

Trasplante cardíaco ortotópico: resultados del Hospital Universitario Fundación Favaloro

Orthotopic Heart Transplantation: Results from the Hospital Universitario Fundación Favaloro

MARGARITA PERADEJORDI[†], ROBERTO R. FAVALORO^{MTSAC}, ALEJANDRO BERTOLOTTI, JOSÉ ABUD[†], CARMEN GÓMEZ, DANIEL ABSI, LILIANA FAVALORO, MIRTA DIEZ^{MTSAC}, LILIANA MARTÍNEZ, SILVIA MOSCOLONI

Recibido: 18/01/2011
Aceptado: 06/04/2011

Dirección para separatas:

M. Peradejordi
Hospital Universitario Fundación Favaloro
Av. Belgrano 1746/1782
(C1093AAS) Buenos Aires, Argentina
Tel. 54 (011) 4378-1200/1300 - Int. 3100
Fax 54 (011) 4378-1247
e-mail: mperadejordi@ffavaloro.org

RESUMEN

Introducción

Los resultados favorables a lo largo de cuatro décadas de experiencia clínica han consolidado al trasplante cardíaco como el tratamiento de elección en la insuficiencia cardíaca refractaria a todo tratamiento y lo convierten en la terapéutica de elección.

Objetivo

Comunicar los resultados de pacientes con trasplante cardíaco ortotópico realizados en el Hospital Universitario Fundación Favaloro con 16 años de seguimiento.

Material y métodos

Se analizaron retrospectivamente 335 trasplantes cardíacos ortotópicos consecutivos efectuados en 333 pacientes entre febrero de 1993 y diciembre de 2009. El seguimiento fue del 94%. El 7% fueron trasplantes cardíacos pediátricos y el 2%, cardiorenales. El 35% de los pacientes eran portadores de miocardiopatía isquémico-necrótica. En el 42% (142 pacientes) fueron electivos y en el 58% (193 pacientes) se realizaron en urgencia/emergencia. La supervivencia se analizó mediante curvas de Kaplan-Meier.

Resultados

La supervivencia global a 1, 5, 10 y 15 años fue del 80%, 74%, 71% y 65%, respectivamente. La condición de electivo *versus* urgencia/emergencia no mostró diferencias significativas en la mortalidad global. Tampoco la etiología de la miocardiopatía, incluso en pacientes con miocardiopatía chagásica. La mortalidad hospitalaria fue del 12,5%, sin diferencia significativa en los trasplantes electivos *versus* urgencia/emergencia. Luego del primer año, la incidencia de rechazo celular grave fue < 3%. La incidencia global de rechazo humoral fue del 4,5%. Se diagnosticaron síndromes linfoproliferativos en 11 pacientes (3,5%). Desarrollaron insuficiencia renal el 21% de los pacientes, diabetes mellitus el 24%, hipertensión arterial el 69% y dislipidemia el 70%.

Conclusión

En nuestro centro, la supervivencia postrasplante cardíaco a 1, 5, 10 y 15 años fue del 80%, 74%, 71% y 65%, respectivamente, comparable a la de los registros internacionales.

REV ARGENT CARDIOL 2011;79:508-513.

Palabras clave >

Trasplante cardíaco - Miocardiopatías - Insuficiencia cardíaca - Asistencia circulatoria

Abreviaturas >

ADN	Ácido desoxirribonucleico	ISHLT	International Society of Heart and Lung Transplantation
EVI	Enfermedad vascular del injerto	PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
HLA	Human leukocyte antigen (antígeno leucocitario humano)	TxC	Trasplante cardíaco
INCUCAI	Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante		

INTRODUCCIÓN

Los resultados favorables a través de cuatro décadas de experiencia clínica han consolidado al trasplante cardíaco (TxC) como el tratamiento de elección en pacientes seleccionados con insuficiencia cardíaca refractaria a todo tratamiento. El TxC es la opción terapéutica que en la actualidad modifica con mayor impacto el curso de la evolución natural de la insuficiencia cardíaca avanzada. El presente trabajo se llevó a cabo con el objetivo de actualizar el informe de los resultados de los TxC ortotópicos (1) realizados en el Hospital Universitario Fundación Favaloro a 16 años de seguimiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron en forma retrospectiva 335 TxC consecutivos realizados en 333 pacientes entre febrero de 1993 y diciembre de 2009. Con fines estadísticos, se revisaron los datos de las historias clínicas, manteniendo la confidencialidad de los pacientes. El seguimiento fue del 94% y la mediana de seguimiento fue de 7,7 años.

En el 98% de los pacientes se realizó TxC ortotópico y en el 2%, trasplante cardiorenal. El 7% de los TxC fueron pediátricos. En el 42% (n = 143), el trasplante se realizó en condición de emergencia (con requerimiento de asistencia circulatoria o respiratoria mecánica), en el 16% (n = 50) en urgencia (con requerimiento de inotrópicos) y en el 42% restante (n = 142) en forma electiva (ambulatorios). En el subgrupo en emergencia, el 85% (n = 118) requirió balón de contrapulsación aórtico, el 4% (n = 5) estaba sólo en asistencia respiratoria mecánica, 11% (n = 15) con asistencia circulatoria mecánica compleja y un paciente con membrana de oxigenación extracorpórea.

En dos pacientes se realizó retrasplante cardíaco, en uno de ellos por falla primaria del injerto sin falla multiorgánica, con requerimiento de asistencia circulatoria mecánica con Levitronic, y en el restante se realizó en forma electiva retrasplante cardíaco y renal por enfermedad vascular del injerto (EVI) y síndrome cardiorenal. Para el análisis de sobrevida alejada, los pacientes con retrasplante cardíaco se consideraron como dos nuevos pacientes.

La edad media de los receptores fue de 47 ± 16 años (0-74) y el 80% eran hombres. Las miocardiopatías fueron: isquémico-necrótica (35%), idiopática (35%), valvular (7%), chagásica (6%), restrictiva (2,5%), congénitas (2,5%), hipertroóficas (5%), familiar (2,5%), miocarditis (1,5%), periparto y alcohólica 3 pacientes, miocardio no compactado y toxicidad por adriamicina 2 pacientes, asociada con miopatía y por síndrome de Borjeson 1 paciente, respectivamente.

La mayoría de los corazones implantados procedían de donantes fallecidos por traumatismo craneoencefálico con una edad promedio de 26 años. La técnica quirúrgica utilizada fue la anastomosis auriculoauricular descrita por Lower y Shamway; en los últimos años se introdujo la técnica con anastomosis bicava. (2)

La terapia inmunosupresora de inducción con anticuerpos monoclonales o policlonales sólo se utilizó en un subgrupo seleccionado de pacientes de alto riesgo (*cross-match* contra panel > 10%, asistencia circulatoria mecánica pretrasplante, pacientes pediátricos, con insuficiencia renal o trasplante cardiorenal y retrasplante). (3) El esquema inmunosupresor de mantenimiento en la etapa inicial se basó en un triple esquema que asoció inhibidores de la calcineurina (ciclosporina), un agente antiproliferativo (azatioprina) y glucocorticoides. En los últimos años, los agentes utilizados se han reemplazado; el

tacrolimus y el micofenolato mofetil o sódico fueron las opciones terapéuticas más frecuentes, las cuales permitieron una disminución del empleo de los corticoides durante el primer año. Más recientemente se incorporaron los inhibidores de mTor (rapamicina o everolimus) en pacientes con insuficiencia renal o enfermedad vascular del injerto (EVI). (4)

El seguimiento para la detección del rechazo agudo se realizó mediante biopsias endomiocárdicas según protocolo de vigilancia institucional utilizando el sistema de gradación de la International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). (5) En la etapa precoz (1-2 semanas), para el tratamiento de los rechazos de grado moderado se administraron pulsos intravenosos de corticoides y en los alejados se ajustó el esquema inmunosupresor basal. En rechazos \square grado 3A sin compromiso hemodinámico se utilizaron pulsos de metilprednisolona por tres días y en rechazos graves asociados con compromiso hemodinámico se indicó tratamiento con timoglobulina. Otras indicaciones de biopsia endomiocárdica incluyeron sospecha clínica de rechazo o miocarditis, abandono y/o modificaciones en el esquema inmunosupresor, suspensión de corticoides, interacciones farmacológicas y control postrasplante antirrechazo.

Los criterios diagnósticos para rechazo humoral fueron evidencia clínica de disfunción del injerto con reducción de la función ventricular izquierda, cambios histológicos con lesión del endotelio capilar, macrófagos en los capilares, infiltrado celular (neutrófilos), edema intersticial, hemorragia, inmunofluorescencia con depósitos de inmunoglobulinas G o M, fracciones de complemento C3d y C4d, por inmunohistoquímica linfocitos CD 68 y detección de anticuerpos contra antígenos leucocitarios humanos (anti-HLA) clase I o II o anticuerpos no HLA en suero. (6)

Para la detección de la EVI, a partir del primer año postrasplante se realizaron angiografía coronaria y ecografía endovascular coronaria. (7) Todos los pacientes desde el momento del alta recibieron aspirina y estatinas. (8) Se realizó un control metabólico estricto para la detección y tratamiento precoz de hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes y osteoporosis.

Para la selección de los pacientes que recibieron trasplante cardiorenal se requirieron dos determinaciones de depuración (*clearance*) de creatinina < 40 ml/h, realizadas con cimetidina y análisis en fresco del sedimento urinario.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar y las categóricas como frecuencias en porcentajes. Para comparar las variables cualitativas se utilizó la prueba de chi cuadrado. El cálculo de sobrevida libre de eventos se calculó mediante un análisis de Kaplan-Meier. Para el cálculo de diferencias en la sobrevida actuarial entre dos grupos se empleó el *log-rank test*. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

En nuestro centro, en el período considerado se realizaron 333 trasplantes consecutivos *de novo* en 333 pacientes; en dos de ellos se efectuó retrasplante por EVI y por falla primaria del injerto. El número de trasplantes ha ido en aumento en los últimos años.

Supervivencia

La mortalidad hospitalaria comparativa fue del 12,5% *versus* el 16% sin diferencias significativas en los pa-

cientes con trasplante electivo *versus* urgencia/emergencia ($p = 0,06$). La principal causa de mortalidad hospitalaria fue la falla primaria del injerto (35%) con disfunción ventricular grave sin evidencia de una causa anatómica o inmunológica que la justifique.

La probabilidad de supervivencia actuarial a 1, 5, 10 y 15 años fue del 80%, 74%, 71% y 65%, respectivamente (Figura 1). Excluyendo el primer año postrasplante (supervivencia condicional), la supervivencia a 5, 10 y 15 años fue del 92%, 89% y 74%.

En el seguimiento, las causas más frecuentes de mortalidad fueron sepsis (30%) y falla multiorgánica (17%) (Figura 2).

Se observó un incremento en los trasplantes realizados en urgencia/emergencia en los últimos años (Figura 3). La condición de electivo *versus* urgencia/emergencia no mostró diferencias significativas en la mortalidad global ($\log\text{-rank test } p = 0,8$). En la Figura 4 se muestran los diferentes tipos de asistencia circulatoria mecánica avanzada utilizados como puente al trasplante. El análisis de la supervivencia según la etiología de la miocardiopatía tampoco mostró diferencias significativas ($p = 0,1$).

El análisis comparativo de la supervivencia de los trasplantes cardiorenales mostró que fue similar a la de los pacientes con TxC sin insuficiencia renal ($\log\text{-rank test } p = 0,4$) y significativamente mayor que la de los sometidos a TxC con depuración de creatinina < 40 ml/h ($\log\text{-rank test } p = 0,05$). Igualmente, tuvieron una supervivencia significativamente mayor los pacientes con TxC sin insuficiencia renal *versus* aquellos con depuración de creatinina < 40 ml/h ($\log\text{-rank test } p = 0,01$) (Figura 5).

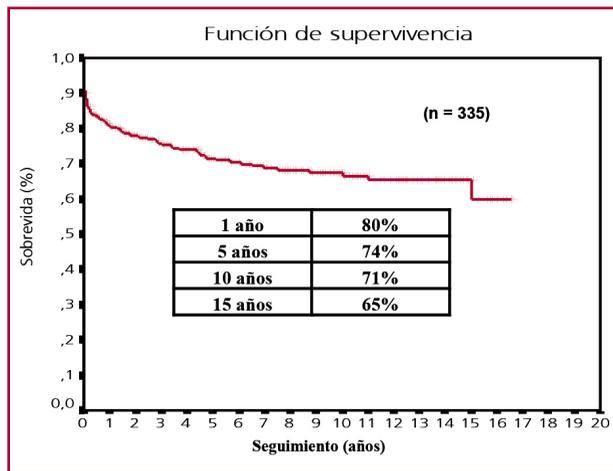


Fig. 1. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier.

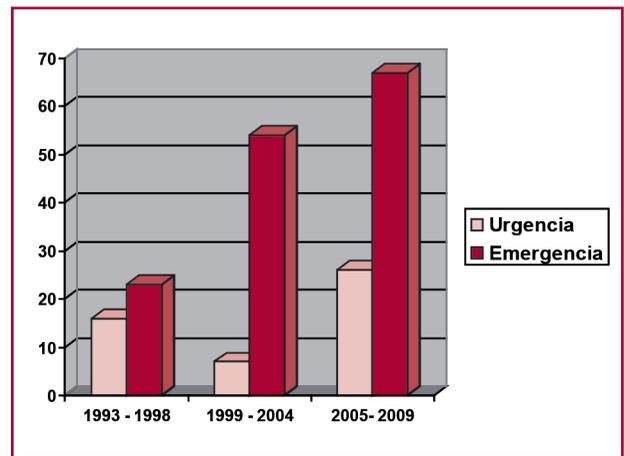


Fig. 3. Trasplante cardíaco urgencia/emergencia por períodos.

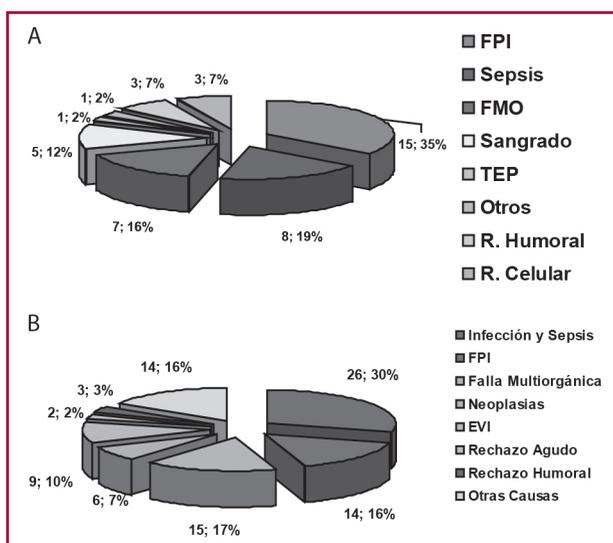


Fig. 2. A. Causas mortalidad hospitalaria. B. Causas de mortalidad tardía.

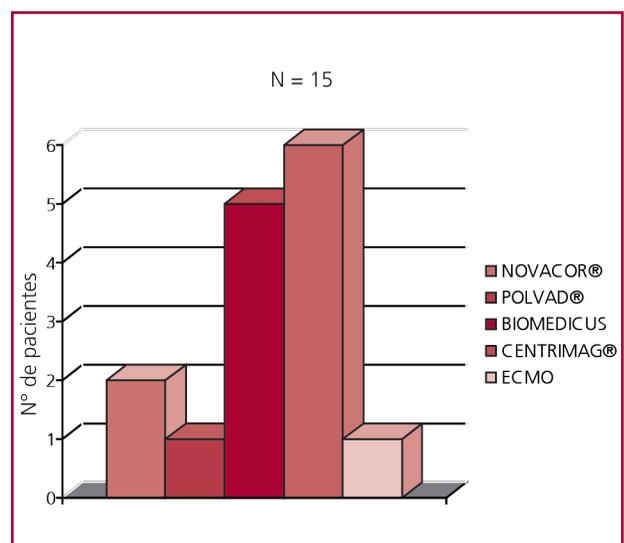


Fig. 4. Trasplante cardíaco emergencia. Asistencia circulatoria mecánica avanzada

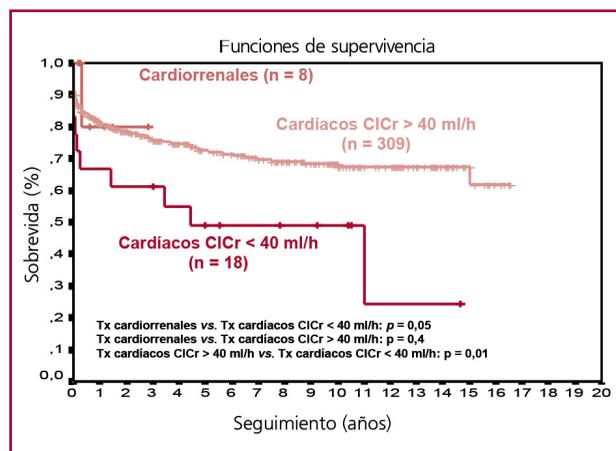


Fig. 5. Curva de supervivencia comparativa. Tx: Trasplante. ClCr: Depuración (clearance) de creatinina.

Receptores con enfermedad de Chagas

Los pacientes portadores de miocardiopatía de origen chagásico mostraron una supervivencia similar a la de los receptores sin enfermedad de Chagas ($p = 0,7$). La tasa de reactivación de la enfermedad fue del 40%, con una evolución clínica favorable bajo tratamiento con benznidazol. La forma de presentación clínica fue variable, con compromiso de diversos órganos; en la piel fue característica la presencia de nódulos dolorosos subcutáneos, el compromiso del injerto cardíaco se manifestó como miocarditis y no hubo afectación del sistema nervioso central.

Rechazo celular, humoral y enfermedad vascular del injerto

En el seguimiento, excluyendo el primer año, la presencia de rechazo celular agudo grave fue menor del 3%.

El 4,2% ($n = 14$) de los pacientes presentaron rechazo humoral. Se encontraron como factores de riesgo clínico de sensibilización inmunológica la cirugía previa en 5 pacientes (35%), las transfusiones en 6 pacientes (50%), la asistencia circulatoria mecánica pretrasplante en 4 pacientes (28%) y, en mujeres, la multiparidad. Sólo 3 pacientes presentaron *cross-match* contra panel $> 10\%$ y directo positivo. En 11 pacientes se diagnosticó rechazo humoral con *cross-match* directo negativo. En el 92% de los casos, el rechazo humoral se manifestó en forma precoz (30 días postrasplante) y el 50% presentó compromiso hemodinámico. El tratamiento de elección fue plasmáferesis asociada con timoglobulina, seguida de ciclofosfamida o inmunoglobulinas hiperinmunes. La mortalidad hospitalaria en este grupo fue del 27% y la supervivencia a 1, 5 y 10 años fue del 78,5%, 50% y 50%, respectivamente.

La detección de la EVI se realizó mediante ecografía endoluminal coronaria, la cual mostró una preva-

lencia del 63%; se hallaron lesiones angiográficamente significativas en el 19% de los casos.

Morbilidad

La morbilidad en el seguimiento incluyó dislipidemia en el 70% de los pacientes, hipertensión arterial en el 69%, diabetes mellitus *de novo* en el 24% e insuficiencia renal (creatinina $> 1,5$ mg/dl) en el 21%. Sólo el 1% de los pacientes presentaron insuficiencia renal con requerimiento de hemodiálisis. En 11 pacientes (3,5%) se diagnosticaron síndromes linfoproliferativos postrasplante; en general, su aparición fue tardía, a más de 12 meses del Tx, con compromiso extranodal. El tratamiento de elección fue el descenso pronunciado de los niveles de inmunosupresión, rituximab en aquellos con marcación CD-20 positiva y en un 50% de los casos recibieron quimioterapia. La mortalidad fue del 50% y la causa fue progresión de la enfermedad o sepsis. No presentaron episodios de rechazo significativo.

Receptores pediátricos

El 60% de los pacientes pediátricos se encontraban en el grupo etario de entre 0,6 y 18 años y el trasplante se realizó en condición de emergencia en el 60% y en urgencia en el 17%. La supervivencia a 1, 5 y 10 años fue del 72%, 63% y 63%, respectivamente, sin diferencias significativas con la población general ($p = 0,3$).

Receptores cardiorrenales

Los receptores de trasplante cardiorrenal ($n = 8$) eran portadores de nefropatía secundaria a nefroangioesclerosis (con depuración de creatinina < 40 ml/h) asociada con su miocardiopatía. No se realizaron biopsia renal ni HLA *matching* previos al trasplante. La edad promedio fue de 50 años y todos eran hombres. Presentaban una creatinina promedio de 3,7 mg/dl y el 43% de ellos se encontraban en hemodiálisis. El trasplante se efectuó en condición de urgencia/emergencia en 6 pacientes. Ninguno desarrolló rechazo celular grave en el injerto cardíaco y sólo 2 pacientes presentaron disfunción del injerto renal, en los que se realizó biopsia renal en el postrasplante sin que se detectara rechazo. No presentaron mortalidad hospitalaria y sólo un paciente falleció al año del seguimiento por sepsis. La supervivencia comparativa de los pacientes con Tx cardíaco con y sin insuficiencia renal se muestra en la Figura 5.

DISCUSIÓN

En 1968, en la Argentina, el Dr. Miguel Bellizi realizó en la Clínica Modelo de Lanús el primer trasplante cardíaco, el número diecinueve a nivel mundial. El paciente sobrevivió a la operación 94 horas. En la década de los ochenta, el Dr. René G. Favaloro organizó el primer programa nacional de trasplante cardíaco del país en el Sanatorio Güemes, donde se realizó el primer Tx con supervivencia a largo plazo. En 1989 se publicó el primer texto sobre trasplante cardíaco en América Latina. (9)

El Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI) ha comunicado entre los años 1995 y 2009 más de 945 trasplantes cardíacos a nivel nacional, (10) lo que representa un promedio de 70-80 trasplantes cardíacos por año en la última década. En la actualidad, ocho provincias del país cuentan con programa de trasplante cardíaco y existen 23 centros habilitados para su realización, con una relación baja del número de trasplantes por centro.

El perfil clínico de los receptores no se ha modificado en todos estos años; en su mayoría se trata de hombres con una edad promedio de 47 años portadores de miocardiopatía dilatada isquémico-necrótica en clase funcional III-IV. Sin embargo, la escasez de donantes óptimos en los últimos años se ha traducido en un incremento del tiempo y de la mortalidad en lista de espera, lo cual motivó una mayor utilización de donantes añosos, sin impacto en la mortalidad según diferentes comunicaciones, (11) incluidos los resultados de nuestro grupo. (12) La supervivencia de nuestro centro a 1, 5, 10 y 15 años fue comparable a la de los registros publicados por la ISHLT. La supervivencia de los pacientes con TxC informada en los últimos años muestra mejores resultados debido a la optimización de la terapia inmunosupresora y el control de las complicaciones infecciosas. (13) Asimismo, en los últimos años observamos un incremento en el número de los pacientes con trasplante en urgencia/emergencia. A pesar del mayor riesgo en esta población, esta tendencia no modificó significativamente la mortalidad hospitalaria ni la global. Consideramos que el soporte vital con drogas y asistencia ventricular implementado en tiempos adecuados para prevenir o mejorar la falla multiorgánica es responsable de esta evolución. En la selección de los pacientes de riesgo alto se excluyeron aquellos con infección activa no controlada o con falla orgánica simultánea en más de tres órganos.

En cuanto al análisis de la mortalidad según las principales etiologías de la miocardiopatía, no se evidenciaron diferencias con significación estadística. Los pacientes portadores de miocardiopatía chagásica presentaron una supervivencia similar a la de los pacientes no chagásicos. La enfermedad de Chagas es una patología de origen infeccioso y de carácter endémico en América Latina. El agente etiológico es *Trypanosoma cruzi* y su modo de transmisión es vectorial (*Triatoma infestans*), placentario, por lactancia o por transfusiones sanguíneas. (14) Su prevalencia es de 16-18 millones, de los que a la Argentina corresponden 2,64 millones. Estudios epidemiológicos estiman que un 25-30% de los pacientes infectados desarrollarán una miocardiopatía chagásica crónica y un 18% evolucionarán a insuficiencia cardíaca terminal, asociada con una mortalidad elevada. (15) La indicación de TxC en este subgrupo de pacientes fue controversial por el riesgo de recidiva de la enfermedad. En el año 2001, Bocchi y Fiorelli publicaron la experiencia brasileña de TxC en 117 pacientes chagásicos, con una sobrevida ligeramente mejor que en la población no chagásica con TxC. (16)

Esto convierte al TxC en una alternativa terapéutica eficaz en la fase terminal de la enfermedad infecciosa de alta prevalencia en América Latina.

La vigilancia de la reactivación en la enfermedad de Chagas se realizó en forma sistematizada con pruebas parasitológicas para detectar el parásito en sangre (*strout*) y con técnicas de amplificación del ADN parasitario mediante una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en sangre y tejidos con mayor sensibilidad diagnóstica. Esto permitió implementar un tratamiento precoz con benznidazol, 5 mg/kg/día durante 60 días, con remisión completa en todos los casos. (17)

En el año 2006, en nuestra institución se inició el programa de trasplante cardiorenal. La incidencia y la prevalencia de la falla renal grave en la insuficiencia cardíaca avanzada son elevadas y se encuentran en aumento. La insuficiencia renal es un conocido predictor de mal pronóstico pre-TxC asociado con una morbimortalidad elevada en el seguimiento. En nuestra serie, el 21% de los pacientes desarrollaron insuficiencia renal a pesar de haberse optimizado el uso de los inhibidores de la calcineurina y el de los inhibidores del m-Tor. Sólo el 1% requirió hemodiálisis crónica y dos pacientes recibieron trasplante renal en el seguimiento tardío. El trasplante cardiorenal combinado con donante único puede ser una opción terapéutica en pacientes seleccionados con miocardiopatías graves y falla renal irreversible. Desde entonces, se efectuó trasplante cardiorenal en 8 pacientes y su supervivencia fue significativamente mayor que la de los pacientes con TxC con depuración de creatinina < 40 ml/h, lo que refleja el impacto favorable del trasplante renal en este subgrupo de pacientes. (18, 19) Resultados similares fueron comunicados por el registro internacional, que muestra una mortalidad mayor en los pacientes que luego del TxC necesitaron un trasplante renal por insuficiencia renal crónica. (20)

CONCLUSIONES

El trasplante cardíaco en pacientes seleccionados portadores de insuficiencia cardíaca avanzada refractaria (estadio D) es la opción terapéutica que ofrece una supervivencia superior al tratamiento convencional, incluso en pacientes con asistencia circulatoria.

El análisis de la supervivencia en nuestra institución es comparable con los datos informados por otros registros internacionales. (21, 22)

SUMMARY

Orthotopic Heart Transplantation: Results from the Hospital Universitario Fundación Favaloro

Background

The favorable outcomes achieved during four decades of clinical experience have consolidated heart transplantation as the treatment of choice of refractory heart failure.

Objective

To report the outcomes of patients undergoing orthotopic heart transplantation at the *Hospital Universitario Fundación Favaloro* during 16 years of follow-up.

Material and Methods

A total of 335 consecutive orthotopic heart transplantations performed in 333 patients from February 1993 to December 2009 were retrospectively analyzed. Follow-up was 94%. Seven percent corresponded to pediatric heart transplantation and 2% to heart-kidney transplantation. Thirty five percent of patients had ischemic cardiomyopathy. Transplants were elective procedures in 42% of cases (142 patients) and 58% (193 patients) were urgent/emergency procedures. Survival was analyzed using Kaplan-Meier curves.

Results

Survival rates at 1, 5, 10 and 15 years were 80%, 74%, 71% and 65%, respectively. There were no significant differences between elective and urgent/emergency procedures. Survival was also similar for the different etiologies, even in patients with Chagas cardiomyopathy. In-hospital mortality was 12.5%, with no significant differences between elective and urgent/emergency procedures. After the first year, the incidence of severe cellular rejection was < 3%. The global incidence of humoral rejection was 4.5%. Lymphoproliferative syndrome was diagnosed in 11 patients (3.5%). Twenty one percent of patients developed kidney failure, 24% diabetes mellitus, 69% hypertension and 70% dyslipemia.

Conclusion

In our center, survival rates after heart transplantation at 1, 5, 10 and 15 years were 80%, 74%, 71% and 65%, respectively.

Key words > Heart Transplantation - Cardiomyopathy - Heart Failure - Circulatory Assistance

BIBLIOGRAFÍA

1. Favaloro RR, Peradejordi M, Bertolotti A, Diez M, Favaloro L, Gomez C, et al. Results of heart transplantation: 16 years' experience in only center in Argentina. *2010*;42:321-3.
2. Morgan J, Edwards N. Orthotopic cardiac transplantation: Comparison of outcome using biatrial, bicaval and total techniques. *J Card Surg* 2005;20:102-6.
3. Uber P, Mehra M. Induction therapy in heart transplantation: is there a role? *J Heart Lung Transplant* 2007;26:205-9.
4. Eisen H, Tuzcu M, Dorent R, Kobashigawa J, Manzini D, Valantinevon Kaeppler HA, et al. RAD B253 Study Group. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac transplant recipients. *N Engl J Med* 2003;349:847-58.
5. Stewart S, Winters G, Fishbein M, Tazelaar H, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of 1990 Working formulation for the standardization of nomenclature of the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1710-20.
6. Reed E, Demetris A, Hammond E, Itescu S, Kobashigawa J, Reinsmoen N, et al. Acute antibody-mediated rejection of cardiac transplants. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:153-9.
7. Kass M, Allan R, Haddad H. Diagnosis of graft coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol* 2007;22:139-45.

8. Stojanovic I, Vrtovec B, Radovancevic B, Radovancevic R, Yazdanbakhsh A, Thomas C, et al. Survival graft atherosclerosis and rejection incidence in heart transplant recipients treated with statins: 5 years follow up. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1235-8.
9. Favaloro R, D'Hortensio A, Boullón. *El Trasplante Cardíaco*. 1ª ed. Buenos Aires, Argentina: Editorial Medrano; 1989. http://editorialmedrano.com.ar/wg_generado_01.html?rand=716194D
10. SINTRA-INCUCAI: Informe anual de procuración y trasplante del Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (www.incucai.gov.ar). <http://sintra.incucai.gov.ar>
11. Wittwer Th, Wahlers T. Marginal donor grafts in heart transplantation: lessons learned from 25 years of experience. *Journal of European Society for Organ Transplantation* 2008;21:113-25.
12. Bertolotti A, Diez M, Peradejordi M, Favaloro RR. La utilización de donantes añosos no afecta los resultados a corto y largo plazo del trasplante cardíaco. Abstract VIII Congreso Argentino de Trasplante 2005.
13. Chan M, Pearson G. New advances in antirejection therapy. *Curr Opin Cardiol* 2007;22:117-22.
14. Storino R, Miles J. Epidemiología. En: Storino R, Barragán H. *Enfermedad de Chagas*. 1ª ed. Buenos Aires, Argentina: Ed Doyma; 1994. p. 51-74.
15. Hayes R, Schofield C. La enfermedad de Chagas en América Latina. *Bol. Of. Sanit. Panam. Estimación de las tasas de incidencia de infecciones y parasitosis crónicas a partir de la prevalencia*.1990,108-308. <http://www.bvsops.org.uy/pdf/chagas19.pdf>
16. Bocchi E, Fiorelli A. The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by trypanosoma cruzi. First Guideline Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1833-8.
17. Diez M, Favaloro L, Bertolotti A, Vigliano C, Peradejordi Lastras M, Favaloro RR, et al. Usefulness of PCR strategies for early diagnosis of Chagas' disease. Reactivation and treatment follow-up in heart transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:1633-40.
18. Heyman L, Parameashwar J, Charman S, Firth J, Walwork J, Large S. Short and long term outcome of combined cardiac and renal transplant with allografts from a single donor. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:1318-22.
19. Al Aly Z, Abbas S, Moore E, Diallo O, Hauptman P, Bastani B. The natural history of renal function following orthotopic heart transplant. *Clin Transplant* 2005;19:683-9.
20. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Deng MC, Keck BM, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-two Official adult heart transplant Report-2005. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:945-55.
21. Taylor DO, Edwards LB, Aurora P, Christie JD, Dobbels F, Kirk R, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fifth Official adult heart transplant Report-2008. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:943-56.
22. Almenar-Bonet L. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XVIII Informe oficial de la sección de insuficiencia cardíaca, trasplante cardíaco y otras alternativas terapéuticas de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2006). *Rev Esp Cardiol* 2007;60:1177-87.

Agradecimientos

A la Lic. en Enfermería Antonia Natelo, Marta Susana Garderes, Teresa Beatriz Ibáñez, la Lic. Anabella Abro, Mónica Velázquez y al Dr. Horacio Casabé.