente. ....	137
2.	ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DEL TIPO DE ASISTENCIA COMO PUENTE AL TRASPLANTE CARDÍACO URGENTE EN EL FALLO PRECOZ DEL INJERTO .....	154
2.1-	Fallo precoz del injerto en el trasplante cardíaco urgente vs. electivo. ....	154
2.2-	Fallo precoz del injerto en el trasplante cardíaco urgente. ....	155
2.3-	Variables predictoras de fallo precoz del injerto. ....	158
3.	ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DEL TIPO DE ASISTENCIA COMO PUENTE AL TRASPLANTE CARDÍACO URGENTE EN LA MORTALIDAD PRECOZ.....	162

3.1-	Mortalidad precoz en el trasplante cardíaco urgente vs. electivo.....	162
3.2-	Mortalidad precoz en el trasplante cardíaco urgente.....	163
3.3-	Variables predictoras de mortalidad precoz. ....	169
4.	ANÁLISIS DE COMPLICACIONES MAYORES EN FUNCIÓN DEL TIPO Y LA DURACIÓN DE LA ASISTENCIA MECÁNICA UTILIZADA. ....	174
4.1-	Infecciones durante el ingreso del trasplante.....	174
4.2-	Rechazo agudo del injerto en función del tipo y la duración del tipo de asistencia mecánica utilizada.....	180
4.3-	Enfermedad tromboembólica en función del tipo y la duración del tipo de asistencia mecánica utilizada. ....	182
4.4-	Fracaso renal agudo postrasplante en función del tipo y la duración del tipo de asistencia mecánica utilizada. ....	183
4.5-	Otras complicaciones relacionadas con la asistencia de corta duración. ....	187
5.	COMPLICACIONES VASCULARES SEGÚN EL TIPO Y DURACIÓN DE LA ASISTENCIA. .	189
5.1-	Factores determinantes de la aparición de complicaciones vasculares relacionadas con la asistencia. ....	191
6.	NECESIDAD DE ASISTENCIA POSTRASPLANTE, TIPO Y LOS DÍAS DE SOPORTE SEGÚN EL TIPO Y DURACIÓN DE LA ASISTENCIA UTILIZADA.....	193
6.1-	Necesidad de asistencia postrasplante, tipo y los días de soporte según el tipo y duración de la asistencia utilizada. Subgrupos poco habituales.....	194
6.2-	Factores determinantes de la necesidad de soporte circulatorio postrasplante.	194
7.	DÍAS DE ESTANCIA EN REANIMACIÓN Y DÍAS DE INGRESO TOTAL. ....	196
7.1-	Días de estancia en Reanimación y días de ingreso total según el tipo y duración de la asistencia utilizada.....	196
7.2-	Días de estancia en Reanimación y días de ingreso total según el tipo y duración de la asistencia utilizada. Subgrupos poco habituales. ....	197
7.3-	Factores determinantes de ingreso prolongado en Reanimación. ....	197
7.4-	Factores determinantes de ingreso prolongado.....	200
8.	SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DEL TIPO Y LA DURACIÓN DE LA ASISTENCIA UTILIZADA. DATOS A MEDIO Y LARGO PLAZO .....	204
	<b>DISCUSIÓN</b> .....	216
1.	DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN.....	218
2.	OBJETIVO PRIMARIO (I): FALLO PRECOZ DEL INJERTO.....	220
3.	OBJETIVO PRIMARIO (II): MORTALIDAD PRECOZ.....	223
4.	COMPLICACIONES MAYORES .....	227
4.1-	Infecciones durante el ingreso del trasplante.....	228
4.2-	Rechazo agudo. ....	231

4.3-	Enfermedad tromboembólica venosa.....	232
4.4-	Fracaso renal agudo postrasplante.....	233
4.5-	Otras complicaciones relacionadas con la asistencia mecánica de corta duración. 234	
5.	COMPLICACIONES VASCULARES.....	236
6.	NECESIDAD DE ASISTENCIA POSTRASPLANTE.....	239
5.	DÍAS DE ESTANCIA EN REANIMACIÓN Y DÍAS DE INGRESO TOTAL.....	241
6.	SUPERVIVENCIA A MEDIO Y LARGO PLAZO.....	243
7.	PRESENTE Y FUTURO DEL TRASPLANTE CARDÍACO URGENTE EN ESPAÑA .....	247
8.	PRINCIPALES LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	249
	<b>CONCLUSIONES</b> .....	252
	<b>REFERENCIAS</b> .....	256
	<b>ANEXOS</b> .....	288
1.	ANEXO I: APROBACIONES DEL COMITÉ ÉTICO DEL HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE .....	289





# **LISTADO DE ABREVIATURAS, TABLAS Y FIGURAS**

## Listado de abreviaturas:

AAS: Ácido acetilsalicílico.

ACCF/AHA: *American College of Cardiology/American Heart Association.*

ACV: Accidente cerebrovascular.

ACM: Asistencia circulatoria mecánica.

ACT: Tiempo de coagulación activado.

ADC: Adenocarcinoma.

AMCD: Asistencia mecánica de corta duración.

AMLD: Asistencia mecánica de larga duración.

ARA II: Antagonista del receptor de la angiotensina.

ARM: Antagonista del receptor mineralocorticoide.

ARNI: Combinación de antagonista del receptor de angiotensina más inhibidor de la neprilisina.

AVP: Aislamiento de venas pulmonares.

BCIA: Balón de contrapulsación intraaórtico.

BB: Betabloqueantes.

BH: Berlin Heart.

BNP: Péptido natriurético cerebral.

BRI: Bloqueo de rama izquierda.

CABG: Cirugía de revascularización coronaria.

Ca. Epi.: Carcinoma epidermoide.

CCV: Cirugía cardiovascular.

CEC: Circulación extracorpórea.

CMV: Citomegalovirus.

CO<sub>2</sub>: Dióxido de carbono.

Cr: Creatinina.

d: Días.

DAM: Dispositivo de asistencia mecánica.

DAI: Desfibrilador automático implantable.

DAV: Dispositivo de asistencia ventricular.

DAVI: Dispositivo de asistencia ventricular izquierda.

DL: Dislipemia.

DM: Diabetes mellitus.

DNIS: Dinitrato de isosorbida.

Ea: Elastancia arterial efectiva.

ECG: Electrocardiograma.

ECMO-VA: Oxigenación de Membrana extracorpórea Venoarterial.

ECMO-VV: Oxigenación de Membrana extracorpórea Venovenosa.

ELSO: Organización de Soporte Vital Extracorpóreo.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ESC: *European Society of Cardiology*.

ETV: Enfermedad tromboembólica venosa.

EVP: Enfermedad vascular periférica.

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

FG: Filtrado glomerular.

FPI: Fallo precoz del injerto.

Fr: French.

FRA: Fracaso renal agudo.

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular.

GC: Gasto cardíaco.

GOT: Aspartato aminotransferasa.

GPT: Alanina aminotransferasa.

GTP: Gradiente transpulmonar.

HFA: *Heart Failure Association*.

HIT: Trombopenia inducida por heparina.

HSV: Virus Herpes Simple.

HTA: Hipertensión arterial.

IC: Insuficiencia cardíaca.

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%.

ICar: Índice cardíaco.

ICN: Inhibidores de la calcineurina.

ICFEp: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada.

ICFEr: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida.

IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

IL: Interleuquinas.

IMC: Índice de masa corporal.

INTERMACS: *Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*.

IOT: Intubación orotraqueal.

IR: Insuficiencia renal.

IRVP: Índice de resistencias vasculares pulmonares.

iSGLT2: Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

ISHLT: *International Society for Heart and Lung Transplantation*.

LA: *Left atrium*.

LETC: Lista de espera de trasplante cardíaco.

LV: *Left ventricle*.

LVAD: *Left ventricular assistance device*.

MCD: Miocardiopatía dilatada.

MCT: Masa cardíaca teórica.

NYHA: *New York Heart Association*.

NT-proBNP: Porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B.

ONT: Organización Nacional de Trasplantes.

PCP: Presión capilar pulmonar.

PA: Presión arterial.

PAPD: Presión arterial pulmonar diastólica.

PAPM: Presión arterial pulmonar media.

PAPS: Presión arterial pulmonar sistólica.

PCP: Presión capilar pulmonar.

PCR: Parada cardiorrespiratoria.

PCR en Figura 17: Reacción en cadena de la polimerasa.

Pos-TC: Postrasplante.

Pre-TC: Pretrasplante.

RA: *Right atrium*.

RNTC: Registro Nacional de Trasplante Cardíaco.

RQVA: Reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica.

RS: Ritmo sinusal.

RV: *Right ventricle*.

RVS: Resistencia vascular sistémica.

RVAD: *Right ventricular assistance device*.

SC: Shock cardiogénico.

RVP: Resistencia vascular pulmonar.

SCA: Síndrome coronario agudo.

SV: *Stroke volume*.

TAH: Total Artificial Heart.

TAVI: Implante percutáneo de válvula aórtica.

TAC: Tomografía axial computarizada.

TBB: Reparación transcatóter borde con borde.

T-BiVAD: Dispositivo de asistencia biventricular temporal.

TC: Trasplante cardíaco.

TD: Terapia de destino.

TEP: Tromboembolismo pulmonar.

TFG: Tasa de filtrado glomerular.

T-LVAD: Dispositivo de asistencia izquierda temporal.

TNF: Factor de necrosis tumoral.

TPC: Terapia puente a candidato.

TPP: Terapia puente a puente.

TPR: Terapia puente a la recuperación.

TPT: Terapia puente al trasplante.

TRC: Terapia de resincronización cardíaca.

TRC-D: Terapia de resincronización cardíaca con desfibrilador.

TRC-MP: Terapia de resincronización cardíaca con marcapasos.

TSR: Terapia de sustitución renal.

TTPA: Tiempo de tromboplastina parcial activada.

TVP: Trombosis venosa profunda.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

UNOS: *United Network of Organ Sharing*.

VEB: Virus Epstein-Barr.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

VD: Ventrículo derecho.

VI: Ventrículo izquierdo.

VM: Ventilación mecánica.

VM en Figura 1: Válvula mitral.

## Listado de tablas:

**Tabla 1:** Clasificación funcional de la NYHA (*New York Heart Association*) de la insuficiencia cardíaca.

**Tabla 2:** Escala NYHA modificada.

**Tabla 3:** Clasificación ACCF/AHA de la IC según los cambios estructurales y los síntomas.

**Tabla 4:** Tratamiento médico que ha mostrado beneficios en morbilidad y/o mortalidad en insuficiencia cardíaca.

**Tabla 5:** “*I need help*”, marcadores de insuficiencia cardíaca avanzada.

**Tabla 6:** Escala INTERMACS (*Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*) para la estratificación de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada.

**Tabla 7:** Factores modificadores de la escala INTERMACS.

**Tabla 8:** Tipos de shock en función de las características hemodinámicas.

**Tabla 9:** Indicaciones actuales para el uso de dispositivos de asistencia mecánica.

**Tabla 10:** Comparación de los dispositivos de asistencia circulatoria.

**Tabla 11:** Principales complicaciones de los dispositivos de asistencia mecánica de corta duración.

**Tabla 12:** Indicaciones y contraindicaciones del trasplante cardíaco.

**Tabla 13:** Clasificación de 2004 del rechazo celular agudo en función de la severidad.

**Tabla 14:** Clasificación del rechazo mediado por anticuerpos en función de la severidad.

**Tabla 15:** Tipos de asistencia que se consideran de soporte parcial o completo.

**Tabla 16:** Características de los receptores según el código de urgencia.

**Tabla 17:** Características de los donantes y el procedimiento quirúrgico según el código de urgencia.

**Tabla 18:** Características de los receptores de trasplante urgente según el tipo de dispositivo utilizado.

**Tabla 19:** Características de los donantes y el procedimiento quirúrgico en los trasplantes urgentes según el tipo de dispositivo de soporte circulatorio utilizado.

**Tabla 20:** Características de los receptores de trasplante urgente bajo soporte con ECMO-VA según la duración del soporte y la necesidad de ventilación mecánica en el momento del trasplante

**Tabla 21:** Características de los donantes y procedimiento quirúrgico de los procedimientos realizados con carácter urgente bajo soporte con ECMO-VA según la duración del soporte y la necesidad de ventilación mecánica en el momento del trasplante.

**Tabla 22:** Características de los receptores de un trasplante urgente bajo soporte con asistencia tipo Levitronix CentriMag según el grado de severidad en la escala INTERMACS.

**Tabla 23:** Características de los donantes y procedimiento quirúrgico de los procedimientos realizados con soporte previo con Levitronix CentriMag según el grado de severidad en la escala INTERMACS.

**Tabla 24:** Características de los receptores de trasplante urgente bajo soporte con asistencia tipo Levitronix CentriMag biventricular y con Impella CP.

**Tabla 25:** Análisis univariable de predictores de fallo precoz del injerto.

**Tabla 26:** Predictores independientes de fallo precoz del injerto en la población total (regresión logística multivariable).

**Tabla 27:** Mortalidad precoz en trasplante urgente con ECMO-VA en función de la duración de la asistencia y de la necesidad de ventilación mecánica.

**Tabla 28:** Análisis univariable de predictores de mortalidad precoz.

**Tabla 29:** Predictores independientes de mortalidad precoz en la población total (regresión logística multivariable).

**Tabla 30:** Microorganismos más frecuentemente encontrados en las infecciones postrasplante urgente.

**Tabla 31:** Prevalencia de la infección postrasplante en función del tipo y la duración de la asistencia utilizada.

**Tabla 32:** Duración media de la infección postrasplante en función del tipo de asistencia mecánica.

**Tabla 33:** Determinantes de la infección postrasplante.

**Tabla 34:** Determinantes del rechazo. Método: Regresión de Cox con riesgos competitivos (mortalidad).

**Tabla 35:** Determinantes de trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar postrasplante.

**Tabla 36:** Prevalencia de fracaso renal postrasplante en función del tipo y la duración de la asistencia mecánica utilizada.

**Tabla 37:** Determinantes de la insuficiencia renal postrasplante que precisa terapia renal sustitutiva.

**Tabla 38:** Determinantes de accidente cerebrovascular posasistencia.

**Tabla 39:** Prevalencia de complicaciones vasculares en función del tipo y la duración de la asistencia mecánica utilizada.

**Tabla 40:** Factores determinantes de la aparición de complicaciones vasculares.

**Tabla 41:** Necesidad de asistencia postrasplante, tipo y días de soporte según el tipo y duración de la asistencia utilizada. ECMO-VA vs. Levitronix CentriMag.

**Tabla 42:** Necesidad de asistencia postrasplante, tipo y días de soporte según el tipo y duración de la asistencia utilizada.

**Tabla 43:** Factores determinantes de la necesidad de soporte circulatorio postrasplante.

**Tabla 44:** Días de estancia en Reanimación y días de ingreso total según el tipo y duración de la asistencia utilizada.

**Tabla 45:** Días de estancia en Reanimación y días de ingreso total según el tipo y duración de la asistencia utilizada en subgrupos poco habituales.

**Tabla 46:** Determinantes de estancia hospitalaria prolongada postrasplante en Reanimación.

**Tabla 47:** Determinantes de estancia hospitalaria prolongada.

**Tabla 48:** Predictores independientes de mortalidad al año en la población total.

**Tabla 49:** Análisis univariable de predictores de mortalidad global.

**Tabla 50:** Predictores independientes de mortalidad global en la población total.



## Listado de figuras:

- Figura 1:** Algoritmo de manejo de la IC con fracción de eyección reducida.
- Figura 2:** Evolución habitual del paciente con IC.
- Figura 3:** Superposición de los diferentes esquemas de clasificación de la IC en general e IC avanzada en particular.
- Figura 4:** Algoritmo de manejo de la insuficiencia cardíaca avanzada.
- Figura 5:** Principales dispositivos de asistencia mecánica de larga duración utilizados en España.
- Figura 6:** Total Artificial Heart (Syncardia).
- Figura 7:** Funcionamiento del balón de contrapulsación intraaórtico.
- Figura 8:** Circuito de ECMO-VA.
- Figura 9:** Impacto negativo del ECMO-VA en las curvas de presión-volumen.
- Figura 10:** Diferentes dispositivos Impella y consola externa de control.
- Figura 11:** Funcionamiento del sistema Levitronix CentriMag
- Figura 12:** Canulación del sistema Levitronix CentriMag en configuración biventricular.
- Figura 13:** Berlin Heart (BH) EXCOR.
- Figura 14:** Número anual de trasplantes (1984-2021) total y por grupos de edad.
- Figura 15:** RADIAL score para predecir la aparición de fallo precoz del injerto.
- Figura 16:** Cronología de las infecciones posteriores al trasplante cardíaco.
- Figura 17:** Algoritmo de manejo de la sospecha de infección en el trasplantado cardíaco.
- Figura 18:** Probabilidad acumulada de infección asociada con la asistencia circulatoria mecánica: análisis de Kaplan-Meier.
- Figura 19:** Efecto de la insuficiencia renal en la supervivencia a largo plazo tras el trasplante cardíaco.
- Figura 20:** Cronología tumoral durante el seguimiento postrasplante cardíaco.
- Figura 21:** Comparación de curvas de supervivencia entre los periodos 2012-2021 y 1984-2011. Datos del Registro Español de Trasplante Cardíaco.
- Figura 22:** Porcentaje anual de trasplantes urgentes sobre la población total (2011-2021).
- Figura 23:** Distribución del tipo de asistencia circulatoria previa al trasplante por años (2011-2021).

**Figura 24:** Análisis univariante de supervivencia según las características basales del receptor, el donante y el procedimiento (2011-2020).

**Figura 25:** Dispositivos utilizados en el momento de la inclusión en la lista de urgencia (ASIS-TC).

**Figura 26:** Representación de Kaplan-Meier de la supervivencia durante el primer año después de la inclusión en la lista de alta urgencia, según diferentes modalidades de asistencia mecánica.

**Figura 27:** Supervivencia en función del tipo de asistencia utilizada.

**Figura 28:** Flujo de pacientes del estudio.

**Figura 29:** Tipos de asistencia mecánica de corta duración utilizados.

**Figura 30:** Prevalencia de infección pretrasplante.

**Figura 31:** Focos más frecuentes de infección pretrasplante.

**Figura 32:** Prevalencia de fallo precoz del injerto en trasplante cardíaco electivo vs. urgente.

**Figura 33:** Prevalencia de fallo agudo del injerto en trasplante cardíaco urgente en función del tipo de asistencia mecánica utilizada. ECMO-VA vs. Levitronix CentriMag.

**Figura 34:** Prevalencia de fallo agudo del injerto en trasplante cardíaco urgente en función de la duración de la asistencia y de la necesidad de ventilación mecánica.

**Figura 35:** Prevalencia de fallo precoz del injerto en trasplante cardíaco urgente según el grado de severidad en la escala INTERMACS.

**Figura 36:** Mortalidad precoz del trasplante cardíaco electivo vs. urgente.

**Figura 37:** Curvas de supervivencia a 30 días del trasplante cardíaco electivo vs. urgente.

**Figura 38:** Mortalidad precoz del trasplante cardíaco urgente. ECMO-VA vs. Levitronix CentriMag.

**Figura 39:** Curvas de supervivencia del trasplante cardíaco urgente con ECMO-VA vs. Levitronix CentriMag.

**Figura 40:** Curvas de supervivencia del trasplante cardíaco urgente con ECMO-VA en función de la duración de la asistencia y la necesidad de ventilación mecánica.

**Figura 41:** Prevalencia de mortalidad precoz en trasplante cardíaco urgente con Levitronix CentriMag según el grado de severidad en la escala INTERMACS.

**Figura 42:** Curvas de supervivencia del trasplante cardíaco urgente con Levitronix CentriMag en función del grado de severidad en la escala INTERMACS.

**Figura 43:** Focos de infección en el postrasplante urgente.

**Figura 44:** Relación entre los días de soporte con asistencia mecánica pretrasplante e infección postrasplante.

**Figura 45:** Prevalencia de fracaso renal postrasplante en función del tipo de asistencia mecánica utilizada. ECMO-VA vs. Levitronix CentriMag.

**Figura 46:** Curvas de supervivencia del trasplante cardíaco electivo vs. urgente.

**Figura 47:** Curvas de supervivencia del trasplante cardíaco urgente con ECMO-VA vs. Levitronix CentriMag.

**Figura 48:** Curvas de supervivencia del trasplante cardíaco urgente con ECMO-VA en función de la duración de la asistencia y la necesidad de ventilación mecánica.



# ANTECEDENTES

# 1. INSUFICIENCIA CARDÍACA E INSUFICIENCIA CARDÍACA AVANZADA

## 1.1- Definición de insuficiencia cardíaca.

La insuficiencia cardíaca (IC) no es un diagnóstico patológico único, sino un síndrome clínico que consta de síntomas cardinales (como dificultad para respirar, edematización y fatiga), que van acompañados de signos (por ejemplo, presión venosa yugular elevada, crepitantes pulmonares y edema periférico). Se debe a una anomalía estructural y/o funcional del corazón que da como resultado presiones intracardíacas elevadas y/o gasto cardíaco inadecuado en reposo y/o durante el ejercicio. (1)(2) La identificación de una causa cardíaca subyacente es fundamental para el diagnóstico de la IC. Normalmente, la miocardiopatía es la causa de la disfunción ventricular sistólica o diastólica. No obstante, las anomalías de válvulas, pericardio, endocardio, ritmo cardíaco y conducción también pueden causar IC. Identificar el problema cardíaco subyacente también es crucial por razones terapéuticas, ya que cada enfermedad concreta determina el tratamiento específico que se debe emplear (por ejemplo, reparación o reemplazo valvular en caso de valvulopatías, tratamiento farmacológico específico, reducción de la frecuencia cardíaca en la taquimiocardiopatía, etc.). (1)(2) La terminología más importante empleada para describir la IC es histórica y se basa en la determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). La IC comprende un amplio espectro de pacientes, desde aquellos con FEVI normal (considerada típicamente como  $\geq 50\%$ ), en este caso, hablamos de IC con fracción de eyección preservada (ICFEp), hasta aquellos con FEVI reducida (típicamente considerada como  $\leq 40\%$ ) o ICFEr. Los pacientes con una FEVI entre 41% y 49% actualmente se catalogan como “FEVI ligeramente reducida” según las Guías Europeas de IC de 2021. (1) La mayoría de los estudios clínicos publicados desde 1990 seleccionaron a los pacientes según la FEVI, y solamente en pacientes con ICFEr los tratamientos habían logrado una reducción tanto de la morbilidad como de la mortalidad. No obstante, muy recientemente se han publicado resultados positivos con inhibidores del contransportador sodio/glucosa tipo 2 (iSGLT2), encontrando que

el tratamiento con dapagliflozina y empagliflozina reduce el riesgo combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por IC en pacientes con ICfEp, independientemente de la presencia o ausencia de diabetes. (3)(4) Aun así, los análisis retrospectivos de ICfEr e ICfEp que han incluido pacientes con fracciones de eyección ligeramente reducida sugieren que estos pacientes pueden beneficiarse de terapias similares a las de aquellos con reducida. (5)

## **1.2- Epidemiología de la insuficiencia cardíaca.**

En los países desarrollados, la incidencia ajustada por edad de IC puede estar disminuyendo, presumiblemente como reflejo de un mejor manejo de la enfermedad cardiovascular; sin embargo, debido al envejecimiento, la incidencia global está aumentando. (6) Actualmente, la incidencia de IC en Europa tiene alrededor de 3/1000 personas-año (todos los grupos de edad) o alrededor de 5/1000 personas-año en adultos. (7) La prevalencia de IC parece ser del 1-2% de los adultos. Como los estudios solo incluyen casos de IC reconocidos/diagnosticados, es probable que la prevalencia real sea mayor. La prevalencia aumenta con la edad: de alrededor del 1% para los menores de 55 años a > 10% en los de 70 años o más. En general, se cree que, de las personas con IC, alrededor del 50% tienen ICfEr y el 50% tienen ICfEp o FEVI ligeramente reducida. (8)

La prevalencia de IC avanzada está aumentando debido al creciente número de pacientes con IC, el envejecimiento de la población y un mejor tratamiento y supervivencia de la IC en general. El pronóstico sigue siendo malo, con una mortalidad a un año que oscila entre el 25 y el 75%. (9)

### 1.3- Clasificación de la insuficiencia cardíaca.

En Europa, la clasificación más utilizada en cuanto a la gravedad de los síntomas de la IC y la intolerancia al ejercicio es la clasificación funcional de la NYHA (*New York Heart Association*) (10), que se muestra en la Tabla 1.

**Tabla 1:** Clasificación funcional de la NYHA (*New York Heart Association*) de la insuficiencia cardíaca.

Clase	Definición
<b>Clase I</b>	La actividad física ordinaria no causa disnea, fatiga o palpitaciones
<b>Clase II</b>	Leve limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria produce síntomas
<b>Clase III</b>	Marcada limitación de la actividad física. Cómodo en reposo, pero una actividad menor que la ordinaria genera síntomas
<b>Clase IV</b>	Incapacidad de llevar a cabo cualquier actividad física sin sentir molestias. Puede haber síntomas en reposo. Si se lleva a cabo cualquier actividad física, aumenta la sensación de malestar

*Adaptado de McDonagh TA, et al. (1)*

Esta clasificación es muy útil, pero general, siendo a veces necesario concretar más la situación funcional del paciente para decidir las opciones de manejo más adecuadas. En nuestro centro y con este objetivo, hemos desarrollado una escala NYHA modificada con validación interna (Tabla 2).



**Tabla 2:** Escala NYHA modificada.

Escala NYHA modificada	
Clase funcional	Perfil del paciente
<b>Clase I: Ausencia de síntomas</b>	No síntomas con las actividades diarias
<b>Clase I-II: Síntomas leves con esfuerzos significativos</b>	Disnea de esfuerzos intensos (por ejemplo, subir 3 pisos)
<b>Clase II: Síntomas evidentes con actividad ordinaria</b>	Disnea leve con esfuerzo moderado (por ejemplo, subir 2 pisos)
<b>Clase II-III: Síntomas con esfuerzos moderados</b>	Disnea significativa con esfuerzo moderado (por ejemplo, subir 1 piso)
<b>Clase III: Síntomas con esfuerzos leves-moderados</b>	Disnea al caminar (por ejemplo, caminar tranquilamente)
<b>Clase III-IV: Síntomas con esfuerzos leves</b>	Disnea en casa, pero puede realizar tareas domésticas ligeras sin dificultad para respirar (planchar, preparar la comida...)
<b>Clase IV: Síntomas con mínimo esfuerzo o síntomas en reposo</b>	Disnea con tareas domésticas ligeras o en reposo

*Adaptado de McDonagh TA, et al. (1)*

La clasificación de la ACCF/AHA (*American College of Cardiology/American Heart Association*) describe las fases de desarrollo de la IC según los cambios estructurales y los síntomas (Tabla 3). (11)

**Tabla 3:** Clasificación ACCF/AHA de la IC según los cambios estructurales y los síntomas.

Etapas de la insuficiencia cardíaca según la ACCF/AHA	
<b>A</b>	Riesgo de IC alto, pero sin enfermedad estructural cardíaca o síntomas
<b>B</b>	Enfermedad cardíaca estructural sin signos o síntomas de IC
<b>C</b>	Enfermedad cardíaca estructural con signos previos o síntomas de IC
<b>D</b>	IC refractaria que requiere intervenciones especializadas

*Adaptado de Heidenreich PA, et al. (12)*

Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

## 1.4- Algoritmo de tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

El tratamiento médico que ha mostrado beneficios en morbilidad y/o mortalidad en ICFeR se muestra en la Tabla 4. Esta Tabla resume la evidencia disponible en la que se basa el actual algoritmo de tratamiento de la IC publicado recientemente en las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología de Insuficiencia Cardíaca (Figura 1). (1) Como se puede apreciar en el algoritmo, el trasplante cardíaco (TC) y la asistencia mecánica tanto de corta como de larga duración son opciones de tratamiento que se reservan para pacientes seleccionados.

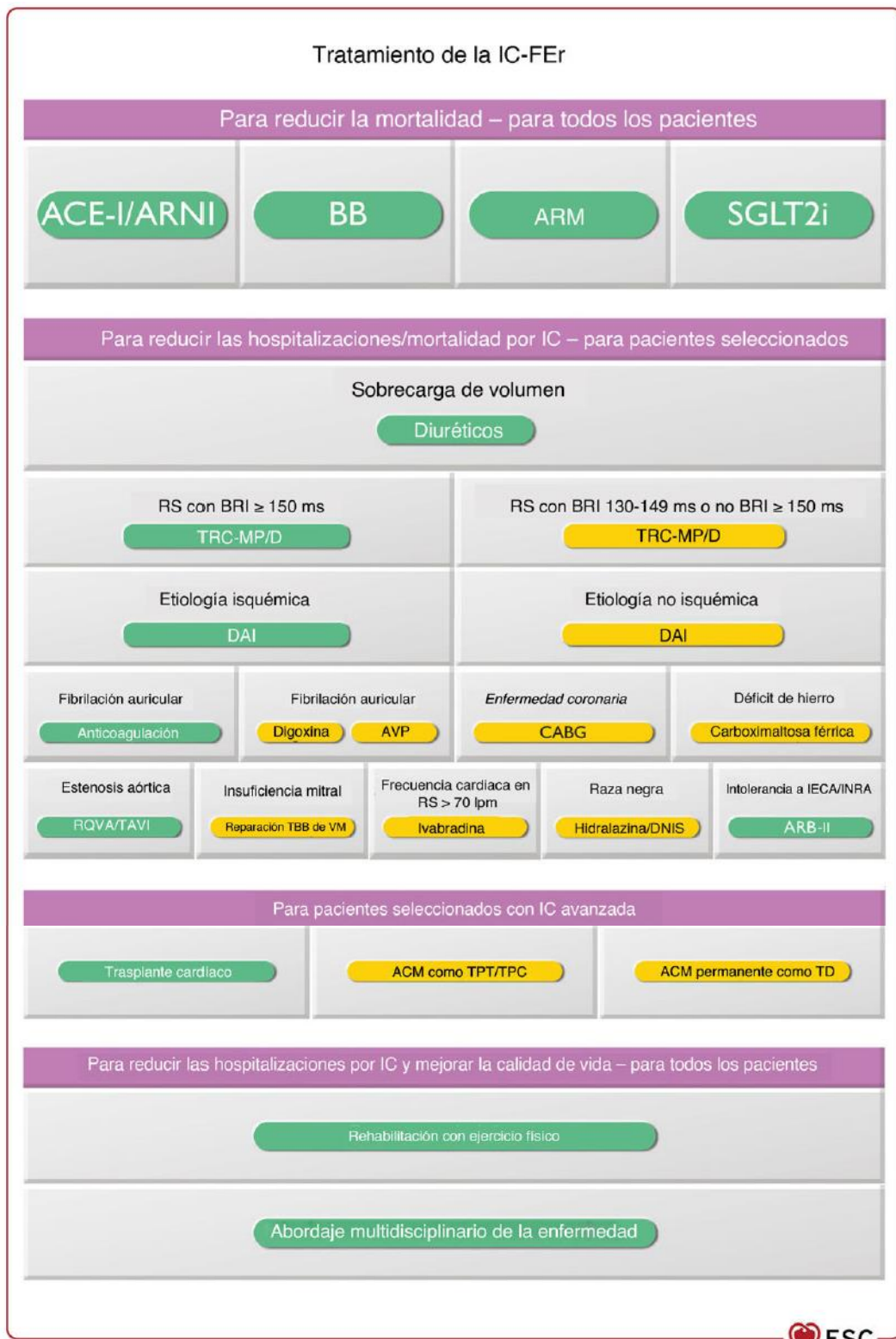
**Tabla 4:** Tratamiento médico que ha mostrado beneficios en morbilidad y/o mortalidad en insuficiencia cardíaca.

Recomendación	Clase	Nivel
IECA en ICFeR para reducir mortalidad y hospitalizaciones	I	A
Betabloqueantes en ICFeR para reducir mortalidad y hospitalizaciones	I	A
ARM en ICFeR para reducir mortalidad y hospitalizaciones	I	A
Dapagliflozina o empagliflozina en ICFeR para reducir mortalidad y hospitalizaciones	I	A
Sacubitril/valsartan se recomienda como alternativa al IECA en ICFeR para reducir mortalidad y hospitalizaciones	I	B

*Adaptado de McDonagh TA, et al. (1)*

Abreviaturas en el “Listado de abreviaturas”.

**Figura 1:** Algoritmo de manejo de la IC con fracción de eyección reducida.



Tomado de McDonagh TA, et al. (1)

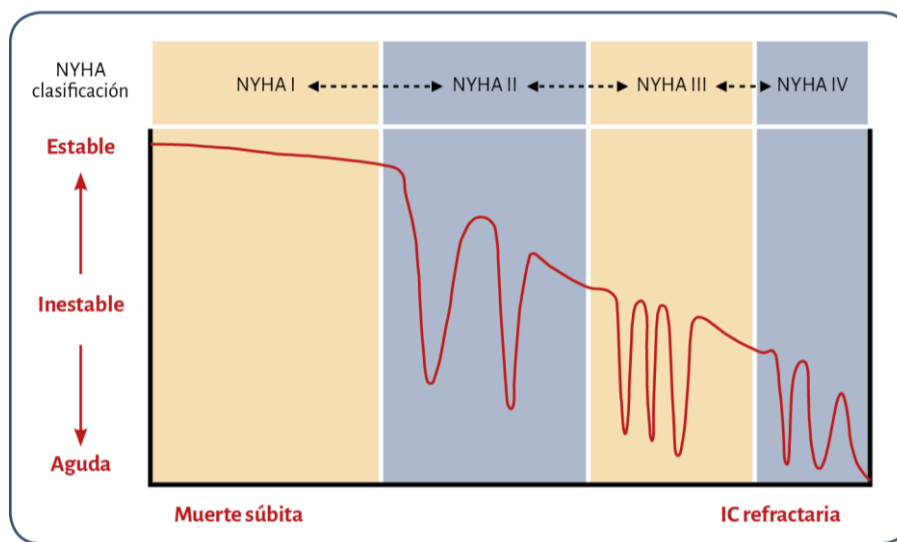
Abreviaturas en el “Listado de abreviaturas”.

Colores en función de la recomendación: Verde para I, amarillo para IIa.

## 1.5- Insuficiencia cardíaca avanzada.

El curso de la IC suele ser progresivo y a menudo los pacientes experimentan un empeoramiento evolutivo que se acentúa con los ingresos, ya que la situación de los pacientes alta de un ingreso por descompensación suele ser peor a la que presentaban antes (13) (Figura 2).

**Figura 2:** Evolución habitual del paciente con IC.



Adaptado de Gheorghiade, et al. 2005. (13)

Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

El estadio final de algunos pacientes es la situación de IC avanzada. La IC avanzada se encuentra dentro de la NYHA III-IV y IV y del estadio D de la ACCF/AHA. Se trata de aquellos casos de IC en los que, a pesar del tratamiento óptimo según guías (tanto médico como con dispositivos), presentan: (14)

- ✓ Síntomas graves y persistentes de insuficiencia cardíaca (clase III (avanzada) o IV de la NYHA).

- ✓ Disfunción cardíaca grave definida por una FEVI reducida  $\leq 30\%$ , insuficiencia aislada del ventrículo derecho (VD), valvulopatía grave no operable o anomalías congénitas o valores persistentemente altos (o en aumento) de péptido natriurético cerebral (BNP) o de la porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) y datos de disfunción diastólica o anomalías estructurales del ventrículo izquierdo (VI) según la definición de la *European Society of Cardiology* (ESC) de IC FEp e IC con fracción de eyección ligeramente reducida. (2)
  
- ✓ Episodios de congestión pulmonar o sistémica que requieran diuréticos intravenosos en dosis altas (o combinaciones de diuréticos) o episodios de bajo gasto que requieran inotropos o fármacos vasoactivos o arritmias malignas que causan al menos una visita u hospitalización no planificadas en los últimos 12 meses.
  
- ✓ Deterioro grave de la capacidad de ejercicio con incapacidad para hacer ejercicio, con una distancia recorrida en el test de los 6 minutos menor a 300 metros o un consumo pico de oxígeno (en ergoespirometría) menor a 14 ml/kg/min (12 si el paciente está en tratamiento betabloqueante) de origen cardíaco.

Reconocer que un paciente padece IC avanzada promueve la clasificación oportuna de las terapias disponibles en esta situación, como el soporte mecánico o el TC, y permite a los médicos iniciar el desarrollo de planes de atención al final de la vida consistentes con los valores, preferencias y objetivos del paciente. De hecho, se ha propuesto recientemente una regla mnemotécnica útil para ayudar en la identificación de pacientes con IC avanzada y la derivación oportuna para la consideración de terapias avanzadas (Tabla 5). (14)

**Tabla 5:** “*I need help*”, marcadores de insuficiencia cardíaca avanzada.

Letra	Significado
<b>I</b>	<i>Inotropes</i> . Requerimiento previo o continuo
<b>N</b>	<i>NYHA class/natriuretic peptide</i> . NYHA III o IV persistente y / o valores de BNP o NT-proBNP persistentemente elevados
<b>E</b>	<i>End-organ dysfunction</i> . Empeoramiento de la disfunción renal o hepática en el contexto de IC
<b>E</b>	<i>Ejection fraction</i> . Fracción de eyección muy baja (<20%)
<b>D</b>	<i>Defibrillator shocks</i> . Choques de desfibrilador apropiados recurrentes
<b>H</b>	<i>Hospitalizations</i> . Más de 1 hospitalización por IC en los últimos 12 meses
<b>E</b>	Edema/ <i>escalating diuretics</i> . Sobrecarga de líquidos persistente y/o requerimiento creciente de diuréticos
<b>L</b>	<i>Low blood pressure</i> . PA constantemente baja con sistólica < 90 a 100 mmHg
<b>p</b>	<i>Prognostic medication</i> . Incapacidad para aumentar la titulación (o necesidad de disminuir / detener) IECA, betabloqueantes, ARNI o MRA

Adaptado de Crespo-Leiro MG, et al. 2018. (14)

Abreviaturas en el “Listado de abreviaturas”.

Sin embargo, dentro de los pacientes en esta situación de IC avanzada existe una gran variabilidad. Es por ello que más recientemente, en 2009, se desarrolló el sistema de clasificación *Intergency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support* (INTERMACS) (15) para estratificar los pacientes con IC avanzada que precisan soporte circulatorio mecánico. Esta escala permite la estratificación de los pacientes con IC avanzada en siete niveles en función de su perfil hemodinámico y el grado de daño de órganos diana (Tabla 6).

**Tabla 6:** Escala INTERMACS (*Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*) para la estratificación de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada.

Perfil	Definición	Tiempo de actuación
<b>1</b>	<i>“Crash and burn”</i> Shock cardiogénico crítico a pesar del rápido aumento inotrópicos	Intervención definitiva necesaria en cuestión de horas
<b>2</b>	<i>“Sliding on inotropes”</i> Deterioro progresivo a pesar del soporte inotrópico	Intervención definitiva necesaria en pocos días
<b>3</b>	<i>“Dependent stability”</i> Estable dependiente de inotropos	Intervención definitiva electiva en período de semanas a algunos meses
<b>4</b>	<i>“Frequent flyer”</i> Síntomas en reposo. Síntomas diarios de congestión en reposo o durante las actividades básicas	Intervención definitiva electiva en período de semanas a algunos meses
<b>5</b>	<i>“Housebound”</i> . Intolerancia a cualquier tipo de actividad	Urgencia variable
<b>6</b>	<i>“Walking wounded”</i> Cómodo en reposo y con actividades menores y fatiga con cualquier actividad significativa	Variable, depende del mantenimiento de la nutrición, la función de los órganos y el nivel de actividad
<b>7</b>	<i>“Placeholder”</i> . NYHA III avanzada. No episodios actuales o recientes de inestabilidad del balance hídrico	Es posible que el trasplante o el soporte mecánico no estén actualmente indicados

Abreviaturas en el “Listado de abreviaturas”.

La escala INTERMACS tiene, a su vez, unos factores modificadores que con frecuencia afectan a los pacientes en shock cardiogénico. Los factores modificadores se muestran en la Tabla 7.

**Tabla 7:** Factores modificadores de la escala INTERMACS.

Factores modificadores	Posibles perfiles modificados
Los dispositivos de AMCD pueden modificar el perfil solo en pacientes hospitalizados. Incluyen BCIA, ECMO, TandemHeart, dispositivos de asistencia izquierda, Impella.	1,2,3
Taquiarritmias ventriculares recurrentes	1-7
Ingresos frecuentes para tratamiento intravenoso diurético, ultrafiltración o terapia vasoactiva (al menos dos visitas a urgencias o ingresos en los últimos 3 meses o tres en los últimos 6 meses)	3 si ambulatorio, 4, 5, 6.

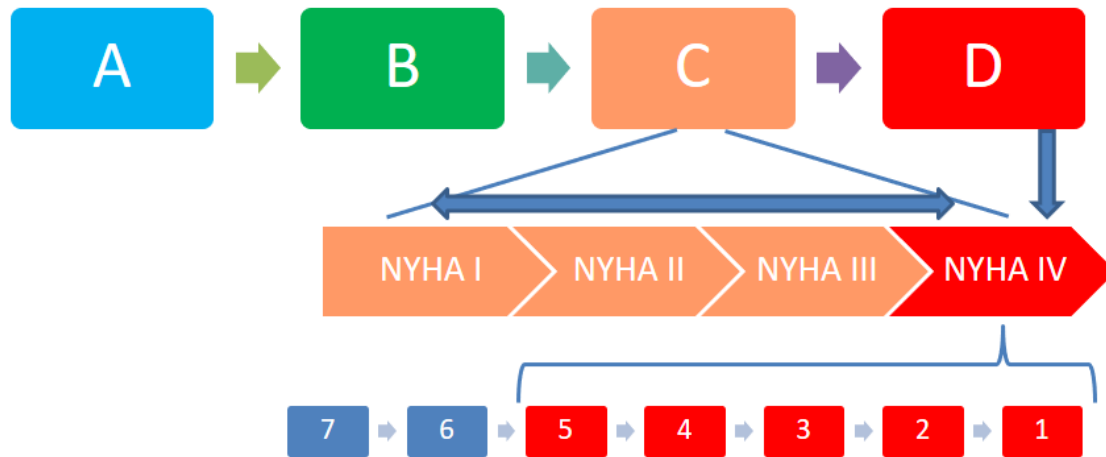
*Adaptado de McDonagh TA, et al. (1)*

Con el objetivo de unificar criterios en la descripción del estado clínico de los pacientes con IC avanzada, optimizar la predicción de su riesgo perioperatorio y clarificar las indicaciones de cada una de las alternativas terapéuticas disponibles, la escala INTERMACS ha demostrado su valor para predecir mortalidad (16)(17) y complicaciones posoperatorias tras el implante de dispositivos de asistencia ventricular. (18)

Al final, los sistemas de clasificación son complementarios entre sí, describiendo los síntomas actuales (NYHA), la progresión gradual de la enfermedad (estadios ACCF/AHA) y la evaluación integrada de la trayectoria avanzada de la enfermedad (perfil INTERMACS). La Figura 3 muestra una superposición de los diferentes esquemas de clasificación de la IC en general e IC avanzada en particular.



**Figura 3:** Superposición de los diferentes esquemas de clasificación de la IC en general e IC avanzada en particular.

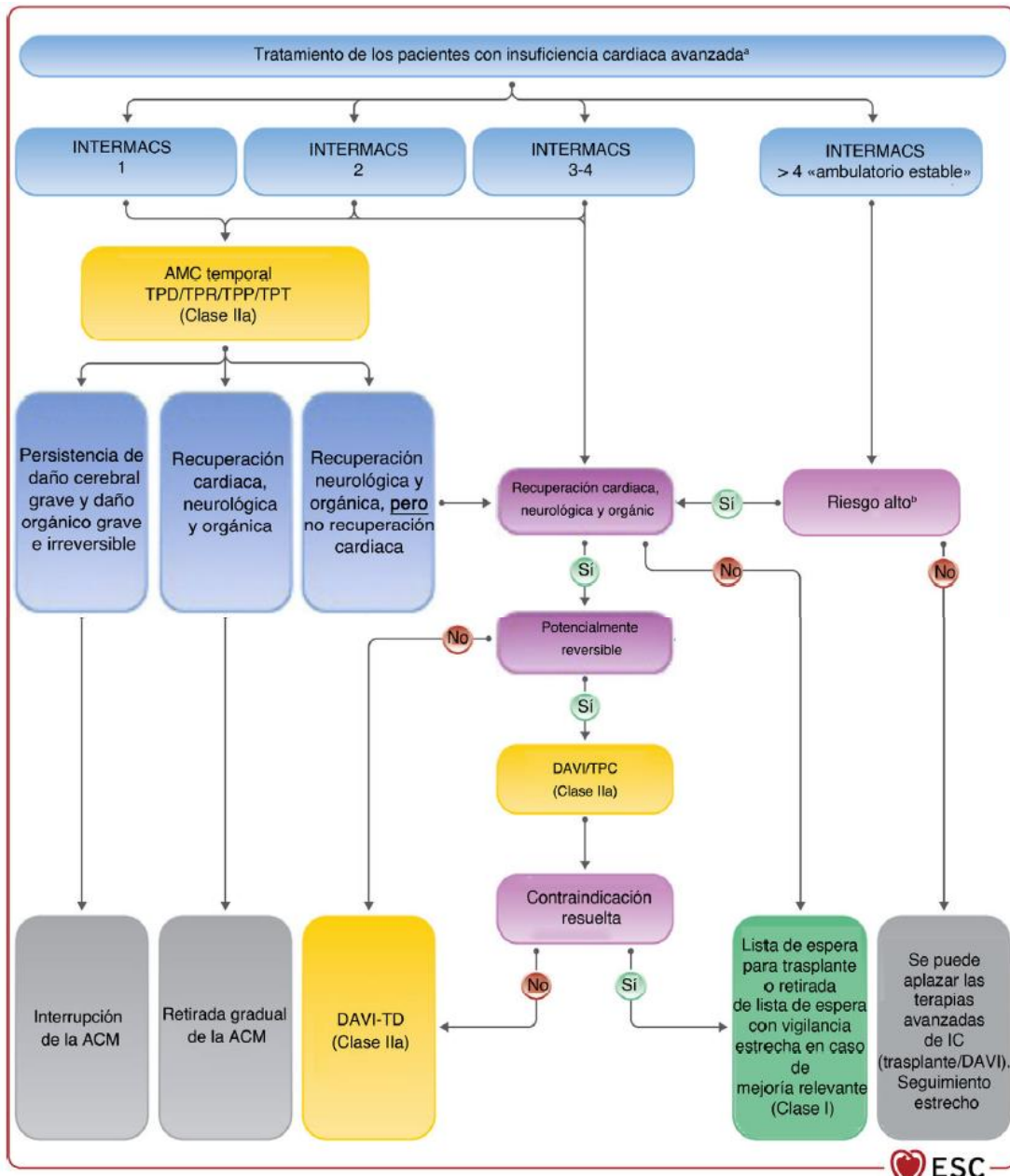


*Adaptada de Chaudhry et al. 2016. (19)*

Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

Las Guías Europeas de IC proponen un algoritmo de manejo de la IC avanzada (Figura 4). En este, se muestra que los pacientes en INTERMACS 4 o peor se benefician de un seguimiento estrecho, los pacientes en INTERMACS 3-4 tienen indicación de TC o asistencia ventricular de larga duración si existen contraindicaciones para el mismo, y los pacientes en INTERMACS 1 o 2 se benefician del implante de dispositivos de asistencia mecánica de corta duración (AMCD).

**Figura 4:** Algoritmo de manejo de la insuficiencia cardíaca avanzada.



Adaptado de McDonagh TA, et al. (1)

Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

Colores en función de la recomendación: Verde para I, amarillo para IIa.

Para la presente tesis, la población de estudio está compuesta por pacientes adultos con IC avanzada, estadio D, NYHA IV, en perfil INTERMACS 1 a 3 y, por tanto, hospitalizados en Unidades de Críticos.

## 2. SHOCK CARDIOGÉNICO

### 2.1- Definición.

El shock cardiogénico (SC) es una situación grave causada por un deterioro severo del funcionamiento del miocardio que da como resultado una disminución del gasto cardíaco, hipoperfusión de órganos terminales e hipoxia. Clínicamente, esto se presenta como hipotensión refractaria a la reanimación con volumen con características de hipoperfusión de órganos terminales que requieren intervención farmacológica o mecánica. (20) Se define como hipotensión (presión arterial sistólica menor a 90 mmHg) a pesar de un estado de llenado adecuado con signos de hipoperfusión: (2)(21)(22)

- ✓ Datos clínicos: sudoración, oliguria, confusión mental, mareos, etc.
- ✓ Datos analíticos: acidosis metabólica, lactato sérico elevado, fracaso de uno o más órganos, etc.

Debe tenerse en cuenta que la hipoperfusión no es sinónimo de hipotensión, aunque a menudo la hipoperfusión se acompaña de hipotensión. Los escenarios del SC van desde la IC crónica terminal que se descompensa hasta el shock cardiogénico *de novo*, que muy habitualmente está causado por un síndrome coronario agudo (SCA). Es decir, se trata de un continuo que se extiende desde el estado previo al shock hasta los estados de shock refractarios. (23) Además, el SC puede presentarse como IC derecha, izquierda o biventricular.

De forma clásica se ha descrito que existen fundamentalmente cuatro tipos de shock (24) (Tabla 8). El perfil clásico "frío y húmedo" es el fenotipo de SC más frecuente, y representa casi dos tercios de los pacientes con shock asociado a infarto agudo de miocardio. (25) La característica fisiológica común entre todos los fenotipos de SC es

un índice cardíaco bajo, pero la precarga ventricular, el volumen y la resistencia vascular sistémica pueden variar.

**Tabla 8:** Tipos de shock en función de las características hemodinámicas.

		Volumen	
		Húmedo	Seco
<b>Circulación periférica</b>	Frío	SC clásico (ICar bajo, RVS elevada, PCP elevada)	SC eurolémico (ICar bajo, RVS elevada, PCP normal)
	Caliente	SC con vasodilatación o shock mixto (ICar bajo, RVS normal o baja, PCP elevada)	No SC (ICar alto, RVS baja, PCP baja)

*Adaptada de Van Diepen S, et al. (20)*

Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

En cualquier caso, un paciente en SC debe ser sometido a una evaluación integral inmediata. Se requieren electrocardiograma y ecocardiografía urgente en todos los pacientes con sospecha de SC. También se debe considerar la monitorización invasiva con una vía arterial.

## 2.2- Papel de los dispositivos de asistencia circulatoria/ventricular.

El tratamiento del SC incluye la terapia médica y con dispositivos. (26) La terapia farmacológica tiene como objetivo mejorar la perfusión de órganos aumentando el gasto cardíaco y la presión arterial. Después de la provisión con líquidos, el tratamiento farmacológico consiste en un agente inotrópico y un vasopresor según sea necesario. (27) El tratamiento está guiado por la monitorización continua de la perfusión de órganos y la hemodinámica. Como vasopresor, se recomienda la noradrenalina cuando la presión arterial media necesita apoyo farmacológico. La

dobutamina es el inotropo adrenérgico más utilizado. El levosimendan también se puede utilizar en combinación con un vasopresor. Los inhibidores de la fosfodiesterasa 3 como la milrinona pueden ser otra opción, especialmente en pacientes no isquémicos. (28) Si bien los agentes inotrópicos se utilizan ampliamente, la mortalidad es mayor con un mayor número de inotrópicos/vasopresores prescritos. (27) Además, la terapia con catecolaminas se asocia con limitaciones significativas que incluyen arritmias, aumento del consumo de oxígeno del miocardio y soporte circulatorio inadecuado. (29) Los dispositivos de asistencia mecánica (DAM), circulatoria o ventricular, ofrecen ventajas significativas sobre la terapia con vasopresores, incluido un apoyo cardiovascular sustancial sin un mayor riesgo de isquemia miocárdica y una posible disminución de la demanda de oxígeno del miocardio. (30) Por ello, en pacientes en SC que no consiguen la estabilización pese a soporte inotropo/vasopresor, está indicado el implante de un DAM para descargar el ventrículo disfuncionante y mantener una perfusión suficiente de los órganos. De hecho, existen datos que indican que el uso temprano de DAM se asocia con mejores tasas de supervivencia. (31)

Así pues, el implante de estos dispositivos está indicado en pacientes INTERMACS 1 a 3 (2), es decir, cuando pese a soporte con inotropos existe una respuesta inadecuada. La Tabla 9 muestra las indicaciones actuales para el uso de DAM.

**Tabla 9:** Indicaciones actuales para el uso de dispositivos de asistencia mecánica.

Definición	Tiempo de actuación
<b>Puente a decisión/Puente al puente</b>	AMCD en pacientes con SC hasta que se establezca la situación hemodinámica y mejore la perfusión orgánica
<b>Puente a candidatura</b>	El objetivo es mejorar la función orgánica y hacer que un paciente no elegible para TC finalmente sea elegible
<b>Puente a trasplante</b>	Asistencia para mantener vivo al paciente que, de otro modo, corre alto riesgo de muerte antes del trasplante
<b>Puente a recuperación</b>	Asistencia mecánica para mantener con vida al paciente hasta que la función cardíaca se recupere
<b>Terapia de destino</b>	AMLD como alternativa al trasplante en pacientes con IC terminal que no son elegibles para trasplante

Tomado de McDonagh TA, et al. (1)

Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

La mortalidad en situación de SC ha disminuido en las poblaciones con y sin SCA en los últimos 10 años, (32) fundamentalmente por la investigación creciente en este campo, las innovaciones tecnológicas, las estrategias de gestión multidisciplinarias y los avances en el conocimiento médico y terapia de reperfusión precoz en el SCA (20). Sin embargo, a pesar de las mejoras en la terapia de reperfusión y los dispositivos de soporte mecánico, el SC sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad. (33) Existen datos que indican que el uso temprano de DAM se asocia con mejores tasas de supervivencia. (31) En el apartado siguiente se detallan los diferentes tipos de asistencia mecánica disponibles.

### 3. TIPOS DE DISPOSITIVOS DE ASISTENCIA MECÁNICA (CIRCULATORIA/VENTRICULAR)

#### 3.1- Clasificación general.

El implante a tiempo de un DAM resulta en una rápida estabilización y mejoría hemodinámica, disminuyendo la necesidad de inotropos, vasopresores y diuréticos, y disminuyendo el riesgo de fallo multiorgánico progresivo. Existen diferentes tipos de DAM. La clasificación más amplia es la que divide estos dispositivos en asistencia mecánica de larga duración (AMLD) y AMCD. Los dispositivos de AMLD se salen del ámbito de la presente tesis. Se trata de dispositivos diseñados fundamentalmente para suplir la función del VI disfuncionante. Los dispositivos actuales son intracorpóreos, de flujo continuo, que extraen sangre desde el ápex del VI y a través de una bomba la impulsan a través de un injerto de salida hacia la aorta ascendente. En los últimos años ha tenido lugar el desarrollo de una gran variedad de dispositivos de AMLD, y cada uno tiene características propias en cuanto a técnica de implante, mecanismos de bombeo, recomendaciones de manejo e incidencia de complicaciones, sin que haya estudios comparativos entre la mayoría de ellos. Dentro de los dispositivos de AMLD tenemos tres generaciones: (34)(35)(36)

- ✓ Primera generación: bombas de desplazamiento volumétrico positivo pulsátiles, que incluyen el HeartMate I, Thoratec y Novacor. Proporcionan un buen soporte hemodinámico y mejoría de la supervivencia, pero tienen limitaciones, particularmente la durabilidad limitada del dispositivo a largo plazo y la necesidad de disección quirúrgica extensa para el implante, por lo que ya no se usan actualmente.
- ✓ Segunda generación: dispositivos de flujo continuo axial, con rotores cilíndricos y un motor helicoidal, impulsando la sangre a través de la aceleración axial. A diferencia de los dispositivos de primera generación, estas bombas de flujo

continuo tienen sólo una parte móvil, el rotor, y por lo tanto son mucho más duraderos. También son más pequeños, más silenciosos, y la implantación quirúrgica es generalmente menos traumática. Son ejemplos HeartMate II, Jarvik 2000 e INCOR Berlin Heart.

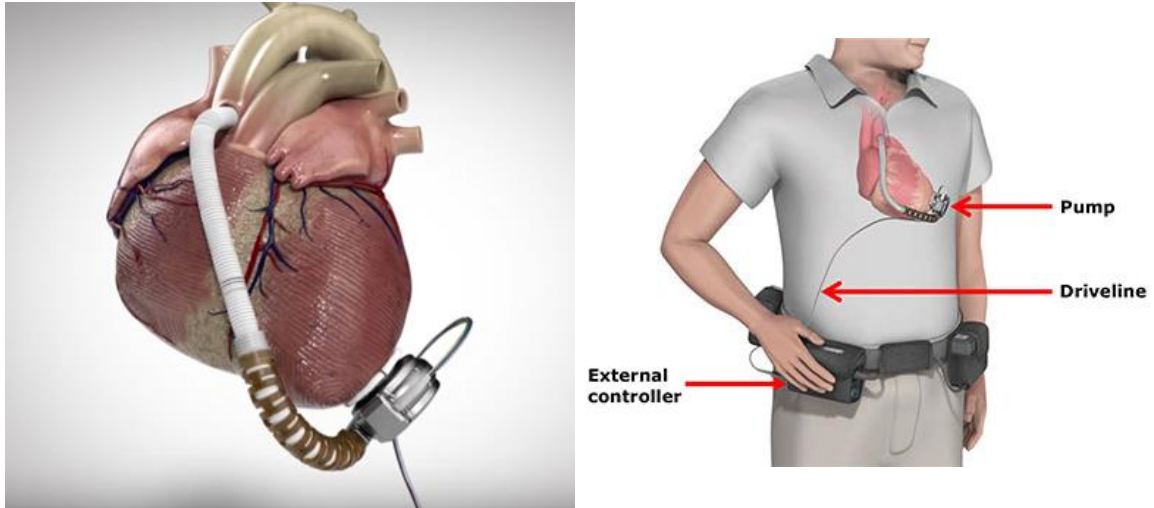
- ✓ Tercera generación: bombas centrífugas en las cuales el rotor se encuentra levitando y mueve la sangre a través de fuerza centrífuga, por lo cual produce menor rozamiento y menor hemólisis. Son de menor tamaño y permiten implantarse en el pericardio. Su durabilidad se prevé que sea de 5 a 10 años o superior. Son ejemplos los dispositivos HeartWare y HeartMate 3.

En España se han utilizado fundamentalmente HeartWare y HeartMate 3 (Figuras 5 a y b), si bien durante el año 2021 Medtronic ha detenido la distribución y venta del sistema Medtronic HVAD™ (HeartWare) debido a un mayor riesgo de eventos adversos neurológicos y mortalidad asociados con la bomba y a posibles problemas en el reinicio de la misma; no obstante, ha sido uno de los más utilizados en España, y actualmente un elevado número de pacientes son portadores del mismo.



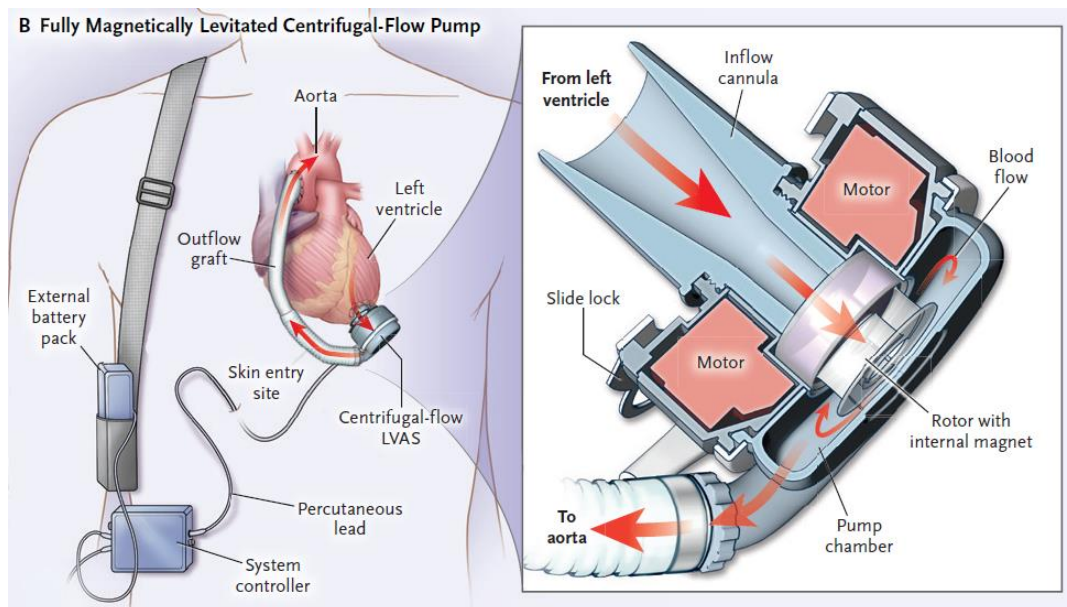
**Figura 5:** Principales dispositivos de asistencia mecánica de larga duración utilizados en España.

a) HeartWare



Tomado de <https://www.medtronic.com/>

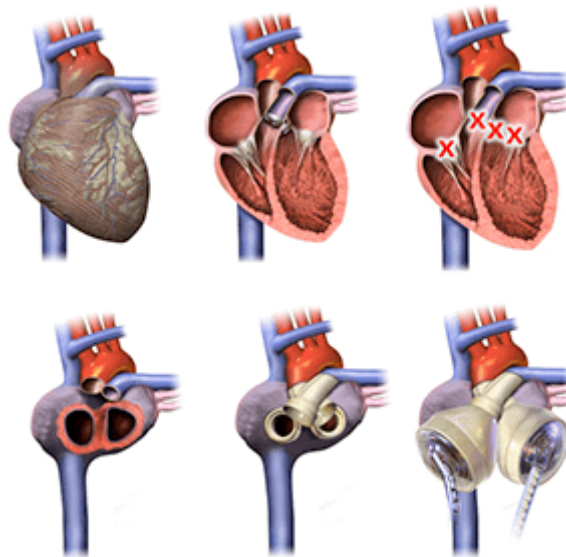
b) HeartMate 3



Tomado de Mehra MR, et al. (37)

Los dispositivos de AMLD intracorpóreos están aprobados para la asistencia del VI. Sin embargo, es frecuente la disfunción biventricular. El corazón artificial total (TAH) es el dispositivo más importante de AMLD biventricular (el más utilizado es el SynCardia). Se trata de un dispositivo de soporte mecánico para reemplazar ambos ventrículos y las cuatro válvulas cardíacas como puente al trasplante, no estando aprobado como terapia de destino. (38) SynCardia por ahora representa la única opción de reemplazo biventricular a largo plazo aprobada por la FDA. A pesar de esto, el dispositivo tiene muchos inconvenientes con respecto a la portabilidad y la facilidad de uso ambulatorio. La Figura 6 muestra este dispositivo.

**Figura 6:** Total Artificial Heart (Syncardia).



Tomado de <https://mercev.com/insuficiencia-cardiaca-syncardia/>

En cambio, los dispositivos de AMCD son un grupo de dispositivos normalmente usados durante menos de 30 días. En España, habitualmente entran en lista de trasplante urgente los pacientes asistidos con AMCD (exceptuando el balón de contrapulsación intraaórtico [BCIA] y el EXCOR), aquellos destinados a proporcionar apoyo circulatorio completo durante un período máximo de días o unas pocas semanas, sólo en el entorno hospitalario.

Los principales dispositivos de AMCD se resumen en la Tabla 10. Las opciones percutáneas incluyen el BCIA, las bombas de flujo axial (Impella), los dispositivos de asistencia ventricular arterial aurículo-femoral izquierdo (TandemHeart) y la oxigenación de membrana extracorpórea venoarterial (ECMO-VA). El ECMO-VA puede implantarse de forma percutánea, pero también por disección quirúrgica de arteria y vena femoral, o incluso implantarse en forma de ECMO central por esternotomía (se detalla más adelante). Por otra parte, disponemos de otros DAM que no son de implantación percutánea, como la asistencia con bomba centrífuga de flujo continuo (Levitronix CentriMag, Maquet Rotaflow, Sorin Revolution) uni o biventricular, o el sistema de flujo pulsátil Excor (Berlin Heart), uni o biventricular. Todos estos DAM son de corta o media duración, y son paracorpóreos.

**Tabla 10:** Comparación de los dispositivos de asistencia circulatoria.

	BCIA	Impella 2,5, CP, 5.0, 5.5	ECMO-VA	Levitronix CentriMag
<b>Inserción</b>	Arteria femoral o axilar	Percutánea (2.5 y CP) o quirúrgica (5.0 y 5.5)	Percutánea o quirúrgica, periférico (vena cava-AD, arteria ilíaca) o central	Quirúrgica, ápex VI o AD a aorta (axilar) o pulmonar
<b>Mecanismo bomba y flujo</b>	Neumático, pulsátil	Axial, continuo	Centrífuga, continuo	Centrífuga, continuo
<b>Descarga VI</b>	+	++	Descarga VD y sobrecarga VI	+++
<b>Soporte</b>	0,5 L/min	2.5 a 5,5 L/min	Hasta 8 L/min	5-7 L/min
<b>Anticoagulación</b>	+	+	+++	++
<b>Duración</b>	Días a semanas	10 días el 2.5 3 semanas el 5 30 días el 5.5	3-4 semanas	30 días (ampliables)

Tabla 10, Continuación.

	BCIA	Impella 2,5, CP, 5.0, 5.5	ECMO-VA	Levitronix CentriMag
<b>Complicaciones</b>	Depende de ECG	Isquemia miembro	Isquemia miembro ETV	Complicación acceso arterial
	Isquemia miembro	Hemólisis	Hemólisis	Hemorragia
	Hemólisis	Hemorragia	Hemorragia	Infección
	Hemorragia	Infección	Infección	
	Infección		Sobrecarga VI	

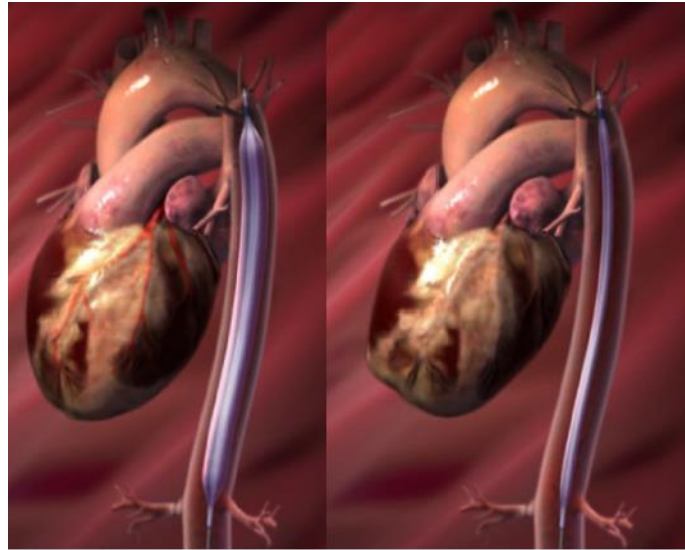
Adaptado de McDonagh TA, et al. (1)

Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

### 3.2- Balón de contrapulsación intraaórtico.

El BCIA se introdujo hace casi 5 décadas y sigue siendo el dispositivo de soporte más común utilizado en el SC. Se inserta a través de una vaina de 8 French (Fr) en la arteria femoral o axilar, (39) y está diseñado para inflarse durante la diástole y desinflarse durante la sístole, aumentando la perfusión coronaria durante la diástole y disminuyendo la poscarga durante la sístole (Figura 7). Una consola externa sincroniza los tiempos de inflado y desinflado con el ciclo cardíaco mediante el registro del electrocardiograma (ECG) o mediante la onda de presión arterial. Dependiendo de la hemodinámica del paciente, los ciclos del BCIA se pueden programar cada ciclo cardíaco del paciente o espaciarse (1:2, 1:4, 1:8) según la frecuencia cardíaca del paciente. (40)

**Figura 7:** Funcionamiento del balón de contrapulsación intraaórtico.



Tomado de Khan MH, et al. (30)

El BCIA reduce el consumo de oxígeno del miocardio, aumenta la perfusión coronaria, disminuye la poscarga y aumenta ligeramente el gasto cardíaco (0,8-1 L/min). (41) Sin embargo, sólo proporciona un apoyo hemodinámico modesto y no proporciona beneficio de supervivencia en el SC por infarto agudo de miocardio. El ensayo IABP Shock II incluyó a 600 pacientes con SC por infarto agudo de miocardio que recibieron revascularización temprana y los aleatorizó para recibir apoyo con BCIA o tratamiento médico óptimo. El estudio no mostró ningún beneficio en la mortalidad a los 30 días. (42) El seguimiento a los 6 y 12 meses no mostró una reducción en la mortalidad por todas las causas ni una mejora en las evaluaciones de la calidad de vida. (43) Tampoco en un seguimiento de 6 años. (44) Estos hallazgos pueden deberse al hecho de que el BCIA no juega ningún papel en el rescate de miocardio. Por tanto, su uso sistemático no puede recomendarse en el SC por isquemia aguda. Sin embargo, el BCIA continúa siendo en todo el mundo el dispositivo más comúnmente utilizado para proporcionar asistencia circulatoria mecánica a los pacientes en SC por su amplia disponibilidad y facilidad de implante (percutáneo). (45) Dado que la finalidad del BCIA es prestar una asistencia parcial y transitoria, es infrecuente su uso como puente directo al TC,

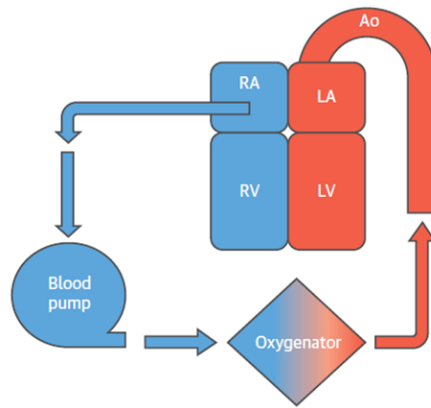
aunque en España, dados los tiempos de espera relativamente cortos para los candidatos a los que se asigna una prioridad de urgencia en la lista de espera, el BCIA se ha empleado con frecuencia para este fin. (46) El ensayo clínico ASIS-TC (45) demostró que el BCIA continúa siendo un método ampliamente disponible para brindar asistencia circulatoria inicial a los candidatos a TC en estado crítico. Sin embargo, en los casos en que se produce un deterioro hemodinámico profundo a pesar del tratamiento con BCIA, debe considerarse la posible conveniencia de implantar un dispositivo de asistencia mecánica completa.

Además, a pesar de su aparente simplicidad, el tratamiento con BCIA no es una técnica inocua, puesto que se asocia con un riesgo significativo de eventos adversos clínicos, como isquemia de extremidades, tromboembolia, disfunción del dispositivo e infección.

### **3.3- Oxigenación de membrana extracorpórea.**

#### **3.3.1- Funcionamiento.**

El sistema de Oxigenación de Membrana extracorpórea Venoarterial (ECMO-VA) es una modificación portátil de la derivación cardiopulmonar que se utiliza en varias situaciones, siendo una de ellas el SC refractario. El circuito de ECMO-VA extrae sangre desoxigenada del sistema venoso a través de una o varias cánulas de drenaje, circula la sangre a través de un oxigenador donde se produce el intercambio de gases y devuelve la sangre a la circulación arterial a través de una cánula de reinfusión (Figura 8), generando un flujo continuo. (47) Así, este sistema proporciona apoyo respiratorio y hemodinámico. Existen diferentes formas de implante de este dispositivo, la clasificación más importante incluye ECMO-VA central (implante mediante esternotomía) o periférico, siendo esta última la configuración más frecuente; en este caso, la cánula venosa se coloca en la aurícula derecha a través de la vena femoral, y la arterial en la aorta descendente a través de la arteria femoral, ya sea por disección vascular o mediante implante percutáneo.

**Figura 8:** Circuito de ECMO-VA.

Tomado de Guglin M, et al. (48)

Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

Los componentes del sistema son los siguientes: (49)

- ✓ Cánula de entrada o venosa: se aloja en la cava superior y recoge sangre no oxigenada del sistema venoso del paciente. El implante más habitual es en la vena femoral, pero existen otras alternativas como el acceso por vena yugular o subclavia.
- ✓ Línea venosa: lleva la sangre no oxigenada desde la cánula venosa a la bomba centrífuga y, desde esta, al oxigenador.
- ✓ Bomba: el circuito utiliza una bomba centrífuga como la CentriMag (Thoratec, Pleasanton, California), Rotaflow (Maquet, Rastatt, Alemania) o TandemHeart (TandemLife, Pittsburgh, Pennsylvania). La bomba genera un flujo continuo variable (se acompaña de un sensor de flujo que lo calcula en tiempo real). La durabilidad de la bomba es variable, pero habitualmente no supera las cuatro semanas.

✓ Oxigenador de membrana: oxigena la sangre venosa y la devuelve a la cánula de retorno. Se compone de una membrana de intercambio gaseoso a través de la cual entran en contacto una fase líquida (la sangre del paciente) y una gaseosa (mezcla de aire y oxígeno procedentes del mezclador). La difusión de gases depende del gradiente de presiones parciales entre las fases. A medida que la sangre transita por el oxigenador de membrana, la hemoglobina se satura por completo con oxígeno y se elimina el dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>). El grado de oxigenación está determinado por el caudal y la fracción de oxígeno inspirado. El oxigenador puede proporcionar hasta una saturación total de oxígeno. La eliminación de CO<sub>2</sub> se controla principalmente ajustando la tasa de flujo de gas a través del oxigenador.

(50)

✓ Línea arterial: lleva la sangre oxigenada desde el oxigenador al sistema arterial del paciente a través de la cánula de retorno.

✓ Cánula de retorno: devuelve la sangre ya oxigenada al sistema vascular del paciente.

✓ Mezclador: es el componente del sistema que permite un ajuste de los flujos de gas total y de oxígeno aportados a la fase gaseosa del oxigenador.

✓ Consola: permite el control del sistema, aportando energía motriz para el funcionamiento de la bomba, reflejando los parámetros detectados por los distintos sensores y ejerciendo de interfaz para la programación del equipo.

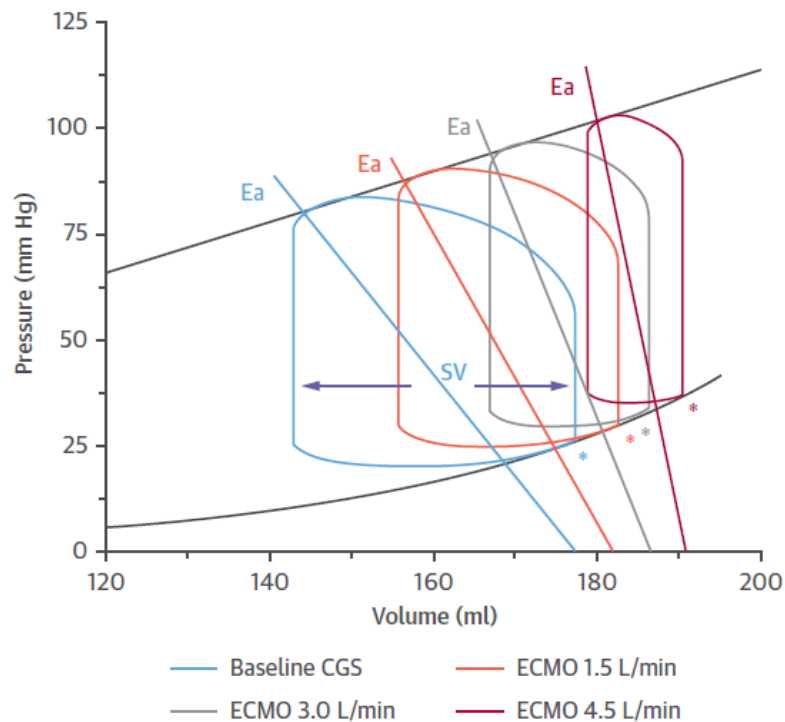
✓ Calentador: regula la temperatura del circuito mediante la difusión de calor entre dos interfaces líquidas a nivel del oxigenador.

El ECMO-VA se considera una asistencia circulatoria que proporciona un soporte biventricular. Sin embargo, la asistencia mediante este dispositivo aumenta la poscarga sobre el VI (Figura 9), (51) (52) pudiendo éste llegar a dilatarse, o incluso llegar a



cerrarse la válvula aórtica. En estos casos, se hace necesario un dispositivo de descarga del VI, (35) (53) como puede ser una cánula de descarga implantada en el ápex ventricular izquierdo, un BCIAO o un Impella izquierdo. (54) (55) La Figura 9 muestra el impacto negativo del ECMO-VA en las curvas de presión-volumen, con un aumento dependiente del flujo en la presión telediastólica del VI (asteriscos) y un aumento asociado en el  $E_a$  efectivo (ver Figura). Se aprecia una disminución dependiente del flujo en el volumen sistólico del VI, representado por el ancho del bucle de presión-volumen como la diferencia entre los volúmenes telesistólico y telediastólico.

**Figura 9:** Impacto negativo del ECMO-VA en las curvas de presión-volumen.



Tomado de Guglin M, et al. (51)

La elastancia arterial efectiva ( $E_a$ ), es un componente de la poscarga del VI, y se define como la relación entre la presión telesistólica y el volumen sistólico.

Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

### 3.3.2- Indicaciones y contraindicaciones.

El ECMO-VA puede implantarse como puente a la recuperación, puente a terapias definitivas (cirugía, TC) o como puente a la decisión en pacientes críticos, ya que el ECMO-VA no cura la condición subyacente, sin embargo, proporciona tiempo para que el paciente se recupere o para que se pueda buscar una solución a largo plazo.

✓ Indicaciones: (51)

- SC crítico que no responde al soporte inotrópico.
- Arritmias ventriculares refractarias.
- Fallo ventricular derecho durante el soporte con una asistencia mecánica izquierda.
- Shock poscardiotomía, cuando es imposible la desconexión del bypass cardiopulmonar.
- Parada cardíaca.
- Fallo precoz del injerto tras TC. (56)
- Además, se está convirtiendo en una herramienta de rescate para un compromiso hemodinámico agudo resultante de procedimientos invasivos, como el reemplazo de la válvula aórtica transcatóter. (57)

✓ Contraindicaciones absolutas: (51)

- Insuficiencia orgánica grave e irreversible que limita la supervivencia.
- IC irreversible si no se considera el trasplante o la asistencia mecánica a largo plazo.
- Disección aórtica.

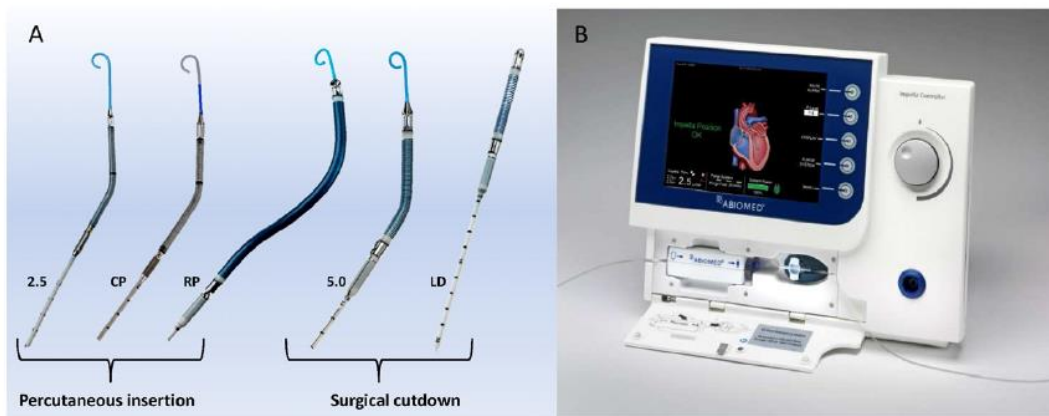
- ✓ Contraindicaciones relativas: (51)
  - Coagulopatía grave o contraindicación para la anticoagulación, incluida enfermedad hepática avanzada.
  - Acceso vascular limitado (enfermedad arterial periférica severa, obesidad extrema, etc.).

### 3.4- Dispositivos de flujo axial.

#### 3.4.1- Funcionamiento.

Impella (Abiomed, Danvers, EE. UU.) es la única bomba microaxial transvalvular aprobada en Estados Unidos y Europa. Se trata de un catéter con una bomba axial que se introduce en el VI a través de la válvula aórtica, extrae sangre del VI y la impulsa en la aorta ascendente mediante un flujo continuo. Existen diferentes tipos de dispositivos Impella: Impella CP, Impella 2.5, Impella 5.0 y 5.5, cada uno con diferentes especificaciones de utilidad (Figura 8). (58) Los dispositivos Impella 2.5 e Impella CP se insertan por vía percutánea y pueden mantener un gasto cardíaco de 2.5 a 4 L/min. Impella RP es un dispositivo del lado derecho introducido a través de un catéter de 11 Fr que bombea sangre desde la vena cava inferior a la arteria pulmonar y libera un flujo > 4 L/min. El Impella 5.0 es un dispositivo más grande que puede alcanzar un gasto cardíaco de 5 L/min, sin embargo, requiere una vaina de 22 Fr, lo que requiere un abordaje quirúrgico de la arteria femoral. Este último se puede insertar en la arteria axilar, al igual que Impella 5.5, lo que permite que el paciente deambule. El sistema de asistencia derecha sólo puede implantarse percutáneamente por vía femoral (Impella RD).

**Figura 10:** Diferentes dispositivos Impella y consola externa de control.



Tomado de Burzotta F, et al. (59)

Los componentes del sistema son: (49)

- ✓ Bomba intravascular microaxial: se coloca, a través de la válvula aórtica, en el VI bombeando la sangre del mismo hacia la aorta ascendente. Su tamaño es de 4-7 mm de diámetro, con 13 mm de longitud. Su velocidad de rotación es de hasta 51.000 rpm consiguiendo flujos de 2,5 L/min y de hasta 5 L/min (Impella 5.0) o superiores (Impella 5.5).
- ✓ Consola móvil que hace funcionar y controla la bomba.
- ✓ Bomba inyectora (Impella Purger) para lubricar el sistema mediante la infusión continua de solución de glucosa al 20%.

A diferencia del BCIA, Impella no necesita ninguna sincronización con el ciclo ventricular porque el dispositivo tiene un flujo no pulsátil. A diferencia del ECMO-VA, reduce la presión telediastólica del VI, además del consumo de oxígeno y el trabajo del miocardio. Este tipo de dispositivos producen un aumento en la presión arterial media, la presión diastólica y el gasto cardíaco, logrando una mejor perfusión sistémica y un aumento del flujo coronario. (58)

### **3.4.2- Indicaciones y contraindicaciones.**

Impella está indicado en el intervencionismo coronario de alto riesgo y en el SC. Especialmente hay experiencias publicadas en SC posinfarto, miocarditis fulminante y shock poscardiotomía. También se utiliza en pacientes con SC asistidos con ECMO-VA para descargar el VI. Las principales contraindicaciones son la presencia de trombo intraventricular izquierdo por el riesgo embolígeno, estenosis y/o insuficiencia aórtica severa, enfermedad arterial periférica importante y comunicación interventricular posinfarto.

## **3.5- Dispositivos con bomba centrífuga.**

### **3.5.1- Funcionamiento.**

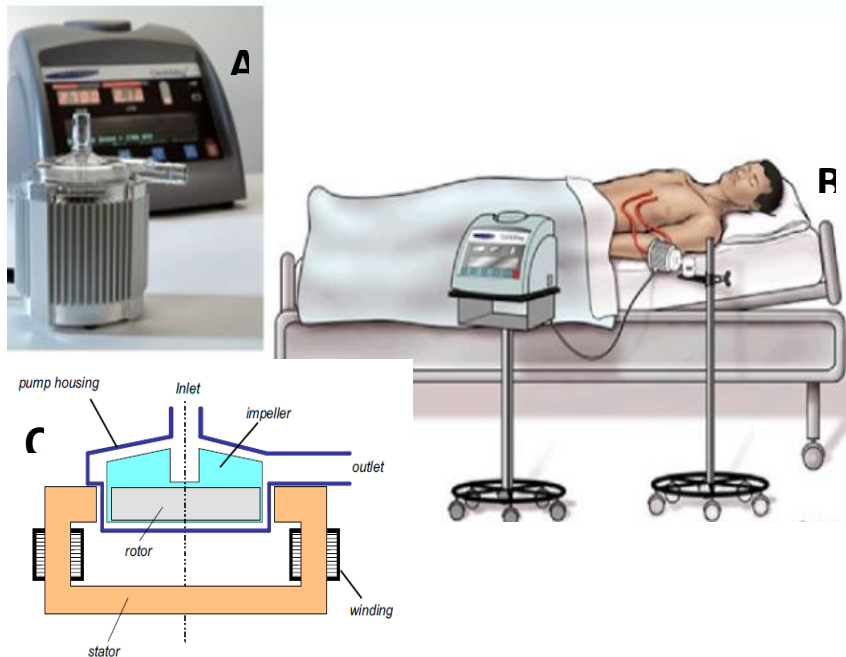
Las bombas centrífugas se utilizan cada vez más como puente al TC o como puente a la terapia de AMLD. (60) De los dispositivos de AMCD que funcionan mediante bomba centrífuga (CentriMag (Thoratec Corp, Pleasanton, CA/St Jude Medical, St Paul, MN/Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) y Rotaflow (Maquet Holding BV & Co KG, Rastatt Alemania)), el más utilizado en España es el Levitronix CentriMag (CentriMag (Levitronix LLC, Waltham, MA)). (61) Thoratec adquirió CentriMag en 2011 a través de la compra de Levitronix Medical, esto hace que coloquialmente se continúe llamando Levitronix. (49) Se trata de un sistema extracorpóreo compuesto por una bomba de sangre centrífuga de un solo uso, un motor, una consola, una sonda de flujo y un circuito. El motor genera la fuerza del cojinete magnético que hace levitar el rotor en la carcasa de la bomba y, al mismo tiempo, genera la fuerza necesaria para producir el flujo unidireccional. La característica de la levitación magnética es la mínima fricción en el paso de la sangre. La superficie del rotor se lava uniformemente, lo que minimiza las áreas de estancamiento de sangre y turbulencia en la bomba. Para reducir la hemólisis, los espacios mecánicos en la bomba son de 0,6 mm para permitir que las fuerzas de

corte sean bajas. Este dispositivo puede producir flujos de hasta 10 L/min en condiciones normales.

Los componentes del dispositivo son los siguientes (Figura 11): (49)

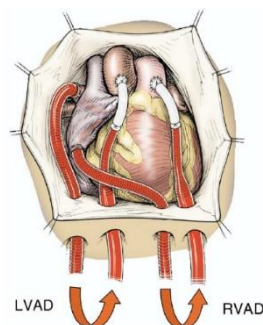
- ✓ Consola: es de manejo manual, permite el control del motor y monitorizar de los sensores del sistema. La consola suministra información sobre el sistema de bombeo, los índices de gasto cardíaco, revoluciones, flujo, presión, etc. Integra un sistema de alarma sonora para alertar sobre cambios de estos parámetros.
- ✓ Bomba: es centrífuga, estéril y desechable, es el único elemento del dispositivo de un solo uso, para asistencia circulatoria mecánica temporal (máximo de 30 días), hecha en policarbonato.
- ✓ Motor: sirve de soporte a la bomba de sangre y acciona el rotor.
- ✓ Conductos y cánulas: el sistema incluye dos cánulas, una arterial de 22 Fr (Edwards) y otra atrial de 32 Fr (Medtronic).
- ✓ Sonda de flujo no invasiva: mide el flujo que se visualiza en la pantalla.

El sistema CentriMag se puede transportar (tanto por vía aérea como por transporte terrestre) usando el sistema del que dispone Thoratec para ello (System Transporter). Comparte el mismo hardware que la bomba de asistencia pediátrica (Pedivas)

**Figura 11:** Funcionamiento del sistema Levitronix CentriMag.

Adaptado de Bhama JK, et al (62) y de Robertis F, et al. (60)

Este tipo de asistencia puede ser izquierda (desde ápex del VI o desde aurícula izquierda habitualmente a la arteria axilar), derecha (desde aurícula derecha a arteria pulmonar) o biventricular (Figura 12). Además, se puede insertar fácilmente un oxigenador en el circuito de esta bomba centrífuga, lo que permite la adición de soporte ECMO a cualquiera de las configuraciones.

**Figura 12:** Canulación de Levitronix CentriMag en configuración biventricular.

Tomado de Robertis F, et al. (60)

Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

### 3.5.2- Indicaciones y contraindicaciones.

Desde su introducción en 2003, CentriMag se ha utilizado ampliamente para una variedad de indicaciones. Los resultados de una revisión sistemática exhaustiva de la literatura en un metaanálisis mostraron que se trata de una tecnología eficaz para el apoyo temporal en diferentes grupos de pacientes, incluyendo SC, shock poscardiotomía, fallo precoz del injerto postrasplante o rechazo del injerto postrasplante o insuficiencia ventricular derecha poscolocación de un dispositivo de AMLD. (63) La primera indicación de CentriMag fue el soporte temporal circulatorio durante 30 días en pacientes con SC debido a fallo ventricular derecho agudo. Posteriormente se aceptó como soporte temporal circulatorio también con un máximo de 30 días en pacientes con SC poscardiotomía tras la imposibilidad de retirada de la circulación extracorpórea.

En la actualidad la indicación de CentriMag es la necesidad de soporte circulatorio uni o biventricular en pacientes con SC por disfunción ventricular. Se trata de un dispositivo de AMCD que tiene la marca CE para un uso de 30 días, aunque se ha informado de su uso muchos más prolongado en algunos casos; por tanto, proporciona un tiempo de soporte más prolongado con un flujo adecuado y una descarga ventricular suficiente en comparación con los dispositivos de AMCD percutáneos actuales. Esta asistencia está contraindicada en pacientes que no pueden recibir heparina o anticoagulación apropiada alternativa. (49)

## 3.6- Otros dispositivos.

### 3.6.1- Funcionamiento.

Hasta hace pocos años, el único dispositivo de AMCD en población pediátrica era el ECMO-VA. Sin embargo, la escasez de donantes pediátricos impulsó el desarrollo de otros dispositivos de mayor duración. Así, el Berlin Heart (BH) EXCOR (Berlin Heart AG, Berlín, Alemania) es un dispositivo de asistencia mecánica considerado de media-larga



duración, paracorpóreo, de flujo pulsátil con funcionamiento neumático (Figura 13). El sistema consta de una cánula de entrada, que se inserta habitualmente en el ápex del VI, y de una cánula de salida en la aorta ascendente (asistencia izquierda) o en la aurícula derecha y la arteria pulmonar (asistencia derecha), y permite realizar asistencia biventricular. Estas cánulas de silicona se tunelizan por encima del diafragma hasta salir por la piel y se conectan a un ventrículo artificial colocado en el hemiabdomen superior. Las bombas o ventrículos tienen un tamaño variable (entre 10-80 ml) y están divididas por una triple membrana en 2 cámaras (sanguínea y aérea). La cámara sanguínea, recubierta en su interior por un material biocompatible, es la que se comunica con las cánulas de entrada y salida a través de unas válvulas unidireccionales que inicialmente eran mecánicas (monodisco) y posteriormente de poliuretano (trivalvas), menos ruidosas. La cámara aérea se llena por presión positiva en sístole y se vacía por presión negativa en diástole a través de un tubo de aire conectado a una unidad de impulsión neumática que puede ser estacionaria o portátil ambulatoria. La consola EXCOR *mobile* tiene 2 baterías recargables que permiten que el paciente pueda hacer una vida ambulatoria. (49)

**Figura 13:** Berlin Heart (BH) EXCOR.



Tomado de <https://www.berlinheart.de/en/medical-professionals/excorr-adult>

Es el dispositivo de elección en población pediátrica, (64) (65) ya que incluso lactantes de 5 Kg son elegibles para este dispositivo. Además, puede proporcionar asistencia ventricular izquierda, derecha o biventricular. Así, en niños con IC avanzada el uso de dispositivos de asistencia mecánica como el BH EXCOR, proporciona buenos resultados, siendo las complicaciones más temidas las neurológicas. (65) Existen series amplias publicadas en niños asistidos con BH EXCOR con buenos resultados durante semanas, meses e incluso años (con peores resultados en cardiopatías congénitas). (66) Además, en algunos pacientes con miocarditis y con miocardiopatía dilatada, la descarga ventricular puede conducir a una recuperación completa del miocardio, permitiendo el explante del dispositivo. (66)

En España este dispositivo también se implanta en adultos, sin embargo, este tipo de dispositivos que pueden llevar los pacientes de forma ambulatoria a medio o largo plazo no se incluyen como Código Urgente para TC en las normas de distribución de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), a menos que se presenten complicaciones relacionadas con el dispositivo. En población pediátrica sí se incluyen como Código Urgente para TC los pacientes que precisen asistencia circulatoria.

En el caso del dispositivo EXCOR, la principal información procede de una serie de pacientes aportada por el propio fabricante (datos no publicados) que recoge 241 implantes realizados en 10 centros (el 67% DAV biventriculares), con supervivencia global del 83% a los 6 meses y del 81% al año con una media de soporte de 150 días, siendo el máximo reportado de 1836 días. (49)

La experiencia española más importante es la del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid que analizan su experiencia con 25 EXCOR (24% biventriculares). En 12 pacientes la indicación fue directamente como puente a trasplante y en 13 como puente a la decisión, debido a la presencia de contraindicaciones potencialmente reversibles o posibilidad de recuperación ventricular. Veinte pacientes (80%) alcanzaron el objetivo del TC tras una mediana de soporte de 112 días (rango 8-239). Las principales complicaciones fueron: infecciosas (52% de los pacientes), neurológicas (32%, la mitad de ellas mortales), hemorrágicas (28%) y fallo del dispositivo que obligó a cambiar algún componente en 7 pacientes (28%). Cinco pacientes (20%) tuvieron algún grado de fracaso del ventrículo derecho tras el implante del EXCOR izquierdo. La conclusión más importante es que el 80% de los pacientes tratados con EXCOR como

punte a TC alcanzaron el objetivo tras una mediana de soporte de casi 4 meses, aunque con las limitaciones expuestas, como complicaciones neurológicas graves. (67)

### **3.6.2- Indicaciones y contraindicaciones.**

Las principales indicaciones son como puente a recuperación (soporte uni o biventricular) en causas reversibles a medio plazo como miocarditis o miocardiopatía periparto, o como puente a TC si el tiempo de espera se estima en menos de 6 meses (soporte uni o biventricular) y si se considera irreversible la etiología de la miocardiopatía.

## 4. PRINCIPALES COMPLICACIONES DE LA ASISTENCIA MECÁNICA DE CORTA DURACIÓN

Las complicaciones con los dispositivos de asistencia de corta duración son frecuentes y se asocian con un incremento significativo de la morbilidad y mortalidad, por lo que es fundamental su reconocimiento y tratamiento precoces. La tasa de complicaciones varía de acuerdo con la experiencia del centro y la selección de pacientes, pero también en función del tipo de dispositivo que se utilice. No hay ensayos clínicos que comparen este último punto. De hecho, las complicaciones no suelen analizarse sistemáticamente en los estudios de AMCD, y muchos estudios hasta la fecha se han centrado en resultados de supervivencia a corto y medio plazo. Es por ello que el análisis de las complicaciones de cada tipo de asistencia de corta duración es uno de los propósitos de este trabajo. A continuación, se describen las principales complicaciones que pueden surgir con la asistencia de corta duración (detallada la prevalencia en la Tabla 11).

### 4.1- Infección.

Las complicaciones infecciosas podrían llegar a afectar a algo más de la mitad de los pacientes tratados con ECMO y dispositivos de asistencia ventricular de corta duración. No obstante, la información publicada sobre el tema procede en su mayor parte de pequeños estudios unicéntricos, condicionados por prácticas locales y entornos epidemiológicos concretos. Un reciente estudio español ha analizado la epidemiología y la repercusión pronóstica de las complicaciones infecciosas en un registro multicéntrico retrospectivo de pacientes tratados con dispositivos de AMCD como puente a TC urgente entre 2010 y 2015 en 16 hospitales españoles, encontrando que las infecciones en estos pacientes son frecuentes (predominio de tracto respiratorio y de bacterias gramnegativas), y que estos pacientes con complicaciones infecciosas

presentan mayor mortalidad durante el periodo de asistencia y menor probabilidad de recibir un trasplante. (68)

Las complicaciones infecciosas alcanzan el 60% en dispositivos como el ECMO-VA. La técnica estéril durante la canulación es de suma importancia, especialmente considerando la naturaleza urgente o emergente del procedimiento. Las complicaciones infecciosas más probables con ECMO-VA son bacteriemia y sepsis, siendo el tiempo prolongado de asistencia con ECMO-VA uno de los factores más asociados con las tasas de infección más altas.

Algunos estudios han mostrado que la infección también se produce en casi un 60% de los pacientes asistidos con Levitronix CentriMag, especialmente neumonía (59,0%), infección urinaria (21,7%) y bacteriemia (15,5%), también en relación con el uso prolongado de este dispositivo. (69) La mayoría de las infecciones son aquellas típicamente asociadas con la hospitalización en una unidad de cuidados intensivos o en un entorno hospitalario.

El dispositivo paracorpóreo EXCOR se asocia con complicaciones infecciosas hasta en un 52% de los pacientes, según una amplia experiencia española publicada. (67)

Finalmente, los estudios realizados en otros dispositivos, como Impella, sólo informan complicaciones directas relacionadas con el dispositivo, y no informan de complicaciones infecciosas típicas posoperatorias o posintervención relacionadas con enfermedades críticas y hospitalización en la unidad de cuidados intensivos. (70)

## **4.2- Sangrado.**

La asistencia con ECMO implica anticoagulación sistémica, habitualmente con heparina sódica intravenosa. En situaciones especiales, como la trombocitopenia inducida por heparina (HIT), pueden utilizarse alternativamente bivalirudina o argatrobán, pero no hay un consenso claro en cuando a objetivos terapéuticos y se utilizan protocolos propios en la mayoría de centros. Con la heparina, el objetivo es mantener un tiempo de coagulación activado (ACT) de 160-180 segundos, para lo que se realizarán controles de ACT cada 2 horas (al menos hasta que se consigan niveles terapéuticos

estables). El control también puede realizarse con tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), en cuyo caso el objetivo es 60-80 segundos. La anticoagulación y el flujo continuo favorecen los sangrados, que son frecuentes en estos pacientes. El manejo del sangrado pasa habitualmente por reducir o incluso detener la anticoagulación, aunque esto supone aumento del riesgo de eventos isquémicos y disfunción del dispositivo. Varios informes sugieren que es seguro retirar la anticoagulación hasta 3 días en circunstancias de intolerancia a la anticoagulación. (71)

El dispositivo CentriMag también precisa anticoagulación con heparina sódica, con un objetivo inicial para ACT de 160-180 segundos o un TTPA de 1,3-1,6 veces el control del laboratorio (por ejemplo 39-48). El objetivo de ACT o del TTPA se incrementa aproximadamente el 5 % cada día en relación con la mejoría de los órganos diana y la hemostasia. En el cuarto día del posoperatorio los objetivos son 190-210 segundos para el ACT y 1,5-1,8 para el TTPA. En pacientes en los que se espera un tiempo de soporte prolongado se debe añadir ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas (81-325 mg/día). El nivel de inhibición plaquetaria dependerá del tiempo de soporte esperado, los antecedentes de hemorragia y el flujo de la asistencia. Niveles elevados de inhibición se indicarán en pacientes con bajo riesgo de sangrado, tiempo de soporte esperado prolongado y/o flujos bajos. Además, en el caso del CentriMag, se ha publicado que un 22% de los pacientes con este dispositivo puede presentar la enfermedad adquirida de von Willebrand y, por tanto, presentar mayor riesgo de sangrado, así como requerir mayor número de transfusiones. (72)

En el caso de dispositivos paracorpóreos como EXCOR, las complicaciones hemorrágicas alcanzan los niveles más elevados, pudiendo darse hasta en un 28% de los pacientes asistidos. (67)

### **4.3- Accidente cerebrovascular.**

El accidente cerebrovascular (ACV) isquémico y hemorrágico ocurre en aproximadamente el 4% de los pacientes con ECMO-VA. (73) Aun así, varía según la indicación y la técnica de canulación. Uno de cada 4 pacientes con ACV isquémico con

ECMO sobreviven, mientras que sólo 1 de cada 10 pacientes con hemorragia cerebral lo hace. En el caso del CentriMag esta complicación se estima que ocurre en hasta un 6% de pacientes, y 2% con Impella. Dispositivos paracorpóreos de flujo pulsátil como EXCOR alcanzan tasas más elevadas de complicaciones neurológicas, en hasta un 32%, de los pacientes asistidos, la mitad de estas complicaciones mortales. (67)

#### 4.4- Isquemia.

Esta complicación en relación a la canulación se produce hasta en un 17% de los pacientes asistidos con ECMO periférico. En relación a la isquemia, la fasciotomía, debido al síndrome compartimental, llega a ser necesaria en el 10,3% de los pacientes y el 4,7% requirió amputación en un estudio realizado en 2014. (74) Actualmente, el uso de catéteres profilácticos de perfusión del miembro ha reducido la incidencia de esta complicación. En el estudio de Lamb *et al*, (75) ninguno de los 55 pacientes con catéter de perfusión distal colocado profilácticamente desarrolló isquemia de la extremidad, a diferencia de 12 de 36 pacientes sin dicho catéter. Los síntomas típicos de la isquemia de las extremidades incluyen palidez, pérdida del pulso y necrosis. El síndrome compartimental rara vez se observa en miembros isquémicos antes de la reperfusión si se ha colocado un catéter de perfusión distal. Sin embargo, después de la reperfusión, la extremidad puede edematizarse. Si la medición de las presiones compartimentales revela un valor superior a 20 mmHg suele ser necesaria una fasciotomía. Para el diagnóstico son necesarios un alto índice de sospecha, comprobaciones Doppler frecuentes y monitorización horaria. Existen pocos estudios que analicen la incidencia de complicaciones con Impella, pero con este dispositivo se ha reportado una incidencia de Isquemia de extremidad inferior menor al 4%. (49)

## 4.5- Trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar.

La trombosis venosa profunda (TVP) en relación a la canulación venosa es una conocida complicación de la asistencia con ECMO-VA y también con ECMO en su configuración venovenosa (ECMO-VV), este último empleado para la insuficiencia respiratoria aguda refractaria. En 1997, Riccabona *et al* detectaron trombosis venosa después de la terapia con ECMO en 6 de 30 niños. (76) En consecuencia, se sugirió la ecografía de flujo de color de rutina después de la terapia con ECMO, en particular porque la evaluación clínica subestima la verdadera incidencia de tromboembolismo. (77) Sin embargo, la literatura el respecto de la incidencia de TVP asociada a cánula de ECMO es limitada y variable.

Se han realizado estudios observacionales que han descrito la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes asistidos con ECMO, especialmente ECMO-VV. Los factores de riesgo de tromboembolismo pueden dividirse en categorías modificables y no modificables, que incluyen, entre otras, la edad y el sexo. (78) Por tanto, las modificaciones del régimen de anticoagulación deben basarse en las características individuales del paciente. Otros factores de riesgo potencialmente modificables son el tiempo de ECMO, el tipo de cánula y el oxigenador de membrana. Trudzinski *et al* encontraron una correlación entre el tiempo de ECMO y la tasa de trombosis; los pacientes con trombosis tenían una media de 28 días con ECMO. (79)

Por todo ello, en general está aceptado por todos los grupos la anticoagulación sistemática en pacientes que han sido asistidos con ECMO-VA, ya sea con TC posterior o si se ha producido la recuperación de la función cardíaca. Sin embargo, no está aclarado cuánto tiempo debe mantenerse la anticoagulación, qué exploraciones con imagen realizar ni en cuánto tiempo. Si se ha objetivado trombosis venosa, se mantiene la indicación de anticoagulación hasta la resolución en imagen de la trombosis, si no se ha objetivado se suele individualizar en función del caso, aunque suele establecerse un periodo mínimo de anticoagulación post-ECMO de 3 meses.



#### 4.6- Distensión del ventrículo izquierdo.

Aunque la respuesta hemodinámica a la asistencia con ECMO-VA es compleja y variable entre pacientes, este tipo de asistencia por sí misma no descarga el VI. Así, cuando la función ventricular izquierda se encuentra severamente reducida, el VI puede ser incapaz de eyectar el volumen de sangre que recibe a través de la circulación pulmonar, efecto magnificado por el aumento de la poscarga del ventrículo que produce el ECMO. El aumento de la presión telediastólica del VI puede provocar su distensión, con aumento de la presión capilar pulmonar y riesgo de edema pulmonar y hemorragia pulmonar, así como formación de trombos intracardíacos y en raíz aórtica por estasis sanguíneo. Si esto ocurre se debe descargar el VI, mediante la reducción de flujo del ECMO para mantener la apertura valvular aórtica y la pulsatilidad (esto solo es posible en pacientes con una función cardíaca parcialmente recuperada), aumento del soporte inotropeo, implante de BCIA o, si estas medidas resultan insuficientes, asociar un dispositivo tipo Impella o bien implantar de forma quirúrgica una cánula de descarga en VI (o en aurícula izquierda en caso de trombo intraventricular), que se conecta a la línea venosa del ECMO. (80) Un trabajo de 2022 ha concluido que en pacientes con ECMO-VA la descarga del VI se asocia a menor mortalidad intrahospitalaria a pesar de un aumento de las complicaciones, como hemólisis y hemorragia en el sitio de canulación; en este estudio, en comparación con la descarga mediante dispositivos percutáneos tipo Impella, la descarga con BCIA se asoció a una mortalidad similar y menores tasas de complicaciones. (81)

#### 4.7- Síndrome de Arlequín.

Describe la situación en la que el hemicuerpo superior está hipoxémico (cianótico), mientras que el inferior está bien oxigenado. Ocurre durante la asistencia con ECMO-VA fémoro-femoral, y ocurre cuando se empieza a recuperar la función cardíaca, pero

persiste mala función pulmonar. La sangre oxigenada del ECMO perfunde preferentemente el hemicuerpo inferior, pero la sangre desoxigenada que pasa a través de los pulmones disfuncionantes y se eyecta por el VI perfunde el hemicuerpo superior (arterias coronarias y circulación cerebral), con el potencial de provocar isquemia miocárdica y cerebral. Es decir, la interacción entre el gasto ventricular nativo y el flujo de oxigenación de membrana extracorpórea venoarterial puede dificultar el flujo de sangre oxigenada a las ramas del arco aórtico, lo que provoca hipoxemia diferencial. Para su manejo es necesario cambiar la cánula arterial a la arteria axilar o realizar una canulación central. (82) Un estudio de 2022 investigó el efecto de la posición de la punta de la cánula arterial en el flujo sanguíneo del ECMO-VA a las extremidades superiores, encontrando que la perfusión cerebral del flujo del ECMO-VA puede aumentarse avanzando la punta de la cánula arterial hacia el arco aórtico. (83)

**Tabla 11:** Principales complicaciones de los dispositivos de asistencia mecánica de corta duración.

	ECMO	CentriMag	Impella
<b>Complicación mecánica</b>	Malfunción de la bomba: 0,8% Fallo oxigenador: 6,6%	Trombosis: 4%	Desplazamiento de la bomba en su posición transaórtica (no reportado %)
<b>Infección</b>	13 %	24 %	No reportado %
<b>Hemorragia</b>	Zona de canulación: 18,5% Quirúrgica: 20,2% Pulmonar: 3,1%	23%	Hemorragia en la zona de punción arterial: 17,5%
<b>ACV</b>	Hemorrágico: 2,2% Embólico: 3,8%	6%	<2%
<b>Isquemia miembro</b>	17%		<4%
<b>Trombosis venosa</b>	Hasta 85%		
<b>Insuficiencia renal</b>	12,3%	22%	No reportado %

Tabla 11, Continuación:

	ECMO	CentriMag	Impella
<b>Hemólisis</b>	No reportado %	3%	<10%
<b>Daño cardiovascular</b>	No reportado %	No reportado %	Succión de la cánula sobre válvulas. No reportado %

Datos de Cheng R, et al (74) y Borisenko O, Wylie G et al. (63)

Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

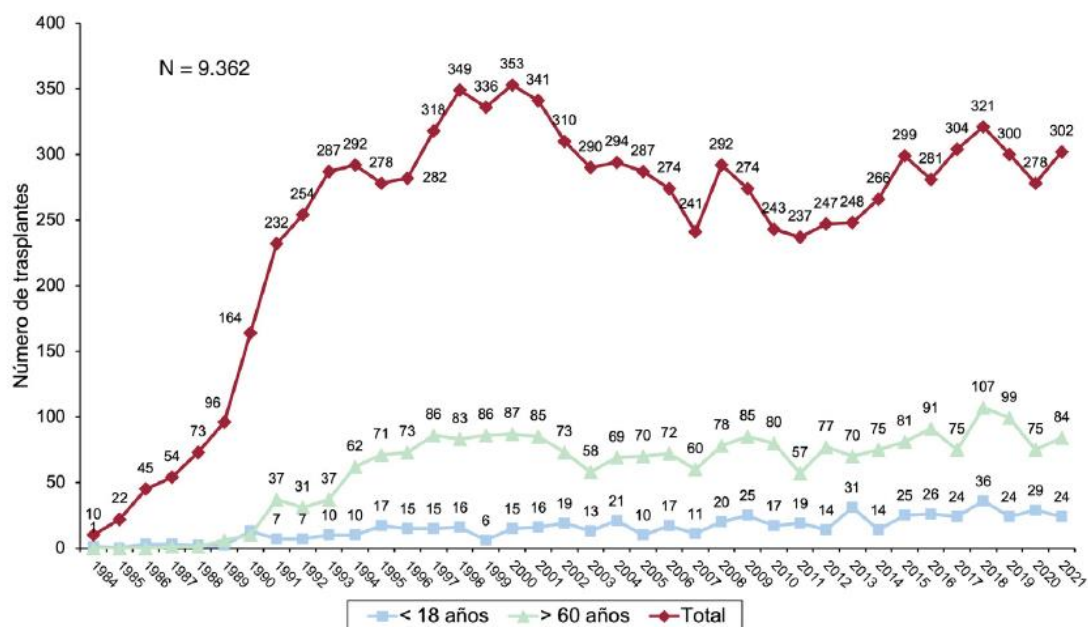
## 5. TRASPLANTE CARDÍACO COMO TRATAMIENTO DE ELECCIÓN EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA TERMINAL.

### 5.1- Inicios del trasplante cardíaco.

Actualmente, el TC continúa siendo el tratamiento de elección para la IC terminal. (84) Esta terapia se inició un 3 de diciembre de 1967, cuando Christiaan Neethling Barnard pasaría a la historia por ser el primer médico en realizar con éxito un trasplante de corazón. (85) Ocurrió en el Hospital Grote Schurr de Ciudad del Cabo (Sudáfrica). La operación duró cerca de cinco horas. *"La comprobación de que ante mí se hallaba un hombre tendido, un hombre sin corazón, pero vivo, me parece que fue el momento que me infundió más pavor"*, reconoció el propio Barnard tras observar la cavidad pericárdica vacía del receptor. Todos los medios del momento a nivel mundial se hicieron eco de esta noticia y, aunque el receptor acabaría falleciendo 18 días después como consecuencia de una neumonía, la intervención representó un verdadero hito en la historia de la medicina. Tras la cirugía de Barnard se intentaron experiencias similares en diferentes países europeos con pobres resultados. En 1968 el cardiólogo Cristóbal Martínez Bordiu, marqués de Villaverde y yerno de Francisco Franco, trató de realizar en el hospital de La Paz de Madrid el primer TC en España, pero el paciente apenas sobrevivió unas horas. Diecisiete años después, en mayo de 1984, los

cardiólogos Josep María Caralps y Josep Oriol Bonín llevarían a cabo en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona el primer TC con éxito en España, ya que el paciente sobrevivió nueve meses. En la actualidad, esta intervención permite salvar la vida cada año a más de 7000 pacientes cardiovasculares en todo el mundo, unos 250-300 en España. Evidentemente, desde 1984 hasta la fecha esta terapia ha tenido un gran desarrollo, (86)(87) tanto en el número de centros con programa activo de TC como en el número de procedimientos, pues se han realizado hasta la actualidad más de 9362 trasplantes cardíacos en 19 centros (Figura 14).

**Figura 14:** Número anual de trasplantes (1984-2021) total y por grupos de edad.



Tomada de: González Vilchez, et al. (88)

## 5.2- Indicaciones y contraindicaciones del trasplante cardíaco.

El TC es el tratamiento de elección para pacientes seleccionados con IC avanzada o terminal. Este tratamiento mejora significativamente la supervivencia, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida si se aplican los criterios de selección adecuados. (2)(89)

La principal limitación del trasplante viene condicionada por el número limitado de corazones de donantes. La disponibilidad, muy variable entre diferentes países, puede afectar las indicaciones y contraindicaciones del trasplante.

En primer lugar, debe confirmarse la presencia de IC refractaria para garantizar que no existan otras etiologías tratables o explicaciones alternativas para los síntomas. Debe quedar claro que no existen, llegados a este punto, otras opciones de tratamiento. Este paso es importante para garantizar la candidatura del paciente al TC y para reservar los escasos órganos de donantes para los pacientes con mayor necesidad. Una vez establecido esto, cada paciente debe ser evaluado de forma completa e individualizada con vistas a recibir un TC. El estudio pretrasplante consiste fundamentalmente en evaluar las comorbilidades para detectar situaciones que puedan afectar negativamente a los resultados de la cirugía y/o en el postrasplante.

(90) Las exploraciones habitualmente realizadas incluyen: estudios analíticos, grupo sanguíneo (la compatibilidad ABO es imprescindible en el TC en adultos), evaluación de anticuerpos HLA, (91) pruebas de imagen, descarte de patología pulmonar relevante, evaluación de enfermedad vascular periférica, evaluación de la fragilidad y estado nutricional, determinación de la función de órganos (pulmón, hígado y riñón), detección de neoplasias o infecciones activas y cateterismo cardíaco derecho para descartar hipertensión pulmonar fija. La evaluación psicosocial debe incluirse en la evaluación de todos los candidatos a trasplante de corazón durante el proceso de selección inicial; es imprescindible una evaluación completa para identificar factores sociales y de comportamiento que pueden causar dificultades durante el período de espera, la convalecencia y el seguimiento a largo plazo, particularmente en lo que respecta al abuso de sustancias, la adherencia a la terapia y las visitas de seguimiento.

(14) La Tabla 12 muestra las principales indicaciones y contraindicaciones actuales del TC en adultos.

**Tabla 12:** Indicaciones y contraindicaciones del trasplante cardíaco.

Indicaciones y contraindicaciones	
<b>Pacientes a considerar</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. IC en etapa terminal con síntomas graves, mal pronóstico y sin opciones de tratamiento alternativas</li> <li>2. Paciente motivado, bien informado</li> <li>3. Capaz de cumplir con el tratamiento requerido</li> </ol>
<b>Contraindicaciones</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Infección activa</li> <li>2. Enfermedad arterial periférica o cerebrovascular grave</li> <li>3. Hipertensión pulmonar irreversible farmacológica (considerar asistencia ventricular)</li> <li>4. Cáncer (estratificar riesgo de recidiva)</li> <li>5. Disfunción renal irreversible (valorar trasplante combinado)</li> <li>6. Enfermedad sistémica con afectación multiorgánica</li> <li>7. Otra comorbilidad grave con mal pronóstico</li> <li>8. IMC previo al trasplante &gt; 35 kg/m<sup>2</sup></li> <li>9. Abuso actual de alcohol o drogas</li> <li>10. Apoyos sociales insuficientes</li> </ol>

Adaptado de Ponikowski et al, (2) Crespo-Leiro MG et al (14) y Mehra et al(89)

Abreviaturas en el “Listado de abreviaturas”.

## 5.3- Principales complicaciones del trasplante cardíaco.

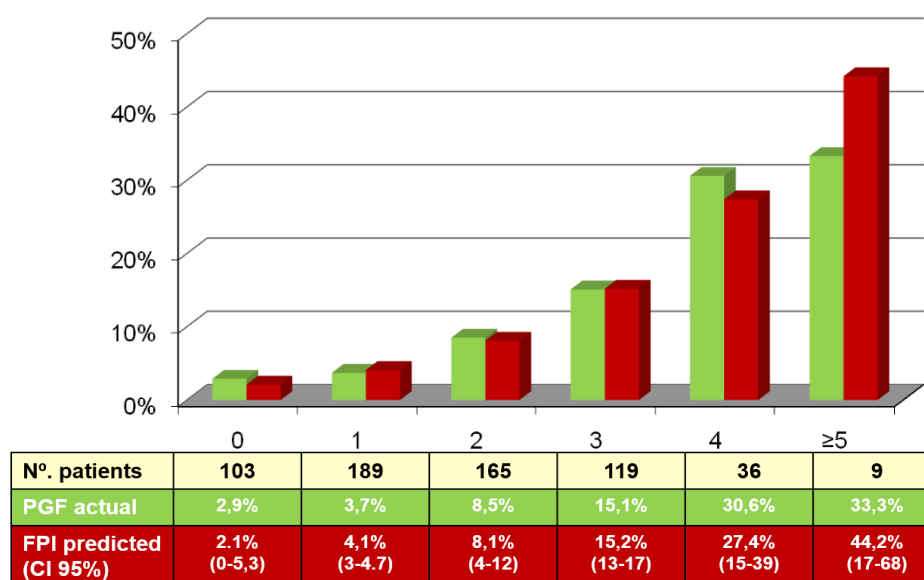
### 5.3.1- Fallo precoz del injerto.

El fallo precoz del injerto (FPI) se define como definida como una disfunción severa del aloinjerto cardíaco caracterizada por hipotensión, bajo gasto cardíaco y altas presiones de llenado en ausencia de causas secundarias de fallo del injerto como rechazo hiperagudo, hipertensión pulmonar que no responde o problemas técnicos quirúrgicos. Los estudios comparativos de la incidencia y el resultado del FPI se han visto obstaculizados por la falta de una definición acordada hasta que en 2014 se desarrolló una declaración de consenso internacional bajo los criterios de la *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT). El consenso clasificó

la disfunción del injerto como disfunción primaria del injerto, o disfunción secundaria del injerto que tenía una causa discernible, como rechazo hiperagudo, hipertensión pulmonar o complicaciones quirúrgicas. (92) El FPI debe diagnosticarse dentro de las 24 horas posteriores a la finalización de la cirugía. Se divide en derecho, izquierdo o biventricular, y a su vez puede ser leve, moderado o grave según el nivel de función cardíaca y el grado de apoyo mecánico e inotrópico requerido.

La puntuación RADIAL score puede ayudar a discriminar los grupos con riesgo de FPI bajo, intermedio y alto, y es una herramienta validada que puede ser útil en el tratamiento de esta complicación grave. (93)(94) Se basa en variables relacionadas con el receptor (edad 60 años, diabetes mellitus, dependencia preoperatoria de inotrópicos, presión auricular derecha 10 mmHg), donante (edad 30 años) y de procedimiento (tiempo de isquemia 240 minutos). La puntuación de riesgo se calcula sumando 1 punto cuando una variable estaba presente y 0 cuando está ausente, para un máximo de 6 y un mínimo de 0. La tasa de FPI aumenta significativamente a medida que aumenta la puntuación de riesgo (Figura 15).

**Figura 15:** RADIAL score para predecir la aparición de fallo precoz del injerto.



Tomado de. Segovia J. et al. (94)

Las tasas de eventos aumentaron significativamente a medida que aumentaba la puntuación RADIAL ( $p < 0,001$  por chi-cuadrado para la tendencia).

El FPI continúa siendo una fuente de mortalidad precoz postrasplante, sin embargo, su pronóstico ha cambiado mucho desde que disponemos de asistencias circulatorias como ECMO-VA que permiten el soporte hemodinámico del paciente hasta la recuperación del injerto cardíaco. (95) En España, la mayoría de las muertes en el primer mes postrasplante se producen por FPI. Sin embargo, en la última década se observa una tendencia no significativa a una disminución del FPI como causa de muerte, sobre todo desde 2013, debido, como se ha comentado, a la amplia disponibilidad de dispositivos de asistencia mecánica de soporte.

### 5.3.2- Rechazo agudo del injerto.

Podemos entender el rechazo como el resultado de la respuesta inmunitaria del receptor contra el injerto implantado. Las células diana del corazón trasplantado incluyen fundamentalmente los miocitos y las células endoteliales de los vasos coronarios, que forman la interfaz entre el sistema inmunitario del receptor y el corazón trasplantado. (87)

Existen diferentes tipos de rechazo: (96)

- ✓ Rechazo hiperagudo: se produce por la existencia de anticuerpos preformados en el paciente receptor contra antígenos HLA del donante o contra grupos sanguíneos no compatibles. Estos anticuerpos se unen a la superficie endotelial de las arteriolas del injerto y activan el complemento, iniciándose la cascada de la coagulación con producción de múltiples mediadores inflamatorios. Todo ello produce una lesión vascular grave, que incluye trombosis, obliteración de los capilares del injerto e isquemia aguda irreversible. El rechazo hiperagudo es un tipo de rechazo inmunológico de que tiene lugar desde minutos a horas después de desclampar los vasos del órgano trasplantado. Actualmente este tipo de rechazo se



considera excepcional ya que, en caso de que se considere que la presencia de anticuerpos pueda existir no se realiza el trasplante sin un estudio pormenorizado que incluye su detección en sangre, tipificación y, cuando llega el trasplante, valoración en el donante de su presencia mediante pruebas de histocompatibilidad (*cross-match*). La posibilidad de TC de adultos con grupos sanguíneos incompatibles es un error excepcional en la actualidad.

- ✓ Rechazo agudo celular: Se caracteriza y por la presencia de un infiltrado linfocitario con liberación de linfoquinas con potenciación de la reacción inflamatoria consecuente. El infiltrado intersticial puede ser local o difuso y muchas veces acompañado de necrosis de miocitos con distintos grados de componente vascular. Puede ocurrir en cualquier momento tras el trasplante, pero durante la primera semana es poco frecuente debido a que el paciente lleva tratamiento de inducción y altas dosis de esteroides. Posteriormente, la frecuencia va disminuyendo a medida que nos alejamos del momento del trasplante. Se considera que la presencia de un rechazo tratable ocurre en un 10-20% de los pacientes trasplantados durante el primer año. La Tabla 13 muestra la clasificación de 2004 del rechazo celular agudo en función de la severidad.
  
- ✓ Rechazo agudo mediado por anticuerpos (humoral): Se produce por la presencia de anticuerpos dirigidos contra el HLA del donante que se adhieren a la pared de los vasos pequeños activando el complemento, lo que ocasiona disfunción del injerto. El diagnóstico se basa en la detección de C4d, C3d y otros adheridos a la pared de los vasos pequeños mediante técnicas de inmunofluorescencia o inmunohistoquímica sobre tejido fresco. Puede ocurrir en cualquier momento tras el trasplante, pero al igual que el rechazo celular, es poco frecuente al inicio ya requiere tiempo la creación de anticuerpos y el tratamiento esteroideo y de inducción es máximo tras el trasplante. Existe controversia sobre su definición exacta y, por tanto, sobre su incidencia real. La Tabla 14 muestra la clasificación del rechazo mediado por anticuerpos en función de la severidad.

- ✓ Rechazo crónico (Enfermedad vascular del injerto): Esta complicación se aborda más adelante en un apartado independiente.

**Tabla 13:** Clasificación de 2004 del rechazo celular agudo en función de la severidad.

	1990	2004
<b>Grado 0</b>	No rechazo. Miocardio sin lesiones	0R No rechazo
<b>Grado 1A</b>	Rechazo Leve Focal. Infiltrado linfocitario focal (perivascular o intersticial) sin miocitosis, en una o más piezas	
<b>Grado 1B</b>	Rechazo Leve Multifocal. Leve. Infiltrado linfocitario disperso difuso sin miocitosis, en una o más piezas	1R Rechazo ligero
<b>Grado 2</b>	Rechazo Moderado Focal. Infiltrado agresivo focal con miocitosis o distorsión de miocardio. Infiltrado compuesto por linfocitos, linfocitos grandes, y a veces eosinófilos	
<b>Grado 3A</b>	Rechazo Moderado Multifocal. Infiltrados agresivos con miocitosis multifocal, en una o más piezas. Puede haber eosinófilos. Miocardio normal entre los infiltrados	2R Rechazo moderado
<b>Grado 3B</b>	Rechazo Moderado-Grave. Inflamación agresiva difusa con miocitosis. Puede haber polimorfonucleares, eosinófilos, hemorragia	3R Rechazo severo
<b>Grado 4</b>	Rechazo Grave. Inflamación difusa agresiva con miocitosis, endotelitis y vasculitis, hemorragia, polimorfonucleares y eosinófilos	

*Adaptado de Stewart S, et al. (97)*

**Tabla 14:** Clasificación del rechazo mediado por anticuerpos en función de la severidad.

2013	
<b>pAMR 0</b>	<i>Negativo para AMR patológico</i> Ambos estudios, histopatológicos e inmunopatológicos, son negativos
<b>pAMR 1 (H+)</b>	<i>AMR sólo Histopatológico</i> Sólo hallazgos histopatológicos presentes
<b>pAMR 1 (I+)</b>	<i>AMR sólo Inmunopatológico</i> Sólo hallazgos inmunopatológicos presentes
<b>pAMR 2</b>	<i>AMR Patológico</i> Ambos hallazgos, histopatológicos e inmunopatológicos, están presentes
<b>pAMR 3</b>	<i>AMR Patológico Severo</i> Presencia de hemorragia intersticial, fragmentación capilar, infiltrados inflamatorios mixtos, picnosis endotelial, y/o cariorexis, y edema marcado + hallazgos inmunopatológicos. Estos casos pueden estar asociados con disfunción hemodinámica severa

*Adaptado de Berry GJ, et al. (98)*

En general, durante el primer año del trasplante se realizan biopsias endomiocárdicas rutinarias, por lo que es frecuente que el diagnóstico del rechazo se produzca en una biopsia de protocolo en paciente asintomático. En otras ocasiones, se sospecha rechazo por manifestaciones clínicas compatibles con IC. En este contexto, una prueba no invasiva con cambios respecto a la exploración previa (por ejemplo, engrosamiento de paredes, derrame pericárdico, deterioro de la función ventricular) apoyan el diagnóstico. La biopsia ratifica el diagnóstico, aunque puede presentar falsos negativos, sobre todo si ya se ha iniciado el tratamiento.

Actualmente, el *gold standard* para el diagnóstico de rechazo en el TC continúa siendo la biopsia endomiocárdica, sin embargo, dado que se trata de un procedimiento invasivo y con una sensibilidad baja, existe un mantenido interés y una investigación

activa para encontrar técnicas no invasivas para el diagnóstico de rechazo, tanto en imagen como con técnicas de genética y otros métodos. (99)(100)(101)(102)(103)

Respecto al tratamiento del rechazo celular agudo, depende sobre todo de si existe o no deterioro hemodinámico. Suele consistir en bolos intravenosos de metilprednisolona a altas dosis, y timoglobulina en casos de rechazo corticorresistente. En el rechazo mediado por anticuerpos suele utilizarse, además de lo anterior, plasmaféresis +/- rituximab. En el caso del rechazo hiperagudo, la rapidez de la instauración imposibilita cualquier medida inmunológica con consecuencia habitualmente fatal. En caso de poder realizar estabilización hemodinámica se debe planificar tratamiento como el del rechazo mediado por anticuerpos.

En todos los casos, cualquier rechazo, sobre todo si es recurrente, obliga a revisar la pauta de inmunosupresión basal.

En España, el rechazo agudo del injerto es una causa relevante de mortalidad entre el primer y el quinto año tras el trasplante (16,4%), solo por detrás del combinado muerte súbita/enfermedad vascular del injerto (25,4%) y de la neoplasia (20,0%). La muerte por rechazo en el trienio 2017-2019 se ha reducido casi a la mitad respecto al trienio previo, aunque sin significación estadística en los análisis debido al escaso número de eventos. (104)

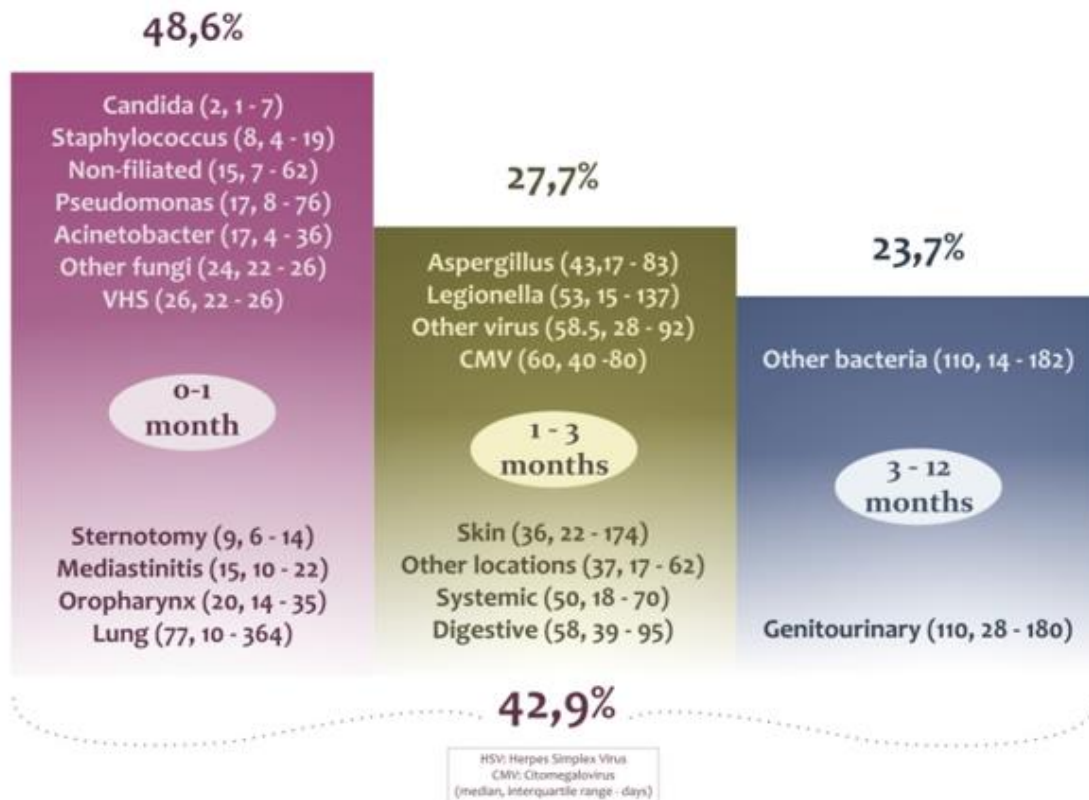
### 5.3.3- Infecciones postrasplante.

Las infecciones son responsables de una parte importante de la morbimortalidad en los pacientes trasplantados. (105) Las infecciones más importantes suelen aparecer durante los 3 primeros meses.

- ✓ Infecciones precoces (primer mes del TC): Dominan las infecciones nosocomiales, Gram negativos y estafilococos, debidas a la intervención quirúrgica, catéteres, etc.(106)

- ✓ Infecciones tardías (1-6 meses postrasplante): la inmunosupresión está en su momento máximo. Dominan los gérmenes oportunistas: Citomegalovirus (CMV), pneumocystis y hongos. (106)

El estudio de Sánchez Lázaro *et al* (106) incluyó 604 TC realizados en un centro desde noviembre de 1987 hasta septiembre de 2009. Las infecciones se clasificaron en aquellas que requirieron ingreso hospitalario o en la estancia hospitalaria prolongada. La infección se estableció sobre la base de los hallazgos clínicos y los resultados de las pruebas complementarias. El diagnóstico etiológico se estableció en el cultivo microbiológico. Las infecciones se clasificaron en bacterianas, virales, fúngicas, protozoarias o de origen desconocido, y se agruparon según la familia de microorganismos. En este trabajo, casi la mitad de todos los pacientes (42,9%) experimentaron algún tipo de infección en el primer año tras el TC. Las infecciones más frecuentes fueron bacterianas (49,6%) y virales (38,7%), con menos hongos (6,3%), protozoarias (1,2%) y de origen desconocido (4,3%). Los estafilococos fueron los organismos aislados con mayor frecuencia (10,5%) en infecciones bacterianas, CMV (21,1%) en infecciones virales y *Candida* (2,3%) y *Aspergillus* (2,3%) en infecciones fúngicas. Las infecciones de inicio temprano (1-7 días) fueron causadas por *Candida* spp, y las infecciones de inicio tardío (14-182 días) por un grupo mixto de bacterias. El esternón fue el sitio de las infecciones de inicio temprano (14 días) y el tracto genitourinario fue el sitio de las infecciones de inicio tardío (28 a 180 días). En definitiva, se puede decir que las infecciones de inicio temprano ocurren en unidades de cuidados intensivos, son causadas por organismos nosocomiales y afectan esternón o mediastino, mientras que las infecciones de inicio tardío tienen una etiología más variada y afectan preferentemente piel y tracto genitourinario. La Figura 16 muestra la distribución habitual de las infecciones postrasplante cardíaco.

**Figura 16:** Cronología de las infecciones posteriores al trasplante cardíaco.

Tomada de Sánchez Lázaro et al. (106)

Los valores se expresan como días medianos (rango intercuartílico).

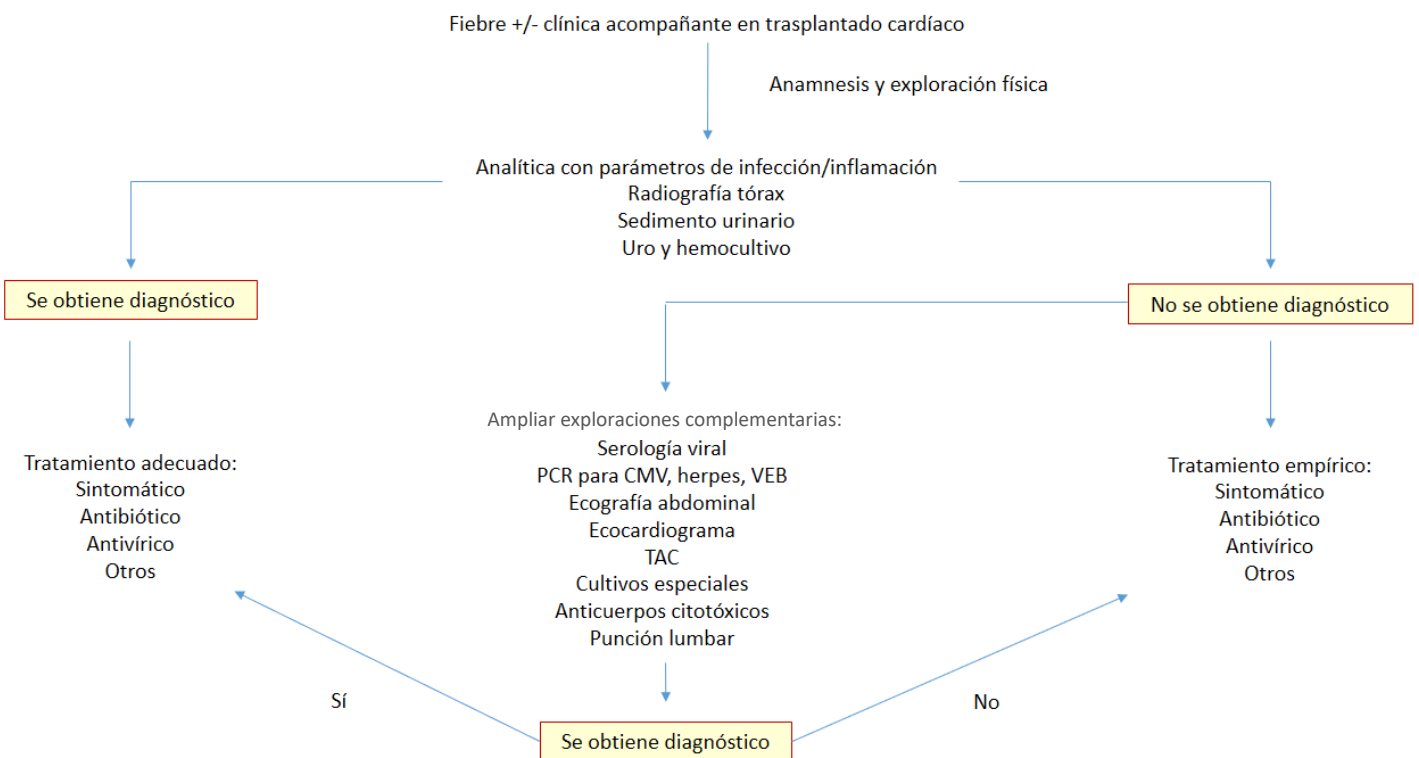
Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

Previamente al trasplante, si es posible (a veces no lo es si el TC es urgente) se administran al receptor las vacunas contra hepatitis B, neumococo y antigripal anual. Tras el trasplante, se realiza habitualmente profilaxis anticitomegalovirus de 3 a 6 meses en función de la serología de donante y receptor, profilaxis antipneumocystis, antitoxoplasma, antifúngica con nistatina oral y también profilaxis antituberculosa en el caso de que el receptor tenga un resultado de Mantoux o de Quantiferon positivos. En el caso de que un paciente trasplantado en algún momento de la evolución presente fiebre y/o síntomas de infección se deben realizar las siguientes exploraciones (Figura 17). (96)

- ✓ Cultivo de los posibles focos de infección: herida quirúrgica, orina, esputo, etc.

- ✓ Hemocultivos: se practicarán 3 hemocultivos espaciados 30 minutos entre cada uno de ellos.
- ✓ Actualizar las muestras CMV.
- ✓ Radiografía de tórax.
- ✓ Suero de archivo: se obtendrá suero del paciente y se guardará en nevera para posible realización de serología si en 48 horas no hay diagnóstico etiológico.

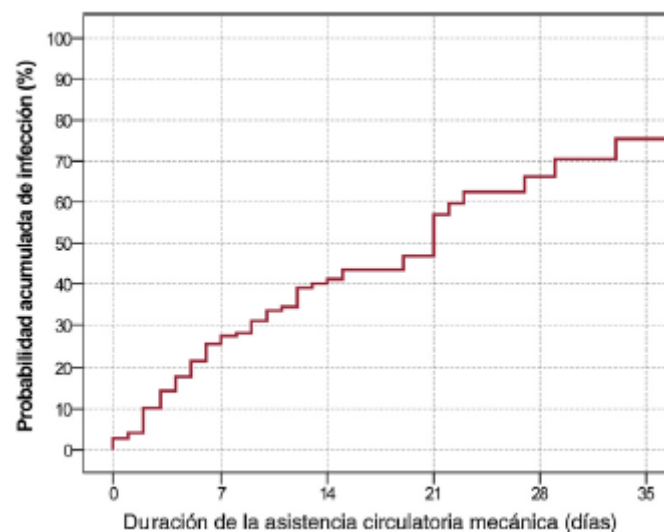
**Figura 17:** Algoritmo de manejo de la sospecha de infección en el trasplantado cardíaco.



Abreviaturas en el “Listado de abreviaturas”.

Es conocido que las infecciones son más frecuentes en el período cercano al trasplante en el TC urgente, ya que el TC urgente implica uso de asistencia mecánica, y los pacientes tratados con dispositivos de AMCD como puente al trasplante están expuestos a un alto riesgo de complicaciones infecciosas propias del paciente crítico, tales como infecciones respiratorias, infecciones urinarias y bacteriemias. (68) Este tipo de complicaciones disminuyen la probabilidad de que el paciente reciba el trasplante y se asocian con un incremento de mortalidad en espera del órgano. Por ello, se hace imprescindible extremar las medidas de prevención, vigilancia y tratamiento precoz de las infecciones en los candidatos a TC urgente. La Figura 18 muestra la probabilidad acumulada de infección asociada con la AMCD.

**Figura 18:** Probabilidad acumulada de infección asociada con la asistencia circulatoria mecánica: análisis de Kaplan-Meier.



Tomada de Solla Buceta M, et al. (68)



### 5.3.4- Insuficiencia renal postrasplante.

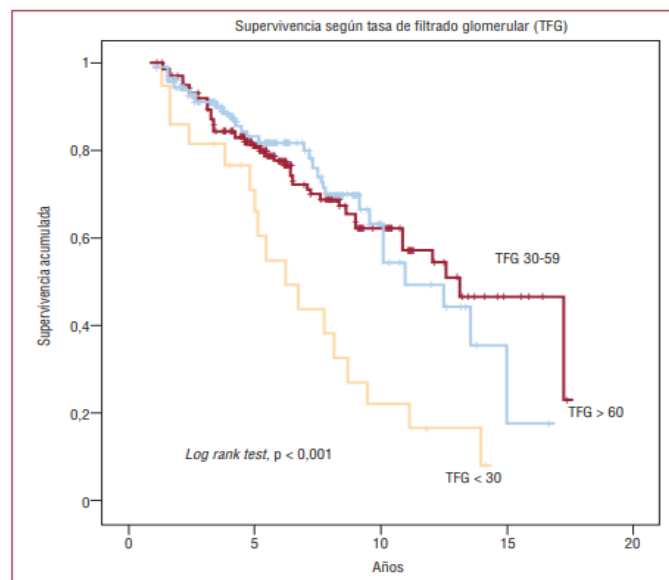
La insuficiencia renal (IR) es una complicación muy frecuente tras el TC. Por un lado, la situación en la que algunos pacientes llegan al trasplante (trasplantes urgentes en pacientes en SC) y el propio procedimiento del trasplante pueden favorecer el desarrollo de un fracaso renal agudo (FRA) en el postrasplante precoz, que en ocasiones hace necesaria la terapia de sustitución renal (TSR) hasta la progresiva recuperación. Otro tipo de IR es la que se desarrolla de forma más crónica, cuya incidencia aumenta conforme lo hace la supervivencia de estos pacientes, muchas veces de etiología multifactorial, con especial importancia del uso de inhibidores de la calcineurina (ICN). La heterogeneidad en su definición hace que la estimación de su prevalencia sea variable. (107)(108) Es fundamental la prevención de su progresión hacia estadios terminales mediante: (109)

- ✓ Identificación de pacientes en alto riesgo de IR terminal: mayor edad, función renal pretrasplante, factores de riesgo de aterosclerosis.
- ✓ Control estricto de los factores de riesgo cardiovascular. (110)
- ✓ Evitar el uso de fármacos nefrotóxicos (por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos, contrastes radiológicos...).
- ✓ Ajuste de la dosis de ICN e intensificación de la inmunosupresión no nefrotóxica (micofenolato).
- ✓ Individualización de la elección de la mejor inmunosupresión. El uso de dosis bajas de ICN con inhibidores de la m-TOR (everólimus/sirólimus) ha demostrado ser eficaz para la protección renal respecto a protocolos más convencionales. (111) (112) La conversión a everólimus/sirólimus ha demostrado ser eficaz en la mejoría de la IR crónica postrasplante, si bien esta parece limitarse a pacientes con disfunción moderada (creatinina plasmática < 2,5 mg/dL) y ausencia de proteinuria

evidente ( $<1$  g/24 h). En pacientes con IR más severa, la conversión podría evitar la progresión hacia estadios terminales.

El desarrollo de IR postrasplante tiene una grave repercusión pronóstica. (107)(108)(113) Se ha comprobado que la disfunción grave de la función renal al año es un predictor independiente de mortalidad por todas las causas a largo plazo en el paciente con trasplante cardíaco. (107)

**Figura 19:** Efecto de la insuficiencia renal en la supervivencia a largo plazo tras el trasplante cardíaco.



Tomado de Navarro-Manchón J, et al. (107)

Abreviaturas en el “Listado de abreviaturas”.

### 5.3.5- Complicaciones a largo plazo.

Dado que se salen del ámbito de este trabajo por su cronología, se exponen de forma breve las complicaciones del TC más habituales a largo plazo.

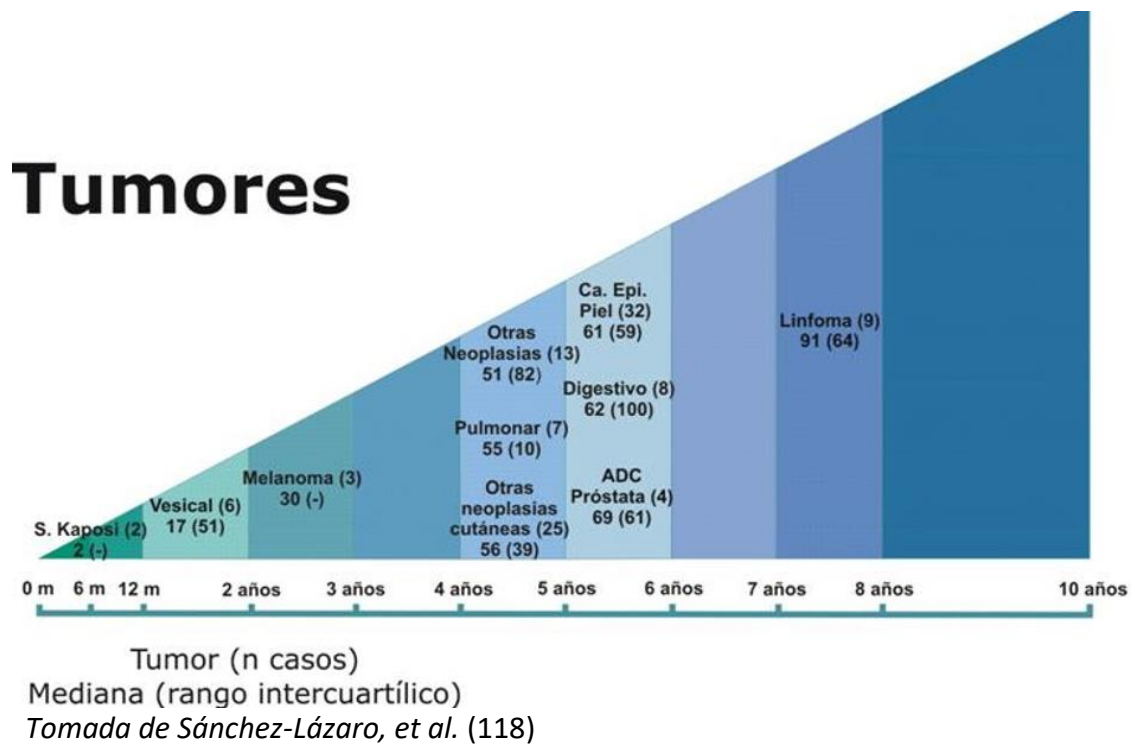
- ✓ Enfermedad vascular del injerto (EVI): también conocida como rechazo crónico. Se produce por una agresión del endotelio vascular coronario de manera constante que empieza con la muerte cerebral del donante. Ello produce un engrosamiento difuso, concéntrico y longitudinal de la íntima con afectación típicamente distal, aunque el componente principal puede ser microvascular (distal), macrovascular (proximal) o mixto. La etiopatogenia de la EVI no es totalmente conocida, pero actualmente se postula un mecanismo multifactorial en el que intervienen tanto factores inmunológicos (respuesta inmunitaria crónica) como no inmunológicos (factores de riesgo clásicos de aterosclerosis, rechazo agudo, infección por CMV, etc.). (96)(114)(115) No obstante, suele ser a partir del primer año cuando puede producir complicaciones clínicas significativas. La frecuencia con la que aparece depende del método de detección. Así, por coronariografía estándar alrededor de un 30% a los 5 años; por IVUS un 50% a los 5 años.

En España, la EVI es una causa relevante de mortalidad entre el primer y el quinto año tras el trasplante (25,4%) y es la causa más frecuente de retrasplante cardíaco. (104)(116) Respecto a su tratamiento, se basa en una combinación de control de los factores de riesgo cardiovascular clásicos y valorar la opción de cambiar hacia inmunosupresores tipo inhibidores de la mTOR en pacientes con EVI o riesgo de presentarla, esto último se realiza de forma variable en función del protocolo del centro. La revascularización coronaria percutánea es posible sólo en casos anatómicamente favorables, con síntomas/signos de isquemia o con elevado riesgo. Para casos muy seleccionados, como lesiones de alto riesgo (tronco o multivaso con enfermedad en descendente anterior proximal) relacionables con síntomas/signos de isquemia o disfunción ventricular, no abordables mediante técnicas percutáneas y sin afectación de lechos distales, se puede considerar la revascularización quirúrgica. Finalmente, en pacientes con EVI terminal (en general, definida por la presencia de IC y disfunción sistólica del injerto) en los que las medidas anteriores no sean aplicables o no hayan obtenido resultados favorables, se debe considerar el retrasplante cardíaco.

- ✓ Neoplasias: las neoplasias son, junto a la EVI, la causa más frecuente que limita la supervivencia a largo plazo tras un trasplante de órganos sólidos. En España, existe

un Registro Nacional de Tumores que comprende los datos referentes a neoplasias de todos los pacientes sometidos a TC en España. (117) La incidencia de neoplasias *de novo* en pacientes trasplantados es 3 o 4 veces superior a la de la población general. Los más frecuentes son los tumores cutáneos y en segundo lugar las neoplasias de origen no linfóide (con mayor frecuencia pulmón), seguidos de los tumores linfoproliferativos. La Figura 20 muestra la cronología tumoral durante el seguimiento.

**Figura 20:** Cronología tumoral durante el seguimiento postrasplante cardíaco.



Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

Un estudio de Crespo-Leiro M *et al* de 3393 pacientes encontró que aproximadamente el 50% de las neoplasias postrasplante son cutáneas y el 10% linfomas. (119)

Respecto a los tumores cutáneos, la incidencia de cáncer de piel en pacientes con TC es mayor que en la población general, predominando, a diferencia de lo que

ocurre en población general, el carcinoma cutáneo de células escamosas sobre el basocelular. La edad de 45 años en el momento del trasplante, el uso de terapia de inducción y el nivel alto de exposición solar son factores de riesgo para espinocelular y basocelular. (120) En cuanto al melanoma, un metaanálisis mostró que en los pacientes con trasplante de corazón, el riesgo relativo es de más de 5 y, en general, todos los receptores de trasplantes tienen más del doble de riesgo de melanoma en general en comparación con la población general. (121)

Los trastornos linfoproliferativos postrasplante se han asociado con la infección por el virus de Epstein-Barr y con la terapia de inducción. (117) Además, tras comparar los datos del Registro Español de Tumores Postrasplante de Corazón para los períodos 1991-2000 y 2001-2010 se encontró que la incidencia de trastornos linfoproliferativos entre los pacientes sometidos a TC en el último período fue aproximadamente la mitad de la observada en el primero, con una mejoría particularmente marcada con respecto a la incidencia más de cinco años después del TC. Así, los cambios en el manejo de los pacientes sometidos a TC han reducido el riesgo de cáncer hematológico en los trasplantados cardíacos. (122)

También es frecuente en estos pacientes el cáncer de pulmón, no debiéndose esto a una mayor prevalencia de fumadores o exfumadores entre los pacientes con TC (aunque el tabaquismo pretrasplante aumenta el riesgo). La incidencia aumenta con la edad y es mayor entre los hombres que entre las mujeres. El pronóstico suele ser desalentador debido a la detección tardía; la intervención temprana después de la detección temprana multiplica la tasa de supervivencia a 2 años por más de cuatro. (123)

En general para todos los tumores, se puede decir que la incidencia aumenta con la edad del receptor y es mayor en varones que en mujeres, tal y como ha confirmado un reciente estudio, en el que también se ha encontrado que el pronóstico después del diagnóstico de cáncer también es peor en los hombres. (124)

En cuanto a los pacientes candidatos a trasplante con antecedentes de neoplasia, un estudio del Registro Español de Tumores Postrasplante Cardíaco evaluó en 4561 pacientes encontrando que la incidencia de tumores postrasplante fue 1,8 veces mayor en el grupo de pacientes con neoplasia previa. (125) Sin embargo, harían

falta más estudios para definir cuándo el riesgo de neoplasia en paciente con un antecedente neoplásico justificaría contraindicar un trasplante.

Finalmente, respecto al pronóstico, depende del tipo de tumor, pero el pronóstico de los tumores no cutáneos es malo, con un 50% de mortalidad al año del diagnóstico. En todos los casos el tratamiento es el específico del tipo de tumor y reducir el nivel de inmunosupresión. Se recomienda reducir la dosis de ICN a la mitad y reducir o suprimir el micofenolato. Los inhibidores de mTOR han mostrado en varios trabajos un efecto antineoplásico. (126)

- ✓ Diabetes: la diabetes de nueva aparición y la intolerancia hidrocarbonada son una complicación frecuente a largo plazo. El tratamiento médico es similar al de los pacientes con diabetes tipo 2. Se inicia con medidas no farmacológicas que incluyen las medidas generales de prevención de riesgo cardiovascular, posteriormente se pasa al tratamiento farmacológico. El antidiabético oral se debe elegir en función de la seguridad que presente. Además del tratamiento antidiabético, en la diabetes postrasplante hay que considerar una serie de medidas específicas como son la utilización de regímenes inmunosupresores poco o menos “diabetógenos” (disminución de dosis o retirada de esteroides, ciclosporina en lugar de tacrólimus, o protocolos libres de ICN). (96) (127)
- ✓ Otras complicaciones tardías postrasplante cardíaco: incluyen complicaciones óseas (en general relacionadas con los esteroides y los ICN), bradiarritmias tardías (más allá de cinco meses, son raras en el TC, con una incidencia aproximada de 1,5%), taquiarritmias auriculares (la taquiarritmia auricular sostenida más frecuente durante el seguimiento es el flutter auricular y, cuando se detecta, está indicado realizar descartar rechazo agudo como causa), arritmias ventriculares (muy poco frecuentes y su presencia obliga a pensar en rechazo o EVI), anemia crónica (multifactorial: inmunosupresión, reducción en la absorción intestinal de nutrientes, IR), etc.

## 5.4- Evolución de los resultados del trasplante cardíaco.

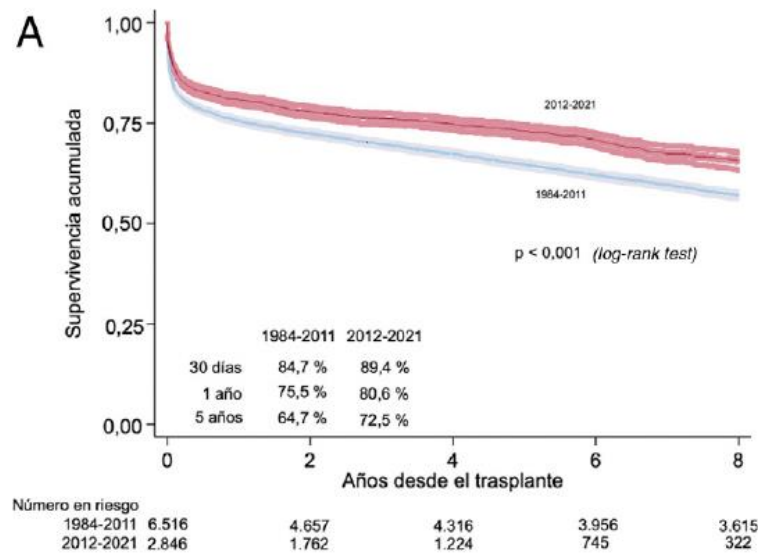
En 2019, la actividad del TC en España cumplió su 35º aniversario. Se observa en los últimos años una tendencia al aumento del número de procedimientos desde la cifra mínima obtenida en 2011. Además, desde el primer trasplante de corazón humano en 1967, (85) la supervivencia postrasplante ha mejorado progresivamente, debido fundamentalmente a 3 factores:

- ✓ Mejoría en la selección de receptores y donantes.
  
- ✓ Mejoría en la inmunosupresión.
  
- ✓ Mejoría en el tratamiento de las complicaciones, tanto infecciosas como de otro tipo.

Con todo ello, el TC presenta una supervivencia de 1 año de alrededor del 90% y una mediana de supervivencia de 12,2 años. (128) Además, el trasplante no solo mejora la supervivencia, sino también el estado funcional y la calidad de vida. De 1 a 3 años después del TC, la proporción de supervivientes capaces de realizar una actividad normal (definida como una puntuación de Karnofsky (129) de 80 a 100%) es del 90%. (90)

En España, según los datos del XXXIII Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología (1984–2021), (88) la supervivencia en el periodo 2012-2021 se sitúa en el 80,6% en el primer año tras el trasplante y el 72,5% a los 5 años, significativamente superior a la observada en toda la serie anterior. En el trienio 2018-2020 la supervivencia fue del 81,5% al primer año y del 76,2% al tercer año, datos similares a los comunicados por el registro de la ISHLT (130) y significativamente superior a la observada en toda la serie anterior (Figura 21). Esta mejora se produce tanto en la supervivencia precoz (primer año tras el trasplante) como en la supervivencia a medio plazo (hasta el quinto año tras el trasplante).

**Figura 21:** Comparación de curvas de supervivencia entre los periodos 2012-2021 y 1984-2011. Datos del Registro Español de Trasplante Cardíaco.



Tomada de: González-Vílchez et al. (88)

Los principales factores relacionados con la supervivencia son:

- ✓ La edad del receptor: la edad del receptor muestra una asociación con la supervivencia que no se aprecia con la edad del donante. La edad del receptor > 60 años muestra una influencia altamente significativa al compararla con la edad < 16 años ( $p = 0,004$ ). (86) Un estudio reciente ha demostrado que los receptores de más de 65 años tienen un riesgo de mortalidad un 32% más que los receptores menores de esa edad. Si bien la edad del donante también es importante, no existen diferencias significativas en la supervivencia entre la combinación donante-receptor mayor-joven vs. joven-joven. (131)
- ✓ El tipo de trasplante (sólo cardíaco vs. combinado): con respecto al TC aislado, el trasplante combinado conlleva una supervivencia significativamente peor, principalmente mediada por los resultados en el trasplante cardiopulmonar.
- ✓ El Código del trasplante: el trasplante urgente se asocia con un 20% de incremento de mortalidad respecto al electivo.



- ✓ La asistencia circulatoria con ECMO-VA: este tipo de asistencia conlleva un exceso de mortalidad del 70% respecto al electivo.

Pese al aumento progresivo de la supervivencia, continúan existiendo algunos desafíos después del TC que limitan los resultados, muchos de ellos relacionados eficacia limitada y complicaciones asociadas a la terapia inmunosupresora, como las infecciones, las neoplasias, los episodios de rechazo, la disfunción renal y el empeoramiento en el control de los factores de riesgo cardiovascular.

En general, la infección, el FPI y la EVI/muerte súbita son las causas de muerte más frecuentes en los primeros 5 años tras el trasplante durante la última década. La mortalidad por FPI se concentra en el primer mes tras el trasplante, en el que causa un tercio de las muertes. La infección es la primera causa de muerte entre el primer mes y el primer año tras el trasplante (el 40,8% de los casos), y la EVI/muerte súbita es la causa más frecuente de muerte entre el primer y el quinto año postrasplante (28,9%). Estas proporciones se mantienen estables en los últimos años, al igual que la alta incidencia de muerte por rechazo agudo que se observa entre el primer y el quinto año tras el trasplante (18,6%), similar a la neoplasia en el mismo lapso.

## 6. TRASPLANTE CARDÍACO URGENTE

### 6.1- Descripción y particularidades del trasplante cardíaco urgente.

En los últimos años, el aumento de la expectativa de vida de los pacientes con IC avanzada dados los avances en el tratamiento y soporte de estos pacientes, la escasez de donantes y los largos tiempos de lista de espera han dado como resultado un aumento progresivo en el número de pacientes en estadios muy avanzados de la enfermedad, con descompensaciones severas que requieren para su manejo soporte farmacológico intensivo, con frecuencia con inotropos, y, en ocasiones, soporte cardiocirculatorio y respiratorio mecánico. (132) Este tipo de pacientes (INTERMACS 3 a 1) se encuentran en mal estado clínico y hemodinámico, aumentando con ello la urgencia del trasplante. Así, el TC urgente permite al paciente más crítico pasar por delante de otros cuya condición clínica les permite esperar más tiempo.

En diferentes países es muy variable la organización del TC y también lo es la del TC urgente, con diferentes grados de urgencia en función de las diferentes situaciones que se consideren.

### 6.2- Criterios de trasplante cardíaco urgente (Urgencia 0) en España.

Según los Criterios de Distribución de 2021 de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), la Urgencia 0 incluye: (133)

- ✓ Pacientes con AMCD de soporte completo, que no presenten criterios de fallo multiorgánico.

- ✓ Pacientes que lleven un mínimo de 48 horas en ECMO-VA o con AMCD de soporte parcial, siempre que no presenten criterios de fallo multiorgánico. El tiempo de permanencia en Urgencia grado 0 será de 7 días. Este tiempo se podrá prolongar hasta un máximo de 10 días si el paciente está extubado ( $\geq 24$  horas) y persiste sin datos de fallo multiorgánico. Transcurrido ese tiempo desde la inclusión en urgencia (7 o 10 días), el paciente pasará a urgencia grado 1.
- ✓ Pacientes con AMLD disfuncionante por disfunción mecánica o tromboembolismo.
- ✓ En el caso de los receptores infantiles, pacientes que precisen asistencia circulatoria (incluye ECMO).

El Código 0 implica prioridad nacional. El siguiente nivel es la Urgencia 1, que aplica en los siguientes casos: (133)

- ✓ Pacientes con asistencia de media/larga duración externa normofuncionante.
- ✓ Pacientes con asistencia de media/larga duración disfuncionante por infección de la línea, hemorragia digestiva o fracaso ventricular derecho grave.
- ✓ Pacientes hiperinmunizados que han respondido a tratamiento desensibilizador de acuerdo a los criterios del centro.
- ✓ En caso de receptores infantiles, pacientes en cualquiera de las siguientes situaciones:
  - Pacientes con necesidad de soporte inotrope intravenoso.
  - Intervención de Fontan con enteropatía pierde-proteínas grave. Estos pacientes también podrán incluirse en Urgencia grado 1 de alcanzar la edad adulta.
  - Miocardiopatía restrictiva con índice de resistencias vasculares pulmonares (IRVP)  $\geq 6$  UW/m<sup>2</sup>.

Esta Urgencia 1 implica en adultos prioridad sobre el trasplante electivo exclusivamente dentro de la zona.

### **6.3- Particularidades del trasplante urgente en España.**

Los criterios de TC urgente no explican ni cuantifican el perfil de riesgo. Sabemos que los resultados inmediatos del TC son muy sensibles no solo a la calidad del órgano donante sino también al estado clínico del candidato a trasplante. (88) Siguiendo estrictamente la escala de prioridad o urgencia del trasplante, terminamos trasplantando pacientes hospitalizados más enfermos en tratamiento intensivo por IC descompensada, siempre acompañada de deterioro variable de la función multiorgánica. Los pacientes en SC, pese a estar estabilizados con dispositivos de corta duración, suelen estar en condiciones peores que un paciente estable que esté en lista de espera de TC electivo. Son pacientes hospitalizados largo tiempo en unidades de críticos, con frecuencia colonizados, a veces con ventilación mecánica, con miopatía, y el resto de condiciones que pueden asociarse a este perfil de pacientes. Esto dará como resultado un aumento natural de la morbilidad y la mortalidad después del trasplante, lo que puede plantear cuestiones de ética en la distribución de órganos. Existe el debate acerca de la conveniencia de establecer prioridad en el acceso a los donantes para los pacientes en SC con peores perspectivas de supervivencia, mientras se posterga el acceso al TC de los enfermos electivos con mejores expectativas de resultado. Sin embargo, por otra parte, este tipo de enfermos en SC son los que más ventajas relativas obtienen de la terapéutica, puesto que su mortalidad a corto plazo sin el trasplante hubiera sido sin duda mucho mayor que entre los receptores del grupo electivo. (134) Ante esta situación, muchos equipos considerarían la transición de AMCD a un dispositivo de AMLD como puente a TC; sin embargo, esta estrategia de "puente al puente" tiene resultados controvertidos. (61) (135)

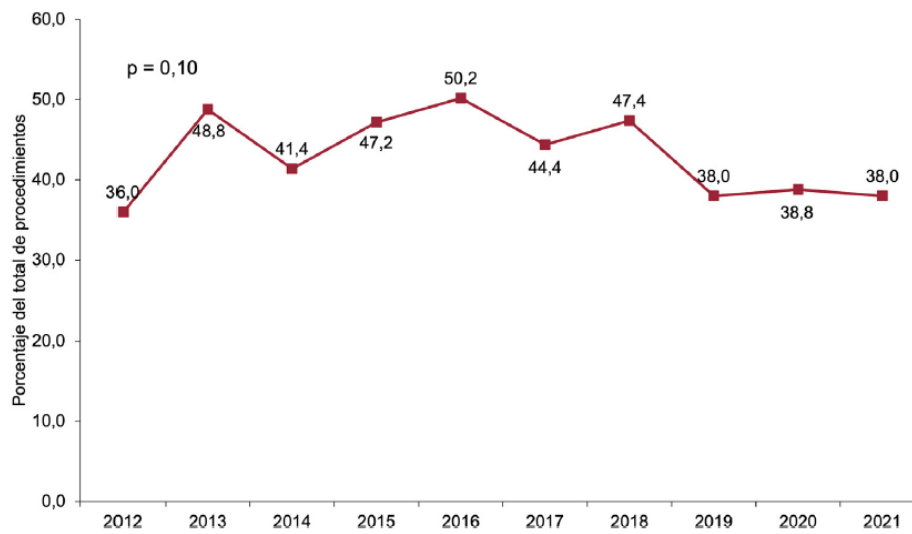
A nivel mundial, el uso de AMCD como puente directo a TC no es habitual. (90) Por ejemplo, en United Kingdom no se estableció hasta 2016 una nueva categoría súper-urgente para pacientes en SC con AMCD. (136) (137) Sin embargo, en España es muy

habitual el implante en situación de shock de asistencias de corta duración y puente directo, con estos dispositivos, al TC, (104) probablemente por el mayor número de donantes en España con un alto volumen de trasplantes anuales y tiempos de espera relativamente cortos para el trasplante urgente, motivos económicos con restricciones al acceso a AMLD, experiencia adquirida en la selección del receptor para TC urgente, etc. (61) Esta estrategia no está exenta de complicaciones y cierta controversia, dados los peores resultados del TC urgente en comparación del electivo. Sin embargo, existen diferentes dispositivos de AMCD, diferentes en sus características, funcionamiento, soporte y complicaciones posibles, y es posible que existan diferencias importantes en función del perfil del receptor, el tipo y la duración de la AMCD utilizada para el puente.

#### **6.4- Evolución en las últimas décadas del trasplante cardíaco urgente en España.**

En España, en el año 2020 y en 2021 el 39% de los trasplantes cardíacos fueron urgentes, realizados con asistencia de corta duración. (104)(88) Así, el porcentaje de trasplantes urgentes ha vuelto a los niveles del principio de la década, después de un periodo (2013 y 2018) en el que llegaron casi al 50% (Figura 22).

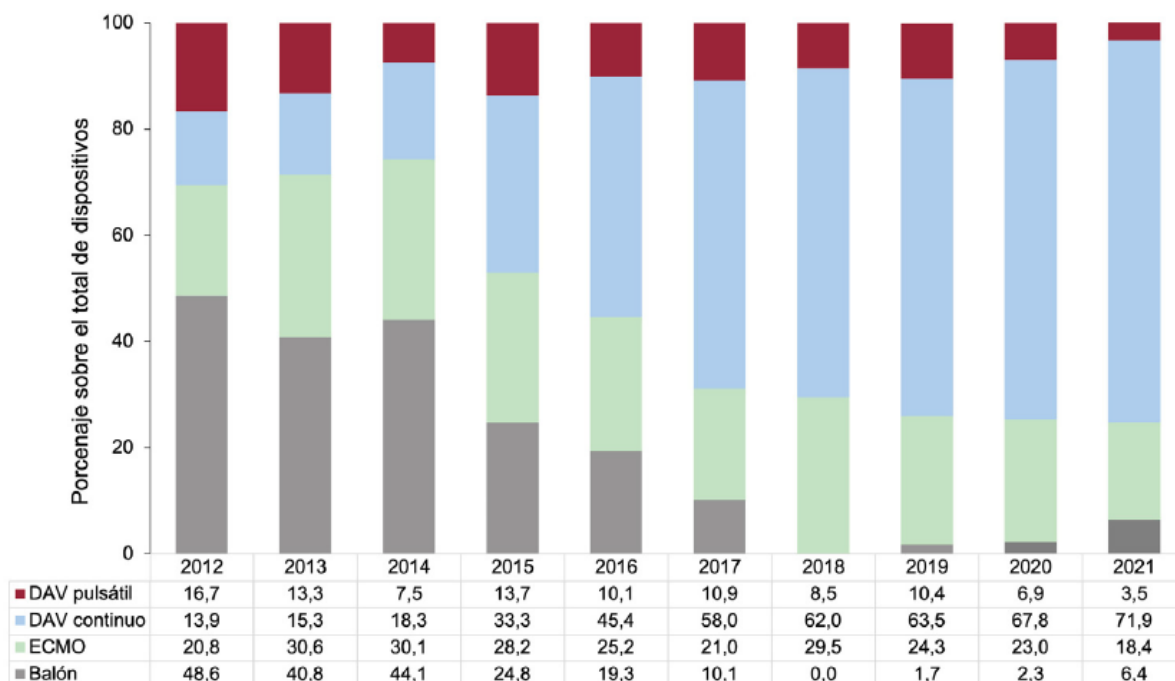
**Figura 22:** Porcentaje anual de trasplantes urgentes sobre la población total (2011-2021).



Tomado de González-Vílchez F, et al. (88)

Además, en la última década ha cambiado el tipo de AMCD utilizada como puente para el TC urgente, con la práctica desaparición del BCIA (el uso de BCIA no se contempla como criterio para incluir a un paciente en Código Urgente) y un aumento de los dispositivos de asistencia ventricular, fundamentalmente de flujo continuo (Figura 23).

**Figura 23:** Distribución del tipo de asistencia circulatoria previa al trasplante por años (2011-2021).



Tomado de González-Vílchez F, et al. (88)

Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

## 6.5- Resultados y supervivencia del trasplante cardíaco urgente.

En España, la supervivencia del TC se sitúa en el 80% en el primer año y en más del 70% a los 5 años. Los principales predictores univariados de mortalidad son la edad del receptor (no así la edad del donante) (131) y el trasplante urgente, a expensas sobre todo de la mayor mortalidad de los pacientes trasplantados en asistencia circulatoria con ECMO-VA (Figura 24).

**Figura 24:** Análisis univariante de supervivencia según las características basales del receptor, el donante y el procedimiento (2011-2021).

	Hazard ratio (IC95%)	P
<i>Edad del receptor</i>		
< 18 años	1	
18-60 años	1,3 (0,9-1,7)	0,12
> 60 años	1,9 (1,4-2,6)	< 0,001
<i>Etiología de base</i>		
Dilatada no isquémica	1	
Dilatada isquémica	1,4 (1,2-1,4)	< 0,001
Otras	1,2 (1,0-1,4)	0,10
<i>Tipo de trasplante</i>		
Trasplante aislado	1	
Trasplante combinado	1,5 (0,9 -2,3)	0,09
Retrasplante	1,2 (0,7-2,0)	0,52
<i>Edad del donante</i>		
≤ 45 años	1	
> 45 años	1,1 (0,9-1,3)	0,07
<i>Código de urgencia</i>		
Electivo	1	
Urgente	1,3 (1,1-1,5)	< 0,001
<i>Tipo de asistencia</i>		
Sin asistencia	1	
Balón de contrapulsación	0,9 (0,7-1,2)	0,56
ECMO	1,7 (1,4-2,2)	< 0,001
Asistencia ventricular	1,3 (1,1-1,6)	< 0,01

Tomado de González-Vílchez F, et al. (88)

Abreviaturas en el “Listado de abreviaturas”.

## 6.6- Resultados y supervivencia del trasplante cardíaco urgente en función del tipo de asistencia mecánica utilizada.

El estudio español ASIS-TC (61) analizó 291 pacientes que fueron incluidos en lista de espera para TC en Código 0 en 16 centros. Todos los pacientes estaban asistidos con dispositivo de AMCD, como es criterio para optar a este grado de Urgencia. En el momento de la inclusión en la lista, 169 pacientes (58%) estaban asistidos con ECMO-VA, 70 (24%) con AMCD izquierda y 52 (18%) con asistencia biventricular (la Figura 25 muestra los tipos de asistencia mecánica empleados).



**Figura 25:** Dispositivos utilizados en el momento de la inclusión en la lista de urgencia (ASIS-TC).

Devices	Patients, n
VA-ECMO	169 (58%)
Peripheral insertion, femoral artery <sup>a</sup>	144
Peripheral insertion, other artery <sup>a</sup>	17
Central insertion <sup>b</sup>	8
T-LVAD	70 (24%)
Levitronix CentriMag <sup>b</sup>	51
Impella Recover <sup>a</sup>	12
Abiomed BVS 5000 <sup>c</sup>	6
Maquet Rotaflow <sup>b</sup>	1
T-BiVAD	52 (18%)
Levitronix CentriMag <sup>b</sup>	36
Abiomed BVS 5000 <sup>c</sup>	14
Abiomed AB 5000 <sup>c</sup>	1
Sorin Revolution <sup>b</sup>	1

*Tomado de Barge-Caballero E, et al. (61)*

Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

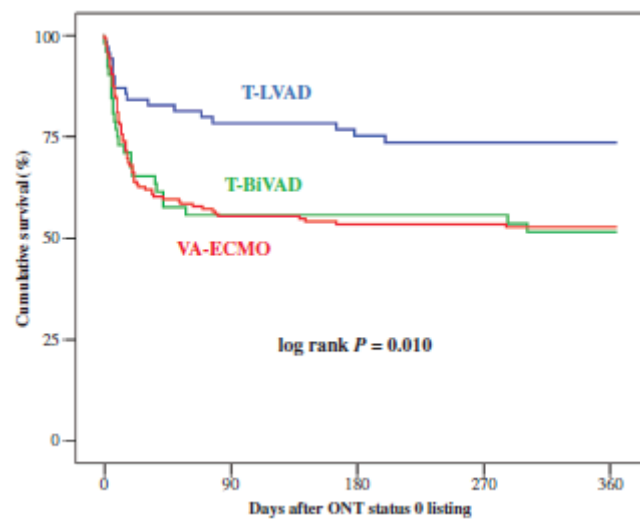
a Percutáneo, flujo continuo.

b Implantado quirúrgicamente, flujo continuo.

c Implantado quirúrgicamente, flujo pulsátil.

En este estudio, la duración media de asistencia fue de  $13,1 \pm 12,6$  días (rango 0-94 días), con diferencias significativas entre las modalidades de soporte. 230 (79%) pacientes fueron trasplantados mientras estaban en soporte con asistencia y 54 (18,6%) murieron antes del trasplante. El tiempo medio desde la inclusión en la lista urgente hasta el TC fue de  $7,6 \pm 8,5$  días (rango 0-81 días). Las tasas acumuladas de mortalidad hospitalaria postrasplante fueron del 33,3%, 26,2% y 11,9% en los receptores puenteados con ECMO-VA, asistencia biventricular temporal o asistencia izquierda temporal, respectivamente ( $p < 0,008$ ). Las tasas acumuladas de supervivencia desde la inclusión hasta el alta hospitalaria en pacientes con asistencia izquierda, biventricular y ECMO-VA fueron 78,6%, 55,8% y 54,4%, respectivamente ( $p < 0,002$ ). Estos resultados se muestran en la Figura 26.

**Figura 26:** Representación de Kaplan-Meier de la supervivencia durante el primer año después de la inclusión en la lista de alta urgencia, según diferentes modalidades de asistencia mecánica.



Tomado de Barge-Caballero E, et al. (61)

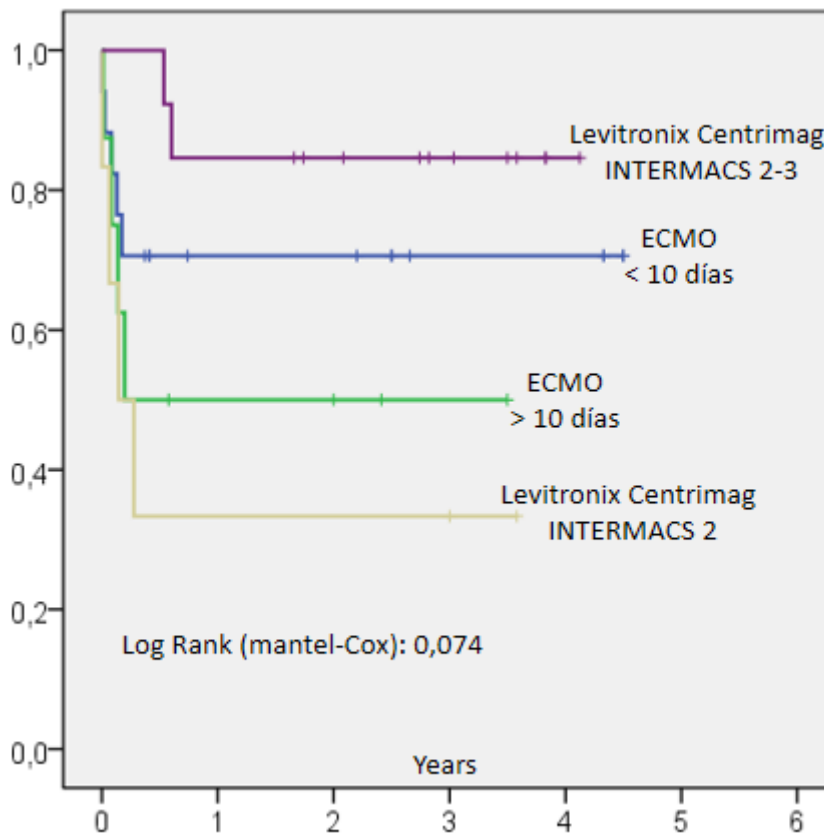
Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

En el análisis multivariable, la edad, la utilización de soporte vasoactivo, los niveles séricos de lactato, la infección activa y la TSR en el momento de la inclusión fueron predictores independientes de mortalidad. Además, el soporte aislado de asistencia mecánica izquierda se asoció de forma independiente con una mayor supervivencia. (61)

Nuestro grupo también ha analizado los resultados del TC urgente en función del tipo y la duración de la AMCD utilizada (ECMO-VA vs. Levitronix CentriMag). En un análisis preliminar sobre 45 pacientes sometidos a TC urgente de 2015 a 2019 se analizaron los días de supervivencia hospitalaria y a largo plazo entre los grupos, así como la asociación de la intubación orotraqueal (IOT) en el momento del trasplante con la supervivencia temprana y tardía. Hubo diferencias en la mortalidad hospitalaria (p 0,03) y la mortalidad total (p 0,06). Los grupos con mayor riesgo de mortalidad fueron los que llevaron ECMO-VA más de 10 días antes del trasplante o Levitronix CentriMag en pacientes con INTERMACS 2 (Figura 27). En estos grupos, la necesidad de soporte circulatorio postrasplante también fue mayor (p 0,04) y también la duración de la

estancia en cuidados intensivos ( $p = 0,02$ ). La necesidad de IOT durante los días de atención y hasta el trasplante tuvo un impacto negativo en la supervivencia de todos los grupos ( $p < 0,1$ ). (138)

**Figura 27:** Supervivencia en función de la asistencia utilizada.



Tomado de López-Vilella, et al. (138)

Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

En esta misma población se analizaron las complicaciones en función del tipo de AMCD utilizada. En este análisis, el puente al TC con ECMO-VA se asoció a mayor incidencia de FPI, mayor duración del ingreso en cuidados críticos y mayor incidencia de complicaciones en general en comparación con la asistencia con Levitronix CentriMag, sobre todo cuando éste se implanta en INTERMACS 2-3. (139)



# HIPÓTESIS DE TRABAJO

## **1. HIPÓTESIS DE TRABAJO**

Dentro de los pacientes en shock cardiogénico con asistencia circulatoria/ventricular de corta duración, existirían diferentes subgrupos con perfiles clínicos distintos y con implicaciones pronósticas diferentes tras el trasplante cardíaco. Conocer estas diferencias, los perfiles clínicos y las asistencias mecánicas más favorables, podría modificar nuestras pautas de actuación y nuestras decisiones hacia las opciones que impliquen menor morbilidad y mortalidad tras el trasplante cardíaco urgente.

# OBJETIVOS

## 1. OBJETIVO PRIMARIO.

El objetivo primario de este estudio fue analizar la influencia del tipo de asistencia circulatoria/ventricular de corta duración utilizada como puente al trasplante cardíaco urgente en el fallo precoz del injerto y la mortalidad precoz.

## 2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.

Los objetivos secundarios consistieron en analizar:

2.1- La incidencia de complicaciones mayores según el tipo y duración de la asistencia utilizada. Se consideraron complicaciones mayores:

- ✓ Infecciones durante el ingreso del trasplante.
- ✓ Rechazo (humoral y/o celular) durante el ingreso del trasplante.
- ✓ Enfermedad tromboembólica venosa: tromboembolismo pulmonar y/o trombosis venosa profunda en la evolución.
- ✓ Insuficiencia renal aguda con necesidad de ultrafiltración y/o diálisis en el postrasplante (durante el ingreso del trasplante).
- ✓ Otras (descripción).

2.2- La incidencia de complicaciones vasculares según el tipo y duración de la asistencia utilizada y la necesidad de tratamiento quirúrgico de las mismas.



- 2.3- La necesidad de asistencia postrasplante, tipo y los días de soporte según el tipo y duración de la asistencia utilizada.
  
- 2.4- Los días de estancia en unidad de críticos según el tipo y duración de la asistencia utilizada.
  
- 2.5- Los días de estancia hospitalaria según el tipo y duración de la asistencia utilizada.
  
- 2.6- La supervivencia a 6 meses y al año del trasplante cardíaco según el tipo y duración de la asistencia utilizada.
  
- 2.7- La supervivencia a largo plazo según el tipo y duración de la asistencia utilizada.



# **MATERIAL Y MÉTODO**

## 1. DISEÑO DEL ESTUDIO E INCLUSIÓN DE PACIENTES

Se planteó un estudio observacional ambispectivo. Para su realización, desde enero de 2010 hasta diciembre de 2019 se seleccionaron de forma consecutiva todos los pacientes cometidos a TC en nuestro centro (Hospital Universitari i Politècnic La Fe).

De los trasplantes electivos se recogieron todas las variables que se encuentran en el Registro Nacional de Trasplante Cardíaco. (140) Este es un registro oficial al que aportan los datos todos los centros con actividad trasplantadora en España, validado por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social y que cumple con toda la normativa ética y la legislación actual.

De los trasplantes urgentes, se recogieron todas las variables del Registro Nacional de Trasplante Cardíaco, más otras relativas a la asistencia mecánica, que se detallan más adelante.

El motivo de seleccionar ese rango temporal (2010 a 2019) fue disponer de los datos relativos a los últimos 10 años de TC urgente en un mismo centro; además, es el tiempo en que se están utilizando en nuestro centro de forma regular dispositivos de AMCD con protocolos y criterios homogéneos. Así, todos estos pacientes sometidos a TC urgente eran portadores de dispositivos de asistencia circulatoria/ventricular de corta duración. El motivo es que, en España, el máximo nivel de urgencia para TC (Urgencia 0) se otorga, según los Criterios de Distribución de 2021 de la ONT a: (133)

1. Pacientes con AMCD de soporte completo (Tabla 15), que no presenten criterios de fallo multiorgánico.
2. Pacientes que lleven un mínimo de 48 horas en ECMO o con AMCD de soporte parcial (Tabla 15), siempre que no presenten criterios de fallo multiorgánico. El tiempo de permanencia en Urgencia grado 0 será de 7 días. Este tiempo se podrá prolongar hasta un máximo de 10 días si el paciente está extubado ( $\geq 24$  horas) y persiste sin datos de fallo multiorgánico. Transcurrido ese tiempo desde la inclusión en Urgencia (7 o 10 días), el paciente pasará a Urgencia grado 1.

3. Pacientes con AMLD disfuncionante por disfunción mecánica o tromboembolismo.
4. En el caso de los receptores infantiles, pacientes que precisen asistencia circulatoria (incluye ECMO).

La Urgencia 0 o Código 0 implica prioridad sobre todos los demás candidatos en todo el país para recibir el primer donante de corazón adecuado disponible en el sistema. En caso de coincidir varias urgencias grado 0, la prioridad viene marcada según el orden de inclusión, salvo que el donante y el receptor sean del mismo hospital. La Tabla 15 muestra los tipos de asistencia que se consideran de soporte parcial o completo (se excluyen de estas los dispositivos de asistencia ventricular tipo Impella 2.5).

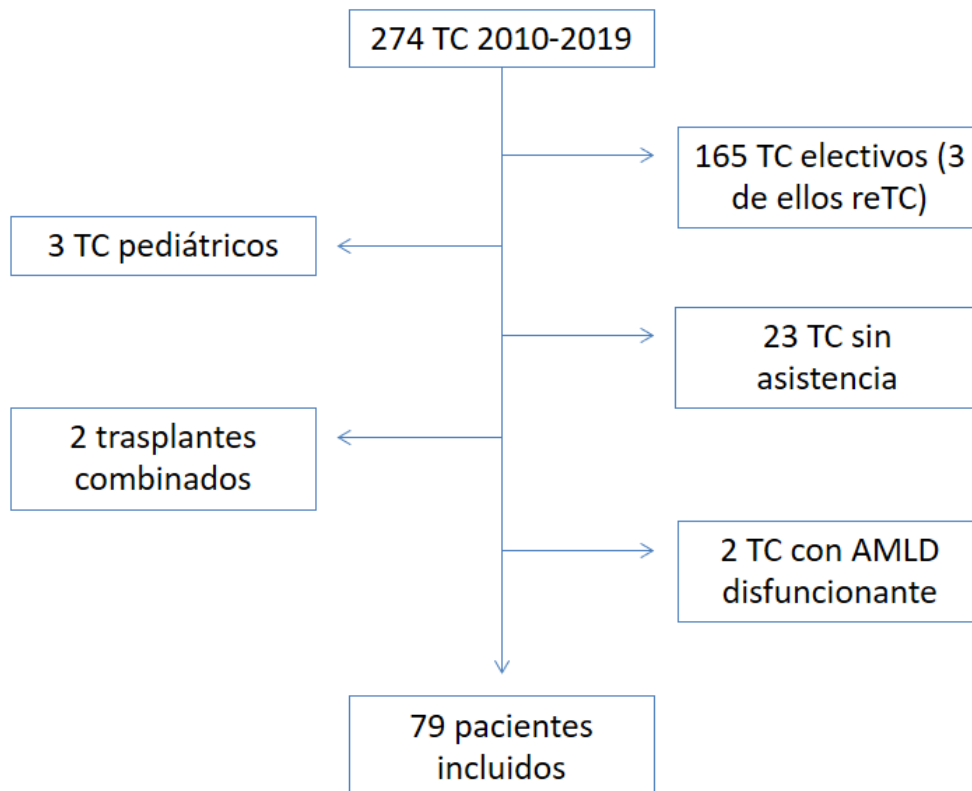
**Tabla 15:** Tipos de asistencia que se consideran de soporte parcial o completo.

<b>TIPOS DE ASISTENCIA MECÁNICA EN FUNCIÓN DEL SOPORTE</b>	
<b>ASISTENCIAS VENTRICULARES DE CORTA DURACIÓN DE SOPORTE COMPLETO:</b>	
Levitronix CentriMag	
<b>ASISTENCIAS VENTRICULARES DE CORTA DURACIÓN DE SOPORTE PARCIAL:</b>	
Impella CP	
Impella 5.0 y 5.5	
TandemHeart	
<b>ASISTENCIAS VENTRICULARES DE MEDIA-LARGA DURACIÓN EXTERNAS:</b>	
Excor Berlin Heart	
<b>ASISTENCIAS VENTRICULARES DE MEDIA-LARGA DURACIÓN IMPLANTABLES:</b>	
Berlin Heart Incor	
HVAD HeartWare	
HeartMate II	
HeartMate 3	
Jarvik 2000	
Syncardia	

*Tomada de los Criterios de Distribución de Trasplante Cardíaco 2021. ONT.*

Se excluyeron los trasplantes combinados, los retrasplantes y los trasplantes pediátricos (menores de 16 años). La Figura 28 muestra el flujo de pacientes. El número total de pacientes incluidos (TC urgentes) fue de 79.

**Figura 28:** Flujo de pacientes del estudio.

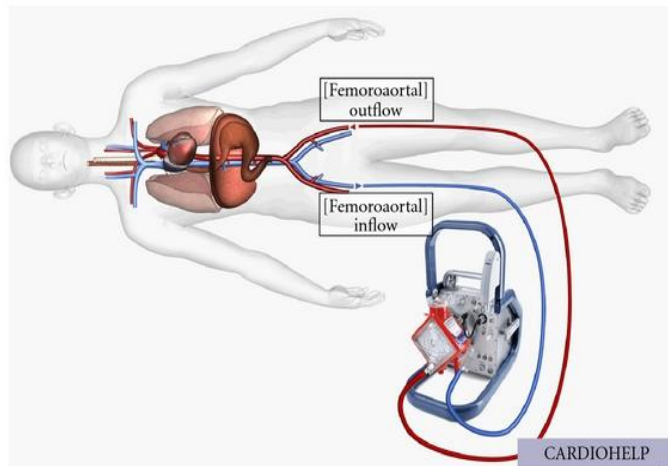


Abreviaturas en el “Listado de abreviaturas”.

Los tipos de asistencia ventricular de corta duración utilizados son: ECMO-VA, Levitronix CentriMag e Impella CP. Se muestran en la Figura 29.

**Figura 29:** Tipos de asistencia mecánica de corta duración utilizados.

ECMO-VA



[https://www.researchgate.net/figure/Example-of-extracorporeal-life-support-ECLS-CARDIOHELP-System-MAQUET-Cardiopulmonary\\_fig4\\_51805908](https://www.researchgate.net/figure/Example-of-extracorporeal-life-support-ECLS-CARDIOHELP-System-MAQUET-Cardiopulmonary_fig4_51805908)

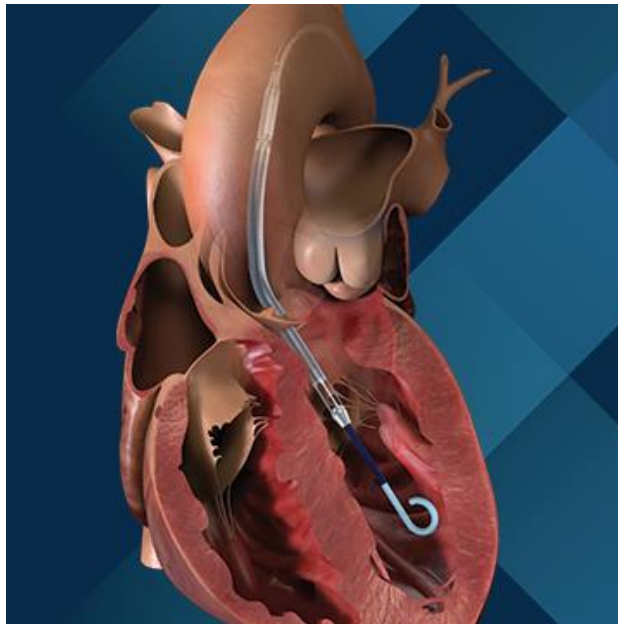
Levitronix  
CentriMag



<https://www.perfusion.com/new-technologies/>

Figura 23, Continuación:

Impella CP



<https://www.heartrecovery.com/products-and-services/impella/impella-cp-with-smartassist>



## 2. VARIABLES RECOGIDAS

A continuación, se resumen todas las variables recogidas en el estudio.

Variables de identificación, demográficas y clínicas del receptor		
Número de TC según el RNTC	Diabetes	DAI
Fecha del TC	Hipercolesterolemia	TRC
Iniciales	Hipertrigliceridemia	Situación en el momento del trasplante (domicilio, Unidad de Intensivos)
Fecha de nacimiento	Hiperuricemia	VM pre-TC
Edad	Tabaquismo	Tratamiento pre-TC con amiodarona
Sexo	EPOC	INTERMACS
Peso	EVP	Tratamiento inotropo
Talla	Shock poscardiotomía	IR
IMC	HIT	Infección pre-TC
Cardiopatía de base	CEC previa	Foco de la infección pre-TC
Inclusión previa en lista de espera de TC	Número de CEC previas	Patógeno/s causante/s de la infección
Hipertensión arterial	Cirugía de Fontan	

Abreviaturas en el “Listado de abreviaturas”.

Variables de analíticas, ecocardiográficas y hemodinámicas del receptor		
IR	Serología hepatitis B	FEVI
Creatinina	Serología hepatitis C	PAPS, PAPD, PAPM
Bilirrubina	Serología CMV	PCP
GOT	Serología VIH	GTP
GPT	Toxoplasma	GC
Serología VEB	Mantoux	RVP

Abreviaturas en el “Listado de abreviaturas”.

Variables relacionadas con el donante		
Edad	Serología Hepatitis B y C	Dobutamina
Sexo	Serología VIH	Noradrenalina
Procedencia	Serología VEB	Hipotensión arterial
Grupo sanguíneo y Rh	Serología CMV	PCR
Peso/Talla	Serología Toxoplasma	Causa del exitus
IMC	Dopamina	Días en Cuidados Intensivos

Abreviaturas en el “Listado de abreviaturas”.

Variables relacionadas con procedimiento (TC)	
Urgente vs. Electivo	Trasplante combinado
Técnica quirúrgica	Complicaciones intraoperatorias
Cardioplejia	Tratamiento de inducción y dosis
Tiempo de isquemia/CEC	Tratamiento inmunosupresor pos-TC
Retrasplante	Necesidad de revisión quirúrgica pos-TC

Abreviaturas en el “Listado de abreviaturas”.

Variables relacionadas con la asistencia mecánica de corta duración utilizada		
Tipo de asistencia con la que se trasplanta	Número de dispositivos de asistencia con los que llega al TC	Cánula de descarga en VI
Días de asistencia	Puente al puente	Levitronix CentriMag con fallo derecho
Necesidad de otra asistencia en algún momento pre-TC y días que la precisó	VM en el TC	

Abreviaturas en el “Listado de abreviaturas”.

Complicaciones intrahospitalarias durante el período de asistencia mecánica y postrasplante cardíaco		
FPI	Días de infección pos-TC	TVP
Tratamiento del FPI	Patógeno/s causante/s de la infección	TEP
Asistencia mecánica por FPI, tipo y días pos-TC	Miopatía del paciente crítico	Citopenias
Tratamiento óxido nítrico	Horas de VM pos-TC	Necesidad de tratamiento con factor estimulante de colonias
Tratamiento con sildenafilo	Necesidad de traqueotomía	Infección por CMV
IR pos-TC con necesidad de TSR	ACV	Rechazo precoz
Días de TSR	Complicaciones vasculares	Otras complicaciones
Infección pos-TC	Necesidad de cirugía vascular	
Foco de infección pos-TC	Taponamiento pos-TC	

Abreviaturas en el “Listado de abreviaturas”.

Complicaciones evolutivas a medio y largo plazo postrasplante		
Número de episodios de rechazo	Terapia anticipada para CMV	Cr en la última revisión
Fecha del primer rechazo	Infección CMV	Cr al mes del TC
Rechazo corticorresistente	Desarrollo pos-TC de HTA	Cr al año del TC
Rechazo con compromiso hemodinámico	Desarrollo pos-TC de DM	Cr a los 5 años del TC
Tratamiento de rechazo con plasmaféresis	Desarrollo pos-TC de DL	Cr a los 10 años del TC
EVI	Desarrollo pos-TC de hiperuricemia	Diálisis
Fecha de diagnóstico de la EVI	Complicaciones neurológicas	Otro trasplante en la evolución

Tabla, Continuación:

Complicaciones evolutivas a medio y largo plazo postrasplante		
Infección pos-TC y patógeno/s causante/s	Complicaciones óseas	Necesidad de estimulación (marcapasos)
Profilaxis CMV	Complicaciones digestivas	

Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

Días de estancia hospitalaria y supervivencia		
Días en Unidad de Críticos pre-TC	Causa de muerte inicial y final y hallazgos de la necropsia si se realizó	Muerte en el primer año
Días en Unidad de Críticos (Reanimación) pos-TC	Muerte intrahospitalaria	Días de supervivencia
Días de ingreso hospitalario totales	Muerte precoz (30 días pos-TC)	Destino al alta pos-TC: Unidad de Crónicos/Larga estancia, domicilio...
Estatus al final del seguimiento	Muerte en los primeros 6 meses	Observaciones
Fecha de último seguimiento/muerte		

Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

### 3. GRUPOS DE ESTUDIO

Se dividió la muestra en grandes grupos, dependiendo del tipo de asistencia circulatoria/ventricular utilizada. Los grupos realizados fueron los siguientes:

1. Oxigenación de membrana extracorpórea venoarterial (ECMO-VA).
2. Levitronix CentriMag implantado en pacientes en INTERMACS 2-3.
3. Levitronix CentriMag implantado en pacientes en INTERMACS 2.

La escala INTERMACS (16) (18) ya ha sido descrita en la Introducción. Se trata de una escala que permite estratificar a los pacientes con IC avanzada en siete niveles en función de su perfil hemodinámico y el grado de daño de órganos diana.

Se realizó después un análisis por subgrupos según la duración de la asistencia de corta duración y la necesidad o no de ventilación mecánica (VM) en el momento del trasplante, siendo estos subgrupos los siguientes:

1. ECMO-VA < 10 días, con VM: 22 pacientes.
2. ECMO-VA < 10 días, sin VM: 10 pacientes.
3. ECMO-VA >10 días, con VM: 14 pacientes.
4. ECMO-VA >10 días, sin VM: 7 pacientes.
5. Levitronix CentriMag implantado en INTERMACS 2: 10 pacientes.
6. Levitronix CentriMag implantado en INTERMACS 2-3: 13 pacientes.
7. Otros subgrupos: Impella (2 pacientes) y Levitronix biventricular (1 paciente).

Estas dos asistencias se analizan en este apartado ya que hay un escaso número de pacientes en ambos tipos en el período seleccionado.

## 4. DEFINICIONES UTILIZADAS

Se definió mortalidad precoz como aquella que se produce dentro de los 30 primeros días tras el TC. (104) Se consideró la mortalidad intrahospitalaria a la muerte por cualquier causa antes del alta del ingreso del TC. Se consideró también mortalidad por cualquier causa a los 6 meses y al año del TC.

Se definió FPI, de acuerdo con el consenso publicado por ISHLT en 2014, como una disfunción primaria del injerto, descartando causas como rechazo hiperagudo, hipertensión pulmonar o complicaciones quirúrgicas, que se diagnostica en las 24 horas posteriores a la finalización de la cirugía. (92)

Las definiciones referentes a los objetivos secundarios se detallan a continuación:

- ✓ Se consideraron complicaciones mayores las infecciones durante el ingreso del trasplante, los episodios de rechazo (humoral y/o celular) durante el ingreso del trasplante, el tromboembolismo pulmonar (TEP) y/o TVP en la evolución y la IR aguda postrasplante. Se consideraron como infecciones aquellos procesos infecciosos con o sin microorganismo identificado que cursaron con síntomas, signos o biomarcadores de infección y que conllevaron el inicio o ampliación de tratamiento antibiótico para su control. Se consideró rechazo humoral y/o celular al que se identificó en biopsia de grado moderado en adelante o que precisó tratamiento específico (bolos de corticoides intravenosos, timoglobulina y/o plasmaféresis). Todos los TEP fueron confirmados mediante angioTAC+/- angiografía del árbol pulmonar, mientras que todos los casos de TVP fueron confirmados con ecografía doppler vascular. Se definió como IR postrasplante aquella que conllevó la necesidad de TSR, incluyendo ultrafiltración y/o diálisis, en cualquier momento del ingreso del trasplante.
- ✓ Complicaciones vasculares: se recogieron como tal todas las complicaciones relacionadas con el acceso vascular de la/s asistencia/s mecánica/s que había

llevado el paciente. Se recogieron los datos relativos a cada complicación, el tratamiento, si precisó cirugía vascular y los detalles de la cirugía vascular.

- ✓ En todos los pacientes que precisaron dispositivos de AMCD postrasplante (en todos los casos fue ECMO-VA) se recogieron datos relativos al tipo de asistencia, indicación y duración de la misma.
  
- ✓ Respecto a los días de estancia, se consideraron los días de estancia en unidad de críticos pretrasplante y también los días de estancia en unidad de críticos postrasplante (Reanimación), considerando esta última como el total de días que el paciente pasa en Reanimación desde el TC hasta el alta hospitalaria. Se recogieron los días totales de ingreso, desde que el paciente ingresa (ingreso del TC) hasta el alta hospitalaria, ya sea a domicilio o a una Unidad de Crónicos/Larga Estancia.

## 5. ASPECTOS ÉTICOS

En la realización del estudio se respetaron los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki. El presente trabajo no incluyó en ningún caso cambios en el tratamiento ni en las recomendaciones generales de manejo de los pacientes. La inclusión en el estudio no supuso ningún tipo de ventaja ni desventaja en comparación con los enfermos no incluidos.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitari i Politècnic La Fe (Ver Anexo I).



## 6. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

La información recogida se incorporó al programa Excel de Microsoft Office Professional Plus 2019. La información se registró en una única tabla ocupando más de 30.000 datos de información. Se comprobó la homogeneización de los datos y la ausencia de valores extremos erróneos. Tras esto, la información fue importada al programa SPSS statistics versión 27 en español de International Business Machines Corp., donde se realizó un etiquetado de las variables y se definió el tipo (numérica, coma, fecha, cadena u otros) y la medida (escala, ordinal o nominal).

Posteriormente, se realizó un análisis exploratorio de todas las variables de la base para generar estadísticos de resumen y representaciones gráficas, tanto globales como de forma separada para grupos de casos. Este análisis ayuda a inspeccionar los datos, identificar valores atípicos, obtener descripciones, comprobar supuestos y caracterizar diferencias entre subpoblaciones (grupos de casos). La inspección de los datos puede mostrar que existen valores inusuales, valores extremos, discontinuidades en los datos u otras peculiaridades. La exploración de los datos puede ayudar a determinar si son adecuadas las técnicas estadísticas que está teniendo en consideración para el análisis de los datos o bien puede indicar que se necesita transformar los datos si la técnica necesita una distribución normal o se necesita utilizar pruebas no paramétricas. El estadístico utilizado para comprobar la normalidad de los datos fue la prueba de Kolmogorov-Smirnov (KS) aplicada a campos continuos. Este test no da por hecho que los datos sigan una distribución normal, de tal manera que una diferencia estadísticamente significativa frente a este test nos informa sobre la no distribución normal de los datos.

Las variables categóricas se expresan como porcentaje y las continuas como media  $\pm$  desviación estándar ( $p > 0.05$  frente al test KS) o como mediana más rango intercuartil 25-75 ( $p < 0.05$  frente al test KS).

Se realizó un análisis de valores perdidos para valorar la calidad de la cumplimentación de la base de datos y mejorar la precisión de los resultados. Las variables cuya cumplimentación fue menor fueron las presiones pulmonares, aunque los valores perdidos estuvieron por debajo del 10%. Ello es debido a que, en ocasiones, en los

trasplantes urgentes no se realiza cálculo de presiones derechas por la situación crítica del paciente.

La comparación entre las medias de una variable se realizó mediante el estadístico t de Student para muestras independiente dividido según la variable de agrupación. Para valorar si se asume la igualdad de varianzas se utilizó la prueba de Levene sobre la igualdad de varianzas y pruebas de varianzas combinadas y separadas sobre la igualdad de las medias. El análisis comparativo de las medianas se realizó mediante la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes o sus equivalentes (prueba de la suma de rangos de Wilcoxon y prueba de Kruskal-Wallis para dos grupos). La comparación entre valores porcentuales se realizó mediante el procedimiento de la prueba de chi-cuadrado, calculando este estadístico mediante esta prueba de bondad de ajuste comparando las frecuencias observadas y esperadas en cada categoría para contrastar que todas las categorías contengan la misma proporción.

En cuanto a la supervivencia, y para examinar la distribución del tiempo entre dos eventos se escogió el procedimiento (curva) de Kaplan-Meier como método no paramétrico de estimación de la función de supervivencia. Para contrastar la igualdad de las distribuciones de supervivencia para los diferentes niveles del factor se eligió el test Log Rank (factores sobre los estratos), prueba en la que todos los puntos del tiempo se ponderan por igual. Para examinar el riesgo de la aparición del evento en periodos determinados se utilizó el método actuarial de las tablas de vida de seguimiento. Estas tablas subdividen el período de observación en intervalos de tiempo más pequeños. Para cada intervalo, todos casos que han sido observados durante ese tiempo se utilizan para calcular la probabilidad de que ocurra un evento terminal en ese intervalo.

Para el procedimiento de correlaciones bivariadas se calculó el coeficiente de correlación de Pearson, la rho de Spearman y la tau-b de Kendall con sus niveles de significación. Las correlaciones miden cómo están relacionadas las variables o los órdenes de los rangos. El coeficiente de correlación de Pearson es una medida de asociación lineal por lo que se utilizó este cuando existían evidencia de relación lineal (variables cuantitativas simétricas). En caso de relación no lineal con variables cuantitativas no normales o variables con categorías ordenadas se utilizó la rho de

Spearman y la tau-*b* de Kendall, que miden la asociación entre órdenes de rangos. Se realizó de este modo porque el coeficiente de correlación de Pearson asume que cada pareja de variables es normal bivariada. Se seleccionó probabilidad unilateral o bilateral cuando se conocía de antemano la dirección de la asociación.

Se utilizaron dos métodos estadísticos en el cálculo del análisis multivariante con intención de predecir la presencia o ausencia de una característica o resultado según los valores de un conjunto de predictores (variable dependiente dicotómica). Se utilizaron los coeficientes de regresión para estimar la razón de probabilidad de cada variable independiente del modelo. La regresión logística se aplicó cuando la variable dependiente fue el fallo precoz del injerto. Los modelos utilizados para la entrada fueron en bloque de las variables o por pasos (condicional hacia delante, LR hacia delante, Wald hacia delante, Condicional hacia atrás, LR hacia atrás o Wald hacia atrás). Los resultados se expresan como OR e IC95%. La regresión de Cox se aplicó para generar un modelo predictivo para datos de tiempo de espera hasta el evento cuando la variable dependiente fue el exitus. El modelo generó una función de supervivencia que pronosticó la probabilidad de que se produjera el evento exitus en un momento dado *t* para determinados valores de las variables predictoras. Los modelos utilizados para la entrada fueron similares a la regresión logística. Los resultados se expresan como HR e IC95%.

Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ . Los programas estadísticos utilizados para los análisis fueron el SPSS versión 27 y el Stata Statistics / Data analysis 16.1. Los gráficos que se exponen en el actual trabajo son los obtenidos por estos programas tras su análisis estadístico, si bien han sido editados y adaptados ligeramente buscando exclusivamente una mejor visualización estética.



# RESULTADOS

## 1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.

### 1.1- Descripción del trasplante cardíaco urgente vs. electivo.

Los receptores de TC electivo son más mayores, ya que habitualmente son pacientes más crónicos. Por ello, tienen con mayor frecuencia algunos factores de riesgo cardiovascular (FRCV) como dislipemia o IR (menor filtrado glomerular) y antecedentes de neoplasia previa. En cambio, los receptores de TC urgente suelen ser pacientes algo más jóvenes, sin antecedentes previos; en ellos, por su situación de SC, es más frecuente que la bilirrubina y las transaminasas estén elevadas, y también es más habitual que exista alguna infección pretrasplante, ya que, por la naturaleza del TC urgente, se trata de pacientes portadores de dispositivos de asistencia mecánica y con estancias prolongadas en unidades de críticos, donde la colonización y la infección no es infrecuente. La mayoría de los TC urgentes (81%) no estaban previamente en lista de espera de trasplante cardíaco (LETC). Estos resultados se muestran en la Tabla 16. Respecto a la cardiopatía de base que motiva el trasplante, si se analizan de forma pormenorizada, en el urgente predomina la cardiopatía isquémica aguda y también la MCD no isquémica, mientras en el electivo las etiologías más frecuentes son la cardiopatía isquémica crónica (MCD de origen isquémico) y también la no isquémica, siendo otras causas (valvular, tóxica, genéticas o miocardiopatía hipertrófica) menos habituales.

**Tabla 16:** Características de los receptores según el código de urgencia.

	Electivo (n = 165)	Urgente (n = 79)	Valor P
<b>Edad (años)*</b>	57,0 [49,0- 63,0]	55,0 [45,0-60,0]	<b>0,01</b>
<b>Sexo masculino (n, %)</b>	130 (78,8)	62 (78,5)	1,00
<b>Grupo sanguíneo (n, %)</b>			0,41
A	78 (48,3)	35 (44,3)	
B	20 (12,1)	9 (11,4)	
O	61 (37,0)	28 (35,4)	
AB	6 (3,6)	7 (8,9)	
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)#</b>	24,9 ± 3,9	25,1 ± 3,4	0,51
<b>Masa cardíaca teórica (g)*</b>	168,8 [149,1-185,7]	172,3 [150,9-187,9]	0,27
<b>Etiología (n, %)</b>			0,11
Isquémica	61 (37,0)	35 (44,3)	
Dilatada no isquémica	54 (32,7)	30 (38,0)	
Otras	50 (30,3)	14 (17,7)	
<b>Previamente en LETC</b>	165 (100,0)	15 (19,0)	<b>&lt;0,001</b>
<b>HTA (n, %)</b>	54 (33,8)	21 (27,3)	0,37
<b>Diabetes (n, %)</b>	25 (15,3)	10 (12,8)	0,70
<b>Hipercolesterolemia (n, %)</b>	69 (42,3)	18 (23,1)	<b>0,004</b>
<b>EVP (n, %)</b>	7 (4,2)	2 (2,5)	0,72
<b>FG (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)*</b>	68,4 [51,6-81,7]	100,8 [52,1-117,2]	<b>&lt;0,001</b>
<b>Bilirrubina &gt; 2 mg/dL (n, %)</b>	23 (16,4)	27 (39,1)	<b>&lt;0,001</b>
<b>GOT/GPT &gt; 40 UI/L (n, %)</b>	44 (28,2)	45 (57,0)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Serología CMV positiva (n, %)</b>	127 (78,9)	54 (83,1)	0,58
<b>RVP (U. Wood)*</b>	2,37 [1,54-3,30]	3,00 [2,13-4,45]	0,04
<b>Neoplasia pretrasplante (n, %)</b>	9 (5,7)	0	<b>&lt;0,001</b>
<b>Infección pretrasplante (n, %)</b>	2 (1,2)	25 (31,6)	<b>&lt;0,001</b>
<b>VM pretrasplante (n, %)</b>	0	43 (54,4)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Cirugía cardíaca previa (n, %)</b>	27 (16,5)	11 (14,3)	0,71
<b>Tratamiento inotrópico (n, %)</b>	18 (10,9)	69 (88,5)	<b>&lt;0,001</b>

Tabla 16, Continuación:

	Electivo (n = 165)	Urgente (n = 79)	Valor P
<b>Soporte circulatorio pretrasplante cardíaco (n, %)</b>			<b>&lt;0,001</b>
No	159 (96,4)	0	
ECMO	0	53 (67,1)	
DAV continuo	1 (0,6)	26 (32,9)**	
BCIA	5 (3,0)	0	
<b>Período de trasplante (n, %)</b>			<b>0,22</b>
2010-2014	75 (45,5)	29 (36,7)	
2015-2019	90 (54,5)	50,63,3)	

\*\* Levitronix = 24 pacientes; Impella = 2 pacientes.

\* Mediana y rango intercuartílico

# Media ± desviación estándar

Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

La Tabla 17 muestra las características de los donantes y el procedimiento quirúrgico según el código de urgencia, con una mayor utilización de órganos de fuera del área de trasplante, debido al funcionamiento de la Urgencia 0 (prioridad nacional), con una mayor discordancia en cuanto al sexo del donante y receptor en el TC urgente para la combinación donante hombre/receptor mujer. Finalmente, en referencia a los datos quirúrgicos, el tiempo de isquemia es superior en el trasplante urgente.



**Tabla 17:** Características de los donantes y el procedimiento quirúrgico según el código de urgencia.

	Electivo (n = 165)	Urgente (n = 79)	Valor P
<b>Edad (años)*</b>	47,0 [36,0-55,0]	48,0 [36,8-52,0]	0,78
<b>Sexo masculino (n, %)</b>	78 (47,3)	52 (69,3)	<b>0,002</b>
<b>Grupo sanguíneo (n, %)</b>			0,41
A	78 (48,3)	35 (44,3)	
B	20 (12,1)	9 (11,4)	
O	61 (37,0)	28 (35,4)	
AB	6 (3,6)	7 (8,9)	
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)*</b>	24,8 [23,6-27,8]	26,1 [23,8-28,0]	0,26
<b>Masa cardíaca teórica (g)</b>	168,6 [147,8-190,9]	177,9 [156,6-195,1]	<b>0,07</b>
<b>Procedencia (n, %)</b>			<b>&lt;0,001</b>
Local	35 (21,3)	6 (8,0)	
Área	98 (59,8)	17 (22,7)	
Fuera del área	31 (18,9)	52 (69,3)	
<b>Paro cardíaco (n, %)</b>	19 (11,7)	9 (12,5)	0,83
<b>Estancia en UCI (días)*</b>	3,0 [1,0-6,3]	4,0 [2,0-9,0]	0,13
<b>Serología CMV positiva (n, %)</b>	112 (76,2)	71 (59,7)	0,72
<b>Interacción donante/receptor</b>			
<b>Discordancia de sexo (n, %)</b>			<b>0,025</b>
Donante = receptor	93 (56,4)	50 (66,7)	
Don. hombre/Rec. mujer	10 (6,1)	9,0 (12,0)	
Don. mujer/Rec. hombre	62 (37,6)	16 (21,3)	
<b>Discordancia serología CMV (n, %)</b>			0,45
Donante = receptor	95 (66,0)	9 (75,0)	
Don. negativo/Rec. positivo	26 (18,1)	6 (11,5)	
Don. Positivo/Rec. negativo	23 (16,0)	7 (13,5)	
<b>Ratio masa cardíaca*</b>	1,02 [0,94-1,13]	1,03 [0,95-1,19]	0,38
<b>Procedimiento quirúrgico</b>			
<b>Tiempo de isquemia (min)*</b>	145,0 [98,0-184,5]	183,0 [79,0-208,0]	<b>0,04</b>
<b>Técnica bicava (n, %)</b>	124 (84,4)	56 (75,7)	0,14

\* Mediana y rango intercuartílico

Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

## **1.2- Descripción del trasplante cardíaco urgente.**

### **1.2.1- Asistencia con oxigenación de membrana extracorpórea venoarterial (ECMO-VA) vs. bomba centrífuga (Levitronix CentriMag).**

La utilización del Levitronix CentriMag se inició después del año 2015. Los perfiles clínicos para estos dos tipos de asistencias son similares (Tabla 18), aunque los pacientes que llegan al trasplante con ECMO-VA tienen algunos datos de fracaso de órganos y sistemas, como elevación de transaminasas y mayor necesidad de VM invasiva cuando llega el momento del trasplante. Por otra parte, es más frecuente que en los pacientes que se trasplantan con asistencia tipo Levitronix Centrimag se haya seguido la estrategia de “puente al puente”, ya que en ocasiones la asistencia que se implanta de forma emergente en estos pacientes es un ECMO-VA, que posteriormente se transfiere a una asistencia de mayor duración, como es el Levitronix, para una mayor estabilización del paciente.

**Tabla 18:** Características de los receptores de trasplante urgente según el tipo de dispositivo utilizado.

	ECMO (n = 53)	Levitronix (n = 24)	Valor P
<b>Edad (años)*</b>	55,0 [46,0-60,0]	50,5 [41,0-70,5]	0,64
<b>Sexo masculino (n, %)</b>	39 (73,6)	21 (87,5)	0,24
<b>Grupo sanguíneo (n, %)</b>			0,77
A	23 (43,4)	11 (45,8)	
B	5 (9,4)	3 (12,5)	
O	21 (39,6)	7 (29,2)	
AB	4 (7,5)	3 (12,5)	
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)#</b>	25,1 ± 3,2	24,6 ± 3,2	0,52
<b>Masa cardíaca teórica (g)#</b>	165,4 ± 29,4	172,3 ± 26,5	0,31
<b>Etiología (n, %)</b>			0,91
Isquémica	24 (45,3)	10 (41,7)	
MCD no isquémica	20 (37,7)	9 (37,5)	
Otras	9 (17,0)	5 (20,8)	
<b>Hipertensión arterial (n, %)</b>	14 (26,9)	6 (26,1)	1,00
<b>Diabetes (n, %)</b>	4 (7,5)	6 (26,1)	0,06
<b>Hipercolesterolemia (n, %)</b>	11 (21,2)	6 (25,0)	0,77
<b>EVP (n, %)</b>	1 (1,9)	1 (4,2)	0,53
<b>Bilirrubina &gt; 2 mg/dL (n, %)</b>	22 (46,8)	6 (28,6)	0,19
<b>GOT/GPT &gt; 40 UI/L (n, %)</b>	39 (73,6)	6 (25,0)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Serología CMV positiva (n, %)</b>	36 (80,0)	16 (88,9)	0,49
<b>RVP (U. Wood)#</b>	4,26 ± 3,66	2,96 ± 1,55	0,27
<b>Neoplasia pretrasplante (n, %)</b>	0	0	
<b>Infección pretrasplante (n, %)</b>	19 (35,8)	5 (20,8)	0,29
<b>VM pretrasplante (n, %)</b>	36 (67,9)	7 (29,2)	<b>0,003</b>
<b>Cirugía cardíaca previa (n, %)</b>	5 (9,8)	6 (25,0)	0,16
<b>Tratamiento inotrópico (n, %)</b>	49 (92,5)	18 (78,3)	0,12
<b>Período de trasplante (n, %)</b>			<b>&lt;0,001</b>
2010-2014	29 (54,7)	0	
2015-2019	24 (45,3)	24 (100,0)	
<b>Bivalirudina (n, %)</b>	3 (5,7)	0	0,55

Tabla 18, Continuación:

	ECMO (n = 53)	Levitronix (n = 24)	Valor P
<b>INTERMACS (n, %)</b>			<b>&lt;0,001</b>
1	53 (100,0)	2 (8,3)	
2	0	9 (37,5)	
3	0	13 (54,2)	
<b>Shock poscardiotomía (n, %)</b>	4 (7,5%)	0	0,30
<b>Duración asistencia (días)*</b>	9,0 [4,5-13,0]	8,0 [4,0-19,3]	0,87
<b>Asistencia previa (n, %)</b>	12 (22,6) (Todos BCIA)	9 (37,5) (Todos ECMO)	0,27
<b>Duración asistencia previa (n, %)</b>	7,3 ± 2,1	12,6 ± 9,2	0,13
<b>Puente al puente (n, %)</b>	0	4 (16,7)	<b>0,008</b>
<b>Trasplante con uno o dos asistencias (n, %)</b>			0,53
Una	52 (98,1)	23 (95,8)	
Dos	1 (1,9)	1 (4,2)	
<b>Ingreso en UCI (días)*</b>	12,0 [7,0-18,0]	9,5 [5,3-36,0]	0,94

\* Mediana y rango intercuartílico

# Media ± desviación estándar

Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

La Tabla 19 muestra las características de los donantes y el procedimiento quirúrgico en los trasplantes urgentes según el tipo de dispositivo de soporte circulatorio utilizado. Lo más llamativo es que las complicaciones intraoperatorias son mucho más frecuentes cuando el paciente llega al TC con ECMO-VA.

**Tabla 19:** Características de los donantes y del procedimiento quirúrgico en los trasplantes urgentes según el tipo de dispositivo de soporte circulatorio utilizado.

	ECMO (n = 53)	Levitronix (n = 24)	Valor P
<b>Edad (años)*</b>	45,0 [37,0-51,5]	50,0 [33,5-55,8]	0,30
<b>Sexo masculino (n, %)</b>	37 (72,5)	15 (62,5)	0,43
<b>Grupo sanguíneo (n, %)</b>			0,32
A	20 (38,5)	13 (54,2)	
B	2 (3,8)	0	
O	30 (57,7)	11 (45,8)	
AB	0	0	
<b>Procedencia (n, %)</b>			<b>0,02</b>
Local	1 (2,0)	5 (20,8)	
Área	12 (23,5)	5 (20,8)	
Fuera del área	38 (74,5)	14 (58,3)	
<b>Índice masa corporal (Kg/m<sup>2</sup>)*</b>	26,6 [24,4-28,0]	24,8 [23,1-28,6]	0,42
<b>Masa cardíaca teórica (g)#</b>	174,7 ± 24,2	178,8 ± 24,4	0,49
<b>Paro cardíaco (n, %)</b>	5 (10,0)	4 (18,2)	0,44
<b>Estancia en UCI (días)*</b>	4,0 [2,0-9,2]	3,0 [1,0-6,0]	0,22
<b>Serología CMV positiva (n, %)</b>	36 (80,0)	16 (88,9)	0,32
<b>Interacción donante/receptor</b>			
<b>Discordancia de sexo (n, %)</b>			0,09
Donante = receptor	32 (62,7)	18 (75,0)	
Don. hombre/Rec. mujer	9 (17,6)	0	
Don. mujer/Rec. hombre	10 (19,6)	6 (5,0)	
<b>Discordancia serología CMV (n, %)</b>			0,83
Donante = receptor	28 (73,7)	11 (78,6)	
Don. negativo/Rec. positivo	5 (13,2)	1 (7,1)	
Don. Positivo/Rec. negativo	5 (13,2)	(14,3)	
<b>Ratio masa cardíaca#</b>	1,08 ± 0,18	1,05 ± 0,12	0,39

Tabla 19, Continuación:

	ECMO (n = 53)	Levitronix (n = 24)	Valor P
<b>Procedimiento quirúrgico</b>			
<b>Tiempo de isquemia (min)*</b>	190,0 [116,5-208,5]	141,5 [50,0-203,75]	0,16
<b>Técnica bicava (n, %)</b>	34 (68,0)	22 (91,7)	<b>0,04</b>
<b>Complicaciones intraoperatorias (n, %)</b>	13 (25,5)	1 (4,2)	<b>0,03</b>
Desgarro de aorta	1 (1,8)	0	
Empaquetamiento	12 (22,6)	0	
ECMO y empaquetamiento	0	1	

\* Mediana y rango intercuartílico

# Media ± desviación estándar

Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

### 1.2.2- Asistencia con oxigenación de membrana extracorpórea venoarterial (ECMO-VA) en función de la duración de la asistencia y la necesidad o no de ventilación mecánica en el momento del trasplante.

La Tabla 20 muestra las características basales de los grupos. En general son similares, siendo la diferencia más importante que los pacientes que llegan al TC con VM tienen con mayor frecuencia infecciones en el pretrasplante (Figura 30).

**Tabla 20:** Características de los receptores de trasplante urgente bajo soporte con ECMO-VA según la duración del soporte y la necesidad de ventilación mecánica en el momento del trasplante.

	Soporte < 10 días		Soporte ≥ 10 días		Valor p
	Con ventilación n = 22	Sin ventilación n = 10	Con ventilación n = 14	Sin ventilación n = 7	
<b>Edad (años)*</b>	57,0 [44,2-59,2]	57,5 [40,5-62,0]	51,0 [45,7-57,5]	56,0 [40,0-60,0]	0,83
<b>Sexo masculino (n, %)</b>	14 (63,4)	8 (80,0)	12 (85,7)	7 (71,4)	0,49
<b>Grupo sanguíneo (n, %)</b>					0,06
A	5 (22,7)	7 (70,0)	9 (64,3)	2 (28,6)	
B	3 (13,6)	0	2 (14,3)	0	
O	12 (54,5)	3 (30%)	3 (21,2)	3 (42,9)	
AB	(9,1)	0	0	2 (28,6)	
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)#</b>	25,2 ± 3,3	25,7 ± 2,4	25,3 ± 3,5	23,2 ± 3,7	0,43
<b>Masa cardíaca teórica (g)*</b>	168,8 [130,3-190,1]	164,5 [150,4-185,1]	176,3 [155,8-187,9]	171,3 [119,5-184,4]	0,79
<b>Etiología (n, %)</b>					0,40
Isquémica	7 (31,8)	4 (40,0)	8 (57,1)	5 (71,4)	
Dilatada no isquémica	11 (50,0)	5 (50,0)	3 (21,4)	1 (14,3)	
Otras	4 (18,2)	1 (10,0)	3 (21,4)	1 (14,3)	
<b>HTA (n, %)</b>	5 (23,8)	3 (30,0)	3 (21,4)	3 (42,9)	0,74
<b>Diabetes (n, %)</b>	1 (4,5)	1 (10,0)	2 (14,3)	0	0,60
<b>DL (n, %)</b>	6 (27,3)	1 (11,1)	1 (7,1)	3 (42,9)	0,20
<b>FG (mL/min(1,73 m<sup>2</sup>))*</b>	91,9 [55,0-124,1]	114,4 [81,7-126,1]	95,3 [34,1-112,0]	106,5 [25,4-117,0]	0,50
<b>Hemofiltro pretrasplante (n, %)</b>	1 (4,5)	1 (10,0)	2 (14,3)	1 (14,3)	0,75
<b>EVP (n, %)</b>	1 (4,5)	0	0	0	0,70
<b>Bilirrubina &gt; 2 mg/dL (n, %)</b>	10 (50,0)	5 (55,6)	3 (27,3)	4 (57,1)	0,50
<b>GOT/GPT &gt; 40 UI/L (n, %)</b>	16 (72,7)	6 (60,0)	12 (85,7)	5 (71,4)	0,56
<b>Serología CMV positiva (n, %)</b>	15 (75,0)	6 (85,7)	9 (81,8)	6 (85,7)	0,89

Tabla 20, Continuación:

	Soporte < 10 días		Soporte ≥ 10 días		Valor p
	Con ventilación n = 22	Sin ventilación n = 10	Con ventilación n = 14	Sin ventilación n = 7	
<b>Neoplasia pretrasplante (n, %)</b>	0	0	0	0	
<b>Infección pretrasplante (n, %)</b>	7 (31,8)	0	11 (78,6)	1 (14,3)	<b>&lt;0,001</b>
<b>VM (n, %)</b>	22 (100,0)	0	14 (100,0)	0	<b>&lt;0,001</b>
<b>CCV previa (n, %)</b>	1 (4,8)	1 (11,1)	2 (14,3)	1 (14,3)	0,78
<b>Tratamiento inotrópico (n, %)</b>	20 (90,9)	10 (100,0)	13 (92,9)	6 (85,7)	0,72
<b>Período de trasplante (n, %)</b>					<b>&lt;0,001</b>
2010-2014	17 (77,3)	0	10 (71,4)	2 (28,6)	
2015-2019	5 (22,7)	10 (100,0)	4 (28,6)	5 (71,4)	
<b>Bivalirudina (n, %)</b>	1 (4,5)	1 (10,0)	1 (7,1)	0	0,83
<b>INTERMACS (n, %)</b>					1,00
1	22 (100,0)	10 (100,0)	14 (100,0)	7 (100,0)	
2					
3					
<b>Shock poscardiotomía (n, %)</b>	0	2 (20,0)	1 (7,1)	1 (14,3)	0,21
<b>Duración asistencia (días)#</b>	5,3 ± 2,9	6,1 ± 1,9	17,9 ± 7,6	14,9 ± 4,5	<b>&lt;0,001</b>
<b>Asistencia previa (n, %)</b>	4 (18,2)	2 (20,0)	5 (35,7)	1 (14,3)	0,59
<b>Duración asistencia previa (n, %)</b>	7,88 ± 1,5	NA	NA	NA	NA
<b>Listado previo (n, %)</b>	3 (13,6)	0	0	1 (14,3)	0,31



Tabla 20, Continuación:

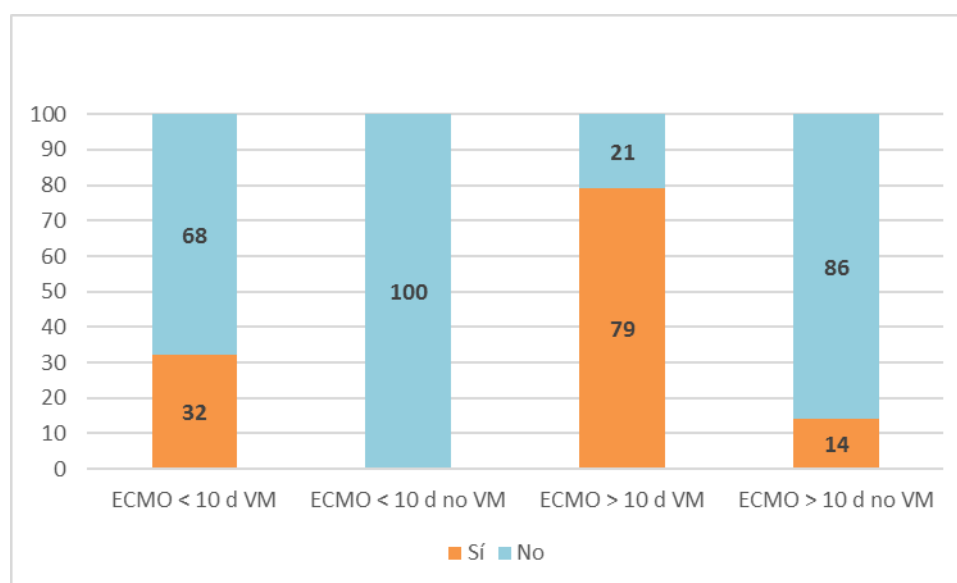
	Soporte < 10 días		Soporte ≥ 10 días		Valor p
	Con ventilación n = 22	Sin ventilación n = 10	Con ventilación n = 14	Sin ventilación n = 7	
<b>Puente al puente (n, %)</b>	0	0	0	0	
<b>Trasplante con uno o dos asistencias (n, %)</b>					0,22
Una	22 (100,0)	9 (90,0)	14 (100,0)	7 (100,0)	
Dos	0	1 (10,0)	0	0	
<b>Ingreso en UCI (días)#</b>	9,4 ± 6,7	12,9 ± 7,8	21,2 ± 8,9	15,1 ± 4,7	<b>&lt;0,001</b>

\* Mediana y rango intercuartílico

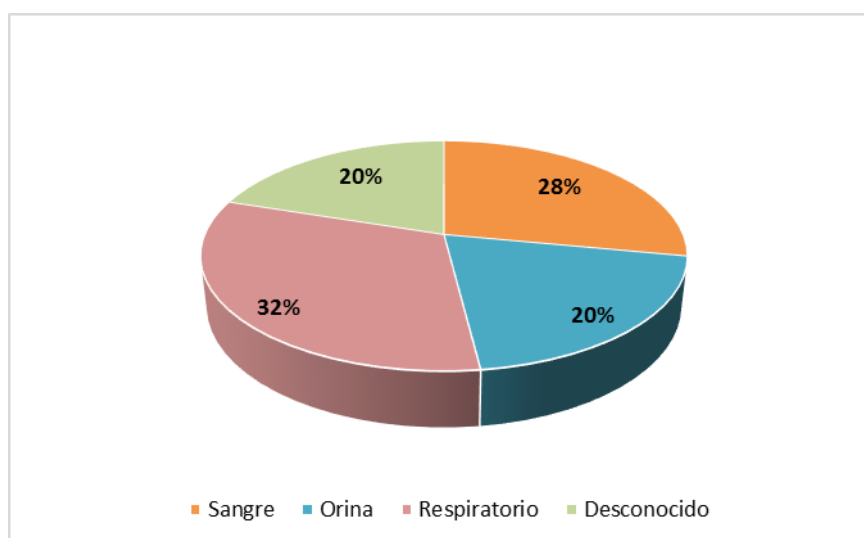
# Media ± desviación estándar

Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

Figura 30: Prevalencia de infección pretrasplante.



Los microorganismos causantes de infección antes del trasplante son diversos en función de las circunstancias de cada paciente, y se detallan más adelante. Los focos de infección más frecuentes en el pretrasplante se muestran en la Figura 31.

**Figura 31:** Focos más frecuentes de infección pretrasplante.

Por todo esto, se puede apreciar en la Tabla 20 que la tendencia en los últimos 5 años ha sido hacia una menor proporción de pacientes que llegan al trasplante con VM, favoreciendo la situación de paciente extubado en el momento del trasplante. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a las características de los donantes y procedimiento quirúrgico de los trasplantes realizados con carácter urgente bajo soporte con ECMO-VA según la duración del soporte y la necesidad de VM en el momento del trasplante (Tabla 21).

**Tabla 21:** Características de los donantes y procedimiento quirúrgico de los trasplantes realizados con carácter urgente bajo soporte con ECMO-VA según la duración del soporte y la necesidad de ventilación mecánica en el momento del trasplante.

	Soporte < 10 días		Soporte ≥ 10 días		Valor p
	Con ventilación	Sin ventilación	Con ventilación	Sin ventilación	
<b>Edad (años)*</b>	42,0 [35,0-51,2]	48,0 [37,8-56,7]	46,0 [41,5-52,7]	43,0 [31,0-50,0]	0,50
<b>Sexo masculino (n, %)</b>	17 (81,0)	6 (60,0)	10 (76,9)	4 (57,1)	0,48
<b>Grupo sanguíneo (n, %)</b>					0,48
A	5 (23,8)	5 (50,0)	1 (50,0)	3 (42,9)	
B	2 (9,5)	0	0	0	
O	14 (66,7)	5 (50,0)	7 (50,0)	4 (57,1)	
AB	0	0	0	0	
<b>Procedencia (n, %)</b>					0,43
Local	0	0	1 (7,1)	0	
Área	4 (19,0)	3 (30,0)	2 (14,3)	3 (50)	
Fuera del área	17 (81,0)	7 (70,0)	11 (78,6)	3 (50,0)	
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)*</b>	26,1 [23,9-27,8]	26,1 [23,6-29,2]	27,3 [25,4-29,2]	27,9 [17,9-29,3]	0,63
<b>MCT (g)#</b>	176,0 ± 29,1	172,3 ± 16,1	178,2 ± 21,3	165,8 ± 25,3	0,75
<b>Paro cardíaco (n, %)</b>	2 (10,0)	2 (20,0)	1 (7,1)	0	0,59
<b>Estancia en UCI (días)*</b>	4,0 [2,0-12,5]	4,0 [0,7-10,5]	3,0 [2,0-6,0]	3,0 [1,0-13,5]	0,88
<b>Serología CMV positiva (n, %)</b>	15 (75,0)	6 (85,7)	9 (81,8)	6 (85,7)	0,89
<b>Interacción donante/receptor</b>					
<b>Discordancia de sexo</b>					0,81
Donante = receptor	14 (66,7)	66 (60,0)	8 (61,5)	4 (57,1)	
Don. hombre/Rec. mujer	5 (23,8)	1 (10,0)	2 (15,4)	1 (14,3)	
Don. mujer/Rec. hombre	2 (9,5)	3 (30,0)	3 (23,1)	2 (28,6)	

Tabla 21, Continuación:

	Soporte < 10 días		Soporte ≥ 10 días		Valor p
	Con ventilación	Sin ventilación	Con ventilación	Sin ventilación	
<b>Discordancia serología CMV (n, %)</b>					0,63
Donante = receptor	11 (64,7)	4 (66,7)	9 (90,0)	4 (80,0)	
Don. negativo/Rec. positivo	2 (11,8)	1 (16,7)	1 (10,0)	1 (20,0)	
Don. Positivo/Rec. negativo	4 (23,5)	1 (16,7)	0	0	
<b>Ratio masa cardíaca#</b>	1,1 ± 0,2	1,0 ± 0,1	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,2	0,75
<b>Procedimiento quirúrgico</b>					
<b>Tiempo de isquemia (min)*</b>	192,0 [97,7-210,0]	185,0 [99,5-252,0]	159,0 [100,2-203,3]	200,0 [135,0-208,0]	0,89
<b>Técnica quirúrgica bicava (n, %)</b>	11 (52,4)	8 (88,9)	9 (69,2)	6 (85,7)	0,16
<b>Complicaciones intraoperatorias (n, %)</b>	7 (35,0)	1 (10,0)	4 (28,6)	1 (14,3)	0,43
Desgarro de aorta	1 (4,5)	0	0	0	0,66
Empaquetamiento	6 (27,3)	1 (10,0)	4 (28,6)	(14,3)	
ECMO y empaquetamiento	0	0	0	0	

\* Mediana y rango intercuartílico

# Media ± desviación estándar

Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

### **1.2.3- Asistencia con Levitronix CentriMag en función del estadio INTERMACS en el que se implanta. INTERMACS 2 vs. INTERMACS 2-3.**

En el grupo INTERMACS 2 predomina la MCD no isquémica como cardiopatía de base, mientras que en el grupo INTERMACS 2-3 predomina la etiología isquémica. En general, es más frecuente que el dispositivo se implante en INTERMACS 2-3 en pacientes previamente listados para TC cuando éstos se inestabilizan. En el grupo de Levitronix CentriMag implantado en INTERMACS 2 hay una mayor prevalencia de infecciones pretrasplante, y en estos se realiza con una mayor frecuencia la estrategia de puente al puente con más de un dispositivo de asistencia. Así, al 40% de los pacientes a los que se implantó Levitronix en INTERMACS 2 se les había implantado inicialmente un ECMO-VA, con posterior transferencia a Levitronix. Muy probablemente en relación a todo ello, la estancia media en Unidad de Cuidados Intensivos antes del trasplante es superior en este grupo (Tabla 22). Ninguno de los pacientes a los que se implantó Levitronix en INTERMACS 2-3 llevó ECMO previo, aunque a 4 de ellos se les decidió implantar en el mismo acto quirúrgico y a un quinto en la evolución por fallo derecho. En estos 5 pacientes el ECMO se pudo retirar y los 13 pacientes llegaron al TC sólo con Levitronix.

**Tabla 22:** Características de los receptores de un trasplante urgente bajo soporte con asistencia tipo Levitronix CentriMag según el grado de severidad en la escala INTERMACS.

	INTERMACS 2-3 (n = 13)	INTERMACS 2 (n = 10)	Valor P
<b>Edad (años)#</b>	48,5 ± 14,0	46,8 ± 17,7	0,79
<b>Sexo masculino (n, %)</b>	11 (84,6)	9 (90,0)	1,00
<b>Grupo sanguíneo (n, %)</b>			0,07
A	8 (61,5)	3 (30,0)	
B	0	3 (30,0)	
O	3 (23,1)	4 (40,0)	
AB	2 (15,4)	0	
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)#</b>	25,2 ± 3,9	23,8 ± 2,2	0,32
<b>Masa cardíaca teórica (g)#</b>	177,3 ± 32,9	167,9 ± 16,0	0,41
<b>Etiología (n, %)</b>			<b>0,04</b>
Isquémica	3 (23,1)	7 (70,0)	
Dilatada no isquémica	6 (46,2)	3 (30,0)	
Otras	4 (30,8)	0	
<b>Hipertensión arterial (n, %)</b>	3 (25,0)	2 (20,0)	1,00
<b>Diabetes (n, %)</b>	3 (25,0)	2 (20,0)	1,00
<b>Hipercolesterolemia (n, %)</b>	1 (7,7)	4 (40,0)	0,13
<b>FG (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)*</b>	103,3 [62,4-114,4]	94,8 [56,4-109,9]	0,69
<b>Hemofiltro pretrasplante (n, %)</b>	2 (15,4)	2 (20,0)	1,00
<b>EVP (n, %)</b>	0	1 (0,0)	0,43
<b>Bilirrubina &gt; 2 mg/dL (n, %)</b>	4 (30,8)	1 (14,3)	0,61
<b>GOT/GPT &gt; 40 UI/L (n, %)</b>	4 (30,8)	2 (20,0)	0,66
<b>Serología CMV positiva (n, %)</b>	11 (100,0)	4 (66,7)	0,11
<b>Resistencias vasculares pulmonares (U. Wood)#</b>	3,1 ± 1,5	NA	
<b>Neoplasia pretrasplante (n, %)</b>	0	0	
<b>Infección pretrasplante (n, %)</b>	0	5 (50,0)	<b>0,007</b>
<b>Ventilación mecánica (n, %)</b>	2 (15,4)	4 (40,0)	0,34
<b>Cirugía cardíaca previa (n, %)</b>	4 (30,8)	2 (20,0)	0,66
<b>Tratamiento inotrópico (n, %)</b>	12 (92,3)	6 (66,7)	0,26

Tabla 22, Continuación:

	INTERMACS 2-3 (n = 13)	INTERMACS 2 (n = 10)	Valor P
<b>Período de trasplante (n, %)</b>			NA
2010-2014	0	0	
2015-2019	13 (100,0)	10 (100,0)	NA
<b>Bivalirudina (n, %)</b>	0	0	
<b>INTERMACS (n, %)</b>			<b>&lt;0,001</b>
1	0	2 (20,0)	
2	0	8 (80,0)	
3	13 (100,0)	0	
<b>Shock poscardiotomía (n, %)</b>	0	0	NA
<b>Duración asistencia (días)*</b>	8,0 [4,0-12,0]	8,0 [1,75-44,3]	0,93
<b>Asistencia previa (n, %)</b>	0	4 (40,0)	1,00
<b>Duración asistencia previa (días)#</b>	5,6 ± 3,6	21,2 ± 5,1	0,10
<b>Listado previo (n, %)</b>	8 (61,5)	0	<b>0,003</b>
<b>Puente al puente (n, %)</b>	0	4 (40,0)	<b>0,02</b>
<b>Trasplante con uno o dos asistencias</b>			1,00
Una	12 (92,3)	10 (100,0)	
Dos	1 (7,7)	0	
<b>Ingreso en UCI (días)#</b>	8,3 ± 5,7	44,9 ± 41,1	<b>0,004</b>

\* Mediana y rango intercuartílico

# Media ± desviación estándar

Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

En referencia a las características de los donantes y el procedimiento quirúrgico, no hubo diferencias entre estos dos grupos. Sólo se dio una complicación relacionada con la cirugía en el grupo de pacientes a los que la asistencia tipo Levitronix se implantó en INTERMACS 2, y fue un FPI con tendencia al sangrado que obligó a salir de la cirugía con ECMO-VA y tórax abierto (*packing* externo). Estos datos se muestran en la Tabla 23.

**Tabla 23:** Características de los donantes y procedimiento quirúrgico de los procedimientos realizados con soporte previo con Levitronix según el grado de severidad en la escala INTERMACS.

	INTERMACS 2-3 (n = 13)	INTERMACS 2 (n = 10)	Valor P
<b>Edad (años)*</b>	51,0 [32,5-7,0]	48,0 [32,5-53,7]	0,52
<b>Sexo masculino (n, %)</b>	8 (61,5)	6 (60,0)	1,00
<b>Grupo sanguíneo (n, %)</b>			0,10
A	9 (69,2)	3 (30,0)	
B	0		
O	4 (30,8)	7 (70,0)	
AB	0		
<b>Procedencia (n, %)</b>			0,42
Local	4 (30,8)	1 (10,0)	
Área	2 (15,4)	3 (30,0)	
Fuera del área	7 (53,8)	6 (60,0)	
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)*</b>	24,8 [23,4-31,8]	25,4 [22,9-27,3]	0,83
<b>Masa cardíaca teórica (g)#</b>	181,7 ± 25,9	177,3 ± 23,7	0,68
<b>Paro cardíaco (n, %)</b>	3 (25,0)	1 (11,1)	0,60
<b>Estancia en UCI (días)*</b>	3,5 [1,0-5,0]	5,5 [1,0-9,8]	0,31
<b>Serología CMV positiva (n, %)</b>	11 (100,0)	4 (66,7)	0,11
<b>Interacción donante/receptor</b>			
<b>Discordancia de sexo (n, %)</b>			1,00
Donante = receptor	10 (76,9)	7 (70,0)	
Don. hombre/Rec. mujer	0	0	
Don. mujer/Rec. hombre	3 (21,3)	3 (30,0)	
<b>Discordancia serología CMV (n, %)</b>			0,13
Donante = receptor	7 (87,5)	3 (60,0)	
Don. negativo/Rec. positivo	1 (12,5)	0	
Don. Positivo/Rec. negativo	0	2 (40,0)	
<b>Ratio masa cardíaca#</b>	1,0 ± 0,1	1,1 ± 0,1	0,78



Tabla 23, Continuación:

	INTERMACS 2-3 (n = 13)	INTERMACS 2 (n = 10)	Valor P
Procedimiento quirúrgico			
<b>Tiempo de isquemia (min)*</b>	79,0 [50,0-183,50]	201,5 [140,7-216,2]	0,07
<b>Técnica quirúrgica bicava (n, %)</b>	11 (84,6)	10 (100,0)	0,49
<b>Complicaciones intraoperatorias (n, %)</b>	0	1 (10,0)	0,44
ECMO y empaquetamiento		1	

\* Mediana y rango intercuartílico

# Media ± desviación estándar

Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

#### 1.2.4- Asistencia mediante dispositivos menos habituales. Levitronix CentriMag biventricular e Impella CP.

La Tabla 24 muestra las características de los receptores de un trasplante urgente bajo soporte con asistencia tipo Levitronix CentriMag biventricular y con Impella CP. Estos grupos se analizan por separado en el presente apartado y no se comparan entre sí ya que son grupos minoritarios, con un bajo número de pacientes. Sólo un paciente se sometió a TC urgente bajo soporte con Levitronix biventricular, y 2 con Impella CP. Los 3 pacientes asistidos mediante estos dispositivos eran varones de edad superior a 50 años. Ambos estaban ya incluidos en LETC cuando se inestabilizaron mientras esperaban la aparición de un donante compatible. Los dos pacientes asistidos mediante Impella llegaron al trasplante extubados y sin fallo renal que hiciera requerir técnicas de ultradialfiltración. En cambio, el paciente que se trasplantó con Levitronix CentriMag biventricular fue más complejo. El implante del dispositivo precisó esternotomía, y el posoperatorio tras el implante fue más dificultoso y prolongado (26 días en Unidad de Críticos hasta el trasplante); el paciente llegó al trasplante con necesidad de VM (se había realizado traqueotomía) y en IR con necesidad de diálisis pretrasplante.

No hubo ninguna diferencia significativa en cuanto a las características de los donantes y del procedimiento quirúrgico. Los tres donantes eran varones, con una edad media de  $44,5 \pm 7,8$  años. Ambos trasplantes se realizaron mediante técnica bicava, con un tiempo de isquemia de  $196,0 \pm 43,8$  minutos. Los 3 pacientes continúan vivos actualmente.

**Tabla 24:** Características de los receptores de trasplante urgente bajo soporte con asistencia tipo Levitronix CentriMag biventricular y con Impella CP.

	Levitronix Biventricular (n = 1)	Impella (n = 2)
<b>Edad (años)#</b>	64	$53,0 \pm 2,8$
<b>Sexo masculino (n, %)</b>	1 (100)	2 (100)
<b>Etiología (Descripción)</b>	Cardiopatía isquémica	1 cardiopatía isquémica 2 MCD no isquémica
<b>HTA (n, %)</b>	1 (100)	2 (50)
<b>Diabetes (n, %)</b>	1 (100)	0
<b>Hipercolesterolemia (n, %)</b>	1 (100)	2 (50)
<b>TSR pretrasplante (n, %)</b>	1 (100)	0
<b>EVP (n, %)</b>	0	0
<b>Bilirrubina &gt; 2 mg/dL (n, %)</b>	1 (100)	0
<b>GOT/GPT &gt; 40 UI/L (n, %)</b>	0	0
<b>Infección pretrasplante (n, %)</b>	1 (100)	1 (50)
	Localización: Sangre	Localización: Úlcera
<b>VM (n, %)</b>	1 (100)	0
<b>CCV previa (n, %)</b>	0 (la del implante)	0
<b>Duración asistencia (días)#</b>	26	$9,5 \pm 6,4$
<b>Asistencia previa (n, %)</b>	0	0
<b>Listado previo (n, %)</b>	1 (100)	2 (100)
<b>Puente al puente (n, %)</b>	0	0
<b>Ingreso en UCI (días)#</b>	27	$8 \pm 9,8$

# Media  $\pm$  desviación estándar

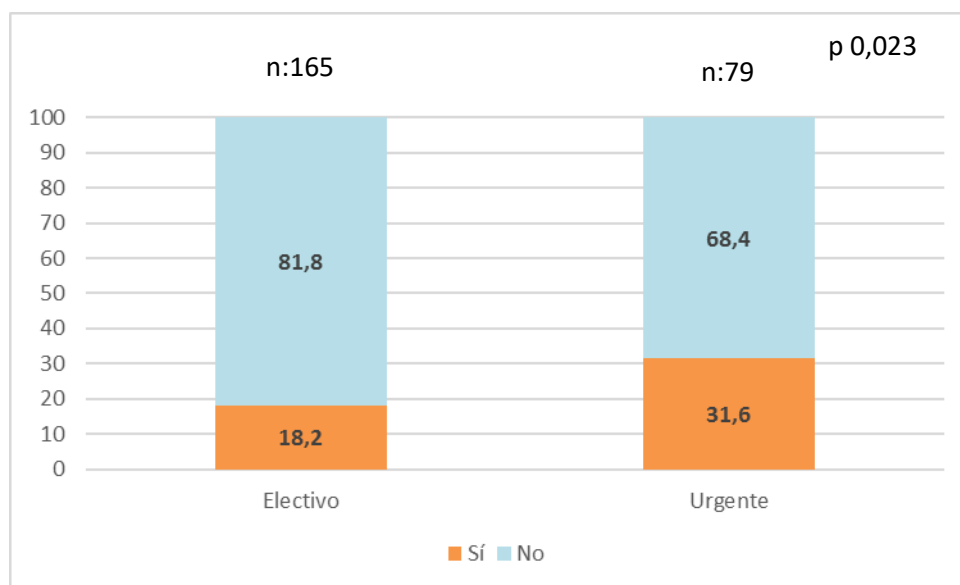
Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

## 2. ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DEL TIPO DE ASISTENCIA COMO PUNTE AL TRASPLANTE CARDÍACO URGENTE EN EL FALLO PRECOZ DEL INJERTO.

### 2.1- Fallo precoz del injerto en el trasplante cardíaco urgente vs. electivo.

El FPI es más frecuente en el TC urgente respecto al electivo (Figura 32). Se dio en 25 de los 79 TC urgentes.

**Figura 32:** Prevalencia de fallo precoz del injerto en trasplante cardíaco electivo vs. urgente.

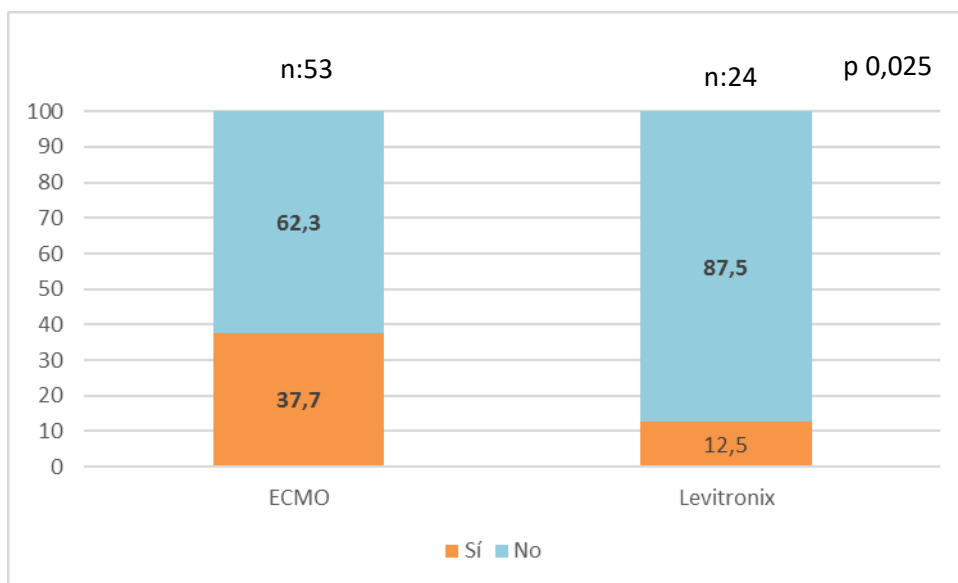


## 2.2- Fallo precoz del injerto en el trasplante cardíaco urgente.

### 2.2.1- Fallo precoz del injerto. ECMO-VA vs. Levitronix CentriMag.

El FPI fue claramente más prevalente en el grupo de pacientes asistidos con ECMO-VA que en el de aquellos asistidos mediante Levitronix CentriMag (37,7% vs. 12,5% respectivamente,  $p: 0,025$ ). Estos resultados se muestran en la Figura 33.

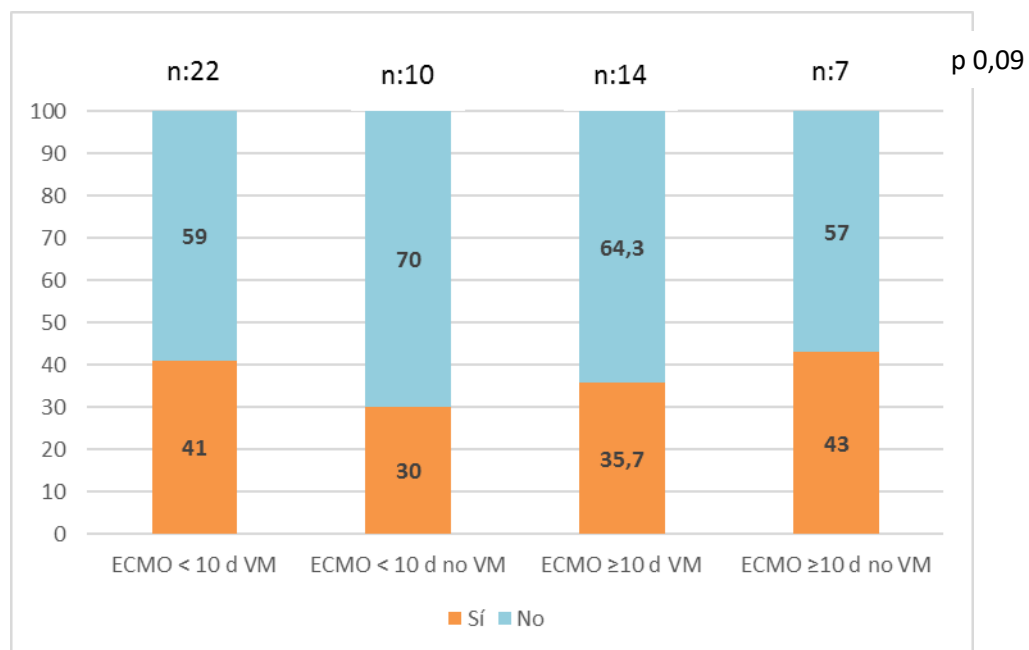
**Figura 33:** Prevalencia de fallo precoz del injerto en trasplante cardíaco urgente en función del tipo de asistencia mecánica utilizada. ECMO-VA vs. Levitronix CentriMag.



### 2.2.2- Fallo precoz del injerto. ECMO-VA en función de la duración de la asistencia y la necesidad de ventilación mecánica.

Existe una tendencia hacia una menor prevalencia de FPI en el grupo de pacientes asistidos con ECMO durante menos de 10 días que llegan al trasplante sin VM (Figura 34). Sin embargo, dado que los diferentes subgrupos cuentan con un número pequeño de pacientes no se alcanza la significación estadística.

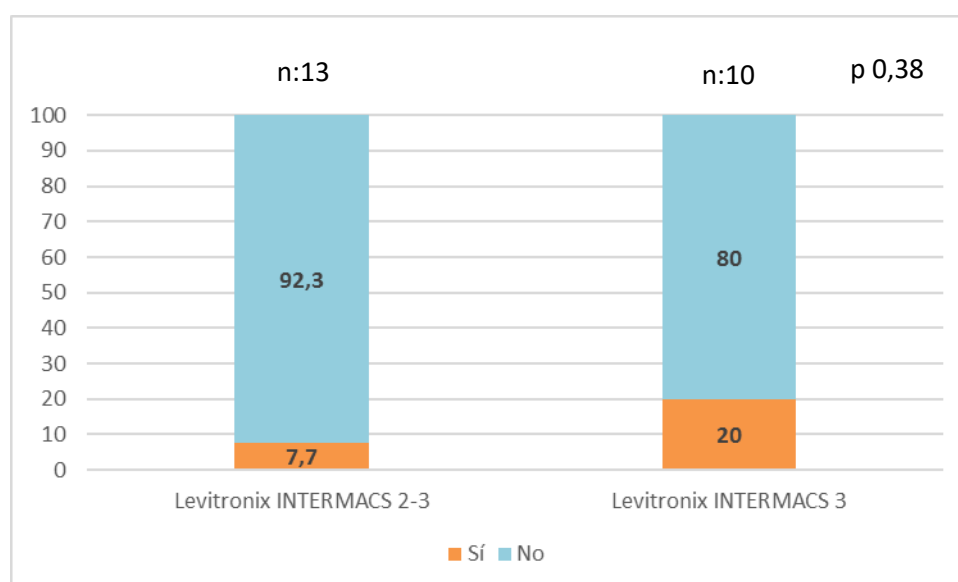
**Figura 34:** Prevalencia de fallo precoz del injerto en trasplante cardíaco urgente en función de la duración de la asistencia y de la necesidad de ventilación mecánica.



### 2.2.3- Fallo precoz del injerto. Levitronix CentriMag implantado en INTERMACS 2-3 vs. INTERMACS 2.

Existe una tendencia hacia una mayor prevalencia de FPI en el grupo de pacientes a los que se implantó el dispositivo en una situación INTERMACS más cercano al 1 (Figura 35). Sin embargo, dado que los diferentes subgrupos cuentan con un número pequeño de pacientes no se alcanza la significación estadística.

**Figura 35:** Prevalencia de fallo precoz del injerto en trasplante cardíaco urgente con Levitronix CentriMag según el grado de severidad en la escala INTERMACS.



### 2.2.4- Fallo precoz del injerto. Subgrupos menos habituales.

El paciente que se trasplantó con Levitronix CentriMag biventricular, pese a la complejidad del caso (paciente traqueostomizado, con necesidad de VM y diálisis por fracaso renal en el momento del trasplante) no presentó FPI, aunque se trata de un caso aislado. Los dos pacientes que se trasplantaron con Impella presentaron FPI, sin embargo, ninguno de los dos precisó asistencia mecánica postrasplante.

### 2.3- Variables predictoras de fallo precoz del injerto.

En el análisis del FPI se incluyeron todos los trasplantes del estudio, tanto electivos como urgentes. De todas las variables analizadas, las relacionadas que resultan predictoras en el análisis univariable de FPI son disfunción hepática (bilirrubina >2 mg/dL), presencia de infección pretrasplante, VM, asistencia circulatoria mediante ECMO-VA, parada cardíaca previa en el donante, tiempo de isquemia y Urgencia 0 del procedimiento en comparación con electivo (Tabla 25). Se observa, además, una tendencia con la necesidad de tratamiento inotrope. De todos estos factores, en el análisis multivariante la ausencia de parada cardíaca previa en el donante se considera un factor protector de FPI y la infección pretrasplante se queda próxima a la significación estadística como predictor independiente (Tabla 26). Así, la presencia de infección antes del trasplante multiplica por 3 el riesgo de presentar FPI.

**Tabla 25:** Análisis univariable de predictores de fallo precoz del injerto.

	OR	IC 95% Límite inferior	IC 95% Límite superior	Valor P
<b>Receptor</b>				
<b>Edad (años)</b>	1,017	0,991	1,044	0,21
<b>Sexo del masculino</b>	1,286	0,598	2,766	0,52
<b>Grupo sanguíneo del receptor</b>				0,71
0	1			0,37
A	0,736	0,377	1,439	0,95
B	0,969	0,365	2,575	0,64
AB	1,354	0,379	4,832	0,71
<b>Índice de masa corporal</b>	1,066	0,983	1,156	0,12
<b>Masa cardíaca teórica</b>	1,004	0,993	1,015	0,52
<b>Etiología</b>				0,15
Isquémica	1			
Dilatada no isquémica	1,197	0,612	2,340	0,60
Otras	0,519	0,223	1,211	0,13
<b>Hipertensión arterial</b>	1,291	0,685	2,434	0,43
<b>Diabetes</b>	0,657	0,258	1,673	0,38
<b>Hipercolesterolemia</b>	1,663	0,902	3,065	0,10
<b>Enfermedad vascular periférica</b>	0,981	0,198	4,864	0,98
<b>Filtrado glomerular</b>	0,996	0,986	1,005	0,35
<b>Bilirrubina &gt; 2 mg/dL</b>	2,108	1,031	4,309	<b>0,04</b>
<b>GOT/GPT &gt; 40 UI/L</b>	1,299	0,699	2,415	0,41
<b>Serología CMV positiva</b>	1,282	0,572	2,877	0,45
<b>Resistencias vasculares pulmonares</b>	1,190	0,991	1,429	0,06
<b>Neoplasia pretrasplante</b>	0,647	0,090	4,628	0,66
<b>Infección pretrasplante</b>	3,237	1,413	7,418	<b>0,005</b>
<b>Ventilación mecánica pretrasplante</b>	2,156	1,053	4,414	<b>0,04</b>
<b>Cirugía cardíaca previa</b>	0,800	0,332	1,929	0,62
<b>Tratamiento inotrópico pretrasplante</b>	1,707	0,926	3,146	0,09
<b>Soporte circulatorio pretrasplante cardíaco</b>				
No	1			
ECMO	2,726	1,373	5,412	<b>0,004</b>
DAV continuo	0,716	0,199	2,575	0,61



Tabla 25, continuación:

	OR	IC 95% Límite inferior	IC 95% Límite superior	Valor P
<b>Período de trasplante (n, %)</b>				
2010-2014	1			
2015-2019	1,400	0,753	2,602	0,29
<b>Donante</b>				
<b>Edad (años)</b>	1,003	0,978	1,029	0,80
<b>Sexo masculino</b>	1,086	0,589	2,002	0,79
<b>Grupo sanguíneo</b>				
0	1			
A	0,655	0,341	1,261	0,21
B	1,084	0,358	3,279	0,89
AB	0,000	0,000	-	10,00
<b>Índice masa corporal</b>	1,001	0,927	1,080	0,99
<b>Masa cardíaca teórica</b>	1,001	0,927	1,080	0,66
<b>Procedencia</b>				
<b>Local</b>	1			
<b>Área</b>	2,661	0,916	7,734	0,07
<b>Fuera del área</b>	2,634	0,886	7,833	0,08
<b>No paro cardíaco</b>	0,131	0,018	,969	<b>0,047</b>
<b>Estancia en UCI</b>	0,991	0,930	1,056	0,78
<b>Serología CMV positiva</b>	0,620	0,307	1,253	0,18
<b>Interacción donante/receptor</b>				
<b>Discordancia de sexo</b>				
Donante = Receptor	1			
Don. Hombre/Rec. mujer	1,684	0,584	4,860	0,35
Don. mujer/Rec. hombre	1,363	0,701	2,649	0,36
<b>Discordancia serología CMV</b>				
Donante = receptor	1			
Don. negativo/Rec. positivo	1,156	0,493	2,713	0,74
Don. Positivo/Rec. negativo	0,405	0,115	1,427	0,16
<b>Ratio masa cardíaca</b>	1,100	0,123	9,857	0,93

Tabla 25, continuación:

	OR	IC 95% Límite inferior	IC 95% Límite superior	Valor P
<b>Procedimiento quirúrgico</b>				
<b>Tiempo de isquemia</b>	1,007	1,002	1,012	<b>0,006</b>
<b>Técnica bicava</b>	0,568	0,277	1,163	0,12
<b>Código urgente</b>	2,083	1,124	3,863	<b>0,02</b>

Variable de respuesta principal: Fallo precoz del injerto. Variables independientes: Imputadas. Población: Total (trasplantes electivos y urgentes). Procedimiento: Regresión logística univariable.

Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

**Tabla 26:** Predictores independientes de fallo precoz del injerto en la población total (regresión logística multivariable).

	OR	IC 95% Límite inferior	IC 95% Límite superior	Valor P
<b>Tipo de soporte pretrasplante</b>				
No	1			
ECMO	2,144	0,396	11,612	0,38
Levitronix	0,775	0,156	3,863	0,76
<b>Bilirrubina</b>	1,811	0,786	4,175	0,16
<b>Resistencias vasculares pulmonares</b>	1,146	0,902	1,455	0,26
<b>Infección pretrasplante</b>	3,036	0,917	10,048	<b>0,07</b>
<b>Ventilación mecánica</b>	0,804	0,208	3,116	0,75
<b>Tratamiento inotrópico</b>	0,827	0,279	2,458	0,73
<b>Procedencia del donante</b>				
Local	1			
Área	1,776	0,554	5,695	0,33
Fuera del área	0,854	0,202	3,615	0,83
<b>No paro cardíaco del donante</b>	0,110	0,014	0,870	<b>0,04</b>
<b>Tiempo de isquemia</b>	1,005	0,999	1,012	0,07

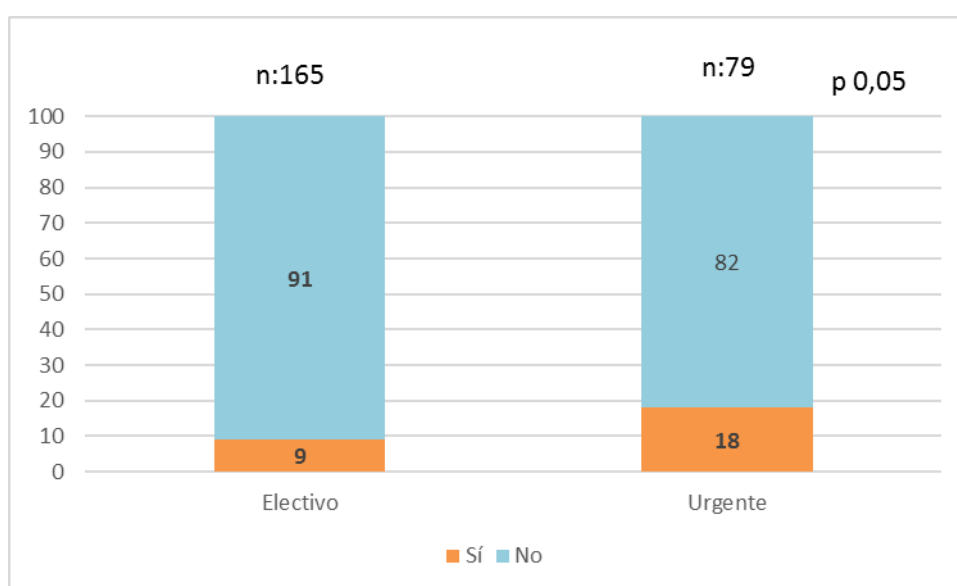
Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

### 3. ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DEL TIPO DE ASISTENCIA COMO PUNTE AL TRASPLANTE CARDÍACO URGENTE EN LA MORTALIDAD PRECOZ (30 DÍAS POSTRASPLANTE)

#### 3.1- Mortalidad precoz en el trasplante cardíaco urgente vs. electivo.

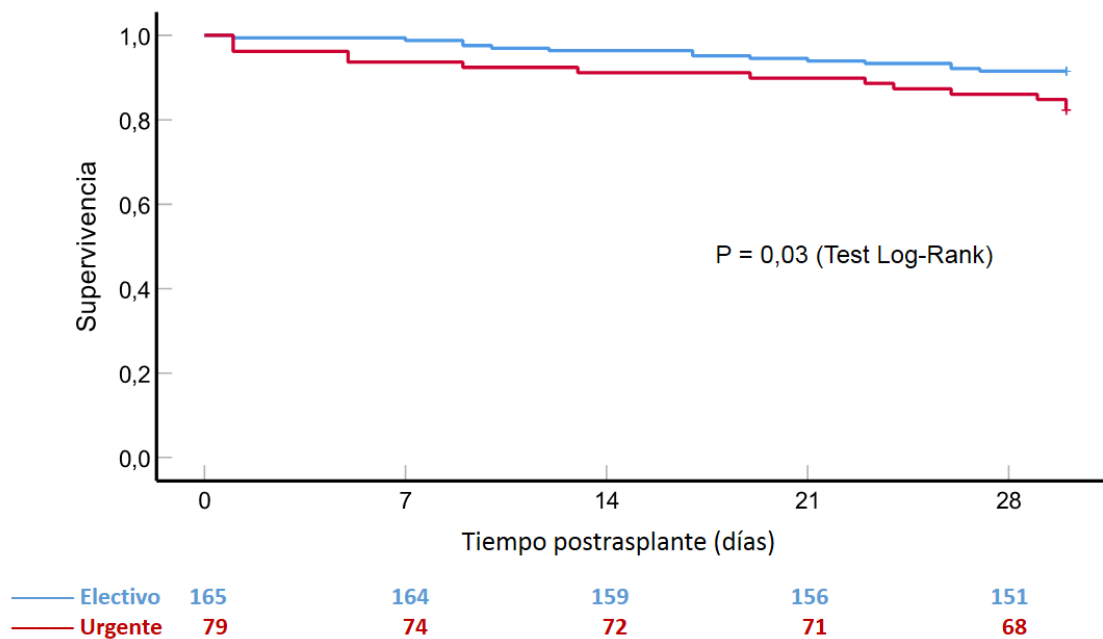
Los pacientes trasplantados en Código Urgente presentan, como es conocido, una mayor mortalidad precoz, esto es, en los 30 primeros días del trasplante (17,7% vs. 9,1% respectivamente,  $p < 0,05$ ). Estos resultados se muestran en la Figura 36.

**Figura 36:** Mortalidad precoz del trasplante cardíaco electivo vs. urgente.



La supervivencia en el primer mes (Figura 37) es superior en el trasplante electivo, sin embargo, como se verá más adelante (objetivos secundarios), a largo plazo no existen diferencias significativas.

**Figura 37:** Curvas de supervivencia a 30 días del trasplante cardíaco electivo vs. urgente.



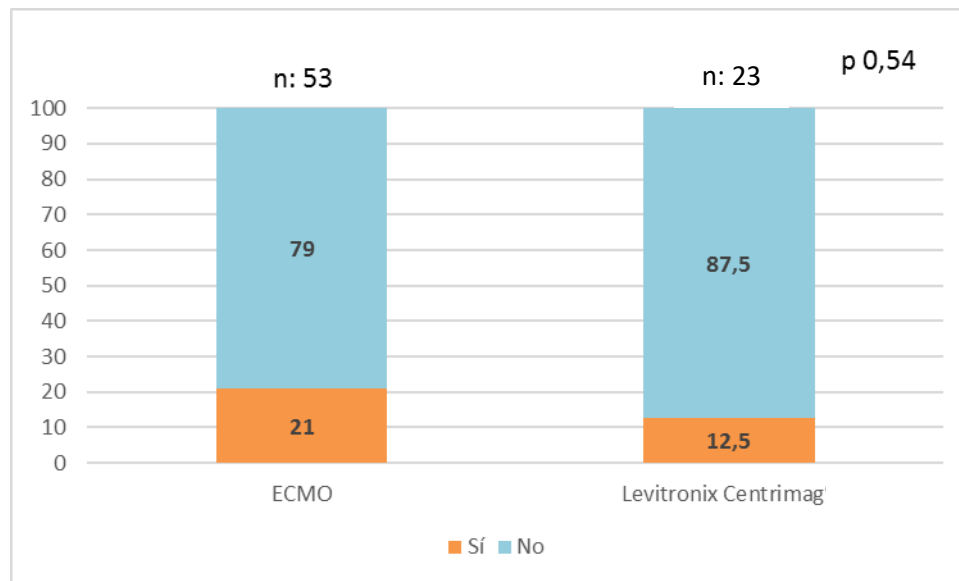
Abreviaturas en el “Listado de abreviaturas”.

## 3.2- Mortalidad precoz en el trasplante cardíaco urgente.

### 3.2.1- Mortalidad precoz ECMO-VA vs. Levitronix CentriMag.

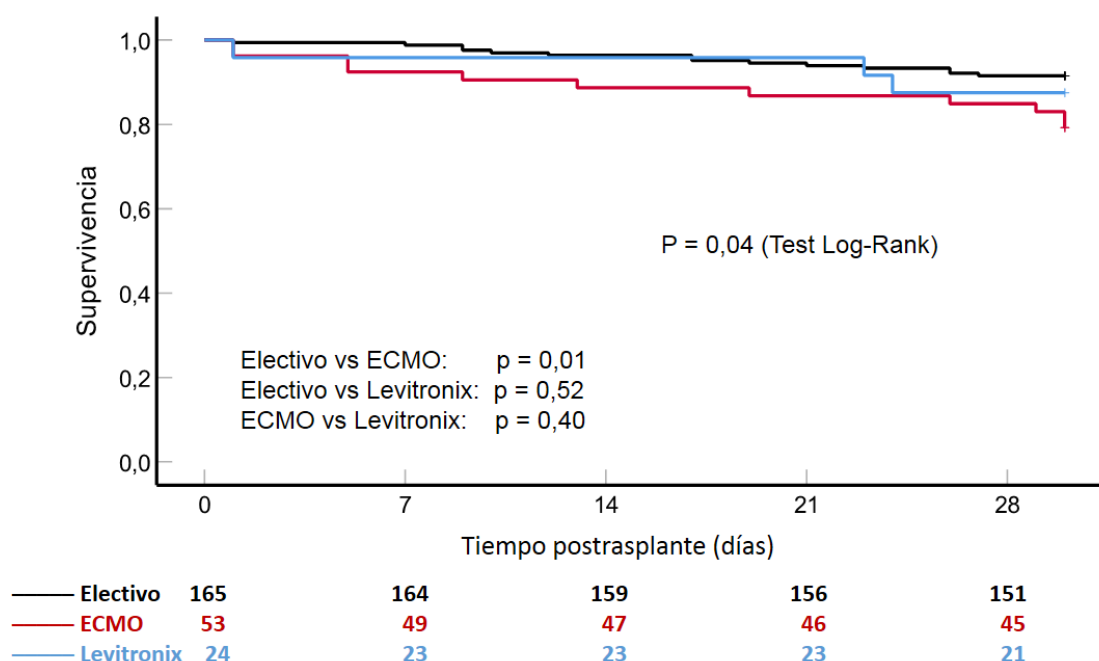
Los pacientes asistidos con ECMO-VA cuando llega el momento del trasplante presentaron casi el doble de mortalidad precoz, aunque sin alcanzar la significación estadística debido al número pequeño de pacientes, especialmente en el grupo Levitronix (Figura 38).

**Figura 38:** Mortalidad precoz del trasplante cardíaco urgente. ECMO-VA vs. Levitronix CentriMag.



Se observa una tendencia, aunque sin alcanzar la significación estadística, hacia una peor supervivencia con ECMO en el primer mes (Figura 38), si bien a largo plazo no existen diferencias significativas, como se detallará más adelante (objetivos secundarios).

**Figura 39:** Curvas de supervivencia del trasplante cardíaco urgente con ECMO-VA vs. Levitronix CentriMag.



Abreviaturas en el “Listado de abreviaturas”.

### 3.2.2- Mortalidad precoz. ECMO en función de la duración de la asistencia y de la necesidad de ventilación mecánica.

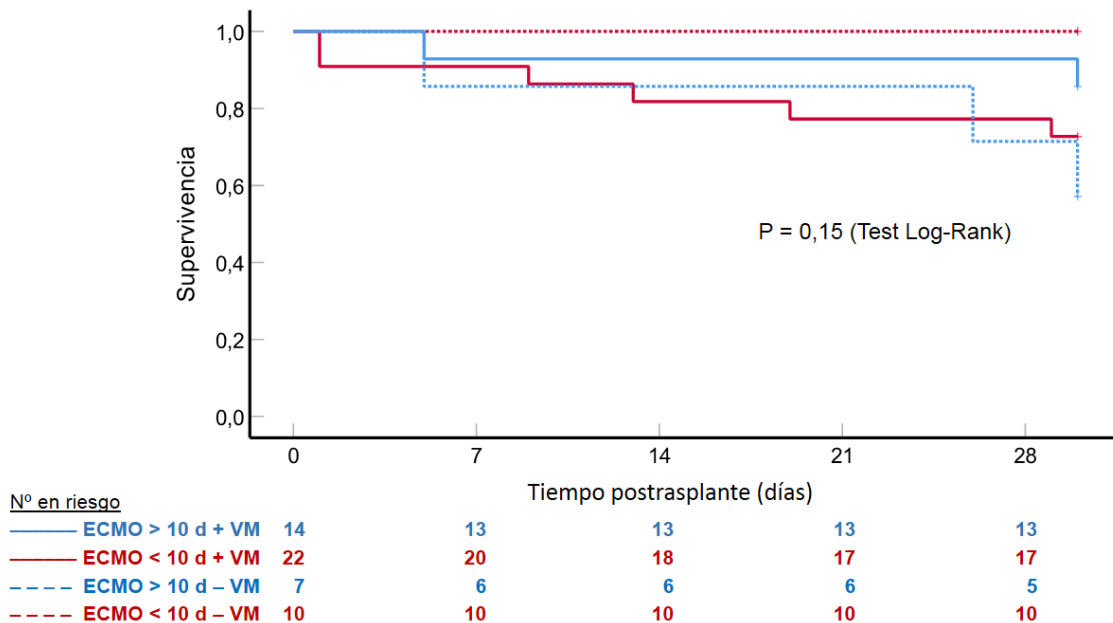
Se puede comprobar que la mortalidad precoz de los pacientes que llegan al TC asistidos con ECMO es elevada (30% o superior), aunque sin alcanzar la significación estadística debido al número pequeño de pacientes en los diferentes subgrupos. Esta cifra solo parece menor en el grupo de pacientes asistidos con ECMO durante menos de 10 días de asistencia y sin VM (Tabla 27).

**Tabla 27:** Mortalidad precoz en trasplante urgente con ECMO-VA en función de la duración de la asistencia y de la necesidad de ventilación mecánica.

	Soporte < 10 días		Soporte ≥ 10 días		Valor p
	Con ventilación	Sin ventilación	Con ventilación	Sin ventilación	
	n = 22	n = 10	n = 14	n = 7	
<b>Mortalidad precoz (n, %)</b>	7 (31,80)	0	5 (35,70)	3 (42,90)	0,15

Se observa una tendencia, aunque sin alcanzar la significación estadística durante los primeros 28 días hacia una mejor supervivencia de los pacientes que llegaron al trasplante asistidos con ECMO durante menos 10 días y sin ventilación mecánica. El resto de grupos tuvieron una peor supervivencia, incluyendo el grupo de ECMO menos de 10 días con necesidad de VM en el momento del trasplante (Figura 40).

**Figura 40:** Curvas de supervivencia del trasplante cardíaco urgente con ECMO-VA en función de la duración de la asistencia y la necesidad de ventilación mecánica.



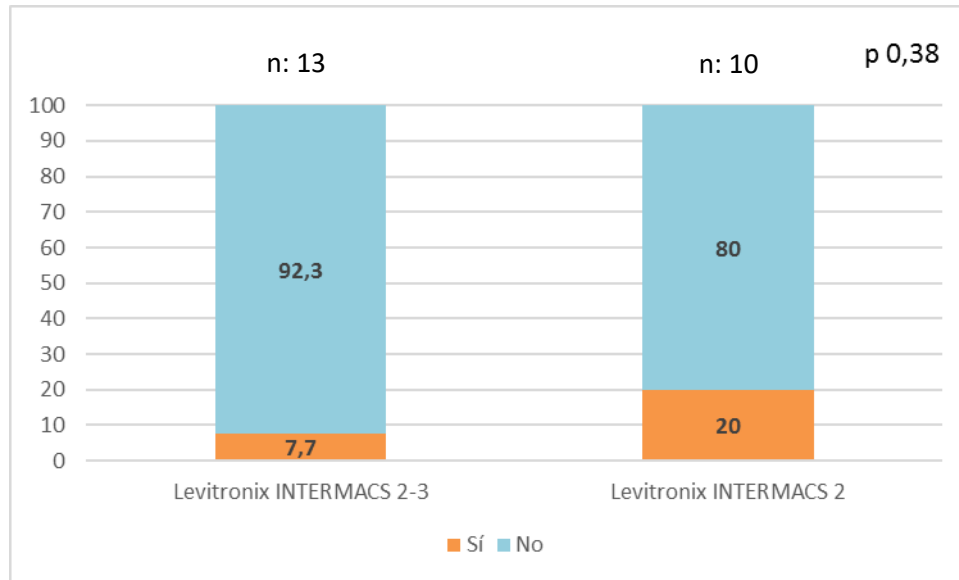
Abreviaturas en el “Listado de abreviaturas”.

### 3.2.3- Mortalidad precoz. Levitronix CentriMag implantado en INTERMACS 3 vs. INTERMACS 2-3.

Dos pacientes que fallecieron en los primeros 30 días postrasplante se habían trasplantado asistidos con un dispositivo Levitronix CentriMag implantado en INTERMACS 2-3. Uno de los pacientes a los que se implantó Levitronix en una situación más estable (INTERMACS 3) falleció en los primeros 30 días (20 % vs. 7,7%,  $p$  0,38). Estos resultados se muestran en la Figura 41.

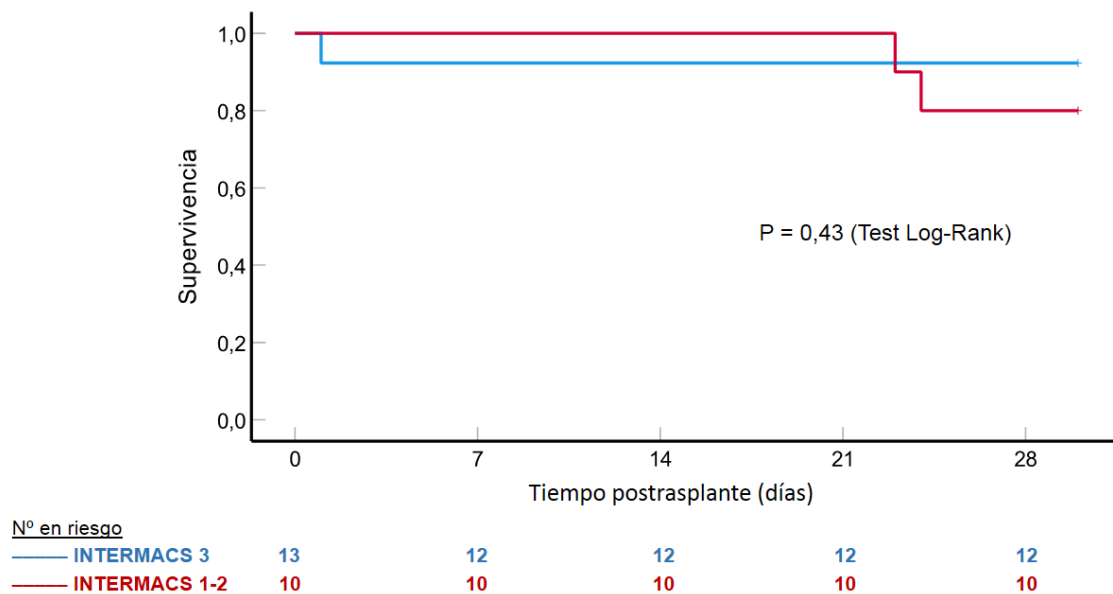


**Figura 41:** Prevalencia de mortalidad precoz en trasplante cardíaco urgente con Levitronix CentriMag según el grado de severidad en la escala INTERMACS.



La supervivencia parece superior en los pacientes a los que se implantó Levitronix CentriMag en INTERMACS 2-3 vs. INTERMACS 2, aunque sin significación estadística debido al número de pacientes. Estos resultados se muestran en la Figura 42.

**Figura 42:** Curvas de supervivencia del trasplante cardíaco urgente con Levitronix CentriMag en función del grado de severidad en la escala INTERMACS.



Abreviaturas en el “Listado de abreviaturas”.

### 3.2.4- Mortalidad precoz. Subgrupos menos habituales.

Ni el paciente que se trasplantó con Levitronix biventricular ni los dos pacientes trasplantados con Impella fallecieron en los 30 primeros días tras el trasplante. De hecho, estos 3 pacientes se encuentran vivos actualmente.

### 3.3- Variables predictoras de mortalidad precoz.

En el análisis de la mortalidad precoz se incluyeron todos los trasplantes del estudio, tanto electivos como urgentes. De todas las variables analizadas, las que resultan predictoras en el análisis univariable de mortalidad precoz (30 primeros días

postrasplante) son TC urgente en comparación con electivo, bilirrubina elevada pretrasplante, resistencia vascular pulmonar elevada, VM, infección pretrasplante, asistencia con ECMO-VA pretrasplante y discordancia de donante varón para receptor mujer (Tabla 28).

**Tabla 28:** Análisis univariable de predictores de mortalidad precoz.

	Hazard Ratio	IC 95% Límite inferior	IC 95% Límite superior	Valor P
<b>Receptor</b>				
Edad (años)	1,014	0,981	1,049	0,41
Sexo del masculino	0,529	0,239	1,170	0,12
<b>Grupo sanguíneo del receptor</b>				
0	1			
A	0,788	0,342	1,817	0,58
B	1,396	0,485	4,018	0,54
AB	0,602	0,078	4,660	0,63
Índice de masa corporal	0,972	0,878	1,076	0,58
Masa cardíaca teórica	0,990	0,977	1,003	0,14
<b>Etiología</b>				
Isquémica	1			
Dilatada no isquémica	1,164	0,505	2,685	0,72
Otras	0,842	0,311	2,277	0,73
Hipertensión arterial	0,640	0,263	1,560	0,33
Diabetes	0,204	0,028	1,500	0,12
Hipercolesterolemia	1,140	0,534	2,436	0,73
Enfermedad vascular periférica	2,112	0,501	8,903	0,31
Filtrado glomerular	0,990	0,978	1,002	0,09
Bilirrubina > 2 mg/dL	3,697	1,668	8,196	<b>0,001</b>
GOT/GPT > 40 UI/L	1,711	,815	3,593	0,16
Serología CMV positiva	0,979	0,356	2,688	0,97
Resistencias vasculares pulmonares	1,257	1,024	1,542	<b>0,03</b>

Tabla 28, Continuación:

	Hazard Ratio	IC 95% Límite inferior	IC 95% Límite superior	Valor P
<b>Neoplasia pretrasplante</b>	0,096	0,000	74,020	0,49
<b>Infección pretrasplante</b>	2,897	1,231	6,816	<b>0,01</b>
<b>Ventilación mecánica pretrasplante</b>	3,353	1,570	7,160	<b>0,002</b>
<b>Cirugía cardíaca previa</b>	0,961	0,331	2,787	0,94
<b>Tratamiento inotrópico pretrasplante</b>	1,868	0,891	3,919	0,10
<b>Soporte circulatorio pretrasplante cardíaco</b>				
No	1			
ECMO	2,557	1,160	5,639	<b>0,02</b>
DAV continuo	1,476	0,423	5,146	0,54
<b>Período de trasplante (n, %)</b>				
2010-2014	1			
2015-2019	0,851	0,405	1,787	0,67
<b>Donante</b>				
<b>Edad (años)</b>	1,017	0,984	1,052	0,31
<b>Sexo masculino</b>	1,120	0,530	2,369	0,77
<b>Grupo sanguíneo</b>				
0	1			
A	0,966	0,426	2,190	0,935
B	2,567	0,904	7,289	0,077
AB	0,000	0,000	.	0,983
<b>Índice masa corporal</b>	0,988	0,899	1,087	0,81
<b>Masa cardíaca teórica</b>	0,991	0,977	1,005	0,21
<b>Procedencia</b>				
Local	1			
Área	2,839	0,647	12,448	0,17
Fuera del área	2,527	0,553	11,540	0,23
<b>Paro cardíaco</b>	1,268	0,440	3,659	0,66
<b>Estancia en UCI</b>	1,026	0,960	1,096	0,45
<b>Serología CMV positiva</b>	0,799	0,335	1,902	0,61

Tabla 28, Continuación:

	Hazard Ratio	IC 95% Límite inferior	IC 95% Límite superior	Valor P
<b>Interacción donante/receptor</b>				
<b>Discordancia de sexo</b>				
Donante = Receptor	1			
Don. Hombre/Rec. mujer	2,887	1,049	7,946	<b>0,04</b>
Don. mujer/Rec. hombre	0,974	0,413	2,298	0,95
<b>Discordancia serología CMV</b>				
Donante = receptor	1			
Don. negativo/Rec. positivo	0,951	0,322	2,810	0,93
Don. Positivo/Rec. negativo	0,471	0,109	2,030	0,31
<b>Ratio masa cardíaca</b>	2,460	0,176	34,311	0,50
<b>Procedimiento quirúrgico</b>				
<b>Tiempo de isquemia</b>	1,002	0,997	1,008	0,43
<b>Técnica bicava</b>	0,554	0,243	1,262	0,16
<b>Código urgente</b>	2,188	1,043	4,589	<b>0,04</b>

Variable de respuesta principal: Mortalidad a los 30 días. Variables independientes: Imputadas.

Población: Total (trasplantes electivos y urgentes).

Procedimiento: Regresión de Cox de riesgos proporcionales.

Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

De todos estos factores, sólo la elevación de la bilirrubina total por encima de 2 se mantiene como predictor de mortalidad precoz en el análisis multivariante (Tabla 29). Así, la presencia de disfunción hepática marcada por la elevación de la bilirrubina > 2 mg/dL antes del trasplante multiplica casi por 4 el riesgo de fallecer en los primeros 30 días tras el procedimiento.

**Tabla 29:** Predictores independientes de mortalidad precoz en la población total (regresión logística multivariable).

	Hazard Ratio	IC 95% Límite inferior	IC 95% Límite superior	Valor P
<b>Tipo de soporte pretrasplante</b>				
No	1			
ECMO	0,458	0,058	3,587	0,457
Levitronix	0,604	0,105	3,474	0,572
<b>Filtrado glomerular</b>	0,988	0,977	1,000	0,050
<b>Bilirrubina &gt; 2 mg/dL</b>	3,709	1,489	9,242	<b>0,005</b>
<b>Resistencias vasculares pulmonares</b>	1,228	0,891	1,692	0,205
<b>Infección pretrasplante</b>	1,714	0,500	5,870	0,390
<b>Ventilación mecánica pretrasplante</b>	3,147	0,644	15,389	0,157
<b>Tratamiento inotrópico pretrasplante</b>	1,091	0,298	3,993	0,895
<b>Discordancia de sexo</b>				
No	1			
Donante hombre/Receptor mujer	1,825	0,549	6,066	0,326
Donante mujer/Receptor hombre	1,240	0,502	3,061	0,641

Variable de respuesta principal: Mortalidad a los 30 días. Variables independientes: Aquellas con nivel de significación < 0,10 en el análisis univariable.

Población: Total (trasplantes electivos y urgentes).

Procedimiento: Regresión de Cox de riesgos proporcionales.

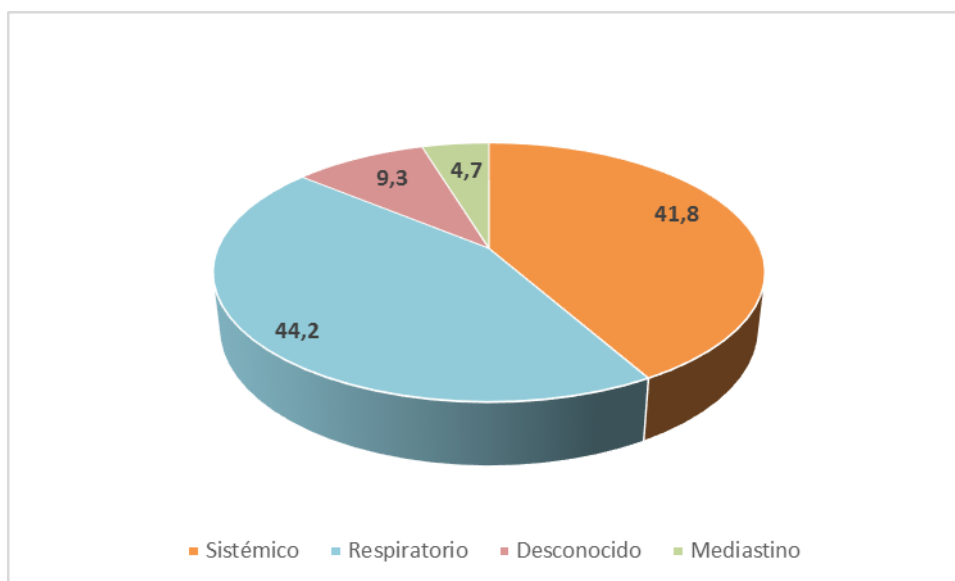
Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

## 4. ANÁLISIS DE COMPLICACIONES MAYORES EN FUNCIÓN DEL TIPO Y LA DURACIÓN DE LA ASISTENCIA MECÁNICA UTILIZADA.

### 4.1- Infecciones durante el ingreso del trasplante.

De los 79 trasplantes cardíacos realizados en Código Urgente, 43 (54,4%) presentaron alguna infección postrasplante (entendiendo como tal a aquellas que se diagnosticaron durante el ingreso del propio trasplante). La Figura 43 muestra los focos más frecuentes de infección.

**Figura 43:** Focos de infección en el postrasplante urgente.



Los microorganismos causales de estas infecciones son variados, existiendo con frecuencia más de un aislamiento en un mismo paciente. La Tabla 30 muestra los microorganismos más frecuentemente encontrados.

**Tabla 30:** Microorganismos más frecuentemente encontrados en las infecciones postrasplante urgente.

Microorganismos aislados causantes de infección
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (10 aislamientos, en 3 casos multirresistente)
<i>Stafilococo</i> coagulasa negativo (6 aislamientos)
<i>Acinetobacter baumannii</i> (6 aislamientos)
<i>Candida albicans</i> (5 aislamientos)
<i>Candida auris</i> (4 aislamientos)
Otras candidas: <i>parasilopsis</i> (1 aislamiento) y <i>glabrata</i> (1 aislamiento)
<i>Pseudomona</i> (4 aislamientos)
<i>Serratia marcescens</i> (2 aislamientos)
<i>Estafilococo epidermidis</i> (2 aislamientos)
<i>Enterobacter cloacae</i> (2 aislamientos)
Otros:
<i>Estafilococo aureus</i> (1 aislamiento)
<i>Aspergillus fumigatus</i> (1 aislamiento)
<i>Escherichia coli</i> (1 aislamiento)
<i>Citrobacter koseri</i> (1 aislamiento)
<i>Streptococo anginosus</i> (1 aislamiento)
<i>Enterococo faecium</i> (1 aislamiento)
<i>Enterobacter cloacae</i>

#### 4.1.1- Infección postrasplante en función del tipo y la duración del tipo de asistencia mecánica utilizada.

La prevalencia de infección postrasplante fue claramente superior cuando se llegó al procedimiento con ciertos tipos de asistencia mecánica. Concretamente, esta fue superior en el grupo de pacientes trasplantados con ECMO-VA, especialmente en aquellos con un tiempo en soporte mayor a 10 días y en aquellos pacientes que llegaron al trasplante con necesidad de VM. La prevalencia de infección fue más baja



en pacientes con asistencia tipo Levitronix CentriMag, especialmente en aquellos en los que la asistencia se implantó en un momento de mayor estabilidad (INTERMACS 2-3). Estos resultados se detallan en la Tabla 31.

**Tabla 31:** Prevalencia de la infección postrasplante en función del tipo y la duración de la asistencia utilizada.

	Infección postrasplante*	Valor P
		<b>Comparación entre grupos</b>
<b>ECMO &lt; 10 días con VM (n,%), n = 22</b>	12 (54,5)	P 0,005
<b>ECMO &lt; 10 días sin VM (n,%), n = 10</b>	5 (50)	
<b>ECMO &gt;10 días con VM (n,%), n = 14</b>	13 (92,9)	
<b>ECMO &gt; 10 días sin VM (n,%), n = 7</b>	4 (57,1)	
<b>Levitronix CentriMag INTERMACS 2-3 (n,%), n = 13</b>	2 (15,4)	
<b>Levitronix CentriMag INTERMACS 2 (n,%), n = 10</b>	6 (60)	

\* En esta tabla el total de infecciones suman 42 y no 43, ya que se analizan aparte las infecciones en los pacientes de subgrupos menos habituales (Levitronix biventricular e Impella).

Abreviaturas en el “Listado de abreviaturas”.

La duración media de la infección postrasplante fue de  $18 \pm 15,4$  días. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la duración de la infección postrasplante en función del tipo de asistencia mecánica en el momento del trasplante, sin embargo, claramente la duración de la infección parece menor en pacientes con ECMO menos de 10 días sin VM y en aquellos pacientes a los que se implantó Levitronix en INTERMACS 2-3 (Tabla 32).

**Tabla 32:** Duración media de la infección postrasplante en función del tipo de asistencia mecánica.

	Días de infección postrasplante	Valor P
		<b>Comparación entre grupos</b>
<b>ECMO &lt; 10 días con VM (n,%), n = 22</b>	19,4 ± 13,4	P 0,250
<b>ECMO &lt; 10 días sin VM (n,%), n = 10</b>	2,0 ± 0,8	
<b>ECMO &gt;10 días con VM, (n,%), n = 14</b>	20,0 ± 13,7	
<b>ECMO &gt; 10 días sin VM (n,%), n = 7</b>	12,3 ± 15,7	
<b>Levitronix CentriMag INTERMACS 2-3 (n,%), n = 13</b>	2,0 ± 0,70	
<b>Levitronix CentriMag INTERMACS 2 (n,%), n = 10</b>	29,0 ± 21,0	

Abreviaturas en el “Listado de abreviaturas”.

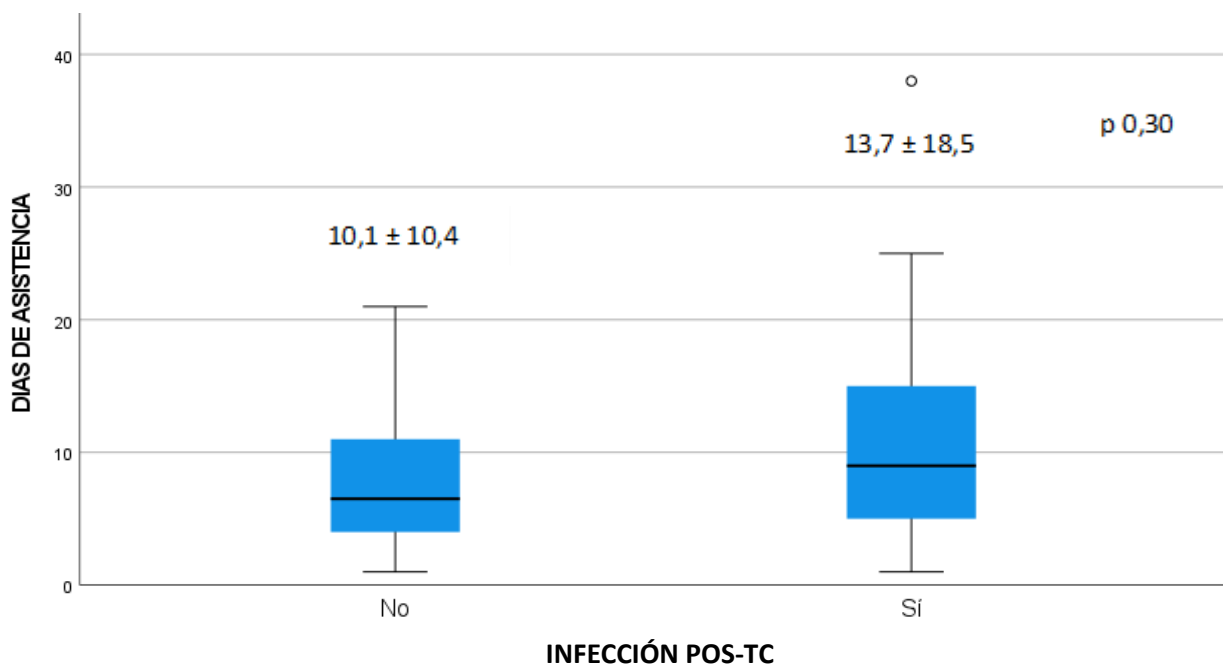
#### 4.1.2- Prevalencia de la infección postrasplante en función del tipo y la duración del tipo de asistencia mecánica utilizada. Subgrupos poco habituales.

El paciente que se trasplantó con Levitronix CentriMag biventricular no presentó infección en el postrasplante. Uno de los dos pacientes trasplantados con Impella CP presentó un cuadro clínico y analítico de infección. No se aisló ningún microorganismo causal, aunque en el pretrasplante el paciente presentaba una úlcera cutánea en la que se aislaba *Morganella Morgani* y un *E. coli* productora de betalactamasas de espectro extendido.

#### 4.1.3- Correlación entre los días de asistencia mecánica pretrasplante y la infección postrasplante.

De los pacientes trasplantados en Código Urgente, más de la mitad (43 pacientes, 54,4%) presentaron infección en el postrasplante. No se observa una correlación estadísticamente significativa con los días de asistencia en general: los pacientes que presentaron infección posoperatoria habían estado asistidos una media de 13,7 días, mientras que los que no presentaron infección, habían estado bajo soporte con asistencia una media de 10,1 días (Figura 44). Sin embargo, en los pacientes con ECMO sí existe una tendencia hacia la mayor prevalencia de infección postrasplante en relación con los días de asistencia: los pacientes con ECMO pretrasplante que presentaron infección postrasplante estaban asistidos una media de  $11,4 \pm 7,6$  días vs  $7,7 \pm 5,8$  días en los pacientes que no desarrollaron infección postrasplante ( $p 0,07$ ).

**Figura 44:** Relación entre los días de soporte con asistencia mecánica pretrasplante e infección postrasplante.



#### 4.1.4- Factores determinantes de la infección postrasplante.

El factor más fuertemente asociado a la infección postrasplante es la necesidad de VM en el momento del trasplante, que multiplica el riesgo de infección posquirúrgica casi por 4, y también los perfiles INTERMACS 1 y 2. En comparación con ECMO-VA, la asistencia con Levitronix CentriMag se asoció a una menor prevalencia de infección postrasplante, aunque estas asociaciones no mantuvieron la significación estadística en el análisis multivariante.

**Tabla 33:** Determinantes de la infección postrasplante (n = 43; 54,4%).

	Univariable			Multivariable		
	OR	IC95%	Valor P	OR	IC 95%	Valor P
<b>Edad receptor (años)</b>	0,99	0,96-1,02	0,59			
<b>Sexo receptor masculino</b>	0,60	0,20-1,84	0,38			
<b>Índice de masa corporal</b>	1,09	0,94-1,26	0,24			
<b>Infección pretrasplante</b>	1,25	0,49-3,18	0,64			
<b>Ventilación mecánica pretrasplante</b>	3,60	1,39-9,34	<b>0,008</b>	2,48	0,87-7,03	0,09
<b>Esternotomía previa</b>	0,88	0,24-3,21	0,85			
<b>Complicaciones quirúrgicas</b>	1,25	0,49-3,18	0,64			
<b>Diabetes</b>	1,38	0,33-5,73	0,66			
<b>INTERMACS</b>						
3	1					
1-2	9,57	1,95-46,98	<b>0,005</b>	7,01	0,95-51,8	<b>0,056</b>
<b>Días de asistencia pretrasplante</b>	1,02	0,98-1,07	0,31			
<b>Dispositivo</b>						
ECMO	1			1		
Levitronix	0,30	0,11-0,83	<b>0,02</b>	1,08	0,25-4,59	0,92

Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

## 4.2- Rechazo agudo del injerto en función del tipo y la duración del tipo de asistencia mecánica utilizada.

De los pacientes trasplantados de forma urgente, 11 (13,9%) presentaron rechazo agudo del injerto en la primera biopsia postrasplante, entendido como rechazo celular o humoral al menos grado 2 y/o que requiriese ajuste de tratamiento inmunosupresor. De los pacientes trasplantaron con ECMO-VA, 9 (16,9%) presentaron rechazo; en el caso del trasplante con Levitronix, 2 presentaron rechazo (8,7%, p 0,34). No se encontró una correlación entre los días de soporte con asistencia mecánica antes del trasplante con la presencia de rechazo postrasplante. Ninguno de los 3 pacientes asistidos con dispositivos menos habituales (un paciente con Levitronix CentriMag biventricular, dos con Impella CP) presentaron rechazo durante el ingreso.

### 4.2.1- Factores determinantes de rechazo durante el ingreso del trasplante.

La Tabla 34 muestra los principales determinantes de rechazo (humoral y/o celular) durante el ingreso del trasplante. Se puede comprobar cómo la edad resulta un factor protector para el rechazo, de manera que los pacientes más añosos presentan menos rechazo que los pacientes más jóvenes.

**Tabla 34:** Determinantes del rechazo. Método: Regresión de Cox con riesgos competitivos (mortalidad).

	Univariable			Multivariable		
	OR	IC95%	Valor P	OR	IC 95%	Valor P
<b>Edad receptor (años)</b>	0,98	0,96-0,99	<b>0,027</b>	0,98	0,96-0,99	<b>0,03</b>
<b>Sexo receptor masculino</b>	1,21	0,58-2,52	0,61			
<b>Etiología</b>						
Isquémica	1					
Dilatada no isquémica	1,38	0,77-2,49	0,28			
Otras	1,49	0,65-3,40	0,34			
<b>Discordancia de sexo</b>						
Donante = Receptor	1					
D. hombre/R. mujer	0,85	0,39-1,88	0,70			
D. mujer/R. hombre	0,73	0,35-1,54	0,42			
<b>Infección pretrasplante</b>	0,88	0,51-1,52	0,65			
<b>Serología CMV positivo</b>	1,22	0,58-2,57	0,60			
<b>Diabetes</b>	0,68	0,33-1,39	0,29			
<b>Asistencia previa</b>	1,21	0,66-2,21	0,54			
<b>INTERMACS</b>						
3	1					
1-2	0,53	0,26-1,07	0,08	0,53	0,25-1,12	0,09
<b>Días de asistencia pretrasplante</b>	0,99	0,98-1,01	0,23			
<b>Dispositivo</b>						
ECMO	1			1		
Levitronix	1,08	0,59-1,98	0,79			

Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

### **4.3- Enfermedad tromboembólica en función del tipo y la duración del tipo de asistencia mecánica utilizada.**

De los 79 pacientes trasplantados de forma urgente, 7 (8,9%) presentaron TVP Y 2 (2,53%) presentaron TEP. De los dos pacientes con TEP, en uno de ellos se confirmó también TVP, en el otro no se objetivó. En total, el evento “enfermedad tromboembólica”, entendida como TVP y/o TEP, se dio en 8 pacientes (10,5%). Concretamente, se encontró TVP en 5 pacientes trasplantados con ECMO (9,43%) y en 2 pacientes trasplantados con Levitronix CentriMag (8,7%),  $p: 0,90$ ). Se encontró TEP en 2 pacientes trasplantados con ECMO (3,8%), mientras que no hubo ningún caso de TEP en aquellos pacientes que llegaron al trasplante con asistencia tipo Levitronix CentriMag ( $p: 0,34$ ). No obstante, los dos pacientes del grupo Levitronix que presentaron la complicación de TVP habían estado asistidos con ECMO (un paciente en INTERMACS 2 que había llevado ECMO con posterior transferencia a Levitronix [puente al puente] y un paciente en INTERMACS 2-3 que había precisado ECMO-VA por fallo derecho tras el implante inicial del Levitronix), por lo que es esperable que la TVP se relacione con la canulación venosa de la asistencia tipo ECMO y no con el Levitronix CentriMag.

#### **4.3.1- Enfermedad tromboembólica en función del tipo y la duración del tipo de asistencia mecánica utilizada.**

La Tabla 35 muestra los principales determinantes de TVP o TEP postrasplante. Se encuentra una asociación entre los días en soporte con asistencia mecánica y la aparición de TVP y/o TEP, de modo que cada día en asistencia aumenta un 7% el riesgo de padecer esta complicación. Esta asociación mantuvo la significación estadística en el análisis multivariante, de modo que los días de asistencia resultan ser un predictor independiente de la aparición de complicaciones tromboembólicas en estos pacientes.

**Tabla 35:** Determinantes de trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar postrasplante (n = 8; 10,5%).

	Univariable			Multivariable		
	OR	IC95%	Valor P	OR	IC 95%	Valor P
<b>Edad receptor (años)</b>	1,03	0,97-1,11	0,33			
<b>Sexo receptor masculino</b>	*	*	*			
<b>Diabetes</b>	1,94	0,24-15,8	0,54			
<b>Índice de masa corporal</b>	1,12	0,88-1,42	0,36			
<b>Asistencia postrasplante</b>	0,60	0,13-2,71	0,51			
<b>Complicaciones intraoperatorias</b>	0,58	0,07-5,16	0,63			
<b>INTERMACS</b>						
<b>3</b>	1					
<b>1-2</b>	1,50	0,17-13,3	0,72			
<b>Días de asistencia pretrasplante</b>	1,07	1,01-1,14	<b>0,03</b>	1,07	1,01-1,14	<b>0,03</b>
<b>Dispositivo</b>						
<b>ECMO</b>	1					
<b>Levitronix</b>	0,75	0,14-4,01	0,73			

\* No calculable. Todos varones.

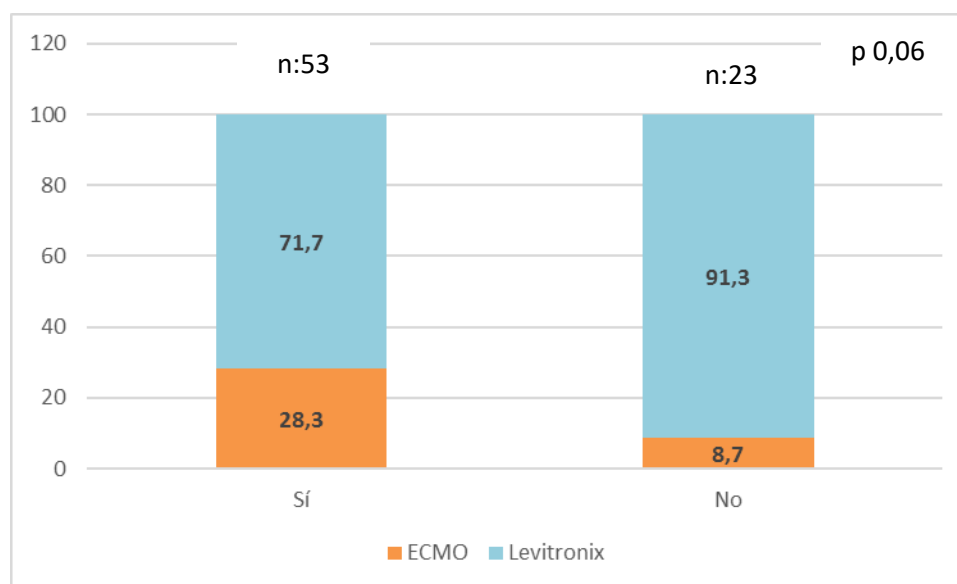
Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

#### 4.4- Fracaso renal agudo postrasplante en función del tipo y la duración del tipo de asistencia mecánica utilizada.

La prevalencia del FRA postrasplante fue del 28,3% en pacientes trasplantados con ECMO y del 8,7% en aquellos que llegaron al trasplante con Levitronix (Figura 45). Los grupos más frecuentemente asociados a la necesidad de TSR postrasplante fueron los pacientes trasplantados con ECMO con necesidad de VM (independientemente de la duración del soporte). Estos datos se muestran en la Tabla 36.



**Figura 45:** Prevalencia de fracaso renal postrasplante en función del tipo de asistencia mecánica utilizada. ECMO-VA vs. Levitronix CentriMag.



**Tabla 36:** Prevalencia de fracaso renal postrasplante en función del tipo y la duración de la asistencia mecánica utilizada.

	FRA	Valor P
		<b>Comparación entre grupos</b>
<b>ECMO &lt; 10 días con VM (n,%), n = 22</b>	7 (31,82)	0,148
<b>ECMO &lt; 10 días sin VM (n,%), n = 10</b>	1 (10%)	
<b>ECMO &gt;10 días con VM (n,%), n = 14</b>	6 (42,86)	
<b>ECMO &gt; 10 días sin VM (n,%), n = 7</b>	1 (14,29)	
<b>Levitronix CentriMag INTERMACS 3 (n,%), n = 13</b>	1 (7,69)	
<b>Levitronix CentriMag INTERMACS 2-3 (n,%), n = 10</b>	1 (10)	

Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

#### **4.4.1- Fracaso renal agudo postrasplante en función del tipo y la duración del tipo de asistencia mecánica utilizada. Subgrupos poco habituales.**

Uno de los dos pacientes trasplantados con Impella CP presentó fracaso renal en el posoperatorio y precisó hemofiltración. El paciente que se trasplantó asistido mediante Levitronix CentriMag biventricular llegó al trasplante con necesidad de diálisis, y necesitó continuar la misma los primeros 15 días tras el trasplante, recuperando en esos días la diuresis y normalizando la función renal al final de ese período.

#### **4.4.2- Factores determinantes de fracaso renal agudo postrasplante.**

Los principales predictores de FRA postrasplante fueron función renal previa (el filtrado glomerular pretrasplante), IMC y necesidad de asistencia mecánica postrasplante. De estos factores, en el análisis multivariado permanecieron como predictores independientes de FRA postrasplante el filtrado glomerular pretrasplante y la necesidad de asistencia mecánica postrasplante. Aunque no alcanzó la significación estadística, probablemente por el bajo número de pacientes en este subgrupo, se observa una tendencia hacia el Levitronix como factor protector del FRA después del trasplante en comparación con el ECMO-VA (Tabla 37).

**Tabla 37:** Determinantes de la insuficiencia renal postrasplante que precisa terapia renal sustitutiva.

	Univariable			Multivariable		
	OR	IC95%	Valor P	OR	IC 95%	Valor P
<b>Edad receptor (años)</b>	0,99	0,96-1,04	0,82			
<b>Sexo receptor masculino</b>	1,45	0,36-5,79	0,60			
<b>Diabetes</b>	0,89	0,17-4,71	0,89			
<b>Filtrado glomerular pretrasplante*</b>	0,99	0,97-0,99	<b>0,02</b>	0,99	0,97-1,00	<b>0,04</b>
<b>Índice de masa corporal</b>	1,26	1,04-1,54	<b>0,02</b>	1,23	0,99-1,53	0,64
<b>Asistencia postrasplante</b>	4,74	1,38-16,3	<b>0,01</b>	5,29	1,14-24,4	<b>0,03</b>
<b>Tiempo de isquemia</b>	1,01	1,00-1,01	0,17			
<b>Complicaciones intraoperatorias</b>	1,78	0,47-6,74	0,40			
<b>INTERMACS</b>						
3	1					
1-2	4,09	0,49-33,9	0,19			
<b>Días de asistencia pretrasplante</b>	1,03	0,99-1,07	0,13			
<b>Dispositivo</b>						
ECMO	1					
Levitronix	0,24	0,05-1,16	0,08	0,50	0,07-3,34	0,47

\* Los pacientes con hemodiafiltración venovenosa continua pretrasplante se contabilizan como filtrado glomerular = 0.

Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

#### 4.5- Otras complicaciones relacionadas con la asistencia mecánica de corta duración.

Seis pacientes presentaron un accidente cerebrovascular (ACV) tras el implante de la asistencia, 5 isquémicos y 1 paciente con una hemorragia cerebral que precisó craneotomía descompresiva. De estos 6 pacientes, 2 de ellos estaban asistidos con Levitronix CentriMag (uno implantado en INTERMACS 2 y otro en INTERMACS 2-3) y 4 estaban asistidos con ECMO.

La Tabla 38 muestra los factores determinantes de ACV tras el implante de la asistencia mecánica. Se puede observar cómo los factores más importantes son la enfermedad vascular periférica y los días en asistencia mecánica; así, cada día de soporte aumenta en un 4% la probabilidad de presentar un ACV. Sin embargo, ninguno de estos dos factores mantuvo la significación estadística en el análisis multivariante.

**Tabla 38:** Determinantes de accidente cerebrovascular posasistencia (n = 6; 7,9%).

	Univariable			Multivariable		
	OR	IC95%	Valor P	OR	IC 95%	Valor P
<b>Edad receptor (años)</b>	1,02	0,95-1,10	0,57			
<b>Sexo receptor masculino</b>	*	*	*			
<b>Diabetes</b>	1,41	0,15-13,6	0,77			
<b>Índice de masa corporal</b>	1,18	0,90-1,56	0,23			
<b>Etiología</b>						
Isquémica	1					
Dilatada no isquémica	0,56	0,09-3,28	0,52			
Otras	-	-	1,00			
<b>Enfermedad vascular periférica</b>	13,8	0,75-255,0	<b>0,08</b>	2,90	0,03-317,1	0,66
<b>Filtrado glomerular</b>	0,99	0,97-1,01	0,34			
<b>Asistencia postrasplante</b>	1,06	0,20-5,61	0,95			

Tabla 38, Continuación:

	Univariable			Multivariable		
	OR	IC95%	Valor P	OR	IC 95%	Valor P
<b>Complicaciones intraoperatorias</b>	3,17	0,48-21,0	0,23			
<b>INTERMACS</b>						
3	1					
1-2	1,03	0,11-9,67	0,98			
<b>Días de asistencia pretrasplante</b>	1,04	0,99-1,08	<b>0,07</b>	1,03	0,98-1,09	0,26
<b>Dispositivo</b>						
ECMO	1					
Levitronix	1,17	0,20-6,87	0,85			

\* No calculable, todos varones.

Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

3 pacientes presentaron crisis convulsivas en algún momento tras el implante de la asistencia. Por otra parte, 5 pacientes presentaron complicaciones en la región inguinal relacionadas con la canulación del ECMO. De estos 5, 2 habían estado asistidos con ECMO menos de 10 días, 2 durante más de 10 días, y un paciente había llevado ECMO como puente a asistencia con Levitronix CentriMag.

## 5. COMPLICACIONES VASCULARES SEGÚN EL TIPO Y DURACIÓN DE LA ASISTENCIA UTILIZADA.

La prevalencia de complicaciones vasculares en pacientes sometidos a TC urgente con ECMO-VA o Levitronix CentriMag fue del 22,4% (se dieron complicaciones en 17 de los 76 pacientes). Las complicaciones vasculares fueron más frecuentes en aquellos pacientes asistidos mediante ECMO, sin importantes diferencias en función de la duración de la asistencia. Así, de los 53 pacientes asistidos con ECMO hasta el trasplante, 13 presentaron complicaciones vasculares (24,6%). De los 23 pacientes que llegaron al trasplante asistidos mediante Levitronix CentriMag, 4 (17%) presentaron complicaciones vasculares, pero todos ellos habían llevado ECMO previo al implante del Levitronix, por lo que, salvo en un caso del hematoma en región subclavia (cánula de salida del Levitronix), estas complicaciones se dieron en territorio femoral en relación con la asistencia ECMO. De estos 4 pacientes, 3 eran Levitronix implantados en una situación INTERMACS 2. Solo uno de los pacientes a los que se implantó Levitronix en situación de mayor estabilidad (INTERMACS 2-3) presentó complicaciones vasculares (Tabla 39).

**Tabla 39:** Prevalencia de complicaciones vasculares en función del tipo y la duración de la asistencia mecánica utilizada.

	Complicaciones vasculares	Descripción de las complicaciones	Necesidad de cirugía vascular	Valor p
<b>ECMO &lt; 10 días (n, %)</b> <b>n = 32</b>	8 (25)	3 isquemia miembro inferior 2 sangrados graves en cánula arterial 1 decanulación del bypass fémoro-femoral 2 desgarro arterial durante la canulación	4 (12,5)	0,10
<b>ECMO &gt;10 días (n, %)</b> <b>n = 21</b>	5 (24)	2 isquemia del miembro, en un caso con amputación supracondílea 1 decanulación del bypass fémoro-femoral 1 salida y reimplante de la cánula de perfusión 1 sangrado cánula arterial femoral grave	5 (24)	
<b>Levitronix CentriMag INTERMACS 2-3 (n, %)</b> <b>n = 13</b>	1 (7,7)	1 pseudoaneurisma femoral	0	
<b>Levitronix CentriMag INTERMACS 2 (n, %)</b> <b>n = 10</b>	3 (30)	1 hematoma región subclavia 1 lesión art femoral durante el implante 1 isquemia MMII	3 (30)	
<b>P</b>	0,10		0,035	

Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

## 5.1- Factores determinantes de la aparición de complicaciones vasculares relacionadas con la asistencia.

La Tabla 40 muestra los factores determinantes de la aparición de complicaciones vasculares. Los factores asociados a estas complicaciones en el análisis univariado fueron ultrafiltración en el pretrasplante y días de asistencia, aunque esta significación solo se quedó cerca de la significación estadística en el análisis multivariante para los días de asistencia ( $p$  0,070). El sexo masculino del receptor aparece como un factor protector de este tipo de complicaciones.

**Tabla 40:** Factores determinantes de la aparición de complicaciones vasculares ( $n = 17$ ; 22,4%).

	Univariable			Multivariable		
	OR	IC95%	Valor P	OR	IC 95%	Valor P
<b>Edad receptor (años)</b>	1,02	0,97-1,06	0,45			
<b>Sexo receptor masculino</b>	0,20	0,06-0,66	<b>0,008</b>	0,11	0,03-0,44	<b>0,002</b>
<b>Índice de masa corporal</b>	1,07	0,90-1,27	0,43			
<b>Enfermedad vascular periférica</b>	3,62	0,21-61,2	0,37			
<b>Diabetes</b>	0,35	0,04-2,95	0,33			
<b>CEC previa</b>	0,93	0,18-4,76	0,93			
<b>Etiología</b>						
Isquémica	1					
Dilatada no isquémica	1,74	0,55-5,45	0,34			
Otras	0,32	0,04-2,91	0,31			
<b>Hemofiltración pretrasplante</b>	5,73	1,34-24,6	<b>0,02</b>	4,31	0,75-24,8	0,10



Tabla 40, Continuación:

	Univariable			Multivariable		
	OR	IC95%	Valor P	OR	IC 95%	Valor P
<b>Asistencia postrasplante</b>	1,25	0,42-3,67	0,69			
<b>INTERMACS</b>						
3	1					
1-2	4,09	0,49-33,9	0,19			
<b>Días de asistencia pretrasplante</b>	1,05	1,00-1,11	<b>0,045</b>	1,07	0,99-1,13	<b>0,07</b>
<b>Dispositivo</b>						
ECMO	1					
Levitronix	0,65	0,19-2,25	0,50			

Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

## 6. NECESIDAD DE ASISTENCIA POSTRASPLANTE, TIPO Y LOS DÍAS DE SOPORTE SEGÚN EL TIPO Y DURACIÓN DE LA ASISTENCIA UTILIZADA.

Del total de pacientes sometidos a TC urgente, 37 (46,8%) precisaron asistencia mecánica postrasplante, que en todos los casos se realizó mediante ECMO-VA. Los pacientes que llegaron al trasplante asistidos con ECMO con mayor frecuencia necesitaron asistencia mecánica postrasplante (Tablas 41 y 42). Así, la necesidad de ECMO postrasplante fue superior al 60% en los pacientes que habían sido asistidos mediante ECMO (más prevalente en ECMO asociado a VM), mientras que este porcentaje fue del 13% en aquellos con Levitronix CentriMag, y concretamente menor del 8% en aquellos a los que el Levitronix se implantó en condiciones de mayor estabilidad (INTERMACS 2-3).

**Tabla 41:** Necesidad de asistencia postrasplante, tipo y días de soporte según el tipo y duración de la asistencia utilizada. ECMO-VA vs. Levitronix CentriMag.

	ECMO postrasplante	Valor P
	<b>Comparación entre grupos</b>	
<b>ECMO &lt; 10 días (n,%), n = 32</b>	20 (62,5)	P <0,0001
<b>ECMO &gt;10 días (n, %), n = 21</b>	14 (66,6)	
<b>Levitronix CentriMag (n,%), n = 23</b>	4 (13,0)	

Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

**Tabla 42:** Necesidad de asistencia postrasplante, tipo y días de soporte según el tipo y duración de la asistencia utilizada.

	ECMO postrasplante	Valor P
		Comparación entre grupos
<b>ECMO &lt; 10 días con VM (n,%), n = 22</b>	16 (72,7)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>ECMO &lt; 10 días sin VM (n,%), n = 10</b>	4 (40)	
<b>ECMO &gt;10 días con VM (n,%), n = 14</b>	11 (78,6)	
<b>ECMO &gt; 10 días sin VM (n,%), n = 7</b>	3 (42,9)	
<b>Levitronix CentriMag INTERMACS 2-3 (n,%), n = 13</b>	1 (7,8)	
<b>Levitronix CentriMag INTERMACS 2 (n,%), n = 10</b>	2 (20,0)	

Abreviaturas en el “Listado de abreviaturas”.

### 6.1- Necesidad de asistencia postrasplante, tipo y los días de soporte según el tipo y duración de la asistencia utilizada. Subgrupos poco habituales.

Ninguno de los pacientes que llegaron al TC con Impella CP precisaron asistencia mecánica postrasplante. Tampoco el paciente que se trasplantó bajo asistencia con Levitronix biventricular.

### 6.2- Factores determinantes de la necesidad de soporte circulatorio postrasplante.

El principal determinante de la necesidad de asistencia mecánica postrasplante fue la necesidad de VM pretrasplante (que multiplica por 7 la necesidad de asistencia mecánica tras el trasplante), el tiempo de isquemia y la situación de INTERMACS 1. La asistencia con dispositivo tipo Levitronix pretrasplante resultó ser un factor protector

en comparación con la asistencia con ECMO, siendo esta y la VM pretrasplante las variables que mantuvieron la significación estadística en el análisis multivariante (Tabla 43).

**Tabla 43:** Factores determinantes de la necesidad de soporte circulatorio postrasplante (n = 37; 46,8%).

	Univariable			Multivariable		
	OR	IC95%	Valor P	OR	IC 95%	Valor P
<b>Edad receptor (años)</b>	1,00	0,97-1,03	0,97			
<b>Sexo receptor masculino</b>	0,31	0,10-0,98	<b>0,046</b>	0,23	0,02-2,40	<b>0,22</b>
<b>Ratio masa cardíaca teórica</b>	5,60	0,30-105,9	0,25			
<b>Discordancia de sexo</b>						
Donante = receptor	1			1		
D. hombre/R. mujer	5,10	0,87-29,87	0,07	0,83	0,05-14,8	0,93
D. mujer/R. hombre	0,74	0,23-2,35	0,60	0,69	0,17-2,8	0,60
<b>Tiempo de isquemia</b>	1,01	1,00-1,01	<b>0,03</b>	1,01	1,00-1,02	<b>0,07</b>
<b>Resistencias pulmonares</b>	1,19	0,89-1,58	0,24			
<b>Bilirrubina &gt; 2 mg/dL</b>	1,84	0,71-4,76	0,21			
<b>INTERMACS</b>						
3	1					
1-2	16,00	1,96-130,7	<b>0,01</b>	2,18	0,16-30,6	0,56
<b>Duración asistencia pretrasplante</b>	0,99	0,96-1,02	0,53			
<b>Dispositivo pretrasplante</b>						
ECMO	1			1		
Levitronix	0,08	0,02-0,32	<b>&lt;0,001</b>	0,14	0,03-0,80	<b>0,03</b>
<b>Edad donante (años)</b>	0,98	0,97-1,03	0,97			
<b>Paro cardíaco donante</b>	1,95	0,43-8,71	0,38			
<b>Infección pretrasplante</b>	1,11	0,45-2,74	0,82			
<b>Ventilación pretrasplante</b>	7,25	2,63-19,95	<b>&lt;0,001</b>	5,60	1,56-20,0	<b>0,008</b>

Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

## 7. DÍAS DE ESTANCIA EN REANIMACIÓN Y DÍAS DE INGRESO TOTAL.

### 7.1- Días de estancia en Reanimación y días de ingreso total según el tipo y duración de la asistencia utilizada.

Existen diferencias en cuanto a la estancia media en la Unidad de Reanimación postrasplante cardíaco. La diferencia más importante, que marca la significación estadística, se da en la estancia en Reanimación postrasplante entre el grupo de pacientes que se trasplantan con ECMO-VA >10 días con VM (estancia media en Reanimación de 28,1 días) frente al grupo de Levitronix CentriMag implantado en INTERMACS 2-3 (media de 7,2 días) (Tabla 44).

**Tabla 44:** Días de estancia en Reanimación y días de ingreso total según el tipo y duración de la asistencia utilizada.

	Días Reanimación*	Días de ingreso*
<b>ECMO &lt; 10 días con VM , n = 22</b>	19,7 ±16,8	26,9 ± 5,7
<b>ECMO &lt; 10 días sin VM, n = 10</b>	13,1 ± 12,4	27,2 ± 8,6
<b>ECMO &gt;10 días con VM, n = 14</b>	28,1 ± 16,2	24,9 ± 6,7
<b>ECMO &gt; 10 días sin VM, n = 7</b>	11,7 ± 8,2	17,1 ± 6,5
<b>Levitronix CentriMag INTERMACS 2-3, n = 13</b>	7,2 ± 9,5	25,9 ± 7,2
<b>Levitronix CentriMag INTERMACS 2, n = 10</b>	24,0 ± 20,4	28,8 ± 9,1
<b>p</b>	0,008	0,326

\* Media ± desviación estándar.

Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

## 7.2- Días de estancia en Reanimación y días de ingreso total según el tipo y duración de la asistencia utilizada. Subgrupos poco habituales.

Los pacientes que llegan al trasplante asistidos con Impella tienen una estancia en Reanimación de unos 9 días, similar a los pacientes con Levitronix implantado en INTERMACS 2-3. El único paciente asistido con Levitronix biventricular llegó al trasplante con terapia renal sustitutiva y la precisó 15 días postrasplante, por lo que su estancia en Reanimación tras la cirugía fue prolongada (19 días). Estos datos se muestran en la Tabla 45.

**Tabla 45:** Días de estancia en Reanimación y días de ingreso total según el tipo y duración de la asistencia utilizada en subgrupos poco habituales.

	Días Reanimación*	Días de ingreso*
<b>Impella, n = 2</b>	9,5 ± 9,2	35 ± 31,1
<b>Levitronix biventricular, n = 1</b>	19 (1 caso)	67 (1 caso)
<b>p</b>	0,554	0,554

\* Media ± desviación estándar.

Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

## 7.3- Factores determinantes de ingreso prolongado en Reanimación.

Considerando como estancia prolongada en Reanimación a aquella superior a 12 días, se puede ver en la Tabla 46 que los principales determinantes de estancia prolongada son infección pretrasplante, necesidad de VM pretrasplante, situación INTERMACS 1-2

y complicaciones quirúrgicas. La asistencia pretrasplante con Levitronix muestra una tendencia hacia ser un factor protector. De estos factores, los predictores independientes de ingreso prolongado en Reanimación (que mantienen la significación estadística en el análisis multivariante) son la necesidad de VM pretrasplante y la aparición de complicaciones quirúrgicas.

**Tabla 46:** Determinantes de estancia hospitalaria prolongada postrasplante en Reanimación (n = 38; 50%).

	Univariable			Multivariable		
	OR	IC95%	Valor P	OR	IC 95%	Valor P
<b>Edad receptor (años)</b>	1,02		0,30			
<b>Sexo receptor masculino</b>	0,86	0,29-2,53	0,78			
<b>Índice masa corporal</b>	1,03	0,89-1,18	0,68			
<b>Masa cardíaca teórica</b>	1,00	0,98-1,01	0,77			
<b>Etiología</b>						
Isquémica	1					
Dilatada no isquémica	0,39	0,10-1,44	0,11			
Otras	1,61	0,81-3,23	0,16			
<b>Hipertensión arterial</b>	2,22	0,76-6,50	0,15			
<b>Diabetes</b>	0,93	0,23-3,66	0,91			
<b>Hipercolesterolemia</b>	1,31	0,43-3,98	0,64			
<b>Enf. vascular periférica</b>	*	*	*			
<b>Filtrado glomerular</b>	0,99	0,98-1,00	0,17			
<b>Bilirrubina &gt; 2 mg/dL</b>	0,97	0,38-2,48	0,94			
<b>GOT/GPT &gt; 40 UI/L</b>	1,39	0,55-3,48	0,48			
<b>Serología CMV positiva</b>	0,83	0,24-2,92	0,78			
<b>Resistencias vasculares pulmonares</b>	1,04	0,75-1,44	0,82			

Tabla 46, Continuación:

	Univariable			Multivariable		
	OR	IC95%	Valor P	OR	IC 95%	Valor P
<b>Infección pretrasplante</b>	2,73	0,99-7,50	<b>0,052</b>	0,82	0,22-3,10	0,76
<b>Ventilación mecánica pretrasplante</b>	6,20	2,27-16,9	<b>&lt;0,001</b>	6,87	1,63-29,0	<b>0,009</b>
<b>Cirugía cardíaca previa</b>	1,65	0,45-6,09	0,45			
<b>Tratamiento inotrópico</b>	0,78	0,19-3,15	0,72			
<b>Soporte circulatorio pretrasplante cardíaco</b>						
ECMO	1					
Levitronix	0,41	0,15-1,13	<b>0,08</b>	1,75	0,30-10,2	0,53
Días de asistencia	1,02	0,98-1,05	0,36			
<b>INTERMACS</b>						
3	1					
1-2	7,33	1,50-35,9	<b>0,01</b>	5,49	0,54-55,7	0,15
<b>Período de trasplante</b>						
2010-2014	1					
2015-2019	0,36	0,14-0,94	0,04	0,34	0,07-1,80	0,21
<b>Edad del donante (años)</b>	1,00	0,96-1,04	0,92			
<b>Sexo del donante masculino</b>	1,80	0,66-4,90	0,25			
<b>Índice masa corporal del donante</b>	0,98	0,88-1,08	0,65			
<b>Masa cardíaca teórica del donante</b>	1,01	0,99-1,03	0,36			
<b>Procedencia del donante</b>						
Local	1					
Área	1,51	0,22-10,6	0,69			
Fuera del área	2,24	0,37-13,4	0,38			
<b>Paro cardíaco</b>	0,82	0,21-3,27	0,78			
<b>Estancia en UCI del donante</b>	1,01	0,93-1,08	0,88			



Tabla 46, Continuación:

	Univariable			Multivariable		
	OR	IC95%	Valor P	OR	IC 95%	Valor P
<b>Serología CMV positiva</b>	0,76	0,22-2,56	0,66			
<b>Discordancia de sexo</b>						
Donante = receptor	1					
Don. hombre/Rec. mujer	2,50	0,57-10,9	0,22			
Don. mujer/Rec. hombre	0,87	0,28-2,71	0,81			
<b>Discordancia serología CMV</b>						
Donante = receptor	1					
Don. negativo/Rec. positivo	1,11	0,22-5,58	0,90			
Don. Positivo/Rec. negativo	0,94	0,18-4,96	0,94			
<b>Ratio masa cardíaca</b>	4,23	0,23-77,8	0,33			
<b>Tiempo de isquemia</b>	1,00	0,99-1,01	0,21			
<b>Técnica bicava</b>	0,39	0,13-1,18	0,09	0,54	0,12-2,43	0,42
<b>Complicaciones quirúrgicas</b>	19,5	2,39-159,0	<b>0,006</b>	17,2	1,77-166,8	<b>0,01</b>

Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

## 7.4- Factores determinantes de ingreso prolongado.

Considerando como estancia prolongada a aquella superior a 28 días (referido a días de ingreso total del paciente), se puede ver en la Tabla 47 que los principales determinantes de ingreso prolongado son necesidad de VM pretrasplante, situación INTERMACS 1-2 y complicaciones quirúrgicas. Igual que para el ingreso en Reanimación, el Levitronix tiene una tendencia hacia ser un factor protector. Se queda en el límite de la significación estadística la combinación de donante varón para receptor mujer.

Tabla 47: Determinantes de estancia hospitalaria prolongada.

	Univariable			Multivariable		
	OR	IC95%	Valor P	OR	IC 95%	Valor P
<b>Edad receptor (años)</b>	1,01	0,98-1,05	0,51			
<b>Sexo receptor masculino</b>	0,86	0,29-2,53	0,78			
<b>Índice masa corporal</b>	0,98	0,85-1,12	0,73			
<b>Masa cardíaca teórica</b>	1,00	0,98-1,01	0,74			
<b>Etiología</b>						
Isquémica	1					
Dilatada no isquémica	0,49	0,18-1,35	0,17			
Otras	0,60	0,17-2,17	0,44			
<b>Hipertensión arterial</b>	2,22	0,76-6,50	0,15			
<b>Diabetes</b>	1,50	0,38-5,97	0,60			
<b>Hipercolesterolemia</b>	0,70	0,23-2,12	0,53			
<b>Enf. vascular periférica</b>	*	*	*			
<b>Filtrado glomerular</b>	0,99	0,98-1,00	0,15			
<b>Bilirrubina &gt; 2 mg/dL</b>	0,97	0,38-2,48	0,95			
<b>GOT/GPT &gt; 40 UI/L</b>	2,17	0,85-5,51	0,10			
<b>Serología CMV positiva</b>	1,92	0,54-6,83	0,31			
<b>Resistencias vasculares pulmonares</b>	1,07	0,79-1,43	0,67			
<b>Neoplasia pretrasplante</b>	0,32	0,03-3,17	0,33			
<b>Infección pretrasplante</b>	1,40	0,55-3,54	0,48			
<b>Ventilación mecánica pretrasplante</b>	3,76	1,45-9,79	0,007	3,30	1,02-10,7	<b>0,046</b>
<b>Cirugía cardíaca previa</b>	1,09	0,30-3,89	0,90			
<b>Tratamiento inotrópico</b>	0,46	0,11-1,98	0,29			
<b>Soporte circulatorio pretrasplante cardíaco</b>						
ECMO	1					
Levitronix	0,41	0,15-1,13	0,08	1,30	0,30-5,91	0,73
<b>Días de asistencia</b>	1,03	0,98-1,08	0,20			

Tabla 47, Continuación:

	Univariable			Multivariable		
	OR	IC95%	Valor P	OR	IC 95%	Valor P
<b>INTERMACS</b>						
3	1					
1-2	4,17	1,05-16,6	0,04	2,26	0,33-15,5	0,41
<b>Período de trasplante</b>						
2010-2014	1					
2015-2019	0,45	0,18-1,17	0,10			
<b>Edad del donante (años)</b>	1,00	0,97-1,04	0,83			
<b>Sexo del donante masculino</b>	1,80	0,66-4,90	0,25			
<b>IMC del donante</b>	1,06	0,95-1,18	0,29			
<b>Masa cardíaca teórica del donante</b>	1,01	0,99-1,03	0,16			
<b>Procedencia del donante</b>						
Local	1					
Área	0,93	0,13-6,80	0,95			
Fuera del área	2,62	0,44-15,7	0,29			
<b>Paro cardíaco</b>	0,28	0,06-1,41	0,12			
<b>Estancia en UCI del donante</b>	1,02	0,94-1,10	0,68			
<b>Serología CMV positiva</b>	1,47	0,43-5,08	0,54			
<b>Discordancia de sexo</b>						
Donante = receptor	1			1		
Don. hombre/Rec. mujer	5,05	0,96-26,4	0,055	2,30	0,33-15,9	0,40
Don. mujer/Rec. hombre	1,31	0,42-4,07	0,64	2,14	0,60-7,67	0,24
<b>Discordancia serología CMV</b>						
Donante = receptor	1					
Don. negativo/Rec. positivo	0,62	0,13-3,02	0,56			
Don. Positivo/Rec. negativo	0,43	0,08-2,28	0,32			

Tabla 47, Continuación:

		Univariable		Multivariable		
<b>Ratio masa cardíaca</b>	13,11	0,63-272,5	0,09	15,9	0,36-706,7	0,15
<b>Tiempo de isquemia</b>	1,00	0,99-1,01	0,16			
<b>Técnica bicava</b>	0,39	0,13-1,18	0,09	1,02	0,25-4,21	0,97
<b>Complicaciones quirúrgicas</b>	4,79	1,21-18,9	0,02	3,06	0,64-14,7	0,16

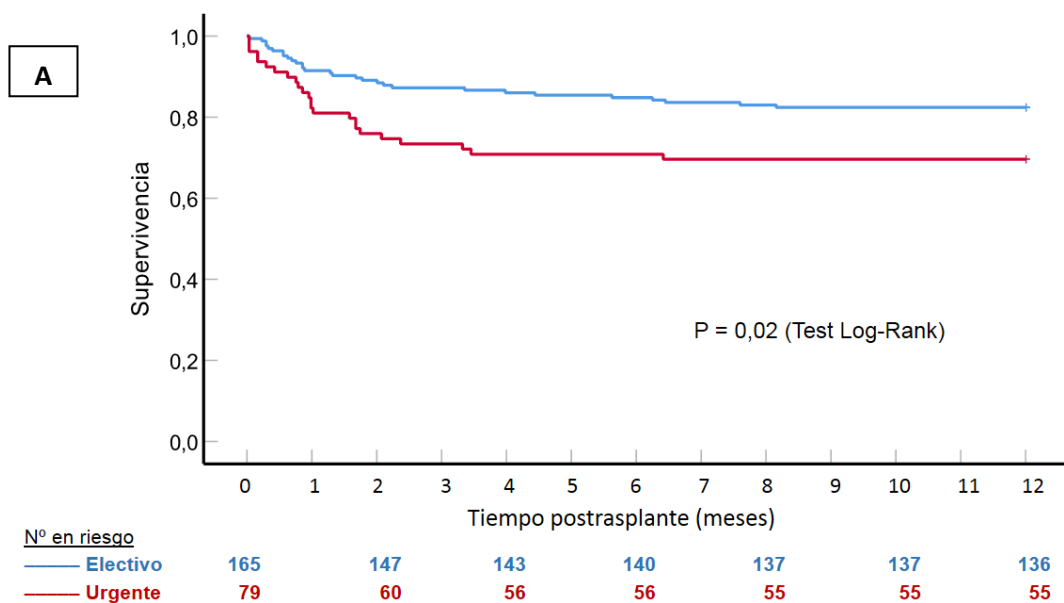
Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

## 8. SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DEL TIPO Y LA DURACIÓN DE LA ASISTENCIA UTILIZADA. DATOS A MEDIO Y LARGO PLAZO

Ya se ha analizado (objetivo primario) la supervivencia en el primer mes en el TC urgente y en cada uno de los grupos de TC urgente en función de la asistencia mecánica.

La supervivencia en el primer año postrasplante también es superior en el TC electivo con respecto al urgente, si bien a largo plazo no existen diferencias significativas (Figuras 46 A y 46 B).

**Figura 46:** Curvas de supervivencia del trasplante cardíaco electivo vs. urgente.



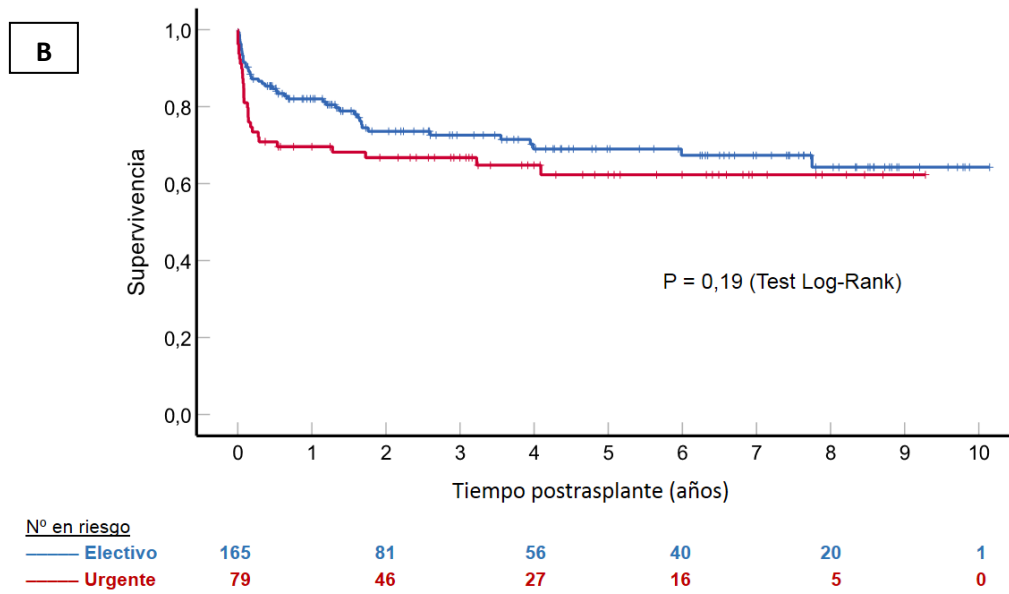
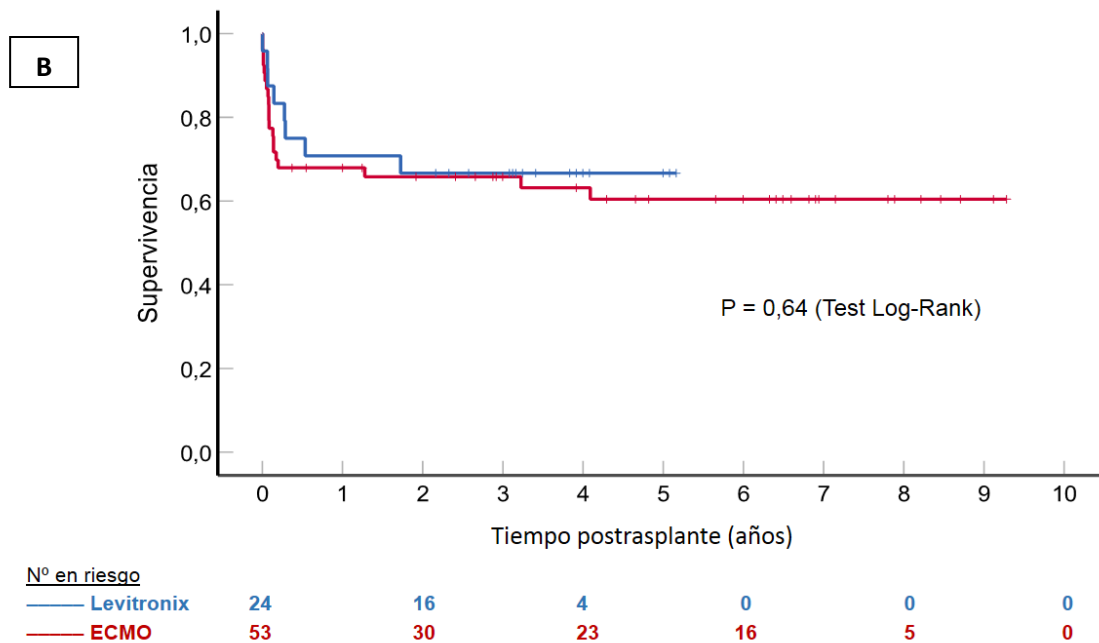
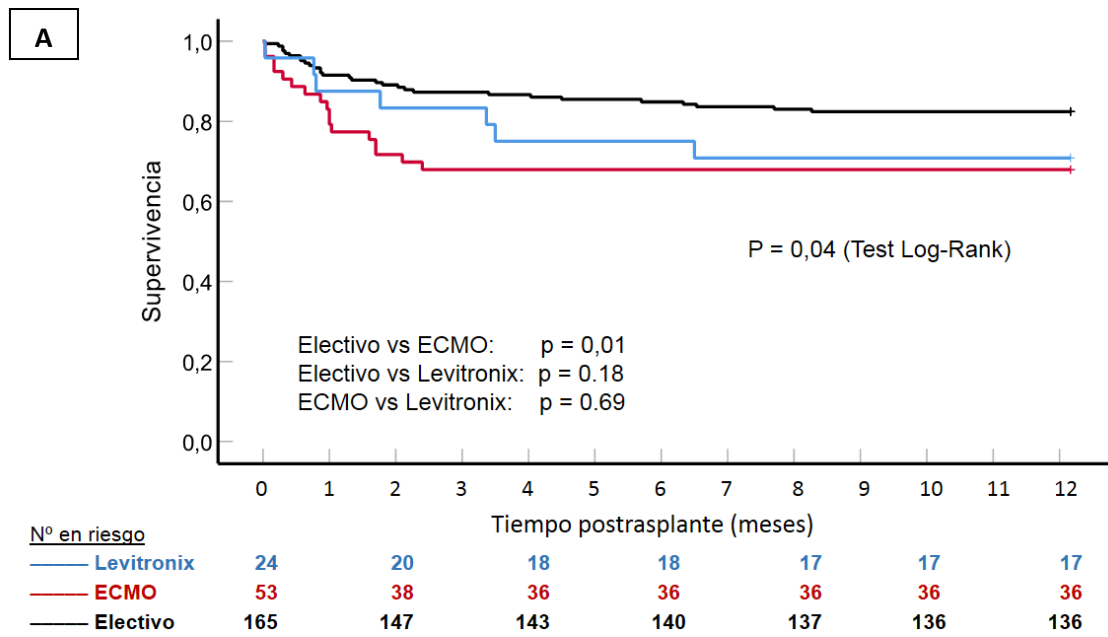


Figura 46, Continuación:

Se observa una tendencia, aunque sin alcanzar la significación estadística, hacia una peor supervivencia con ECMO en el primer año postrasplante (Figura 47-A), si bien a largo plazo no existen diferencias significativas (Figura 47-B).

**Figura 47:** Curvas de supervivencia del trasplante cardíaco urgente con ECMO-VA vs. Levitronix CentriMag.



La supervivencia al año y a largo plazo no fue diferente en función de la duración de la asistencia con ECMO-VA ni de la necesidad o no de VM (Figura 48).

**Figura 48:** Curvas de supervivencia del trasplante cardíaco urgente con ECMO-VA en función de la duración de la asistencia y la necesidad de ventilación mecánica.

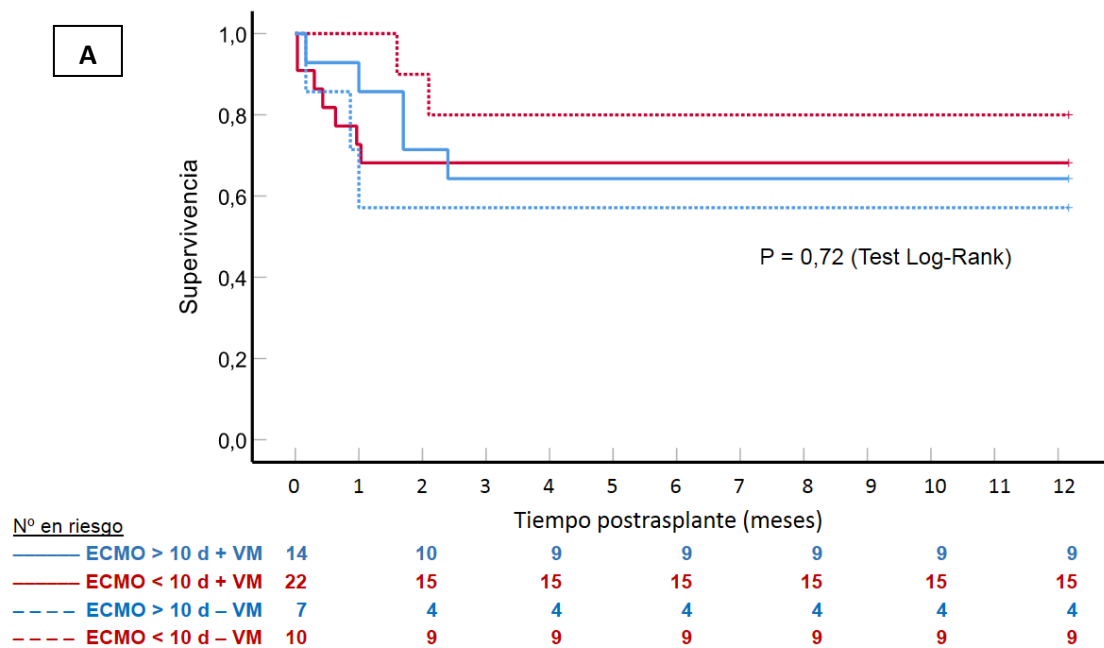
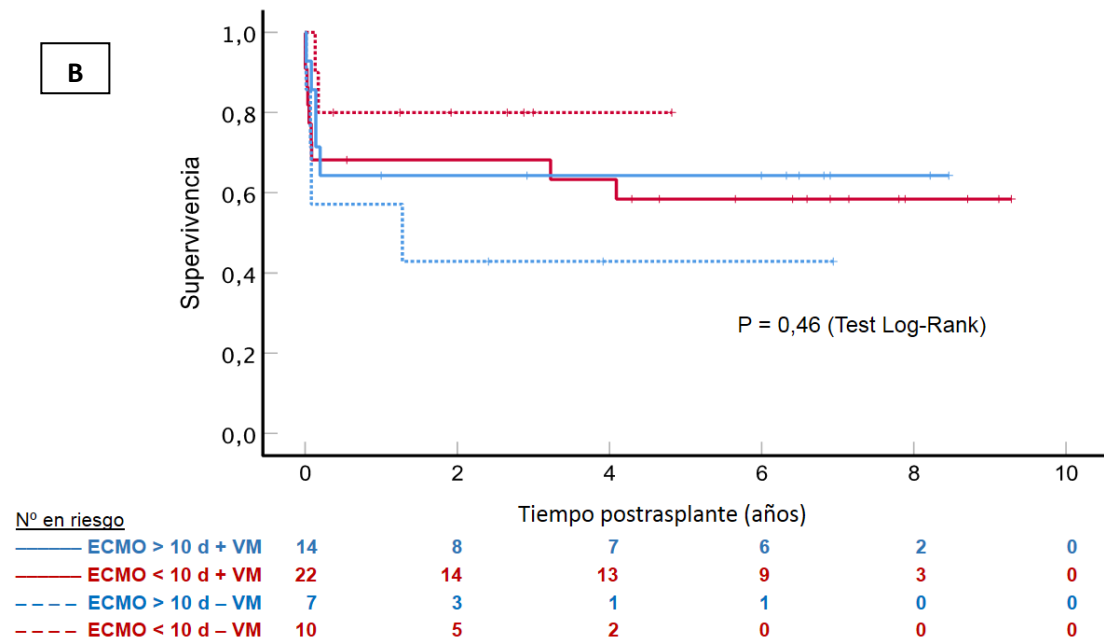


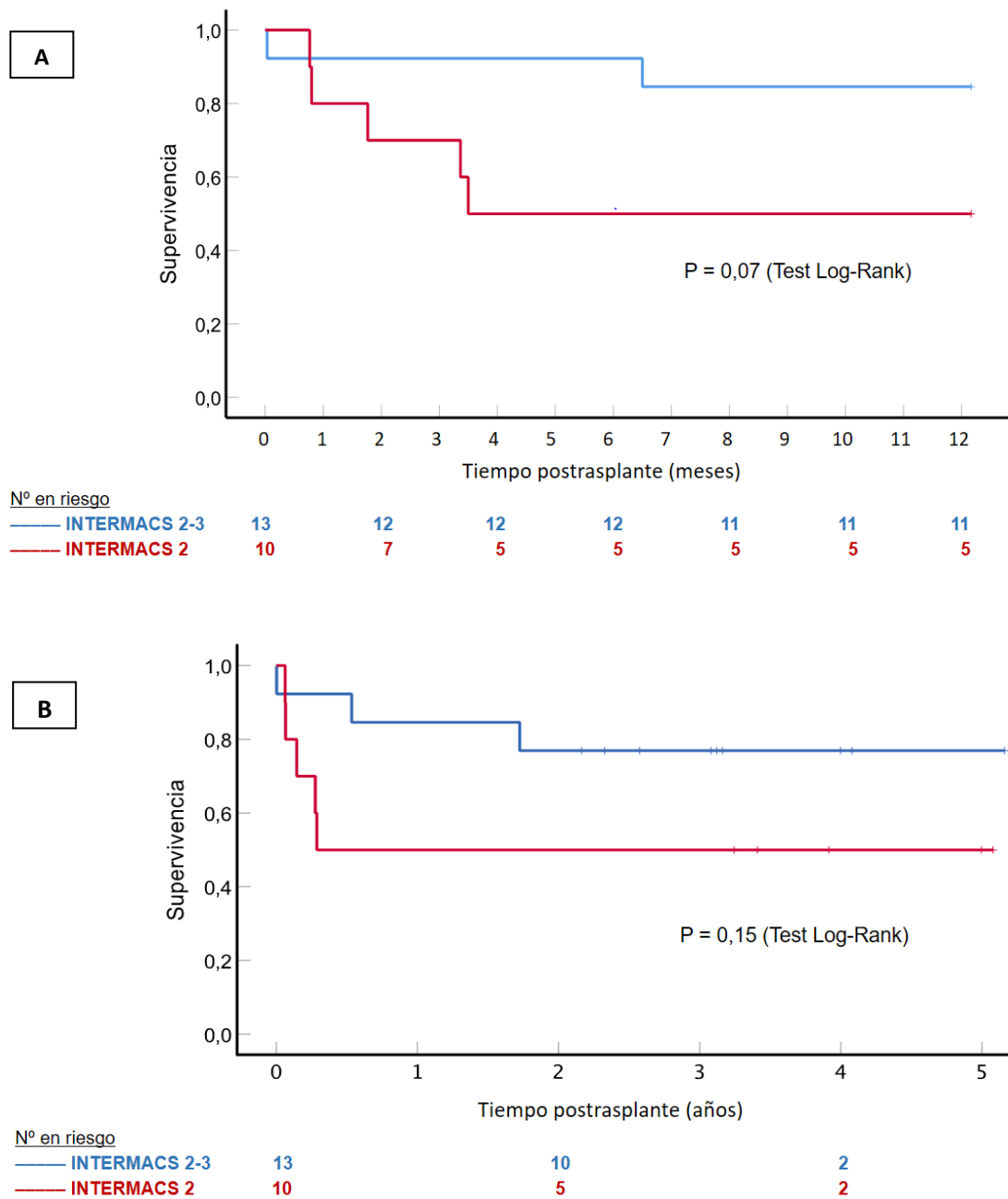


Figura 48, Continuación:



La supervivencia, sobre todo comparada al primer año, fue claramente superior en los pacientes a los que se implantó Levitronix CentriMag en INTERMACS 2-3 vs. INTERMACS 2 (P 0,07). Estos resultados se muestran en la Figura 49.

**Figura 49:** Curvas de supervivencia del trasplante cardíaco urgente con Levitronix CentriMag en función del grado de severidad en la escala INTERMACS.



La Tabla 48 muestra los principales predictores de mortalidad durante el primer año del total de los pacientes incluidos (TC urgentes y electivos). Los principales factores que se asocian con mortalidad el primer año en la serie global de pacientes son la edad del receptor, la IR y el fallo hepático pretrasplante, así como la infección pretrasplante.

**Tabla 48:** Predictores independientes de mortalidad al año en la población total.

	Hazard Ratio	IC 95% Límite inferior	IC 95% Límite superior	Valor P
<b>Trasplante urgente</b>	1,152	0,454	2,921	0,77
<b>Edad receptor (años)</b>	1,033	1,004	1,063	<b>0,02</b>
<b>Sexo receptor masculino</b>	0,462	0,114	1,867	0,28
<b>Masa cardíaca teórica receptor</b>	0,999	0,981	1,018	0,92
<b>Filtrado glomerular</b>	0,992	0,982	1,001	<b>0,07</b>
<b>Bilirrubina &gt; 2 mg/dL</b>	2,242	1,135	4,427	<b>0,02</b>
<b>Resistencias vasculares pulmonares</b>	1,081	0,889	1,314	0,43
<b>Infección previa</b>	2,363	0,956	5,838	<b>0,06</b>
<b>Ventilación mecánica</b>	1,358	0,489	3,773	0,56
<b>Estancia en UCI del donante</b>	1,030	0,982	1,080	0,22
<b>Discordancia de sexo</b>				
Donante = Receptor	1			
Don. Hombre/Rec. mujer	1,549	0,541	4,440	0,41
Don. mujer/Rec. hombre	1,568	0,760	3,236	0,22

Variable de respuesta principal: Mortalidad en el primer año. Variables independientes: Aquellas con nivel de significación < 0,10 en el análisis univariable.

Población: Total (trasplantes electivos y urgentes).

Procedimiento: Regresión de Cox de riesgos proporcionales.

Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

La Tabla 49 muestra el análisis univariable de los predictores de mortalidad global y la Tabla 50 muestra los factores predictores independientes de mortalidad global. Se puede observar que la edad, la masa cardíaca, el sexo (masculino factor protector) la bilirrubina >2, la infección y la VM pretrasplante, así como la asistencia con ECMO pretrasplante (en comparación a Levitronix) y el TC urgente se asocian a una mayor mortalidad. Sin embargo, en el análisis multivariante, solo la edad del receptor se mantuvo como predictores independientes, quedando en el límite de la significación la presencia de infección pretrasplante.

**Tabla 49:** Análisis univariable de predictores de mortalidad global.

	Hazard Ratio	IC 95% Límite inferior	IC 95% Límite superior	Valor P
<b>Receptor</b>				
<b>Edad (años)</b>	1,027	1,000	1,054	<b>0,05</b>
<b>Sexo del masculino</b>	0,463	0,262	0,817	<b>0,008</b>
<b>Grupo sanguíneo del receptor</b>				
0	1			
A	0,851	0,471	1,537	0,59
B	1,201	0,532	2,712	0,66
AB	0,303	0,041	2,255	0,24
<b>Índice de masa corporal</b>	0,979	0,910	1,054	0,58
<b>Masa cardíaca teórica</b>	0,987	0,978	,997	<b>0,009</b>
<b>Etiología</b>				
Isquémica	1			
Dilatada no isquémica	0,897	0,484	1,662	0,73
Otras	0,788	0,392	1,583	0,50
<b>Hipertensión arterial</b>	1,135	0,643	2,005	0,66
<b>Diabetes</b>	,692	0,296	1,621	0,40
<b>Hipercolesterolemia</b>	1,512	0,878	2,604	0,14
<b>Enfermedad vascular periférica</b>	1,750	0,546	5,612	0,35
<b>Filtrado glomerular</b>	,990	0,982	0,999	<b>0,03</b>
<b>Bilirrubina &gt; 2 mg/dL</b>	2,340	1,323	4,137	<b>0,003</b>
<b>GOT/GPT &gt; 40 UI/L</b>	1,296	0,747	2,249	0,36
<b>Serología CMV positiva</b>	1,121	0,527	2,387	0,77
<b>Resistencias vasculares pulmonares</b>	1,169	1,000	1,366	<b>0,05</b>
<b>Neoplasia pretrasplante</b>	0,836	0,229	3,048	0,79
<b>Infección pretrasplante</b>	2,522	1,297	4,902	<b>0,006</b>
<b>Ventilación mecánica pretrasplante</b>	2,671	1,499	4,758	<b>&lt;0,001</b>
<b>Cirugía cardíaca previa</b>	1,710	0,898	3,257	0,10

Tabla 49, Continuación:

	Hazard Ratio	IC 95% Límite inferior	IC 95% Límite superior	Valor P
<b>Tratamiento inotrópico pretrasplante</b>	1,388	0,802	2,402	0,24
<b>SopORTE circulatorio pretrasplante cardíaco</b>				
No	1			
ECMO	2,075	1,139	3,781	<b>0,02</b>
DAV continuo	1,672	0,729	3,835	0,22
<b>Período de trasplante (n, %)</b>				
2010-2014	1			
2015-2019	0,952	0,553	1,639	0,86
<b>Donante</b>				
<b>Edad (años)</b>	1,013	0,990	1,038	0,27
<b>Sexo masculino</b>	0,816	0,476	1,398	0,46
<b>Grupo sanguíneo</b>				
0	1			
A	0,726	0,404	1,305	0,28
B	1,713	0,746	3,935	0,20
AB	0,000	0,000	2,613	0,97
<b>Índice masa corporal</b>	1,048	0,985	1,115	0,14
<b>Masa cardíaca teórica</b>	0,992	0,982	1,002	0,10
<b>Procedencia</b>				
Local	1			
Área	1,070	0,498	2,300	0,86
Fuera del área	1,058	0,475	2,355	0,89
<b>Paro cardíaco</b>	0,609	0,219	1,699	0,34
<b>Estancia en UCI</b>	1,041	0,995	1,090	0,08
<b>Serología CMV positiva</b>	0,930	0,452	1,913	0,84

Tabla 49, Continuación:

	Hazard Ratio	IC 95% Límite inferior	IC 95% Límite superior	Valor P
<b>Interacción donante/receptor</b>				
<b>Discordancia de sexo</b>				
Donante = Receptor	1			
Don. Hombre/Rec. mujer	3,295	1,543	7,038	<b>0,002</b>
Don. mujer/Rec. hombre	1,272	0,698	2,320	0,43
<b>Discordancia serología CMV</b>				
Donante = receptor	1			
Don. negativo/Rec. positivo	1,025	0,449	2,339	0,95
Don. Positivo/Rec. negativo	0,736	0,285	1,901	0,53
<b>Ratio masa cardíaca</b>	4,371	0,685	27,872	0,12
<b>Procedimiento quirúrgico</b>				
<b>Tiempo de isquemia</b>	1,002	0,997	1,006	0,48
<b>Técnica bicava</b>	0,710	0,371	1,360	0,30
<b>Código urgente</b>	1,909	1,111	3,279	<b>0,02</b>

Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".

**Tabla 50:** Predictores independientes de mortalidad global en la población total.

	Hazard Ratio	IC 95% Límite inferior	IC 95% Límite superior	Valor P
<b>Tipo de soporte pretrasplante</b>				
No	1			
ECMO	0,949	0,331	2,722	0,92
Levitronix	1,218	0,523	2,835	0,64
<b>Edad receptor (años)</b>	1,027	1,002	1,052	<b>0,04</b>
<b>Hipercolesterolemia pretrasplante</b>	1,528	0,919	2,541	0,10
<b>Filtrado glomerular</b>	0,996	0,988	1,004	0,31
<b>Bilirrubina &gt; 2 mg/dL</b>	1,595	0,880	2,891	0,12
<b>Resistencias vasculares pulmonares</b>	1,053	0,865	1,283	0,60
<b>Infección pretrasplante</b>	2,061	0,915	4,642	0,08
<b>Ventilación mecánica pretrasplante</b>	1,267	0,481	3,340	0,63
<b>Discordancia de sexo</b>				
Donante = Receptor	1			
Donante hombre/Receptor mujer	2,021	0,876	4,664	0,10
Donante mujer/Receptor hombre	1,005	0,593	1,703	0,98

Variable de respuesta principal: Mortalidad global. Variables independientes: Aquellas con nivel de significación < 0,10 en el análisis univariable.

Población: Total (trasplantes electivos y urgentes).

Procedimiento: Regresión de Cox de riesgos proporcionales.

Abreviaturas en el "Listado de abreviaturas".





# DISCUSIÓN

A día de hoy, el TC sigue siendo el tratamiento de elección para la IC avanzada sin otras opciones de tratamiento. (1) Aun así, el número de donantes es limitado. Por otra parte, la marcada mejoría en los últimos años en el manejo de la IC hace que estos pacientes vivan más y lleguen con mayor frecuencia a situaciones de IC avanzada. Así, los receptores cada vez son más añosos y complejos. En este contexto, el TC urgente es la única opción para algunos pacientes que se inestabilizan, estando o no previamente en lista de espera para TC electivo. Por ejemplo, en UK, un 8% de los pacientes en lista de espera de TC urgente se convirtieron en “súper urgentes” (el equivalente al Código 0 español) durante la evolución en 6 meses. (136) Los datos de España publicados en 2022 confirman esta tendencia, con un 38% de los TC del año 2021 realizados en Código Urgente. (88) En España todos los trasplantes urgentes se realizan en pacientes que precisan soporte mecánico. Es conocido que el TC urgente y con soporte mecánico tiene peores resultados que el TC electivo, por ello, continúa siendo de gran interés perfilar qué tipo de asistencia mecánica pretrasplante proporciona mejores resultados y cuáles son los factores relacionados con el paciente, con la asistencia y con los procedimientos que se asocian a mayor o menor riesgo postrasplante. Por todo lo expuesto, en este trabajo se ha pretendido conocer estas diferencias, ya que conocer los perfiles clínicos y de asistencia mecánica más favorables podría modificar nuestras pautas de actuación hacia las opciones que impliquen menor morbilidad y mortalidad tras el TC urgente.

Se ha podido comprobar que el soporte pretrasplante con ECMO-VA se asocia a un mayor riesgo de FPI con necesidad de soporte mecánico postrasplante y a una mayor mortalidad precoz en comparación con la asistencia pretrasplante con Levitronix CentriMag. El riesgo de FPI y mortalidad precoz asociado a ECMO-VA se asocia en gran medida con la necesidad de VM en el momento del trasplante, y se incrementa con la duración del soporte. Tanto el FPI como la mortalidad precoz son menores en los pacientes a los que se implanta un Levitronix CentriMag, especialmente si se implanta en condiciones de mayor estabilidad del paciente (INTERMACS 2-3 respecto a INTERMACS 2). Por otra parte, con la asistencia pretrasplante tipo ECMO-VA también son más frecuentes las complicaciones mayores, como son la infección, las complicaciones vasculares, la ETV en relación con la canulación y el FRA postrasplante

con necesidad de TSR. Respecto a la estancia hospitalaria, la asistencia pretrasplante con ECMO también se asocia a una estancia más prolongada en la Unidad de Reanimación postrasplante, con los riesgos inherentes que ello conlleva. Finalmente, la mortalidad al año y a largo plazo no difiere mucho en los diferentes grupos salvo en dos casos: la mortalidad al año continúa siendo inferior en el TC urgente y también lo es en pacientes sometidos a TC urgente a los que se implantó Levitronix en INTERMACS 2, en comparación con el implante en pacientes algo más estables (INTERMACS 2-3).

## 1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

Las características de la población a estudio coinciden con lo descrito en la literatura del TC en nuestro medio. Así, los receptores de TC urgente suelen ser pacientes algo más jóvenes, sin antecedentes relevantes previos; en ellos, por su situación de SC, es más frecuente que la bilirrubina y las transaminasas estén elevadas, y también es más habitual que exista alguna infección pretrasplante, ya que, por la naturaleza del TC urgente, se trata de pacientes portadores de dispositivos de asistencia mecánica y con estancias prolongadas en unidades de críticos, donde la colonización y la infección no son infrecuentes. (88)(136) La mayoría de los TC urgentes (81%) no estaban previamente en LETC, probablemente porque una causa muy frecuente de TC urgente es el infarto agudo de miocardio en pacientes sin cardiopatía previa. (141) Respecto al procedimiento del TC urgente, se puede comprobar cómo es más frecuente, por la propia organización del Código 0, la utilización con mayor frecuencia de órganos de fuera del área de trasplante y, por tanto, con un tiempo de isquemia superior al del procedimiento electivo.

En cuanto a la elección de un tipo u otro de AMCD en situación de SC depende del centro y de la disponibilidad de recursos. En general, es más frecuente el implante de ECMO-VA en pacientes en estadios INTERMACS más graves, especialmente 1 o 1-2. En el estudio español ASIS-TC, un 58% de los pacientes se incluían en lista para TC

asistidos con ECMO-VA, un 24% con asistencia temporal izquierda (fundamentalmente Levitronix e Impella) y un 18% con asistencia temporal biventricular (fundamentalmente Levitronix). (61) Estos porcentajes coinciden con la población de este estudio, con un 67% de ECMO y un 30% de Levitronix univentriculares. Bien es cierto que estudios como el ASIS-TC y la práctica clínica habitual han hecho que, en los últimos años, se tienda hacia una menor utilización del ECMO-VA con un predominio de asistencia ventricular habitualmente izquierda y cada vez menos invasivo (mayor uso de Impella en los últimos años). De hecho, en 2022 se publicó una continuación del estudio ASIS-TC que incluía pacientes de 16 centros españoles entre 2010 y 2020, encontrándose que, con el tiempo, aumentó la proporción de candidatos incluidos en la lista con DAV quirúrgicos temporales de flujo continuo y DAV percutáneos. (141) Así, en esta versión reciente del estudio, en el momento de la inclusión en lista de trasplante un 30,6% pacientes recibían asistencia con un balón de contrapulsación, 7,6% con DAV percutáneos, 30,1% con ECMO-VA, 29,7% con DAV quirúrgicos de flujo continuo y 1,8% con DAV quirúrgicos de flujo pulsátil.

Dentro del grupo de ECMO-VA, decidimos hacer 4 subgrupos en función de si el soporte pretrasplante era mayor o menor a 10 días y según la necesidad o no de VM en el momento del trasplante. Se escogió este punto de corte ya que actualmente el tiempo que se permite que un paciente permanezca en situación de Código Urgente con ECMO es de 7 días si el paciente precisa VM y 10 días si no la precisa, siendo necesario, si no ocurre el TC en ese periodo de tiempo, transferir al paciente hacia otro tipo de asistencia mecánica de soporte completo. (133) Esta es una estrategia terapéutica factible en el contexto de un sistema de asignación de donantes eficiente que asegure la disponibilidad de un injerto adecuado para el paciente en pocos días. Según los resultados del estudio ASIS-TC, (61) esta estrategia proporciona buenos resultados, aunque se encontró una mayor incidencia de eventos clínicos adversos asociados y mortalidad entre los candidatos listados para Código 0 con ECMO-VA, probablemente por el perfil clínico de los pacientes a los que se implanta este tipo de asistencia (INTERMACS 1-2) y las complicaciones asociadas a la misma, que se describen más adelante. Por otra parte, para establecer este corte temporal también

se tuvo en cuenta que la asistencia con ECMO-VA durante más de 7 días se considera un factor predictivo del fracaso del destete. (142)

En referencia a la asistencia con Levitronix CentriMag, no hay trabajos en la literatura que analicen los resultados en función de la situación INTERMACS en la que se implantan. En este trabajo se ha podido comprobar que existen pacientes a los que se implanta en un INTERMACS 2 y otros a los que se implanta de forma menos urgente, en una situación INTERMACS más próxima al 3. En general, es más frecuente que el dispositivo se implante en INTERMACS 2-3 en pacientes previamente listados para TC cuando éstos se inestabilizan, probablemente porque tratándose de pacientes ya estudiados y en lista se es más precoz en la indicación del soporte. En los pacientes a los que se implanta en INTERMACS 2 es frecuente que se realice el puente al puente, es decir, habitualmente son pacientes a los que en una situación de INTERMACS 1 se implantó ECMO-VA y posteriormente se realizó una transferencia a Levitronix (esta situación se dio en un 40% de los Levitronix implantados en INTERMACS 2). En nuestra población, solamente un paciente se trasplantó con asistencia tipo Levitronix CentriMag biventricular y dos con Impella CP.

## **2. OBJETIVO PRIMARIO (I): FALLO PRECOZ DEL INJERTO**

El FPI es una complicación muy grave que representa la principal causa de muerte en los primeros 30 días después del TC. (143) Aunque se han realizado varios análisis sobre la epidemiología y los factores de riesgo, la mayoría son estudios unicéntricos con una amplia variabilidad de las definiciones, incidencia, mortalidad y factores asociados. (144) Es conocido que el FPI es mucho más frecuente en el TC urgente respecto al electivo y, dentro del TC urgente, es más frecuente en el grupo de pacientes que llegan al TC con asistencia mecánica. En un estudio de validación en una cohorte más actual del RADIAL SCORE se encontró que los pacientes que llegaban al TC

con dependencia de inotropos o asistencia mecánica presentaban con mayor frecuencia FPI. (93)

Un metaanálisis reciente analizó el FPI y su impacto en la mortalidad mediante la revisión sistemática de todos los trabajos que utilizan la definición del Informe de Consenso de ISHLT 2014 y que informan de la incidencia de FPI en receptores de TC adultos desde 2020. Se pudo comprobar cómo factores relacionados con el donante (sexo femenino y talla baja), con el receptor (fallo renal, tratamiento con amiodarona y soporte mecánico) y el tiempo de isquemia prolongado demostraron incrementar la aparición de FPI postrasplante. (143)

En el presente trabajo, de forma concordante, el FPI fue más frecuente en el TC urgente que en el electivo y, dentro del urgente, fue más prevalente en pacientes trasplantados con ECMO-VA que en el de aquellos asistidos mediante Levitronix CentriMag. Así, en este trabajo la prevalencia de FPI en pacientes que se trasplantaron con ECMO fue del 37 % vs. 12% en TC con Levitronix. Además, se ha podido encontrar una tendencia hacia una menor prevalencia de FPI en el grupo de pacientes asistidos con ECMO durante menos de 10 días que llegan al trasplante sin VM. La VM también es un conocido factor asociado a la aparición de FPI. (93) (145). La definición de FPI utilizada se ha descrito en el apartado de “Material y Métodos”.

Existen varios estudios que analizan el impacto del ECMO en el manejo del FPI. Sin duda, el ECMO ha cambiado por completo el panorama en esta grave complicación, aumentando la supervivencia en pacientes con FPI. (146) (147) Sin embargo, existen menos trabajos que analicen la influencia del ECMO pretrasplante en la aparición de FPI. En un trabajo realizado por nuestro grupo con menos pacientes, se encontró la misma tendencia: el FPI fue mucho más frecuente en pacientes asistidos pretrasplante con ECMO, especialmente si el tiempo en soporte era mayor de 10 días. (139) En el estudio ASIS-TC el FPI fue más frecuente en el grupo trasplantado con ECMO (33%) que en el grupo trasplantado con asistencia izquierda (27%), aunque con una menor diferencia que en esta serie. (61) En artículos previamente publicados por nuestro grupo (resultados preliminares a este trabajo, con menos pacientes) se ha encontrado

igualmente que el FPI se dio con mayor frecuencia en pacientes asistidos pretrasplante con ECMO. (148) Un reciente estudio realizado en Reino Unido analizó todos los TC realizados en Reino Unido de 2012 a 2015 (6 centros), encontrando que la incidencia de FPI fue del 36% y que, entre los factores asociados al FPI, se encuentran la diabetes en el receptor ( $p$  0,031), la asistencia mecánica biventricular pretrasplante ( $p < 0,001$ ) y el ECMO-VA pretrasplante ( $p$  0,023), además de otros factores como la combinación donante mujer/receptor varón y la edad avanzada del donante. En dicho artículo, el ECMO pretrasplante se mantuvo como un factor predictor de FPI. (149)

Estos datos son concordantes con los encontrados en este trabajo, en el que las variables predictoras de FPI han resultado la disfunción hepática, la presencia de infección pretrasplante, la VM pretrasplante y la asistencia circulatoria mediante ECMO-VA. Así, la asistencia con ECMO multiplica casi por 3 la probabilidad de FPI postrasplante, aunque no se mostró un factor predictor independiente en el análisis multivariante. Otros factores que se han mostrado relacionados en este análisis con FPI son el tiempo de isquemia prolongado y la parada cardíaca en el donante, factores también relacionados en la literatura previa con el FPI, aunque con datos discordantes en cuanto a la parada cardíaca en el donante. (150) No se ha encontrado en cambio en el presente análisis la relación entre otras variables descritas en la literatura y el FPI, como la cirugía cardíaca previa o el sexo femenino del donante. (93)

La posible explicación de la relación entre la asistencia con ECMO y el FPI está probablemente ligada a los propios efectos que tiene la asistencia sobre el organismo. La asistencia con ECMO se asocia a alteraciones inmunológicas (aumento de neutrófilos inmaduros circulantes, disfunción de los linfocitos, etc.). Además, conlleva un aumento de citoquinas proinflamatorias como interleucinas (IL-6, IL-8, IL-10) junto con el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). (151)

En el grupo de Levitronix se ha encontrado una tendencia hacia una menor prevalencia de FPI cuando el dispositivo se implanta en una situación INTERMACS 2-3 (vs. INTERMACS 2). No existen trabajos específicos en la literatura previa que analicen la

prevalencia de FPI en los pacientes que llegan al trasplante con Levitronix Centrimag en función del perfil INTERMACS.

### 3. OBJETIVO PRIMARIO (II): MORTALIDAD PRECOZ

Los pacientes trasplantados en Código Urgente presentan, como es conocido, una mayor mortalidad precoz, esto es, en los 30 primeros días del trasplante. (88) Esto es conocido desde muy pronto en los inicios del trasplante. La caída de la supervivencia es sobre todo precoz, debido a la naturaleza del TC urgente (pacientes en SC, en unidades de críticos, con frecuencia colonizados, tratados con inotropos, con asistencia mecánica, etc.). (152) Una vez superado el período inicial, la supervivencia del TC urgente es incluso superior a la del TC a largo plazo, ya que habitualmente se trata de pacientes más seleccionados, muy frecuentemente sin patologías crónicas previas a la que motiva el trasplante urgente.

En un análisis inicial pudimos comprobar cómo hubo diferencias en la mortalidad intrahospitalaria ( $p$  0,03) y en la mortalidad total ( $p$  0,06) en los pacientes trasplantados con ECMO vs. Levitronix, de manera que los grupos con mayor riesgo de mortalidad fueron los que llevaron ECMO durante >10 días antes del trasplante o los Levitronix implantados en INTERMACS 2 (cabe recordar que en este grupo es muy frecuente la estrategia de “puente al puente” con ECMO y posterior transferencia a Levitronix). (138) Datos concordantes encontramos en el presente trabajo, con una mortalidad precoz de 21% en el grupo ECMO vs. 12% en el grupo Levitronix. En los pacientes trasplantados con ECMO, la mortalidad sólo parece menor en el grupo de pacientes asistidos durante menos de 10 días de asistencia y sin VM.

El uso de ECMO-VA en las enfermedades cardiovasculares está aumentando. Según la Organización de Soporte Vital Extracorpóreo (ELSO), un registro voluntario internacional, el número de ECMO-VA implantados en adultos aumentó un 1180% en la última década, de menos de 200 entre 1997 y 2007 a más de 2000 hasta la fecha.



(153) De hecho, los resultados más importantes de ECMO los aporta el registro de la ELSO. (74) El último registro publicado aporta datos hasta el 2015 de 9025 pacientes adultos con implantación de ECMO. De estos, a 5082 (56%) se les pudo retirar el dispositivo, pero al alta hospitalaria la supervivencia fue del 41% (3721 pacientes). La supervivencia con ECMO depende de la etiología del SC, es del 65% después de miocarditis y del 51% en las miocardiopatías. La supervivencia es del 29% cuando el dispositivo se utilizó para rescatar un paro cardíaco refractario al tratamiento convencional. En un metaanálisis se identificaron 24 estudios retrospectivos y un total de 1926 pacientes entre 1992 y 2016. (154) Los datos revelaron una tasa de supervivencia global hasta el alta hospitalaria del 30,8%. Algunos de los factores relacionados con mal pronóstico fueron la edad avanzada (> 70 años) y el soporte prolongado con ECMO. También se observaron otros factores de mal pronóstico como la IR posoperatoria, EuroSCORE alto (> 20%), diabetes mellitus, obesidad, aumento del lactato durante el soporte con ECMO y las complicaciones gastrointestinales.

Un trabajo reciente analizó, a través de la base de datos de la *United Network of Organ Sharing* (UNOS) trasplantes de corazón en adultos realizados en Estados Unidos entre 2005 y 2017; se realizó un análisis de supervivencia para comparar los pacientes puenteados al trasplante con diferentes modalidades. De los 24905 trasplantes de adultos realizados, 7904 (32%) llegaron con asistencia izquierda de larga duración, 177 (0,7%) con ECMO, 203 (0,8%) con otras asistencias de corta duración, 44 (0,2%) con dispositivos endovasculares percutáneos y 8 (0,03%) con TandemHeart (LivaNova, Londres, Reino Unido). La supervivencia no ajustada a 1 año después del trasplante fue del  $90 \pm 0,4\%$  para la asistencia de larga duración, el  $84 \pm 3\%$  para la asistencia de corta duración izquierda,  $79 \pm 9\%$  para la asistencia de corta duración biventricular y del  $68 \pm 3\%$  en ECMO. La asistencia pretrasplante con ECMO fue un factor predictivo de la mortalidad tras el trasplante en el análisis de Cox (HR 2,40; IC 95%: 1,44 a 4,01;  $p < 0,001$ ). (155)

En los pacientes que llegan al TC con Levitronix, la mortalidad precoz fue menor si se implanta en INTERMACS 2-3. En España, el puente directo a TC urgente bajo soporte con Levitronix CentriMag es frecuente. En el estudio ASIS-TC, (61) 51 pacientes

llegaron al TC con Levitronix, con una mortalidad inferior a la encontrada en los pacientes que llegaron al trasplante urgente asistidos mediante asistencia biventricular y ECMO-VA. De hecho, a raíz de estos resultados, en España es cada vez más frecuente el puente directo a trasplante con esta asistencia. Además, para superar los inconvenientes de la esternotomía media, existen formas de abordaje mínimamente invasivo, fundamentalmente por minitoracotomía y canulación de la arteria axilar. (156) Una revisión de la literatura de 53 estudios observacionales publicados entre 2003 y 2012 analizó los resultados de 999 pacientes en función de la indicación de CentriMag: SC precardiotoromía (45), SC poscardiotomía (32) y postrasplante (40), y como soporte para fallo ventricular derecho tras implante de asistencia izquierda (58). Se estimó la duración de la asistencia y la supervivencia en diferentes intervalos de tiempo y se realizó un metaanálisis para estimar la supervivencia agrupada en cada subgrupo. La supervivencia a los 30 días fue del 66% en SC precardiotoromía (soporte medio 25 días), 41% en poscardiotomía (soporte medio 10,9 días), 54% postrasplante (soporte medio 8,8 días) y 61% en pacientes con fallo ventricular derecho posasistencia izquierda (soporte medio 16 días). (63) En otro trabajo se analizaron 27 pacientes con CentriMag, de los cuales 18 (67%) estaban en INTERMACS 1, y se observó que 24 pacientes sobrevivieron al explante (89%), 20 (74%) fueron dados de alta y al año la supervivencia fue del 68%. (157)

El único estudio prospectivo y multicéntrico analizó 38 pacientes con SC de diferentes etiologías. En 8 pacientes el soporte ventricular fue izquierdo, en 12 derecho y en 18 biventricular. La duración de soporte medio fue 15 días (1-60). La supervivencia a los 30 días fue del 58%. Las complicaciones más frecuentes fueron: sangrado 21%, infección 5%, insuficiencia respiratoria 3%, hemólisis 5% y disfunción neurológica 11%. No se informó de errores en el funcionamiento del dispositivo. (158)

Recientemente se publicó el análisis de una serie de 28 pacientes que llegaron con al trasplante asistidos con CentriMag; (159) con un tiempo en soporte de 38,7 días, la mortalidad a 30 días y al año fue del 7% y del 11% respectivamente. Estos datos son similares a los reportados en otros informes. (156)

Ninguno de los dos pacientes trasplantados con Impella falleció en los primeros 30 días. Al igual que con ECMO-VA, el puente directo a TC en Código Urgente en España está contemplado con este dispositivo. Si bien en la experiencia inicial la bomba de flujo percutáneo Impella surgió como el mejor perfil clínico en un escenario de intervencionismo coronario percutáneo de alto riesgo, los análisis de los últimos años han mostrado un aumento de la supervivencia en el SC cuando se adoptan algunas precauciones relacionadas con la selección de pacientes, la selección del dispositivo y el tiempo, así como la monitorización clínica y hemodinámica. (160)

Los beneficios hemodinámicos de Impella se han evaluado en pequeños ensayos aleatorizados y en estudios observacionales. El estudio aleatorizado IMPRESS (IMPella versus IABP Reduces mortality in STEMI patients treated with primary PCI in Severe cardiogenic SHOCK) incluyó 48 pacientes (Impella CP 24 vs. BCIA 24) con SC grave posinfarto. El objetivo primario fue la mortalidad 30 días por todas las causas. La mortalidad en los pacientes tratados con balón de contrapulsación o Impella fue similar y sin diferencias significativas: 50% y 46%, a los 30 días respectivamente. (161) Se ha publicado un metaanálisis que analiza 4 diferentes estrategias en pacientes en pacientes SC posinfarto a los que se realiza revascularización miocárdica percutánea: (1) BCIA versus tratamiento médico; (2) Impella 2.5 vs. BCIA; (3) ECMO más BCIA vs. BCIA; y (4) ECMO más BCIA versus ECMO. Tras analizar 15799 pacientes se encontró que la mortalidad hospitalaria fue: (1) significativamente mayor con BCIA vs. tratamiento médico (RR + 15%, p 0,0002); (2) fue mayor, aunque no significativamente, con Impella vs. BCIA (RR 14%, p 0,21); y (3) significativamente menor en pacientes tratados con ECMO más BCIA vs. BCIA (RR -44%, p 0,0008) o sólo ECMO (RR -20%, p 0,006). (162) En vista de los resultados comentados, no se recomienda el uso de Impella 2.5 para tratamiento del SC. Un metaanálisis muy reciente comparó, en el SC, los resultados del uso de Impella con ECMO-VA, incluyendo 12 estudios retrospectivos y un estudio prospectivo y encontrando que el uso de Impella se asoció a una menor incidencia de mortalidad intrahospitalaria, hemorragia en el punto de acceso, hemorragia grave e isquemia de las extremidades, sin diferencias en la mortalidad a los 6-12 meses. (163)

Finalmente, tampoco falleció en los 30 primeros días el paciente trasplantado con Levitronix biventricular. Se debe tener en cuenta que la estrategia de Levitronix biventricular tradicional mediante esternotomía (de aurícula derecha a arteria pulmonar y de ápex de VI a aorta) en los últimos años se está sustituyendo cada vez más por abordajes menos invasivos (canulación percutánea tipo Protek Duo, por ejemplo).

En el análisis de los factores relacionados con la mortalidad precoz postrasplante se encuentran el TC urgente en comparación con el electivo, la bilirrubina elevada pretrasplante, la resistencia vascular pulmonar, la VM pretrasplante, la infección pretrasplante, la asistencia con ECMO-VA y la discordancia de donante varón para receptor mujer. De estos factores, se muestra predictores independiente de mortalidad precoz solamente la elevación de la bilirrubina total por encima de 2. Así, la presencia de disfunción hepática marcada por la elevación de la bilirrubina antes del trasplante multiplica casi por 4 el riesgo de fallecer en los primeros 30 días tras el procedimiento. Un metaanálisis de que incluyó a casi 282400 pacientes trasplantados de 62 estudios confirmó que las variables que más influyen en la mortalidad a 1 año tras el TC son la VM y la necesidad de soporte circulatorio mecánico de corta duración, de forma que cada una de estas variables aumenta 2,5 veces la mortalidad a 1 año. (164)

#### 4. COMPLICACIONES MAYORES

En la literatura hay extensa información referente a las complicaciones asociadas con los dispositivos de asistencia de larga duración procedente de ensayos clínicos y registros multicéntricos. (165) Sin embargo, existen menos trabajos que hayan abordado de forma sistemática la incidencia y la repercusión clínica de las complicaciones asociadas con los dispositivos de AMCD. La alta incidencia de complicaciones (hemorragias, isquemia, infecciones, etc.), es probablemente el principal inconveniente de los dispositivos de asistencia de corta duración.

#### 4.1- Infecciones durante el ingreso del trasplante.

La infección continúa siendo uno de los principales problemas postrasplante. Aunque hace unos años dependían más de la pauta de inmunosupresión, actualmente los regímenes son bastante homogéneos y lo menos agresivos posible. (166) Los pacientes que se trasplantan en Código Urgente son pacientes en SC, hospitalizados en unidades de críticos, instrumentalizados y, en España, portadores de asistencia mecánica. Por ello, es muy frecuente que hayan presentado alguna infección antes del trasplante. Así, presentaron infección pretrasplante un 31,6% del total de TC urgentes (35,8% en los pacientes con ECMO, 20,8% en los pacientes con Levitronix). Dentro de los pacientes trasplantados con ECMO, la infección pretrasplante era mucho más prevalente en los pacientes con VM. Es por ello que en general en los grupos de trasplante la tendencia en los últimos 5 años ha sido hacia una menor proporción de pacientes que llegan al trasplante con VM, favoreciendo la situación de paciente extubado en el momento del trasplante.

Los microorganismos causantes de infección antes del trasplante son diversos en función de las circunstancias de cada paciente. Los focos de infección más frecuentes en el pretrasplante fueron respiratorio, orina y septicemia, con un 20% de pacientes con foco desconocido.

Respecto a las infecciones postrasplante de los pacientes que se someten a TC urgente, se estima que las complicaciones infecciosas podrían llegar a afectar a algo más de la mitad de los pacientes tratados ECMO y dispositivos de AMCD. (69) (167)

En el presente análisis, de los 79 trasplantes cardíacos realizados en Código Urgente, 43 (54,40%) presentaron alguna infección postrasplante (entendiendo como tal a aquellas que se diagnosticaron durante el ingreso del propio trasplante). Los focos más frecuentes fueron respiratorio, infección sistémica y origen desconocido, con un 5% de infecciones relacionadas con el mediastino.

En un análisis realizado por nuestro grupo en el año 2010 se analizaron 604 procedimientos de TC (1987 hasta 2009), encontrando que la infección se dio en un 42,9% de los pacientes en el primer año, siendo las más frecuentes las bacterianas (49,6%) y las víricas (38,7%), y menos las fúngicas (6,3%), las protozoarias (1,2%) y las de origen desconocido (4,3%). Esto coincide con los resultados de este trabajo, aunque en este caso sólo se han analizado las infecciones durante el ingreso del trasplante. Igualmente, el estafilococo fue uno de los microorganismos más frecuentemente aislados.

Un trabajo español reciente analizó en un registro multicéntrico (subanálisis del estudio ASIS-TC) (61) las complicaciones infecciosas en pacientes tratados con dispositivos de AMCD como puente a TC urgente entre 2010 y 2015. (68) Con un total de 249 pacientes, se encontró que casi un 35% de ellos tuvieron un total de 102 infecciones (si bien este estudio excluyó a 21 pacientes que habían llevado más de un dispositivo de asistencia y a 21 que habían presentado infección preimplante). La vía respiratoria fue la localización más frecuente (47 pacientes, 46,1%), con predominio de bacterias gramnegativas. En total, se identificaron 100 gérmenes causales: 58% bacterias gramnegativas, 28% grampositivas, 11% hongos y 3 % virus.

En nuestro trabajo, la prevalencia de infección postrasplante fue claramente superior en el grupo de pacientes trasplantados con ECMO, especialmente en aquellos con un tiempo en soporte mayor a 10 días y en aquellos pacientes que llegaron al trasplante con necesidad de VM. La prevalencia de infección fue más baja en pacientes con asistencia tipo Levitronix CentriMag, especialmente en aquellos en los que la asistencia se implantó en un momento de mayor estabilidad (INTERMACS 2-3). En el estudio español previamente comentado, las incidencias acumuladas de infección durante el periodo de asistencias en pacientes con DAV quirúrgicos, DAV percutáneos, ECMO central y ECMO periférico fueron del 50,6, el 27,3, el 40 y el 26% respectivamente ( $p < 0,002$ ), sin embargo, la mayor incidencia acumulada de infección observada en los pacientes tratados con DAV quirúrgicos se debió sobre todo a un mayor número de infecciones respiratorias. (68) Esta diferencia en los resultados puede deberse a que en nuestro trabajo todos los pacientes con Levitronix llegaron extubados al trasplante,

por tanto, no se dio en ellos una incidencia tan elevada de infecciones respiratorias, mientras que el 68% de pacientes con ECMO llegaban al TC con VM. Por otra parte, la duración media de la asistencia en el trabajo multicéntrico era mayor en los dispositivos quirúrgicos ( $17,6 \pm 14,5$  días) que en los pacientes con ECMO periférico ( $9,5 \pm 7,8$  días), ECMO central ( $9 \pm 7,5$ ) o DAV percutáneos ( $6,3 \pm 5,8$  días) y, con estos datos, la tasa de incidencia de infección durante la asistencia fue similar en los 4 grupos. Sin embargo, en nuestro trabajo no encontramos una correlación entre los días de asistencia y la infección postrasplante, los pacientes que presentaron infección posoperatoria habían estado asistidos una media de 13,67 días, mientras que los que no presentaron infección, habían estado bajo soporte con asistencia una media de 10,06 días. Por otra parte, la duración media de la infección postrasplante fue de  $17,95 \pm 15,40$  días. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la duración de la infección postrasplante en función del tipo de asistencia mecánica en el momento del trasplante, sin embargo, claramente la duración de la infección parece menor en pacientes con ECMO menos de 10 días sin VM y en aquellos pacientes a los que se implantó Levitronix en INTERMACS 2-3

Respecto a los principales determinantes de infección postrasplante, se ha podido comprobar cómo el factor más fuertemente asociado a la infección postrasplante es la necesidad de VM en el momento del trasplante, que multiplica el riesgo de infección posquirúrgica casi por 4. En comparación con ECMO, la asistencia con Levitronix CentriMag se asoció a una menor prevalencia de infección postrasplante, aunque esta asociación no mantuvo la significación estadística en el análisis multivariante. Es conocido que la neumonía asociada a la ventilación es una de las infecciones adquiridas en las unidades de críticos más frecuentes, con una mortalidad atribuible de alrededor del 10%; es por ello que la principal prevención se basa en minimizar la exposición a la VM y fomentar la extubación precoz. (168) Esto también aplica en el ámbito del TC. En varios estudios se ha repetido la mayor prevalencia de VM entre los pacientes con infección peritrasplante, con una importante relación con los días de VM. (68)(169)

Finalmente, en el subestudio del ASIS-TC se incluyeron todos los pacientes incluidos en algún momento en lista de espera de trasplante, se trasplantaran finalmente o no. Así, pudo comprobarse cómo las complicaciones infecciosas conllevaron mayor mortalidad durante el periodo de asistencia y menor probabilidad de recibir un trasplante. Estos datos no se han analizado en el presente trabajo.

## 4.2- Rechazo agudo.

De los pacientes trasplantados de forma urgente con ECMO, 9 (16,9%) presentaron rechazo en la primera biopsia; en el caso del trasplante con Levitronix, presentaron rechazo 2 pacientes (8,7%, p 0,34). Por tanto, no parece que existan diferencias en cuanto al rechazo en función del tipo de AMCD utilizada. Tampoco se encontró una correlación entre los días de soporte con asistencia mecánica antes del trasplante con la presencia de rechazo postrasplante. Finalmente, tampoco se encontraron en el análisis factores predictores de rechazo durante el ingreso pretrasplante. No se han encontrado en la literatura trabajos previos que analicen el impacto del tipo de asistencia mecánica con la presencia de rechazo precoz. La tendencia hacia una mayor prevalencia de rechazo en los pacientes asistidos con ECMO se podría asociar, de forma teórica, a las alteraciones inmunológicas que conlleva este tipo de asistencia (aumento de neutrófilos inmaduros circulantes, disfunción de los linfocitos, aumento de citoquinas proinflamatorias, etc.). (151)

En cuanto a la edad del receptor como factor protector de rechazo, en el límite superior de edad (65-70 años), se ha demostrado que la incidencia de rechazo parece ser menor al resto (posiblemente por una menor reactivación del sistema inmunitario). (170)



### 4.3- Enfermedad tromboembólica venosa.

Todos los casos tanto de TVP como de TEP se dieron en pacientes que habían estado asistidos con ECMO-VA, encontrando una clara relación entre los días de asistencia y la aparición de esta complicación (cada día en asistencia aumenta un 7% el riesgo).

En un estudio observacional de 2019 se realizó un cribado de trombosis relacionada con la cánula en el 87% de los pacientes, y se detectó una incidencia del 62% de TVP tras ECMO-VV. (171) Un trabajo de 2017 analizó una serie de 48 pacientes asistidos con ECMO-VV entre 2014 y 2016 con un cribado rutinario de TVP posterior a la decanulación; de ellos, 41 pacientes (85,4%) presentaban trombosis venosa asociada a la canulación. Estos pacientes tendían a ser mayores, tenían un IMC más alto y con ECMO más tiempo. No se observó evidencia clínica de embolia pulmonar. (172) Un estudio reciente evaluó la frecuencia de las complicaciones vasculares (arteriales y venosas) tras la retirada de la ECMO para identificar los factores de riesgo asociados a ellas. A todos los pacientes que habían sido asistidos con ECMO se les evaluó ecografía doppler; con una mediana de duración de soporte de 8 días, se encontraron 41% de TVP y 14 % de complicaciones arteriales (9 casos de isquemia aguda de miembro inferior, 1 fístula arteriovenosa femoral y 5 casos de estenosis femoral tardía). De forma concordante a los hallazgos del presente trabajo, la mayor duración de la asistencia con ECMO se asoció como predictor independiente con estas complicaciones. (173) El análisis multivariable se mantuvieron la mayor duración de la asistencia con ECMO-VA y la infección ocurrida durante la asistencia como factores de riesgo independientes de TVP.

Quedan por determinar las estrategias de prevención de la ETV tras la asistencia con ECMO.

#### 4.4- Fracaso renal agudo postrasplante.

La disfunción renal es una complicación importante y frecuente tras el TC. Los mecanismos y el curso temporal de la disfunción renal son complejos y heterogéneos. Respecto a la IR aguda postrasplante, los mecanismos y factores implicados incluyen la enfermedad renal previa al trasplante, la lesión aguda durante la cirugía y la toxicidad de ICN. (174) Por otra parte, la lesión renal aguda tras la cirugía es un factor de riesgo independiente de mortalidad en el primer año de seguimiento, y es más frecuente en los pacientes que presentan una disfunción temprana del injerto. (175)

Un estudio publicado en 2018 encontró que la cirugía cardíaca previa, la asistencia ventricular previa y una tasa de filtración glomerular pretrasplante fueron predictores de necesidad de TSR en el postrasplante. (176) Estos datos son concordantes con los analizados en este trabajo, ya que encontramos que los principales predictores de FRA postrasplante fueron la función renal previa (el filtrado glomerular pretrasplante) y la necesidad de asistencia mecánica postrasplante. Sin embargo, existen pocos trabajos que analicen el fallo renal agudo en función del tipo de asistencia mecánica utilizada. Un trabajo realizado por nuestro grupo demostró que los pacientes asistidos con ECMO más de 10 días antes del TC tuvieron una mayor frecuencia de IR. (139) En este caso los hallazgos son concordantes, pues se encuentra una tendencia hacia una mayor prevalencia de IR en los pacientes trasplantados con ECMO-VA con necesidad de VM (independientemente de la duración del soporte). Aunque no alcanzó la significación estadística, probablemente por el bajo número de pacientes en este grupo, se observa una tendencia hacia el Levitronix como factor protector del FRA después del trasplante en comparación con el ECMO. Es conocida la asociación de la asistencia con ECMO con la lesión renal aguda y su asociación con morbilidad y mortalidad. (177) Además es una complicación más frecuente con ECMO-VA que en el caso del ECMO-VV. (177) La fisiopatología del fallo renal en pacientes con

ECMO es compleja y multifactorial, y a esto hay que sumarle la agresión quirúrgica del trasplante y la introducción precoz del tratamiento inmunosupresor.

#### **4.5- Otras complicaciones relacionadas con la asistencia mecánica de corta duración.**

Entre las complicaciones más frecuentemente halladas en esta serie de pacientes con asistencia mecánica son los ACV y las lesiones en la región de canulación del ECMO (inguinal).

Respecto al ACV se ha encontrado que cada día de soporte aumenta en un 4% la probabilidad de presentar un ACV. El ictus isquémico se ha convertido en una de las complicaciones más temidas durante el soporte de ECMO; se produce en el 6-17% de los adultos asistidos con ECMO en el shock poscardiotomía (178) y en el 3-50% en indicaciones no relacionadas con la poscirugía. (74) Sin embargo, el examen posmortem en adultos asistidos con ECMO-VA ha demostrado que las lesiones neurológicas pueden pasar desapercibidas clínicamente en el 23-50% de los casos. (77) En este caso, se ha encontrado una prevalencia de ACV en ECMO de hasta el 7,5% en pacientes con ECMO-VA, sin encontrar diferencias en cuanto a la duración del soporte.

Pocos estudios han investigado la incidencia de complicaciones neurológicas en adultos que reciben soporte con ECMO. En una serie de casi 24000 pacientes se encontró que 980 pacientes (4,1%) desarrollaron un ACV isquémico durante el soporte de ECMO, (73) pero en otros trabajos se ha reportado una incidencia del 50% de varios eventos neurológicos durante el soporte, incluyendo hemorragia subaracnoidea, infarto isquémico, encefalopatía isquémica hipóxica y muerte cerebral. (179) Según Zangrillo *et al*, en su metaanálisis que incluyó a 1763 pacientes, las complicaciones neurológicas se presentaron en el 8%. (180) Cheng *et al*, en un metaanálisis que incluyó a 1886 pacientes, encontraron que el 13,3% de los pacientes presentaron complicaciones neurológicas, dentro de las cuales un 5,9% correspondió a eventos

vasculares isquémicos y hemorrágicos. (74) La causa del ACV es multifactorial, con eventos tromboembólicos, la anticoagulación sistémica y los efectos de la inestabilidad hemodinámica. La presencia del circuito agrega riesgo secundario a partículas, burbujas o émbolos, que pueden infundirse inadvertidamente en el circuito arterial. Además, debido al funcionamiento del dispositivo y a flujos bajos en cavidades izquierdas no es infrecuente la formación de trombos en aurícula izquierda y VI.

En el caso del soporte con Levitronix, la prevalencia de ACV en relación al soporte se ha estimado entre el 10 y el 13%. (181)(182)(69) En este estudio ocurrió en 2 pacientes (8,7%). Estos accidentes cerebrovasculares isquémicos pueden ser el resultado de émbolos que se movilizan durante la manipulación o la canulación aórtica, la deposición de fibrina dentro de la cánula con la consiguiente embolización o debidos a la presencia de trombo intracardiaco en el lado izquierdo. La deposición de fibrina dentro de la bomba CentriMag o de los tubos del circuito está bien descrita y, cuando se descubre, es una indicación para el cambio de la bomba. (69) Además, dada la elevada tasa de hemorragias posoperatorias en esta población de pacientes, la anticoagulación terapéutica suele detenerse durante varios días hasta que cesan las hemorragias. Durante este período de tiempo, la transfusión de plaquetas, plasma fresco congelado y otros coadyuvantes hemostáticos pueden contribuir a un entorno protrombótico y provocar un ACV embólico.

Respecto a las complicaciones en la región inguinal en relación a la canulación del ECMO, resultan frecuentes. En este caso, 5 pacientes presentaron complicaciones en la región inguinal relacionadas con la canulación del ECMO-VA (2 habían estado asistidos con ECMO menos de 10 días, 2 durante más de 10 días) y un paciente había llevado ECMO como puente a asistencia con Levitronix CentriMag. En otros trabajos se ha descrito una prevalencia de estas complicaciones del 20%, superior a la reportada en nuestra serie (en torno al 7%). (183) Esta diferencia podría relacionarse con la experiencia y número de dispositivos tipo ECMO implantados en el centro. En nuestro caso, con implantes desde el año 2007 se ha conseguido reducir a porcentajes bajos la frecuencia de complicaciones relacionadas con la canulación, aunque siguen siendo relativamente frecuentes. La cicatrización en esta zona se produce mediante un grupo

de procesos interactivos que involucran múltiples factores de crecimiento y proliferación celular, los cuales pueden verse afectados por múltiples factores como el tabaquismo, el desequilibrio nutricional, la inmunosupresión y las comorbilidades, generando esto retraso en la cicatrización y consigo la aparición de complicaciones relacionadas con la herida. (184)(185) Las complicaciones descritas en esta zona son fundamentalmente sangrado, seroma o infección del sitio quirúrgico. En nuestra serie, de los 5 pacientes, 3 presentaron dificultades en la cicatrización +/- infección requiriendo para la resolución terapia de cierre asistido por vacío con presión negativa, un paciente presentó también dificultades en la cicatrización con infección y precisó una reconstrucción conjunta con Cirugía Plástica y el quinto paciente presentó un linfocele. La infección en el sitio de canulación, como principal complicación ya ha sido descrita en la literatura científica. En Francia, Allou *et al* evidenciaron un 17,7% de infección relacionada con la cánula, (186) mientras que Schmidt *et al* un 10%. (187)

Los resultados anteriores coinciden con los de este estudio (prevalencia de infección de la herida inguinal en torno al 7%) y muestran la importancia de esta complicación en pacientes sometidos a ECMO-VA.

## 5. COMPLICACIONES VASCULARES.

Las complicaciones vasculares fueron más frecuentes en aquellos pacientes asistidos pretrasplante con ECMO-VA, con una prevalencia de complicaciones vasculares del 24,6% en este grupo y del 17% en el grupo Levitronix, pero todos ellos habían llevado terapia puente con ECMO por lo que, salvo en un caso del hematoma en región subclavia (cánula de salida del Levitronix), estas complicaciones se dieron en territorio femoral en relación con la asistencia ECMO-VA. Encontramos, en general en toda la serie, 8 casos de algún grado de isquemia en miembro inferior (todos en pacientes asistidos con ECMO), 6 de los cuales precisaron intervención quirúrgica y en un caso amputación supracondílea.

La hemorragia en el lugar de la canulación y la isquemia de las extremidades son las dos complicaciones más comúnmente observadas en pacientes con asistencia tipo ECMO, con un amplio rango de incidencia que puede estar relacionado con las diferentes variables demográficas de los pacientes, las indicaciones, la técnica de canulación y las estrategias de perfusión distal. (188)

La prevalencia de la isquemia de las extremidades oscila entre el 10% y el 70% en la literatura. La razón de este amplio rango es que las diferentes poblaciones de estudio tienen diferentes características de base, indicaciones variadas de ECMO, técnica de canulación y modalidades de perfusión distal. De hecho, la etiología de la isquemia de miembros en pacientes con ECMO es multifactorial e incluye la oclusión de la cánula arterial, el daño arterial durante la canulación (disección, trombosis o embolia), la perfusión tisular inadecuada, el uso de vasopresores y la enfermedad aterosclerótica preexistente. (189) Yang *et al.*, en su amplio estudio sobre las principales complicaciones vasculares en adultos poscardiotomía que recibieron soporte con ECMO femoral con implante quirúrgico (no percutáneo) informaron de una menor incidencia de isquemia de las extremidades (8,6%), lo que puede explicarse en parte por las posibles ventajas de las cánulas insertadas quirúrgicamente, con una colocación de cánula de perfusión distal preventiva en la mayoría de los pacientes. (190) Esta es la técnica habitualmente empleada en nuestro centro y que se empleó en todos los pacientes de la serie, aunque la prevalencia en este caso es de en torno al 15%. De forma similar, Tanaka *et al.* encontraron una incidencia del 12% de isquemia de la extremidad distal que requería una fasciotomía, incluso en presencia de una cánula de perfusión distal insertada profilácticamente. (191) Bonicolini *et al.* han informado de que los factores de riesgo de isquemia de las extremidades son el uso de cánulas arteriales de mayor tamaño (más de 17 Fr), las mujeres, los pacientes con enfermedad arterial periférica y la dificultad de canulación. (192)

Además de la isquemia, pueden producirse otras complicaciones vasculares en el momento de la canulación, como la formación de un pseudoaneurisma, la disección y el desarrollo de una hemorragia retroperitoneal. En la literatura se ha informado de que el pseudoaneurisma se produce hasta en un 14%, la disección entre el 7% y el

14%,3 y el hematoma retroperitoneal sólo se ha informado en un estudio en 1 de 15 pacientes (7%). (193) Estas complicaciones suelen producirse en el momento de la canulación, con un riesgo mayor cuando la canulación es difícil. En la presente serie se encontraron 3 casos de sangrado pericánula arterial, 2 casos de un desgarro de la arteria femoral durante la canulación y un pseudoaneurisma femoral que no precisó actuación quirúrgica (por tanto, 11,3% de sangrados en relación con la canulación). Roussel *et al* reportaron una prevalencia del 7% en sangrado retroperitoneal y 7% en disección de la arteria femoral, pero se trataba de un pequeño estudio de 15 pacientes asistidos con ECMO-VA. (193) Así, la mayoría de trabajos relacionados con las complicaciones vasculares en la AMCD se basan en pequeñas series. Los factores de riesgo conocidos asociados a las hemorragias incluyen coagulopatías adquiridas secundarias a la asistencia mecánica y a la enfermedad crítica, duración de la asistencia y niveles más altos de anticoagulación. (194)(195)

Cabe recordar que en esta serie en todos los pacientes la canulación fue quirúrgica (no percutánea). La colocación correcta de una o dos cánulas es un requisito previo para la terapia ECMO. Aunque no existe una norma técnica definida para la colocación de la cánula, una canulación perfecta suele significar la punción segura del vaso correcto, la inserción de la cánula sin laceración del vaso ni obstrucción del flujo periférico, así como una fijación adecuada de la cánula. La colocación quirúrgica de la cánula sigue siendo una alternativa de primera línea. (196) En el reciente Documento de consenso SEDAR/SECCE sobre el manejo de ECMO (197) se recoge que la mayoría de las series optan por la canulación abierta respecto a la percutánea con menor número de complicaciones en la serie de la canulación abierta, incluso se ha reportado mayor supervivencia en esta última. (198)(199)(200) Sin embargo, un reciente trabajo analizó estas dos estrategias de canulación de ECMO periférico (quirúrgica vs. percutánea) mediante el análisis de una gran base de datos internacional de pacientes en SC que recibieron ECMO-VA de 2008 a 2019; de 12592 el 73% fueron sometidos a canulación percutánea, encontrando que la mortalidad intrahospitalaria (53% frente a 58%,  $p < 0,01$ ), la hemorragia en el lugar de la canulación (19% frente a 22%,  $p < 0,01$ ) y la infección sistémica (8% frente a 15%,  $p < 0,01$ ) se produjeron con menor frecuencia en el grupo percutáneo en comparación con el grupo quirúrgico. (201)

Las calcificaciones vasculares y la cirugía vascular previa pueden dificultar o incluso imposibilitar la canulación. En ese caso, se necesitan estrategias alternativas, que incluyen la focalización en otro vaso o la canulación quirúrgica abierta (posiblemente suturando un tubo de Dacron).

El resto de complicaciones vasculares encontradas fueron 2 hematomas en la región subclavia en relación con la canulación de Levitronix CentriMag.

El principal factor que se ha encontrado asociado a la aparición de complicaciones vasculares ha sido el número de días de asistencia, de manera que cada día de asistencia aumenta un 5% la probabilidad de sufrir una complicación vascular relacionada con el dispositivo. No se ha encontrado esta asociación descrita en la literatura, (173) aunque es coherente dada la mayor probabilidad de complicaciones conforme pasan los días en soporte mecánico.

## **6. NECESIDAD DE ASISTENCIA POSTRASPLANTE.**

Como se ha detallado previamente, el FPI es una temida complicación que afecta a entre el 2 y el 28% de los trasplantes cardíacos (TC), (92) y sigue siendo la principal causa de muerte temprana tras el TC, siendo responsable de más del 30% de las muertes durante el primer mes. El uso de soporte circulatorio mecánico para mantener la perfusión orgánica ha ganado importancia durante la última década en este escenario, con alrededor del 6% de necesidad de soporte postrasplante. (202)

En esta serie, del total de pacientes sometidos a TC urgente, 23 presentaron FPI (31,6%), sin embargo, un 46,8% precisaron asistencia mecánica postrasplante, ya que en varios casos el ECMO-VA pretrasplante se mantuvo las primeras 24-48 horas postrasplante aun sin criterios de FPI como tal. La asistencia postrasplante en todos los casos se realizó mediante ECMO-VA. Entre los factores de riesgo asociados a la



necesidad de ECMO postrasplante, se encuentran el tiempo de isquemia, la VM pretrasplante, el soporte del receptor hasta el trasplante con ECMO-VA y la necesidad pretrasplante de asistencia mecánica en general. (203) (149) (93) Por todos estos factores, la incidencia del FPI es superior en el TC urgente en comparación con el electivo. (148) La AMCD había sido identificada como un claro predictor de FPI con necesidad de asistencia mecánica postrasplante; (204)(205) esto podría ser debido al estado proinflamatorio de la IC avanzada, potenciado por los dispositivos implantados para estabilizarla, que tiene un impacto directo en el corazón recién implantado.

En esta serie se ha objetivado que los pacientes que llegaron al trasplante asistidos con ECMO-VA con mayor frecuencia necesitaron asistencia mecánica postrasplante: la necesidad de ECMO-VA postrasplante fue superior al 60% en los pacientes que habían sido asistidos mediante ECMO, mientras que este porcentaje fue del 13% en aquellos con Levitronix CentriMag, y concretamente menor del 8% en aquellos a los que el Levitronix se implantó en condiciones de mayor estabilidad (INTERMACS 2-3). De hecho, la asistencia con dispositivo tipo Levitronix pretrasplante resultó ser un factor protector en comparación con la asistencia con ECMO. Estos datos son concordantes con un análisis preliminar publicado en 2021 por nuestro grupo, donde se pudo comprobar que la necesidad de ECMO postrasplante fue más prevalente en pacientes asistidos con ECMO, especialmente en aquellos con más de 10 días de asistencia. (139)

En cuanto al soporte con ECMO cuando se da el FPI, se han descrito varios tipos de soporte, con un predominio del ECMO-VA en comparación con otros dispositivos de asistencia ventricular (algunos estudios han sugerido mejores resultados con ECMO-VA frente a otras modalidades). (206) Un estudio multicéntrico español enviado muy recientemente para su publicación analizó el FPI en todos los TC realizados en España entre 2010 y 2020 (2376 procedimientos, 45% de los pacientes con AMCD), encontrando una prevalencia del 10,2% de FPI grave; en dicho estudio, el inicio precoz del ECMO postrasplante no fue superior en comparación con un enfoque más conservador con inicio diferido, aunque la canulación periférica, en comparación con la central, sí mostró tasas de supervivencia superiores a los 3 meses y al año. (207)

Finalmente, en cuanto a los subgrupos menos frecuentes, ninguno de los pacientes que llegaron al TC con Impella CP precisaron asistencia mecánica postrasplante. Tampoco el paciente que se trasplantó bajo asistencia con Levitronix biventricular.

## 5. DÍAS DE ESTANCIA EN REANIMACIÓN Y DÍAS DE INGRESO TOTAL.

En la presente serie se ha encontrado una estancia media en Reanimación de 28 días en pacientes que llegan al TC con ECMO más de 10 días y VM y de casi 20 días en los pacientes que llevaron ECMO menos de 10 días pero que también llegaron intubados al trasplante. La menor estancia media se dio en el grupo de pacientes trasplantados con Levitronix CentriMag implantado en INTERMACS 2-3, con una estancia media en Reanimación de 7 días.

Es conocido que, aunque la AMCD puede proporcionar una rápida estabilización del paciente en SC, sigue siendo una terapia con elevada morbilidad y que requiere muchos recursos. (74)(208). La duración de la estancia hospitalaria en estos pacientes ha sido poco estudiada. Un estudio publicado en 2019 analizó 3094 pacientes adultos tratados con ECMO entre 2004 y 2016, encontrando una mediana de la estancia de 14 días (IQR [5-29]) que dependía de la edad de los pacientes (rango de la estancia de 17 días [18-49 años] a 9 días [80-90 años],  $p < 0,0001$ ). (209) Sin embargo, dicho estudio incluía todos los pacientes asistidos con ECMO, con o sin trasplante posterior, y no existen en la literatura estudios que comparen la diferencia en cuanto a la estancia en unidades de críticos en pacientes que se trasplantan con AMCD.

En el análisis multivariante se pudo comprobar que uno de los principales determinantes de estancia prolongada en Reanimación es la necesidad de VM pretrasplante. La VM es un conocido factor que impacta negativamente en el pronóstico del TC. Así, un paciente que llega al trasplante con necesidad de VM

presenta fracaso respiratorio grave que no se ha podido resolver pese al soporte mecánico, que supone, por un lado, descarga del VI en el caso del Levitronix o del Impella y, por otro lado, la presencia de un oxigenador si se trata de soporte tipo ECMO. (145) En el año 2011 se creó la puntuación IMPACT (*Index for Mortality Prediction After Cardíaco Transplantation*) score para estimar la mortalidad postrasplante en función de una serie de factores establecidos que sumaban, por cada factor, determinada puntuación. (210) En este score, se asignan 5 puntos a la VM pretrasplante por su conocido impacto negativo en la morbilidad y la morbilidad tras el procedimiento. (164)(169) En 2022 se realizó un estudio para validar externamente la puntuación IMPACT en una cohorte española contemporánea. Aunque en dicho trabajo la puntuación IMPACT no logró predecir con exactitud el riesgo de muerte tras el TC, se pudo confirmar que probablemente el factor más determinante de peores resultados a corto plazo es la condición pretrasplante del receptor, incluyendo tasa de VM, que es una de las variables de mayor peso pronóstico en el modelo original.

Otros determinantes de estancia prolongada en nuestra serie fueron la situación INTERMACS 1-2, la Infección pretrasplante y la aparición de complicaciones quirúrgicas. Respecto a la situación en INTERMACS 1-2, tiene relación con la mayor estancia en Reanimación en pacientes con ECMO. En el estudio español ASIS-TC se pudo comprobar que los pacientes asistidos con ECMO presentaban con mayor frecuencia el perfil INTERMACS 1, además de que, de nuevo, precisaban con mayor frecuencia VM. (61) En cuanto a la infección postrasplante, también es conocido que los pacientes asistidos con dispositivos temporales como puente al TC están expuestos a un alto riesgo de complicaciones infecciosas (que también se asocian a la VM) (68) y que estas empeoran el pronóstico, (187) por tanto es de esperar que su resolución conlleve un aumento de la estancia hospitalaria en Reanimación. Por esta asociación entre perfiles INTERMACS 1-2, VM pretrasplante e infecciones, la asistencia pretrasplante con Levitronix muestra una tendencia hacia ser un factor protector de estancia prolongada en Reanimación.

Por otra parte, aunque no hay estudios al respecto, es de esperar que la aparición de complicaciones quirúrgicas aumente la estancia en Reanimación postrasplante.

Finalmente, los pacientes que llegan al trasplante asistidos con Impella tienen una estancia en Reanimación de unos 9 días; no hay trabajos que analicen la estancia en Reanimación en estos casos, parece ser más similar al de los pacientes con Levitronix implantado en INTERMACS 2-3, probablemente en relación a un perfil más similar de paciente que difiere del INTERMACS 1-2 habitual de asistencia con ECMO.

En cuanto al ingreso global (teniendo en cuenta la estancia en Reanimación y la estancia en la planta de hospitalización), desde el TC hasta el alta hospitalaria, se ha encontrado que, considerando como estancia prolongada a aquella superior a 28 días, los principales determinantes de ingreso prolongado son similares a los que se asocian a una estancia prolongada en Reanimación: la necesidad de VM pretrasplante, la situación INTERMACS 1-2 y complicaciones quirúrgicas. De igual forma, la asistencia con Levitronix CentriMag tiene una tendencia hacia ser un factor protector.

## **6. SUPERVIVENCIA A MEDIO Y LARGO PLAZO**

En la comparación entre TC urgente y electivo, como es esperable, la supervivencia en el primer mes y en el primer año postrasplante es superior en el trasplante electivo. En el último Informe del Registro Español de Trasplante Cardíaco (XXXIII Informe Oficial) el TC urgente multiplica la mortalidad del procedimiento con una HR de 1,3. (88) Aunque a largo plazo no existen diferencias significativas, por esta caída precoz de la supervivencia los TC urgentes están sujetos a cierta controversia, ya que son intervenciones que, por sus características (receptor en peores condiciones clínicas, donantes no idóneos y tiempos de isquemia más prolongados), conllevan un peor pronóstico que cuando se pueden realizar de forma programada. (211) Para asegurar lo máximo posible la supervivencia del paciente que se trasplanta en situación crítica, se debe tener en cuenta que es mejor estabilizar la situación del paciente en SC antes de indicar el trasplante urgente y que el TC no es un tratamiento de la IC aguda inestable. (1) En la presente serie, se ha podido objetivar

que los receptores de TC urgente presentan con mayor frecuencia fallo hepático e infecciones pretrasplante, por su situación lógica de pacientes en SC portadores dispositivos de asistencia mecánica y habitualmente con estancias prolongadas en Unidades de Críticos antes del trasplante. Es de esperar que todo esto impacte en la mortalidad precoz. El periodo precoz probablemente sea el más importante para mejorar la supervivencia, ya que la curva de supervivencia se estabiliza a partir de los primeros meses tras el TC. En global, aún con la elevada frecuencia de realización en España del TC urgente, la supervivencia total revela con los años una clara tendencia a mejorar de forma progresiva. Es probable que en nuestro contexto clínico actual nos encontremos ante una cifra máxima de supervivencia, ligeramente superior al 80% al primer año. (88)

Dentro del TC urgente, interesa en este trabajo comparar la supervivencia del TC urgente en función del tipo y duración de la AMCD utilizada.

En primer lugar, se comparó el TC con ECMO vs. Levitronix. Se observa una tendencia, aunque sin alcanzar la significación estadística, hacia una peor supervivencia con ECMO en el primer mes y en el primer año postrasplante, si bien a largo plazo no existen diferencias significativas. Para interpretar estos datos, primero se debe tener en cuenta que, según los resultados obtenidos, los pacientes que llegan al trasplante con ECMO-VA tienen algunos datos de fracaso de órganos y sistemas, como elevación de transaminasas y mayor necesidad de VM cuando llega el momento del trasplante. Estos datos indican que el implante de ECMO es más habitual en pacientes en INTERMACS 1-2, y ya por sí mismos confieren un riesgo de mortalidad mayor de forma precoz. (148)

Por otro lado, ya se ha comentado al inicio de la Discusión el impacto que tiene la asistencia con ECMO en la mortalidad precoz. Sin embargo, y como es esperable, una vez superado el período más precoz de morbilidad y mortalidad relacionado con el dispositivo, la supervivencia a largo plazo no difiere en función del tipo de dispositivo que haya mantenido al paciente hasta el trasplante. Dentro de la asistencia tipo ECMO,

de igual forma, se observa una tendencia, aunque sin alcanzar la significación estadística durante los primeros 28 días hacia una mejor supervivencia de los pacientes que llegaron al trasplante asistidos con ECMO durante menos 10 días y sin VM; de nuevo, a largo plazo y superado el período de mortalidad precoz ya analizado al inicio de la Discusión, no se han encontrado diferencias en la supervivencia a largo plazo.

En segundo lugar, se analizó la supervivencia dentro de la asistencia con Levitronix CentriMag en función de si se implantó en INTERMACS 2 vs. INTERMACS 2-3. En este caso y sobre todo al primer año, fue claramente superior la supervivencia en los pacientes a los que se implantó Levitronix CentriMag en INTERMACS 2-3. Posiblemente en estos resultados intervengan dos factores. Por un lado, la situación clínica más estable en un INTERMACS 2-3 que claramente influye en los resultados. Por otra parte, en un 40% de los pacientes a los que se implantó un Levitronix en INTERMACS 2 se siguió una estrategia de “puente al puente” (pacientes a los que se implantó habitualmente ECMO en INTERMACS 1 con posterior transferencia a Levitronix cuando se consiguió una mayor estabilidad clínica y hemodinámica del paciente). Así como existen varios estudios que analizan la estrategia de puente al puente desde una AMCD a una asistencia de larga duración vs. trasplante, (212) (213) no existen en la literatura grandes trabajos publicados que analicen esta estrategia entre dispositivos de corta duración.

Un estudio español publicado en 2022 analizó la mortalidad al año en España tras un TC urgente de 1036 pacientes incluidos en lista para TC urgente mientras estaban en AMCD entre 2010 y 2020. En este análisis se dividió la muestra por eras, encontrando que la supervivencia postrasplante al año fue del 71,4% en la Era 1 (2010 a 2014), del 79,3% en la Era 2 (2014 a 2017) y del 76,5% en la Era 3 (2017 a 2022), y que, efectivamente, el puente al trasplante con ECMO se asoció con un aumento de la mortalidad postrasplante al año (HR ajustado = 1,71; IC del 95%: 1,15-2,53; p 0,008). (141)

En esta tesis se analizaron los principales predictores de mortalidad en el primer año del total de los pacientes incluidos (TC urgentes y electivos). Los principales factores que se asocian con mortalidad el primer año en la serie global de pacientes son la IR y el fallo hepático pretrasplante, la infección pretrasplante y la edad del receptor. Los tres primeros factores están, como se ha detallado, ligados al TC urgente (y más a los pacientes con ECMO), lo que apoya que la mortalidad los primeros meses sea superior en este tipo de procedimientos. Respecto a la edad del receptor, un análisis del Registro Español de Trasplante Cardíaco publicado por nuestro grupo en 2020 encontró que, con 6505 trasplantes analizados, las edades del donante y del receptor resultaron predictoras independientes de la mortalidad (p 0,008 y 0,001 respectivamente), por lo que la edad (del donante y del receptor) es un factor pronóstico relevante. Sin embargo, el factor determinante, y el que marca el pronóstico, parece ser la edad del receptor: en el citado trabajo, los receptores de más de 65 años tuvieron un riesgo de mortalidad un 32% mayor que los receptores menores de esa edad, y no se encontraron diferencias en la supervivencia entre la combinación donante-receptor mayor-joven y la de joven-joven. (131)

Finalmente, en cuanto a la mortalidad global de la serie, en el análisis multivariante, solo la edad del receptor se mantuvo como predictor independiente, quedando en el límite de la significación la presencia de infección pretrasplante. Ya se ha comentado el impacto de la edad en la mortalidad a largo plazo postrasplante. Es de esperar que, si analizamos la supervivencia global a largo plazo postrasplante, esta dependa de la edad del receptor. Es conocido que entre el segundo y el quinto año tras el trasplante, las causas más frecuentes son la EVI (cuya prevalencia aumenta con los años postrasplante, entre otros factores) (115) y la neoplasia (que también es un problema más frecuente a mayor edad). (88)(118)

En resumen, aunque la mortalidad más próxima al trasplante sí que se asocia a factores peritrasplante, como pueden ser el TC urgente, con ECMO, con VM, etc., a largo plazo la supervivencia no depende de estos factores, sino que está ligada a factores más dependientes del receptor, fundamentalmente la edad del mismo.

## 7. PRESENTE Y FUTURO DEL TRASPLANTE CARDÍACO URGENTE EN ESPAÑA

En 2021 se han realizado 302 TC, 24 procedimientos (8,6%) más que el año anterior, aunque cabe destacar que el año 2020 estuvo marcado por la pandemia COVID 19, que tuvo un impacto directo en la actividad trasplantadora. Por tanto, 2021 recupera la actividad de 2019 después de la caída de esta en el primer año de pandemia por SARS-CoV-2. Sin embargo, aproximadamente desde los años 2001-2002 el número de trasplantes no aumenta significativamente, mientras sí lo hace el número y la complejidad de los receptores. (88)

Los hallazgos de 2021 confirman las tendencias previas a una discreta disminución del trasplante urgente realizado sobre todo con dispositivos de asistencia ventricular. Así, en 2021 un 38% de los procedimientos fueron urgentes. El porcentaje de trasplantes urgentes ha vuelto a los niveles del principio de la década (aproximadamente un 38%), después de un periodo (2013 y 2018) en el que llegaron casi al 50%. Por otra parte, el porcentaje de TC urgente muestra un comportamiento bifásico en la última década, con una tendencia ascendente hasta 2016 y descendente a partir de entonces, y particularmente a partir de 2018. (88) Sin duda, en estas tendencias ha influido el cambio de los criterios de inclusión en lista de trasplante urgente de mediados de 2017. Es posible que en esta tendencia influya también el hecho de que es conocido que la mortalidad del TC urgente es mayor que la del electivo, tanto por morbilidad durante la espera hasta el trasplante como en el postrasplante precoz. Según el último informe del Registro Nacional de Trasplante Cardíaco, (88) el TC urgente tiene un 3% más de mortalidad global respecto al electivo, a expensas sobre todo de la mayor mortalidad de los pacientes trasplantados con ECMO como AMCD.

En cambio, el TC con dispositivos de AMLD muestran resultados similares al TC electivo sin dispositivos. Este tipo de asistencias proporcionan los mejores resultados clínicos cuando se implantan en pacientes estables con insuficiencia ventricular izquierda



aislada. Sin embargo, se desaconseja su implante en pacientes en situación de SC, y se recomienda implantar primero un dispositivo de AMCD que consiga la estabilización del paciente. (155) Ante esta situación, muchos equipos considerarían la transición de AMCD a otro dispositivo de AMLD como puente al trasplante; sin embargo, esta estrategia de "puente al puente" tiene resultados controvertidos. (46) Por esto, en España es frecuente el TC urgente con AMCD.

Es probable que la clave para optimizar al máximo los resultados del trasplante urgente con asistencia de corta duración esté en la selección del paciente, la estabilidad previa al trasplante y en el tipo y duración del dispositivo de asistencia de corta duración que se utilice. La elección del dispositivo debe realizarse de forma individualizada, sin embargo, la decisión viene dificultada por la ausencia de estudios grandes y aleatorizados que comparen los diferentes tipos de asistencia de corta duración, así como los factores asociados a la asistencia que puedan influir en los resultados. Por ello, el análisis de diferentes perfiles de pacientes en función del tipo y duración de la AMCD utilizada como puente al TC puede aportar información relevante que ayude a los clínicos a guiar el proceso para conseguir los mejores resultados y el máximo aprovechamiento del programa de trasplante.

Finalmente, sin duda el presente y el futuro del TC viene marcado por la necesidad de aumentar el *pool* de donantes, ante el aumento de la carga de IC avanzada. En 2022 se ha publicado una de las revisiones más completas en el campo del TC, que se centra en los principales retos del TC, como la necesidad de aumentar el *pool* de donantes (con estrategias como la donación en asistolia controlada y la aceptación de donantes con infección subyacente por el virus de la hepatitis C, la necesidad de individualizar el tratamiento inmunosupresor y de minimizar las complicaciones tardías, como la vasculopatía del aloinjerto cardíaco, la malignidad y la disfunción renal). (214)

## 8. PRINCIPALES LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Por un lado, se trata de un estudio ambispectivo. Esto puede conllevar sesgos inherentes al diseño, sobre todo teniendo en cuenta la gran cantidad de factores que pueden influir en un procedimiento tan complejo como es el TC urgente. Sin embargo, el hecho de ser un análisis no prospectivo ha permitido analizar un número importante de pacientes reuniendo así una experiencia que requiere muchos años para obtenerse.

Por otro lado, es un estudio unicéntrico. Aunque siempre resulta enriquecedor integrar una experiencia multicéntrica, existen algunas ventajas relacionadas con el estudio unicéntrico: desde el inicio se ha trabajado con el mismo equipo multidisciplinar en estos pacientes, por lo que la toma de decisiones, las indicaciones establecidas y el manejo es homogéneo a lo largo de la muestra. Esto es importante en un mundo complejo en el que, como comentábamos, influyen probablemente incontables factores que hacen que los resultados puedan ser difíciles de interpretar si se mezclan criterios y estrategias de manejo distintos.

La serie incluye un número de pacientes que puede parecer bajo. Sin embargo, hemos de tener en cuenta que el TC es un procedimiento relativamente poco frecuente (entre 250 y 300 procedimientos anuales en España, un 38% urgentes), por lo que una muestra desde 2010 hasta diciembre de 2019 con 79 trasplantes urgentes con diferentes tipos de AMCD es un número al menos considerable para analizar los resultados.

En cuanto a la metodología estadística, se debe considerar que se ha aplicado un modelo parsimonioso, seleccionando para los análisis las variables relacionadas con mayor peso.

Debe tenerse en cuenta que, aunque para este trabajo se ha creado una base de datos específica mucho más amplia, se han empleado en la misma las variables recogidas en el Registro Nacional de Trasplante Cardíaco. (140) Este es un registro oficial al que

aportan los datos todos los centros con actividad trasplantadora en España, validado por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social y que cumple con toda la normativa ética y la legislación actual. Sobre todo, es un registro muy completo, teniendo en cuenta que se rellena de forma exhaustiva por todos los centros trasplantadores del país.

No se puede obviar el impacto de la pandemia COVID-19, que ha supuesto una carga asistencial importante y que, aunque no afecta al período de selección de pacientes, sí ha enlentecido el análisis de los datos y por tanto la finalización del trabajo.

Finalmente, se debe tener en cuenta que el Hospital Universitari i Politècnic La Fe es un centro con una amplia experiencia en IC avanzada, en SC (tradicionalmente importante la experiencia pionera en ECMO desde el año 2007 con muy alto volumen) y con una muy importante actividad trasplantadora y encontrándose, año tras año, entre los hospitales con mayor número de TC de España.



# CONCLUSIONES

1. El fallo precoz del injerto es más frecuente en el trasplante urgente que en el electivo. Dentro del trasplante urgente, es más prevalente en el grupo de ECMO-VA que en el grupo asistido con Levitronix CentriMag. Las variables predictoras de fallo precoz del injerto son la asistencia con ECMO-VA pretrasplante, la ventilación mecánica, la disfunción hepática, la infección y el tiempo de isquemia, aunque sólo la infección se mantiene como predictor independiente.
2. La mortalidad precoz es mayor en el trasplante urgente que en electivo. Dentro del trasplante urgente, es mayor en el grupo de ECMO-VA que en el grupo Levitronix CentriMag. Las variables predictoras de mortalidad precoz son la asistencia con ECMO-VA pretrasplante, la ventilación mecánica, la disfunción hepática y la infección, aunque sólo la disfunción hepática se mantiene como predictor independiente.
3. La prevalencia de infección postrasplante es superior en ECMO-VA que en Levitronix CentriMag, especialmente en pacientes con ventilación mecánica y con soporte mayor a 10 días. El factor que con fuerza se asocia a la infección postrasplante es la necesidad de ventilación mecánica en el momento del trasplante.
4. No existen diferencias entre los grupos de trasplante cardíaco urgente (ECMO vs Levitronix) en la ocurrencia de rechazo agudo ni tampoco una correlación entre los días de soporte con asistencia mecánica.
5. La enfermedad tromboembólica venosa no es infrecuente y en todos los casos está ligada a la canulación venosa del ECMO-VA, existiendo una fuerte correlación entre los días en soporte con ECMO y el desarrollo de enfermedad tromboembólica.

6. El grupo que con frecuencia se asocia al fallo renal postrasplante es el ECMO-VA con ventilación mecánica en el momento del trasplante. Los principales predictores de fallo renal postrasplante son la función renal previa y la necesidad de asistencia mecánica postrasplante. La disfunción renal es mayor con ECMO-VA que con Levitronix CentriMag.

7. Los principales factores predictores de accidente cerebrovascular son la enfermedad vascular periférica y los días en asistencia mecánica.

8. Las complicaciones vasculares son más frecuentes con el ECMO-VA. Casi todos los pacientes con Levitronix CentriMag que presentaron complicaciones vasculares lo hacen en relación a ECMO previo. Los principales predictores de complicaciones vasculares son el fallo renal pretrasplante y los días de asistencia mecánica.

9. La necesidad de asistencia mecánica postrasplante es mayor en pacientes que llegaron al trasplante asistidos con ECMO-VA en comparación con Levitronix CentriMag. La asistencia con Levitronix CentriMag pretrasplante es un factor protector.

10. La estancia en Reanimación es más prolongada en el grupo de pacientes que se trasplantan con ECMO-VA más de 10 días con ventilación mecánica, siendo los principales factores predictores de estancia prolongada la ventilación mecánica pretrasplante y las complicaciones quirúrgicas. La asistencia pretrasplante con Levitronix Centrimag muestra una tendencia hacia ser un factor protector de estancia prolongada en Reanimación.

11. Los principales factores asociados a ingreso prolongado son la ventilación mecánica pretrasplante, la situación INTERMACS 1-2 y las complicaciones quirúrgicas.

La asistencia pretrasplante con Levitronix CentriMag muestra una tendencia hacia ser un factor protector de ingreso total prolongado.

12. La supervivencia en el primer mes y en el primer año postrasplante es menor en el trasplante urgente que en el electivo, sin diferencias significativas a largo plazo. Se observa una tendencia hacia una menor supervivencia con ECMO-VA en el primer año postrasplante con respecto a Levitronix CentriMag, y una mayor supervivencia en el primer año en el grupo de Levitronix CentriMag en INTERMACS 2-3 vs. INTERMACS 2.



# REFERENCIAS

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;1–128.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;18(8):891–975.
3. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022;387(12):1089–98.
4. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451-1461.
5. Lam CSP, Voors AA, Piotr P, McMurray JJV, Solomon SD, Lam CSP. Time to rename the middle child of heart failure: Heart failure with mildly reduced ejection fraction. *Eur Heart J.* 2020;41(25):2353–5.
6. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet.* 2018;391(10120):572-580.
7. Brouwers FP, De Boer RA, Van Der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J.* 2013;34(19):1424–31.
8. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure

- and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1574–85.
9. Xanthakis V, Enserro DM, Larson MG, Wollert KC, Januzzi JL, Levy D, et al. Prevalence, Neurohormonal Correlates, and Prognosis of Heart Failure Stages in the Community. *JACC Heart Fail.* 2016;4(10):808–15.
  10. Criteria Committee NYHA. Diseases of the heart and blood vessels. Nomenclature and criteria for diagnosis, 6th ed. *Arch Intern Med.* 1964;114(6):906–7.
  11. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *Circulation.* 2013;128(16):240–327.
  12. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byunt JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA / ACC / HFSA Guideline for the Management of Heart Failure : A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. 2022;145(18):e895-e1032.
  13. Gheorghiade M, De Luca L, Fonarow GC, Filippatos G, Metra M, Francis GS. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol.* 2005;96(6 A):11–7.
  14. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(11):1505–35.
  15. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, et al. INTERMACS Profiles of Advanced Heart Failure: The Current Picture. *J Heart Lung Transplant [Internet].* 2009;28(6):535–41.

16. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, et al. INTERMACS Profiles of Advanced Heart Failure: The Current Picture. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(6):535–41.
17. Holman WL, Pae WE, Teutenberg JJ, Acker MA, Naftel DC, Sun BC, et al. INTERMACS: Interval Analysis of Registry Data. *J Am Coll Surg*. 2009;208(5):755-61; discussion 761-2.
18. Alba AC, Rao V, Ivanov J, Ross HJ, Delgado DH. Usefulness of the INTERMACS Scale to Predict Outcomes After Mechanical Assist Device Implantation. *J Heart Lung Transplant*. 2009; 28(8):827-33.
19. Chaudhry SP, Stewart GC. Advanced Heart Failure: Prevalence, Natural History, and Prognosis. *Heart Fail Clin*. 2016;12(3):323–33.
20. Van Diepen S, Katz JN, Albert NM, Henry TD, Jacobs AK, Kapur NK, et al. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement from the American Heart Association. Vol. 136, *Circulation*. 2017; 136(16):e232-e268.
21. Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic shock current concepts and improving outcomes. *Circulation*. 2008;117(5):686–97.
22. Naidu SS, Baran DA, Jentzer JC, Hollenberg SM, van Diepen S, Basir MB, et al. SCAI SHOCK Stage Classification Expert Consensus Update: A Review and Incorporation of Validation Studies: This statement was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), American College of Emergency Physicians (ACEP), American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(9):933–46.
23. Bellumkonda L, Gul B, Masri SC. Evolving Concepts in Diagnosis and Management of Cardiogenic Shock. *Am J Cardiol*. 2018;122(6):1104–10.

24. Fresi ED, Schnaper HW, Johnson RL, Schreiner GE. Hemodynamic alterations in acute myocardial infarction. I. Cardiac output, mean arterial pressure, total peripheral resistance, central and total blood volumes, venous pressure and average circulation time. *J Clin Invest.* 1952;31(2):131–40.
25. Menon V, White H, LeJemtel T, Webb JG, Sleeper LA, Hochman JS. The clinical profile of patients with suspected cardiogenic shock due to predominant left ventricular failure: A report from the SHOCK Trial Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(3 SUPPL. A):1071–6.
26. Truesdell AG, Tehrani B, Singh R, Desai S, Saulino P, Barnett S, et al. Expert opinion: “Combat” approach to cardiogenic shock. *Interv Cardiol Rev.* 2018;13(2):81–6.
27. Schumann J, Henrich EC, Strobl H, Prondzinsky R, Weiche S, Thiele H, et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2018(1).
28. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, Benza R, Bourge R, Colucci WS, et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2002;287(12):1541–7.
29. Werdan K, Gielen S, Ebel H, Hochman JS. Mechanical circulatory support in cardiogenic shock. *Eur Heart J.* 2014;35(3):156–67.
30. Khan MH, Corbett BJ, Hollenberg SM. Mechanical circulatory support in acute cardiogenic shock. *F1000Prime Rep.* 2014;6(October):1–11.
31. Basir MB, Schreiber TL, Grines CL, Dixon SR, Moses JW, Maini BS, et al. Effect of Early Initiation of Mechanical Circulatory Support on Survival in Cardiogenic

- Shock. *Am J Cardiol.* 2017;119(6):845–51.
32. Jentzer JC, van Diepen S, Barsness GW, Katz JN, Wiley BM, Bennett CE, et al. Changes in comorbidities, diagnoses, therapies and outcomes in a contemporary cardiac intensive care unit population. *Am Heart J.* 2019;215:12–9.
33. O'Brien C, Beaubien-Souligny W, Amsallem M, Denault A, Haddad F. Cardiogenic Shock: Reflections at the Crossroad Between Perfusion, Tissue Hypoxia, and Mitochondrial Function. *Can J Cardiol.* 2020;36(2):184–96.
34. Sánchez-Enrique C, Jorde UP, González-Costello J. Heart Transplant and Mechanical Circulatory Support in Patients With Advanced Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (English Ed.)* 2017;70(5):371–81.
35. Burkhoff D, Sayer G, Doshi D, Uriel N. Hemodynamics of Mechanical Circulatory Support. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(23):2663–74.
36. Mancini D, Colombo PC. Left ventricular assist devices: A rapidly evolving alternative to transplant. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(23):2542–55.
37. Mehra MR, Naka Y, Uriel N, Goldstein DJ, Cleveland JC, Colombo PC, et al. A Fully Magnetically Levitated Circulatory Pump for Advanced Heart Failure. *N Engl J Med.* 2017;376(5):440–50.
38. Morshuis M, Rojas S V., Hakim-Meibodi K, Razumov A, Gummert JF, Schramm R. Heart transplantation after syncardia® total artificial heart implantation. *Ann Cardiothorac Surg.* 2020;9(2):98–103.
39. Ouweneel DM, Henriques JPS. Percutaneous cardiac support devices for cardiogenic shock: Current indications and recommendations. *Heart.* 2012;98(16):1246–54.
40. Hern TC. El balón intraaórtico de contrapulsación como método de asistencia

- ventricular. 2009;16(2):113–8.
41. Rihal CS, Naidu SS, Givertz MM, Szeto WY, Burke JA, Kapur NK, et al. 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS clinical expert consensus statement on the use of percutaneous mechanical circulatory support devices in cardiovascular care: Endorsed by the American Heart Association, the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino America. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(19):e7–26.
  42. Thiele H, Zeymer U, Neumann F-J, Ferenc M, Olbrich H-G, Hausleiter J, et al. Intraaortic Balloon Support for Myocardial Infarction with Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 2012;367(14):1287–96.
  43. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): Final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2013;382(9905):1638–45.
  44. Thiele H, Zeymer U, Thelemann N, Neumann FJ, Hausleiter J, Abdel-Wahab M, et al. Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction: Long-Term 6-Year Outcome of the Randomized IABP-SHOCK II Trial. *Circulation*. 2019;139(3):395–403.
  45. Barge-Caballero E, González-Vílchez F, Delgado JF, Mirabet-Pérez S, González-Costello J, Pérez-Villa F, et al. Use of Intra-aortic Balloon Pump as a Bridge to Heart Transplant in Spain: Results From the ASIS-TC Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019 Oct;72(10):835-843. English, Spanish.
  46. Barge-Caballero E, Almenar-Bonet L, Villa-Arranz A, Pérez-Villa F, Segovia-Cubero J, Delgado-Jiménez J, et al. Impact of short-term mechanical circulatory support with extracorporeal devices on postoperative outcomes after

- emergency heart transplantation: Data from a multi-institutional Spanish cohort. *Int J Cardiol.* 2014;176(1):86–93.
47. Rajan S, Wissenberg M, Folke F, Hansen SM, Gerds TA, Kragholm K, et al. Association of Bystander Cardiopulmonary Resuscitation and Survival According to Ambulance Response Times after Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Circulation.* 2016;134(25):2095–104.
48. Guglin M, Zucker MJ, Bazan VM, Bozkurt B, El Banayosy A, Estep JD, et al. Venoarterial ECMO for Adults: JACC Scientific Expert Panel. *Crit Care.* 2019;23(3):8–10.
49. Sociedad Española de Cardiología. Asistencia Ventricular Mecánica (AVM) Estándar de Calidad SEC Procedimiento. 20–35. Available from: [https://secardiologia.es/images/SEC-Excelente/AVM\\_Procedimiento\\_Final.pdf](https://secardiologia.es/images/SEC-Excelente/AVM_Procedimiento_Final.pdf).
50. Schmidt M, Tachon G, Devilliers C, Muller G, Hekimian G, Bréchet N, et al. Blood oxygenation and decarboxylation determinants during venovenous ECMO for respiratory failure in adults. *Intensive Care Med.* 2013;39(5):838–46.
51. Guglin M, Zucker MJ, Bazan VM, Bozkurt B, El Banayosy A, Estep JD, et al. Venoarterial ECMO for Adults: JACC Scientific Expert Panel. *Crit Care.* 2019;23(3):8–10.
52. Burkhoff D, Mirsky I, Suga H. Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure-volume analysis: A guide for clinical, translational, and basic researchers. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol.* 2005;289(2 58-2).
53. Boulate D, Luyt CE, Pozzi M, Niculescu M, Combes A, Leprince P, et al. Acute lung injury after mechanical circulatory support implantation in patients on extracorporeal life support: An unrecognized problem. *Eur J Cardio-thoracic*



- Surg. 2013;44(3):544–50.
54. Patel SM, Lipinski J, Al-Kindi SG, Patel T, Saric P, Li J, et al. Simultaneous venoarterial extracorporeal membrane oxygenation and percutaneous left ventricular decompression therapy with impella is associated with improved outcomes in refractory cardiogenic shock. *ASAIO J.* 2019;65(1):21–8.
  55. Annamalai SK, Buiten L, Esposito ML, Paruchuri V, Mullin A, Breton C, et al. Acute Hemodynamic Effects of Intra-aortic Balloon Counterpulsation Pumps in Advanced Heart Failure. *J Card Fail.* 2017;23(8):606–14.
  56. Kittleson MM, Patel JK, Moriguchi JD, Kawano M, Davis S, Hage A, et al. Heart transplant recipients supported with extracorporeal membrane oxygenation: Outcomes from a single-center experience. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30(11):1250–6.
  57. Banjac I, Petrovic M, Akay MH, Janowiak LM, Radovancevic R, Nathan S, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a procedural rescue strategy for transcatheter Aortic valve replacement Cardiac Complications. *ASAIO J.* 2016;62(1):e1–4.
  58. Burzotta F, Trani C, Doshi SN, Townend J, Van Geuns RJ, Hunziker P, et al. Impella ventricular support in clinical practice: Collaborative viewpoint from a European expert user group. *Int J Cardiol.* 2015;201:684–91.
  59. Burzotta F, Trani C, Doshi SN, Townend J, Van Geuns RJ, Hunziker P, et al. Impella ventricular support in clinical practice: Collaborative viewpoint from a European expert user group. *Int J Cardiol.* 2015;201:684–91.
  60. De Robertis F, Birks EJ, Rogers P, Dreyfus G, Pepper JR, Khaghani A. Clinical performance with the Levitronix Centrimag short-term ventricular assist device.

- J Heart Lung Transplant. 2006;25(2):181–6.
61. Barge-Caballero E, Almenar-Bonet L, González-Vílchez F, Lambert-Rodríguez JL, González-Costello J, Segovia-Cubero J, et al. Clinical outcomes of temporary mechanical circulatory support as a direct bridge to heart transplantation: a nationwide Spanish registry. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(1):178–86.
  62. Bhama JK, Kormos RL, Toyoda Y, Teuteberg JJ, McCurry KR, Siegenthaler MP. Clinical Experience Using the Levitronix CentriMag System for Temporary Right Ventricular Mechanical Circulatory Support. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(9):971–6.
  63. Borisenko O, Wylie G, Payne J, Bjessmo S, Smith J, Yonan N, et al. Thoratec centrimag for temporary treatment of refractory cardiogenic shock or severe cardiopulmonary insufficiency: A systematic literature review and meta-analysis of observational studies. *ASAIO J.* 2014;60(5):487–97.
  64. Hetzer R, Alexi-Meskishvili V, Weng Y, Hübler M, Potapov E, Drews T, et al. Mechanical Cardiac Support in the Young With the Berlin Heart EXCOR Pulsatile Ventricular Assist Device: 15 Years' Experience. *Pediatr Card Surg Annu.* 2006;9(1):99–108.
  65. Fouilloux V, El Louali F, Gran C, Henaine R, Roubertie F, Chenu C, et al. Berlin Heart EXCOR Paediatric Ventricular Assist Device: Does Weight Matter? *Heart Lung Circ.* 2020;(September):1–7.
  66. Hetzer R, Kaufmann F, Walter EMD. Paediatric mechanical circulatory support with Berlin Heart EXCOR: Development and outcome of a 23-year experience. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2016;50(2):203–10.
  67. Gómez Bueno M, Segovia Cubero J, Serrano Fiz S, Ugarte Basterrechea J,

- Hernández Pérez FJ, Goirigolzarri Artaza J, et al. Experiencia con una asistencia ventricular pulsátil de larga duración como puente al trasplante cardiaco en adultos. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(9):727–35.
68. Solla-Buceta M, González-Vílchez F, Almenar-Bonet L, Lambert-Rodríguez JL, Segovia-Cubero J, González-Costello J, et al. Infectious complications associated with short-term mechanical circulatory support in urgent heart transplant candidates. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022 Feb;75(2):141-149. English, Spanish.
69. Cevasco MR, Li B, Han J, Chiuzan C, Mauro CM, Kurlansky P, et al. Adverse Event Profile Associated with Prolonged Use of CentriMag Ventricular Assist Device for Refractory Cardiogenic Shock. *ASAIO J*. 2019;65(8):806–11.
70. Lauten A, Engström AE, Jung C, Empen K, Erne P, Cook S, et al. Percutaneous left-ventricular support with the impella-2.5-assist device in acute cardiogenic shock results of the impella-EUROSHOCK-Registry. *Circ Heart Fail*. 2013;6(1):23–30.
71. Chung YS, Cho DY, Sohn DS, Lee WS, Won H, Lee DH, et al. Is Stopping Heparin Safe in Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment? *ASAIO J*. 2017;63(1):32–6.
72. Morrison KA, Jorde UP, Garan AR, Takayama H, Naka Y, Uriel N. Acquired von Willebrand disease during CentriMag support is associated with high prevalence of bleeding during support and after transition to heart replacement therapy. *ASAIO J*. 2014;60(2):241–2.
73. Nasr DM, Rabinstein AA. Neurologic complications of extracorporeal membrane oxygenation. *J Clin Neurol*. 2015;11(4):383–9.
74. Cheng R, Hachamovitch R, Kittleson M, Patel J, Arabia F, Moriguchi J, et al.

- Complications of extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock and cardiac arrest: A meta-analysis of 1,866 adult patients. *Ann Thorac Surg.* 2014;97(2):610–6.
75. Lamb KM, DiMuzio PJ, Johnson A, Batista P, Moudgill N, McCullough M, et al. Arterial protocol including prophylactic distal perfusion catheter decreases limb ischemia complications in patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *J Vasc Surg.* 2017;65(4):1074–9.
76. Riccabona M, Kuttinig-Haim M, Dacar D, Urlesberger B, Reiterer F, Maurer U, et al. Venous thrombosis in and after extracorporeal membrane oxygenation: Detection and follow-up by color Doppler sonography. *Eur Radiol.* 1997;7(9):1383–6.
77. Rastan A, Lachmann N, Walther T, Doll N, Gradistanac T, Gommert J. Artificial Heart and Cardiac Assist Devices Autopsy findings in patients on postcardiotomy extracorporeal membrane oxygenation ( ECMO ). 2006;29(12):1121–31.
78. Chan CM, Woods C, Shorr AF. The validation and reproducibility of the pulmonary embolism severity index. *J Thromb Haemost.* 2010;8(7):1509–14.
79. Trudzinski FC, Minko P, Rapp D, Fähndrich S, Haake H, Haab M, et al. Runtime and aPTT predict venous thrombosis and thromboembolism in patients on extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective analysis. *Ann Intensive Care.* 2016;6(1):2–9.
80. Rupperecht L, Flörchinger B, Schopka S, Schmid C, Philipp A, Lunz D, et al. Cardiac decompression on extracorporeal life support: A review and discussion of the literature. *ASAIO J.* 2013;59(6):547–53.
81. Grandin EW, Nunez JI, Willar B, Kennedy K, Rycus P, Tonna JE, et al. Mechanical

- Left Ventricular Unloading in Patients Undergoing Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(13):1239–50.
82. Guglin M, Zucker MJ, Bazan VM, Bozkurt B, El Banayosy A, Estep JD, et al. Venoarterial ECMO for Adults: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(6):698–716.
83. Wickramarachchi A, Burrell AJC, Stephens AF, Šeman M, Vatani A, Khamooshi M, et al. The effect of arterial cannula tip position on differential hypoxemia during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Phys Eng Sci Med*. 2022; Epub ahead of print.
84. Almenar L, Delgado J, Crespo M, Segovia J. Current status of heart transplantation in Spain. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(SUPPL. 1):132–49.
85. Barnard C. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J*. 1967;41(48):1271–4.
86. González-Vílchez F, Almenar Bonet L, Crespo-Leiro MG, Gómez-Bueno M, González-Costello J, Pérez-Villa F, et al. Spanish Heart Transplant Registry. 31th Official Report of the Heart Failure Association of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020 Nov;73(11):919-926.
87. Crespo Leiro MG, Bonet LA, Alonso-Pulpón L, Campreciós M, Castillo JJC, Galván LDF, et al. Conferencia de consenso de los grupos Españoles de trasplante cardiaco. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2007;7(B).
88. González-Vílchez F, Gómez-Bueno M, Almenar-Bonet L, Crespo-Leiro MG, Arizón del Prado JM, Blázquez-Bermejo Z, et al. Registro Español de Trasplante Cardiaco. XXXIII Informe Oficial de la Asociación de Insuficiencia Cardiaca de la

- 
- Sociedad Española de Cardiología. Rev Esp Cardiol. 2022; S1885-5857(22)00185-2. English, Spanish.
89. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(1):1–23.
90. Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart–Lung Transplant Report—2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(10):1170–84.
91. Kobashigawa J, Colvin M, Potena L, Dragun D, Crespo-Leiro MG, Delgado JF, et al. The management of antibodies in heart transplantation: An ISHLT consensus document. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(5):537–47.
92. Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, Leprince P, Esmailian F, Luu M, et al. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(4):327–40.
93. Cosío Carmena MDG, Gómez Bueno M, Almenar L, Delgado JF, Arizón JM, González Vilchez F, et al. Primary graft failure after heart transplantation: Characteristics in a contemporary cohort and performance of the radial risk score. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(12):1187–95.
94. Segovia J, Cosío MDG, Barcel JM, Bueno MG, Pava PG, Burgos R, et al. RADIAL: A novel primary graft failure risk score in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(6):644–51.

95. D'Alessandro C, Aubert S, Golmard JL, Praschker BL, Luyt CE, Pavie A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation temporary support for early graft failure after cardiac transplantation. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2010;37(2):343–9.
96. Protocolo Médico del Trasplante Cardíaco de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante del Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Fe. Valencia. 2015.
97. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(11):1710–20.
98. Berry GJ, Burke MM, Andersen C, Bruneval P, Fedrigo M, Fishbein MC, et al. The 2013 international society for heart and lung transplantation working formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32(12):1147–62.
99. Martínez-Dolz L, Almenar L, Reganon E, Vila V, Sánchez-Soriano R, Martínez-Sales V, et al. What is the best biomarker for diagnosis of rejection in heart transplantation? *Clin Transplant.* 2009;23(5):672–80.
100. Almenar Bonet L, Sánchez Lacuesta E, Martínez Dolz L, Rueda Soriano J, Arnau Vives MA, Osa Sáez A, et al. Sensitivity and specificity of clinical variables in the diagnosis of heart transplant rejection. *Transplant Proc.* 2002;34(1):156.
101. Almenar L, Osa A, Miró V, Arnau MA, Dicenta F, Dolz LM, et al. Utility of acoustic densitometry in graft rejection diagnosis in heart transplantation. *Transplant Proc.* 1999;31(6):2544.

102. Crespo-Leiro MG, Stypmann J, Schulz U, Zuckermann A, Mohacsi P, Bara C, et al. Clinical usefulness of gene-expression profile to rule out acute rejection after heart transplantation: CARGO II. *Eur Heart J*. 2016;37(33):2591–601.
103. Goirigolzarri Artaza J, Mingo Santos S, Larrañaga JM, Osa A, Sutil-Vega M, Ruiz Ortiz M, et al. Validation of the usefulness of 2-dimensional strain parameters to exclude acute rejection after heart transplantation: a multicenter study. *Rev Esp Cardiol (English Ed)*. 2021;74(4):337–44.
104. González-Vílchez F, Almenar-Bonet L, Crespo-Leiro MG, Gómez-Bueno M, González-Costello J, Pérez-Villa F, et al. Spanish Heart Transplant Registry. 32nd Official Report of the Heart Failure Association of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021;74(11):962-970. English, Spanish.
105. Agüero J, Almenar L, Martínez-Dolz L, Chamorro C, Moro J, Zorio E, et al. Variations in the Frequency and Type of Infections in Heart Transplantation According to the Immunosuppression Regimen. *Transplant Proc*. 2006;38(8):2558–9.
106. Sánchez-Lázaro I, Almenar L, Blanes M, Martínez-Dolz L, Portoles M, Roselló E, et al. Timing, etiology, and location of first infection in first year after heart transplantation. *Transplant Proc*. 2010;42(8):3017–9.
107. Navarro-Manchón J, Martínez-Dolz L, Almenar L, Moro JA, Zorio E, Raso R, et al. Valor pronóstico de la tasa de filtración glomerular al año del trasplante cardiaco. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(5):564–70.
108. Navarro-Manchón J, Almenar Bonet L, Martínez-Dolz L, Sánchez-Lázaro I, Buendía Fuentes F, Raso Raso R, et al. Mortality from renal dysfunction in heart transplant patients: Creatinine versus glomerular filtration rate. *Transplant Proc*.



- 2010;42(8):3196–8.
109. Almenar L, Delgado J, Crespo M, Segovia J. Situación actual del trasplante cardíaco en España. 2010;63(Supl 1).
  110. Sánchez Lázaro IJ, Almenar Bonet L, Martínez-Dolz L, Moro López J, Agüero Ramón-Llín J, Cano Pérez O, et al. Effect of Hypertension, Diabetes, and Smoking on Development of Renal Dysfunction After Heart Transplantation. *Transplant Proc.* 2008;40(9):3049–50.
  111. González-Vilchez F, Vázquez De Prada JA, Paniagua MJ, Gómez-Bueno M, Arizón JM, Almenar L, et al. Use of mTOR inhibitors in chronic heart transplant recipients with renal failure: Calcineurin-inhibitors conversion or minimization? *Int J Cardiol.* 2014;171(1):15–23.
  112. Moro J, Almenar L, Martínez-Dolz L, Agüero J, Rueda J, Arnau MA, et al. mTOR Inhibitors: Do They Help Preserve Renal Function? *Transplant Proc.* 2007;39(7):2135–7.
  113. Bonet LA, Navarro-Manchón J, Martínez-Dolz L. The Importance of Preserving Kidney Function after Heart Transplantation. 2009;129–36.
  114. Lázaro IJS, Bonet LA, López JM, Lacuesta ES, Martínez-Dolz L, Ramón-Llín JA, et al. Influence of Traditional Cardiovascular Risk Factors in the Recipient on the Development of Cardiac Allograft Vasculopathy After Heart Transplantation. *Transplant Proc.* 2008;40(9):3056–7.
  115. Chamorro CI, Almenar L, Martínez-Dolz L, Sánchez-Lacuesta E, Martín-Pastor J, Ten-Morro F, et al. Do Cardiovascular Risk Factors Influence Cardiac Allograft Vasculopathy? *Transplant Proc.* 2006;38(8):2572–4.
  116. Salterain-González N, Rábago-Juan-Aracil G, Gómez-Bueno M, Almenar Bonet L,

- Crespo-Leiro MG, Arizón del Prado JM, et al. Resultados del retrasplante cardiaco : subanálisis del Registro Español de Trasplante Cardíaco. 2022;75(1):60–6.
117. Crespo-Leiro MG, Alonso-Pulpón L, Arizón JM, Almenar L, Delgado JF, Palomo J, et al. Influence of Induction Therapy, Immunosuppressive Regimen and Antiviral Prophylaxis on Development of Lymphomas After Heart Transplantation: Data From the Spanish Post-Heart Transplant Tumour Registry. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26(11):1105–9.
118. Sánchez-Lázaro IJ, Almenar-Bonet L, Martínez-Dolz L, Buendía-Fuentes F, Agüero J, Navarro-Manchón J, et al. Post-heart transplant tumors: Chronology and impact on survival. *Transplant Proc*. 2010;42(8):3201–3.
119. Crespo-Leiro MG, Alonso-Pulpón L, Vázquez De Prada JA, Almenar L, Arizón JM, Brossa V, et al. Malignancy after heart transplantation: Incidence, prognosis and risk factors. *Am J Transplant*. 2008;8(5):1031–9.
120. Molina BD, Leiro MGC, Pulpón LA, Mirabet S, Yañez JF, Bonet LA, et al. Incidence and risk factors for nonmelanoma skin cancer after heart transplantation. *Transplant Proc*. 2010;42(8):3001–5.
121. Green AC, Olsen CM. Increased risk of melanoma in organ transplant recipients: Systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(8):923–7.
122. Crespo-Leiro MG, Delgado-Jiménez J, López L, Alonso-Pulpón L, González-Vílchez F, Almenar-Bonet L, et al. The falling incidence of hematologic cancer after heart transplantation. *Clin Transplant*. 2014;28(10):1142–7.
123. Crespo-Leiro MG, Villa-Arranz A, Manito-Lorite N, Paniagua-Martín MJ, Rábago

- G, Almenar-Bonet L, et al. Lung cancer after heart transplantation: Results from a large multicenter registry. *Am J Transplant*. 2011;11(5):1035–40.
124. Minguito-Carazo C, Gómez-Bueno M, Almenar-Bonet L, Barge-Caballero E, González-Vílchez F, Delgado-Jiménez J. Malignancy following heart transplantation: differences in incidence and prognosis between sexes – a multicenter cohort study. *Transpl Int*. 2021;34(5):882–92.
125. Delgado JF, Alonso-Pulpón L, Mirabet S, Almenar L, Villa FP, González-Vílchez F, et al. Cancer Incidence in Heart Transplant Recipients with Previous Neoplasia History. *Am J Transplant*. 2016;16(5):1569–78.
126. Campistol JM, Cuervas-Mons V, Manito N, Almenar L, Arias M, Casafont F, et al. New concepts and best practices for management of pre- and post-transplantation cancer. *Transplant Rev*. 2012;26(4):261–79.
127. Hecking M, Sharif A, Eller K, Jenssen T. Management of post-transplant diabetes: immunosuppression, early prevention, and novel antidiabetics. *Transpl Int*. 2021;34(1):27–48.
128. Lund LH, Khush K, Cherikh W, Goldfarb S, Kucheryavaya A, Levvey B, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report–2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36:1037–1046.
129. Johnson MJ, Bland JM, Davidson PM, Newton PJ, Oxberry SG, Abernethy AP, et al. The relationship between two performance scales: New York Heart Association Classification and Karnofsky Performance Status Scale. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47(3):652–8.
130. Khush K, Cherikh W, Chambers D, Otro. The International Thoracic Organ

- Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report — 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38:1056–1066.
131. López-Vilella R, González-Vílchez F, Crespo-Leiro MG, Segovia-Cubero J, Cobo M, Delgado-Jiménez J, et al. Impact of donor-recipient age on cardiac transplant survival. Subanalysis of the Spanish Heart Transplant Registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021 ;74(5):393-401. English, Spanish.
132. Kirklin JK, Xie R, Cowger J, de By TMMH, Nakatani T, Schueler S, et al. Second annual report from the ISHLT Mechanically Assisted Circulatory Support Registry. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(6):685–91.
133. Clínicos C. Trasplante cardíaco criterios de distribución 2021. Vol. 8. 2021. p. 1–11.
134. Alonso-Pulpón L. El trasplante cardíaco en España. Organización y resultados. *Rev esp cardiol (Ed impr)*. 2000;53(supl.1):39–52.
135. Shah P, Pagani FD, Desai SS, Rongione AJ, Maltais S, Haglund NA, et al. Outcomes of Patients Receiving Temporary Circulatory Support Before Durable Ventricular Assist Device. *Ann Thorac Surg*. 2017;103(1):106–12.
136. Rushton S, Parameshwar J, Lim S, Dar O, Callan P, Al-Attar N, et al. The introduction of a super-urgent heart allocation scheme in the UK: A 2-year review. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(10):1109–17.
137. Hess NR, Hickey GW, Sultan I, Kilic A. Extracorporeal membrane oxygenation bridge to heart transplant: Trends following the allocation change. *J Card Surg*. 2021;36(1):40–7.

138. López-Vilella R, Sánchez-Lázaro IJ, Moncho AP, Talavera Peregrina M, Pérez Guillén M, Zarragoikoetxea Jauregui I. Analysis of the intrahospital and long-term survival of heart transplant patients with a short-term mechanical assistance device. *Transplant Proc.* 2021 Nov;53(9):2728-2730.
139. López-Vilella R, Sánchez-Lázaro IJ, Pajares Moncho, Azucena Pérez Esteban F, Pérez Guillén M, Zarragoikoetxea Jauregui I. Complications after heart transplantation according to the type of pretransplant circulatory/ventricular support. *Transplant Proc.* 2021;53(9):2739-2742.
140. Español R, Cardiac DT, Vázquez JA, Prada D, Arizón JM, Almenar L, et al. Registro Español de Trasplante Cardíaco. Una visión histórica. 2015;15:27–30.
141. Barge-Caballero E, González-Vílchez F, Almenar-Bonet L, Carmena MDG-C, González-Costello J, Gómez-Bueno M, et al. Temporal Trends in the Use and Outcomes of Temporary Mechanical Circulatory Support As a Bridge To Cardiac Transplantation in Spain. Final Report of the Asis-Tc Study. *J Heart Lung Transplant.* 2022;3498117800.
142. Cusanno A, Aissaoui N, Minville V, Porterie J, Biendel C, Volle K, et al. Predictors of weaning failure in case of VA ECMO implantation. *Sci Rep.* 2022;12(1):1–11.
143. Buchan TA, Moayedi Y, Truby LK, Guyatt G, Posada JD, Ross HJ, et al. Incidence and impact of primary graft dysfunction in adult heart transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *J Heart Lung Transplant.* 2021;40(7):642–51.
144. D’Ancona G, Santise G, Falletta C, Pirone F, Sciacca S, Turrisi M, et al. Primary graft failure after heart transplantation: The importance of donor pharmacological management. *Transplant Proc.* 2010;42(3):710–2.

145. Martínez-Lauwers A, Arenas P, Pérez-Roselló V, Donoso V, Ezzitouny M, Lozano S, et al. Impact of Circulatory Assistance in the Early Evolution After Heart Transplantation. Unicentric Experience. *Transpl Proc.* 2021;53(9):2731–3.
146. Sabatino M, Vitale G, Manfredini V, Masetti M, Borgese L, Maria Raffa G, et al. Clinical relevance of the International Society for Heart and Lung Transplantation consensus classification of primary graft dysfunction after heart transplantation: Epidemiology, risk factors, and outcomes. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(11):1217–25.
147. Hou JY, Li X, Yang SG, Zheng JL, Ma JF, Su Y, et al. Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Patients Undergoing Heart Transplantation: A 7-Year Experience. *Front Med.* 2021;8(December):1–9.
148. López-Vilella R, Sánchez-Lázaro IJ, Cabanes MPF, Moncho AP, Bertolín LD, Costa RG, et al. Influence of the Type of Circulatory/Ventricular Assistance in the Primary Graft Failure and Heart Transplantation Mortality. *World J Cardiovasc Dis.* 2019;09(08):545–52.
149. Singh SSA, Banner NR, Rushton S, Simon AR, Berry C, Al-Attar N. ISHLT Primary Graft Dysfunction Incidence, Risk Factors, and Outcome: A UK National Study. Vol. 103, *Transplantation.* 2019. 336–343 p.
150. Quader MA, Wolfe LG, Kasirajan V. Heart transplantation outcomes from cardiac arrest-resuscitated donors. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32(11):1090–5.
151. Frerou A, Lesouhaitier M, Gregoire M, Uhel F, Gacouin A, Reizine F, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation induces early immune alterations. *Crit Care.* 2021;25(1):1–12.
152. González-Vílchez F, Gómez-Bueno M, Almenar L, Crespo-Leiro MG, Arizón JM,

- Martínez-Sellés M, et al; Spanish Heart Transplant Teams. Spanish Heart Transplantation Registry. 24th official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Heart Failure and Heart Transplantation (1984-2012). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013;66(12):973-82.
153. Extracorporeal Life Support Organization. Available at: <http://www.elseo.org>.
154. Khorsandi M, Dougherty S, Bouamra O, Pai V, Curry P, Tsui S, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock after adult cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg*. 2017;12(1):1–13.
155. Moonsamy P, Axtell AL, Ibrahim NE, Funamoto M, Tolis G, Lewis GD, et al. Survival After Heart Transplantation in Patients Bridged With Mechanical Circulatory Support. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2892–905.
156. Takeda K, Garan AR, Topkara VK, Kirtane AJ, Karpaliotis D, Kurlansky P, et al. Novel minimally invasive surgical approach using an external ventricular assist device and extracorporeal membrane oxygenation in refractory cardiogenic shock. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2017;51(3):591–6.
157. Worku B, Pak SW, Van Patten D, Housman B, Uriel N, Colombo P, et al. The CentriMag ventricular assist device in acute heart failure refractory to medical management. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(6):611–7.
158. John R, Long JW, Massey HT, Griffith BP, Sun BC, Tector AJ, et al. Outcomes of a multicenter trial of the Levitronix CentriMag ventricular assist system for short-term circulatory support. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(4):932–9.
159. Sef D, Mohite P, De Robertis F, Verzelloni Sef A, Mahesh B, Stock U, et al. Bridge to heart transplantation using the Levitronix CentriMag short-term ventricular

- assist device. *Artif Organs*. 2020;44(9):1006–8.
160. O'Neill WW, Grines C, Schreiber T, Moses J, Maini B, Dixon SR, et al. Analysis of outcomes for 15,259 US patients with acute myocardial infarction cardiogenic shock (AMICS) supported with the Impella device. *Am Heart J*. 2018;202:33–8.
161. Ouweneel DM, Eriksen E, Sjauw KD, van Dongen IM, Hirsch A, Packer EJS, et al. Percutaneous Mechanical Circulatory Support Versus Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(3):278–87.
162. Romeo F, Acconcia MC, Sergi D, Romeo A, Francioni S, Chiarotti F. Percutaneous assist devices in acute myocardial infarction with cardiogenic shock: Review, meta-analysis. *World J Cardiol*. 2016;8(1):98.
163. Ahmad S, Ahsan MJ, Ikram S, Lateef N, Khan BA, Tabassum S, Naeem A, Qavi AH, Ardhanari S GA. Impella Versus Extracorporeal Membranous Oxygenation (ECMO) for Cardiogenic Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48(1):101427.
164. Foroutan F, Alba AC, Guyatt G, Posada JD, Hing NNF, Arseneau E, et al. Predictors of 1-year mortality in heart transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2018;104(2):151–60.
165. O'Horo JC, Abu Saleh OM, Stulak JM, Wilhelm MP, Baddour LM. Left Ventricular Assist Device Infections: A Systematic Review. *ASAIO J*. 2018 May;64(3):287-294.
166. Raso-Raso R, Martínez-Dolz L, Almenar Bonet L, Navarro-Manchón J, Blanes-Juliá M, Salvador Sanz A. Infección por *Nocardia* en pacientes trasplantados cardíacos. *Rev Clín Esp*. 2010;21(8):389–93.
167. Abrams D, Grasselli G, Schmidt M, Mueller T, Brodie D. ECLS-associated



- infections in adults: what we know and what we don't yet know. *Intensive Care Med.* 2020;46(2):182–91.
168. Papazian L, Klompas M, Luyt CE. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):888–906.
169. Shultes KC, Shuster JE, Micek S, Vader JM, Balsara K, Itoh A, et al. Outcomes and Predictors of Early Infection after Heart Transplantation. *Surg Infect (Larchmt).* 2018;19(5):516–22.
170. José R, Lázaro B, Pocovi SR, Cabeza PM, Fernández JL, Mejuto EC, et al. Trasplante cardíaco. *Cir Cardio.* 2011;18(2):91–102.
171. Fisser C, Reichenbacher C, Müller T, Schneckenpointner R, Malfertheiner M V., Philipp A, et al. Incidence and Risk Factors for Cannula-Related Venous Thrombosis After Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adult Patients With Acute Respiratory Failure. *Crit Care Med.* 2019;47(4):e332–9.
172. Menaker J, Tabatabai A, Rector R, Dolly K, Kufera J, Lee E, et al. Incidence of Cannula-Associated Deep Vein Thrombosis after Veno-Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO J.* 2017;63(5):588–91.
173. Vidal F, Lancelot A, Lebreton G, Pineton De Chambrun M, Schmidt M, Hékimian G, et al. Venous or arterial thromboses after venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support: Frequency and risk factors. *J Heart Lung Transplant.* 2021;40(4):307–15.
174. Potena L, Zuckermann A, Barberini F, Aliabadi-Zuckermann A. Complications of Cardiac Transplantation. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20(9).
175. Jocher BM, Schilling JD, Fischer I, Nakajima T, Wan F, Tanaka Y, et al. Acute kidney injury post-heart transplant: An analysis of peri-operative risk factors.

- Clin Transplant. 2021;35(6):1–8.
176. Kolsrud O, Karason K, Holmberg E, Ricksten SE, Felldin M, Samuelsson O, et al. Renal function and outcome after heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* . 2018;155(4):1593-1604.e1.
177. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Lertjitbanjong P, Aeddula NR, Bathini T, Watthanasuntorn K, et al. Incidence and impact of acute kidney injury in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation: A meta-analysis. *J Clin Med*. 2019;8(7).
178. Rastan AJ, Dege A, Mohr M, Doll N, Falk V, Walther T, et al. Early and late outcomes of 517 consecutive adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postcardiotomy cardiogenic shock. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139(2):302-311.e1.
179. Lakhani CM, Benjamin M. Davis, Glen F. Rall MJS. Neurological Injury in Adults Treated With Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Physiol Behav*. 2017;176(3):139–48.
180. Zangrillo A, Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, Greco T, Frati G, et al. A meta-analysis of complications and mortality of extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Resusc*. 2013;15(3):172–8.
181. Mehta V, Venkateswaran R V. Outcome of CentriMag™ extracorporeal mechanical circulatory support use in critical cardiogenic shock (INTERMACS 1) patients. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;36(August):265–74.
182. Aziz TA, Singh G, Popjes E, Stephenson E, Mulvey S, Pae W, et al. Initial experience with CentriMag extracorporeal membrane oxygenation for support of critically ill patients with refractory cardiogenic shock. *J Heart Lung Transplant*.

- 2010;29(1):66–71.
183. Gómez Gil MF, Marín Tangaerife C, Serna Monsalve BM. Complications at the cannulation site in patients with arteriovenous extracorporeal membrane oxygenation in an institution in Medellín. *CES Enfermería*. 2022;2(2):28–39.
184. Gill JF, Yu SS, Neuhaus IM. Tobacco smoking and dermatologic surgery. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(1):167–72.
185. Beyene RT, Derryberry SL, Barbul A. The Effect of Comorbidities on Wound Healing. *Surg Clin North Am*. 2020;100(4):695–705.
186. Allou N, Lo Pinto H, Persichini R, Bouchet B, Braunberger E, Lugagne N, et al. Cannula-related infection in patients supported by peripheral ECMO: Clinical and microbiological characteristics. *ASAIO J*. 2019;65(2):180–6.
187. Schmidt M, Bréchet N, Hariri S, Guiguet M, Luyt CE, Makri R, et al. Nosocomial infections in adult cardiogenic shock patients supported by venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Infect Dis*. 2012;55(12):1633–41.
188. Augusto R, Passos Silva M, Campos J, Coelho A, Coelho N, Carolina Semião A, et al. Arterial Vascular Complications in Peripheral Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. *Rev Port Cir Cardiorac Vasc*. 2017;24(3–4):104.
189. Son AY, Khanh LN, Joung HS, Guerra A, Karim AS, McGregor R, et al. Limb ischemia and bleeding in patients requiring venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Vasc Surg*. 2021;73(2):593-600.
190. Yang F, Hou D, Wang J, Cui Y, Wang X, Xing Z, et al. Vascular complications in adult postcardiotomy cardiogenic shock patients receiving venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Intensive Care*. 2018; 19;8(1):72.

191. Tanaka D, Hirose H, Cavarocchi N, Entwistle JWC. The Impact of Vascular Complications on Survival of Patients on Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Ann Thorac Surg.* 2016;101(5):1729–34.
192. Bonicolini E, Martucci G, Simons J, Raffa GM, Spina C, Coco V Lo, et al. Limb ischemia in peripheral veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation: A narrative review of incidence, prevention, monitoring, and treatment. *Crit Care.* 2019;23(1):1–17.
193. Roussel A, al-Attar N, Alkhoder S, Radu C, Raffoul R, Alshammari M, et al. Outcomes of percutaneous femoral cannulation for venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2012;1(2):111–4.
194. Oude Lansink-Hartgring A, de Vries AJ, Droogh JM, van den Bergh WM. Hemorrhagic complications during extracorporeal membrane oxygenation – The role of anticoagulation and platelets. *J Crit Care.* 2019;54:239–43.
195. Murphy DA, Hockings LE, Andrews RK, Aubron C, Gardiner EE, Pellegrino VA, et al. Extracorporeal membrane oxygenation-hemostatic complications. *Transfus Med Rev.* 2015;29(2):90–101.
196. Rupprecht L, Lunz D, Philipp A, Lubnow M, Schmid C. Pitfalls in percutaneous ECMO cannulation. *Heart lung Vessel.* 2015;7(4):320–6.
197. Zarragoikoetxea I, Pajares A, Moreno I, Porta J, Koller T, Cegarra V, et al. SEDAR/SECCE ECMO management consensus document. *Cir Cardiovasc.* 2021;28(6):332–52.
198. Mariscalco G, Salsano A, Fiore A, Dalén M, Ruggieri VG, Saeed D, et al. Peripheral versus central extracorporeal membrane oxygenation for

- postcardiotomy shock: Multicenter registry, systematic review, and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;160(5):1207-1216.e44.
199. Slottosch I, Liakopoulos O, Kuhn E, Deppe AC, Scherner M, Madershahian N, et al. Outcomes after peripheral extracorporeal membrane oxygenation therapy for postcardiotomy cardiogenic shock: A single-center experience. *J Surg Res.* 2013;181(2):e47–55.
  200. Ariyaratnam P, McLean LA, Cale ARJ, Loubani M. Extra-corporeal membrane oxygenation for the post-cardiotomy patient. *Heart Fail Rev.* 2014;19(6):717–25.
  201. Wang L, Yang F, Zhang S, Li C, Du Z, Rycus P, et al. Percutaneous versus surgical cannulation for femoro-femoral VA-ECMO in patients with cardiogenic shock: Results from the Extracorporeal Life Support Organization Registry. *J Heart Lung Transplant.* 2022;41(4):470–81.
  202. Hulman M, Artemiou P, Ondrusek M, Hudec V, Gasparovic I, Bena M, et al. Short-term mechanical circulatory support for severe primary graft dysfunction following orthotopic heart transplant. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018;27(2):229–33.
  203. Russo MJ, Iribarne A, Hong KN, Ramlawi B, Chen JM, Takayama H, et al. Factors associated with primary graft failure after heart transplantation. *Transplantation.* 2010;90(4):444–50.
  204. Kapur NK, Whitehead EH, Thayer KL, Pahuja M. The science of safety: Complications associated with the use of mechanical circulatory support in cardiogenic shock and best practices to maximize safety. *F1000Research.* 2020;9.
  205. Singh SSA, Banner NR, Rushton S, Simon AR, Berry C, Al-Attar N. ISHLT Primary

- Graft Dysfunction Incidence, Risk Factors, and Outcome: A UK National Study. *Transplantation*. 2019;103(2):336–43.
206. Takeda K, Li B, Garan AR, Topkara VK, Han J, Colombo PC, et al. Improved outcomes from extracorporeal membrane oxygenation versus ventricular assist device temporary support of primary graft dysfunction in heart transplant. *J Heart Lung Transplant* [Internet]. 2017;36(6):650–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2016.12.006>
207. Olivella A, Almenar-Bonet L, González-Vílchez F, Díez-López C, Díaz-Molina B, Blázquez-Bermejo Z. Mechanical circulatory support in severe primary graft dysfunction: Peripheral cannulation but not earlier implantation improves survival. *J Heart Lung Transplant*. 2022; In press.
208. Maxwell BG, Powers AJ, Sheikh AY, Lee PHU, Lobato RL, Wong JK. Resource use trends in extracorporeal membrane oxygenation in adults: An analysis of the Nationwide Inpatient Sample 1998-2009. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(2):416-421.e1.
209. Chung M, Zhao Y, Strom J, Shen C, Yeh R. Extracorporeal Membrane Oxygenation Use in Cardiogenic Shock: Impact of Age on In-hospital Mortality, Length of Stay, and Costs. *Crit Care Med*. 2019;47(3):e214–e221.
210. Weiss ES, Allen JG, Arnaoutakis GJ, George TJ, Russell SD, Shah AS, et al. Creation of a quantitative recipient risk index for mortality prediction after cardiac transplantation (IMPACT). *Ann Thorac Surg*. 2011;92(3):914–22.
211. González-Vílchez F, Gómez-Bueno M, Almenar L, Crespo-Leiro MG, Arizón JM, Martínez-Sellés M, et al. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XXIV Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco de la

- Sociedad Española de Cardiología (1984-2012). *Rev Esp Cardiol.* 2013;66(12):973–82.
212. DeFilippis EM, Clerkin K, Truby LK, Francke M, Fried J, Masoumi A, et al. ECMO as a Bridge to Left Ventricular Assist Device or Heart Transplantation. *JACC Heart Fail.* 2021;9(4):281–9.
213. Nakajima Doi S, Seguchi O, Yamamoto M, Fujita T, Fukushima S, Mochizuki H, et al. Impact of bridge-to-bridge strategies from paracorporeal to implantable left ventricular assist devices on the pre-heart transplant outcome: A single-center analysis of 134 cases. *J Cardiol.* 2021;77(4):408–16.
214. Crespo-Leiro MG, Costanzo MR, Gustafsson F, Khush KK, Macdonald PS, Potena L, et al. Heart transplantation: focus on donor recovery strategies, left ventricular assist devices, and novel therapies. *Eur Heart J.* 2022;43(23):2237-2246.





# ANEXOS

## 1. ANEXO I: APROBACIONES DEL COMITÉ ÉTICO DEL HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE



FPNT-CEIB-04 (B)

### DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Dña. María Tordera Baviera, titular de la Secretaría Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Universitario y Politécnico La Fe,

#### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en su sesión de fecha 20 de mayo de 2020, el Proyecto de Investigación:

Título: "INFLUENCIA DEL TIPO DE ASISTENCIA CIRCULATORIA/VENTRICULAR DE CORTA DURACIÓN EN EL FALLO PRIMARIO DEL INJERTO Y LA MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN EL TRASPLANTE CARDÍACO URGENTE."

Nº de registro: 2020-119-1

Versión/fecha de la memoria del proyecto: 02/ 25 de abril de 2020

Versión/fecha de la Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado: 02/ 25 de abril de 2020

Que dicho proyecto se ajusta a las normativas éticas sobre investigación biomédica con sujetos humanos y es viable en cuanto al planteamiento científico, objetivos, material y métodos, etc, descritos en la solicitud, así como la Hoja de Información al Paciente y el Consentimiento Informado.

En consecuencia, este Comité acuerda emitir **INFORME FAVORABLE** de dicho Proyecto de Investigación que será realizado en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe por el/la Dr. / Dra. **Luis Almenar Bonet** del servicio/unidad/grupo de investigación de **CARDIOLOGÍA** como Investigador Principal.

Que el CEIm del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm del Hospital Universitario y Politécnico La Fe es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que, en el caso de que algún miembro participe en el estudio o declare algún conflicto de interés, no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del estudio clínico.

Lo que firmo en Valencia, a 20 de mayo de 2020

MARIA|  
TORDERA|  
BAVIERA

Firmado digitalmente  
por MARIA|TORDERA|  
BAVIERA  
Fecha: 2020.05.29  
11:21:20 +02'00'

Fdo.: Dra. María Tordera Baviera  
Secretaria Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos



FPNT-07-51-MEO (A)

## DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Dña. María Tordera Baviera, titular de la Secretaría Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Universitario y Politécnico La Fe,

### CERTIFICA

Que este Comité, ha evaluado la propuesta del investigador principal, Dr./ Dra. Luis Almenar Bonet, relativa a la modificación sustancial con nº **MODIFICACIÓN SUSTANCIAL Nº1 DE FECHA 10/09/2020**, correspondiente al proyecto de investigación con nº de registro 2020-119-1, titulado: **“IMPACTO ACTUAL DE LA ASISTENCIA VENTRICULAR MECÁNICA EN LA SUPERVIVENCIA Y COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE CARDÍACO URGENTE.**”, que se está llevando a cabo en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe, por el/ la Dr./ Dra. Luis Almenar Bonet, del servicio de CARDIOLOGÍA, como Investigador Principal.

Y considera que:

El CEIm del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, en su reunión del 23 de septiembre de 2020, tras la evaluación de la siguiente modificación sustancial:

**Modificación sustancial: MODIFICACIÓN SUSTANCIAL Nº1 DE FECHA 10/09/2020**

Motivo de la modificación: Cambio del título del proyecto ya que el actual resulta más adecuado a los objetivos del trabajo.

**Título anterior:** INFLUENCIA DEL TIPO DE ASISTENCIA CIRCULATORIA/VENTRICULAR DE CORTA DURACIÓN EN EL FALLO PRIMARIO DEL INJERTO Y LA MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN EL TRASPLANTE CARDÍACO URGENTE.

**Título actual:** IMPACTO ACTUAL DE LA ASISTENCIA VENTRICULAR MECÁNICA EN LA SUPERVIVENCIA Y COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE CARDÍACO URGENTE.

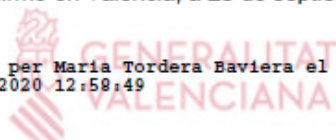
emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Que este Comité ha realizado la evaluación de la modificación sustancial de la solicitud de autorización del estudio, de acuerdo con lo previsto en la legislación vigente.

Que el CEIm del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm del Hospital Universitario y Politécnico La Fe es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que, en el caso de que algún miembro participe en el estudio o declare algún conflicto de interés, no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del estudio clínico.

Lo que firmo en Valencia, a 23 de septiembre de 2020

Firmat per María Tordera Baviera el  
29/09/2020 12:58:49



Fdo.: Dra. María Tordera Baviera  
Secretaria Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos

