

# UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA  
Departamento de Medicina



## TESIS DOCTORAL

**Valor pronóstico de la discordancia de sexo entre donante y receptor  
tras un trasplante cardiaco**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Ana Ayesta López**

Directores

Manuel Martínez-Sellés D'Oliveira Soares  
Francisco Fernández-Avilés Díaz

**Madrid, 2015**

**UNIVERSIDAD DE COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**Tesis Doctoral**

**Valor pronóstico de la discordancia de sexo entre donante y receptor tras un trasplante cardiaco.**

**Ana Ayesta López**

***Madrid, 2015***

**UNIVERSIDAD DE COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**Tesis Doctoral**

**Valor pronóstico de la discordancia de sexo entre donante y receptor tras un trasplante cardiaco.**

**Ana Ayesta López**

***Madrid, 2015***

***Directores***

***Dr. Manuel Martínez- Sellés D'Oliveira Soares***

***Prof. Dr. Francisco Fernández-Avilés Díaz***

## AGRADECIMIENTOS

A mi madre, por enseñarme el valor del trabajo bien hecho y por ser un ejemplo a seguir tanto académicamente, como en todos los aspectos de su vida.

A Gonzaga, por su apoyo incondicional, por su ayuda, por tantas horas robadas aquellos meses en París.

A mi padre y hermano por su confianza en todo momento.

A Manuel, sin cuya perseverancia este trabajo no hubiera salido adelante.

Al Servicio de Cardiología del Hospital Gregorio Marañón, al jefe de servicio, a los adjuntos y residentes, en especial a Iago y Raquel, a Felipe, Alberto y Edwin por animarme a sacar este proyecto adelante.

Al Registro Español de Trasplante Cardíaco por su implicación en este proyecto.

# ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	3
<b>I. RESUMEN .....</b>	<b>7</b>
Introducción y objetivos.....	7
Métodos y resultados.....	7
Conclusión .....	8
<b>II. SUMMARY .....</b>	<b>9</b>
Introduction .....	9
Objectives.....	10
Hypothesis.....	10
Methods .....	10
Results .....	11
Conclusions .....	13
<b>III. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>14</b>
<b>IV. ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN: ANTECEDENTES, ESTUDIOS INICIALES Y SITUACIÓN ACTUAL DE LA INFLUENCIA DEL GÉNERO EN LOS RESULTADOS DEL TRASPLANTE CARDIACO ..</b>	<b>18</b>
Influencia del sexo del donante y receptor en la supervivencia post-trasplante .....	19
Influencia de la discordancia de sexo entre donante y receptor en la supervivencia post- trasplante .....	23
Fisiopatología y posibles explicaciones de la influencia de la discordancia de sexo sobre el pronóstico .....	31
<b>V. ANÁLISIS DE LOS DATOS: OBJETIVOS, MÉTODOS Y RESULTADOS .....</b>	<b>39</b>
Objetivos .....	39
Hipótesis.....	39
Métodos .....	40
Análisis estadístico .....	42
Resultados .....	44
Muestra analizada.....	44
Características basales .....	44

Análisis univariado de la influencia de la discordancia de sexo entre donante y receptor en la supervivencia.....	48
Análisis multivariado de la influencia de la discordancia de sexo entre donante y receptor en la supervivencia.....	50
Variable interacción mismatch de sexo- sexo de receptor .....	51
Análisis de supervivencia .....	52
VI. DISCUSIÓN.....	60
Muestra analizada y características basales .....	62
Influencia del <i>mismatch</i> en el pronóstico: comparación del análisis de los diversos registros .....	64
ISHLT.....	64
UNOS.....	66
CTS.....	66
CTRD.....	67
La diferencia de tamaño cardíaco en los distintos registros.....	67
Posibles explicaciones de la influencia de la discordancia de sexo entre donante y receptor en el pronóstico.....	70
Insuficiencia cardíaca y trasplante cardíaco en la mujer .....	71
Efecto del tamaño: <i>undersizing</i> y <i>oversizing</i> .....	75
Edad del donante .....	80
Fallo primario del injerto.....	81
Otros posibles factores de confusión: edad del receptor, rechazo, EVI, grado de urgencia. ....	83
VII. NUESTRAS PRINCIPALES APORTACIONES Y VÍAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS .....	86
Vías de investigación futuras .....	87
VIII. LIMITACIONES Y FORTALEZAS .....	89
IX. CONCLUSIONES .....	90
ANEXO I: Descripción de los estudios que analizan la influencia de sexo de donante y/o receptor en la supervivencia .....	91
ANEXO II: Descripción de los estudios que analizan la discordancia de sexo entre donante y receptor en la supervivencia .....	93

ANEXO III: Descripción de los estudios que analizan la relación del sexo con el rechazo .....	97
ANEXO IV: Formulario de inclusión de datos en el Registro Español de Trasplante Cardíaco ...	99
ANEXO V: Publicaciones previas de la autora acerca de la influencia del <i>mismatch</i> de sexo en la supervivencia post-trasplante.....	104
BIBLIOGRAFÍA.....	114

## I. RESUMEN

### **Introducción y objetivos**

Los resultados de los diversos estudios acerca de la influencia de la discordancia (*mismatch*) de sexo entre donante y receptor en la supervivencia tras un trasplante cardiaco son conflictivos. Varios de los estudios de las grandes bases internacionales de trasplante defienden que el *mismatch* de sexo provoca un aumento de mortalidad sólo en los receptores varones, sin embargo, algunos estudios recientes sugieren que esta influencia también es válida en las receptoras mujeres.

En la situación actual de escasez de órganos creemos que es especialmente importante esclarecer esta relación. El principal objetivo de nuestro trabajo es, utilizando el Registro Español de Trasplante Cardiaco, valorar la influencia de la discordancia de sexo entre donante y receptor en la supervivencia. Nuestro objetivo secundario es valorar si se trata de una influencia a corto o a largo plazo.

### **Métodos y resultados**

Se ha utilizado el Registro Español de Trasplante Cardiaco. Hemos analizado 4.625 pacientes de 16 años o mayores, trasplantados entre enero de 1995 y marzo de 2012. De ellos, 3.707 (80%) eran hombres. El donante fue mujer en 43 de estos varones (25%) y hombre en 481 de las receptoras mujeres (52%).

Los receptores de un corazón de sexo masculino tenían un índice de masa corporal mayor ( $25,9 \pm 4,1$  vs.  $24,3 \pm 3,7$ ;  $p < 0,01$ ) y los donantes varones eran más jóvenes que las donantes mujeres ( $33,4 \pm 12,7$  años vs.  $38,2 \pm 12,3$  años;  $p < 0,01$ ). No se hallaron otras diferencias significativas en las características basales de sexo de donante y receptor.

En el análisis univariado, la discordancia de sexo se asoció con mortalidad en hombres (*hazard ratio* [HR] 1,18; 95% intervalo de confianza [IC] 1,06- 1,32;  $p= 0,003$ ) pero no en mujeres (HR 0,91; 95% IC 0,74- 1,12;  $p= 0,4$ ). Se obtuvo una interacción significativa entre el *mismatch* de sexo y el sexo del receptor ( $p= 0,02$ ). En el análisis multivariado, la discordancia de sexo se asoció con mortalidad a largo plazo (HR 1,14; 95% IC 1,01- 1,29;  $p= 0,04$ ) y hubo una tendencia a la significación para la interacción discordancia de sexo y género del receptor ( $p=0,08$ ). En receptores varones, la discordancia de sexo aumenta la mortalidad principalmente durante el primer mes y en pacientes con gradiente transpulmonar mayor de 13 mm de Hg.

## **Conclusión**

La discordancia de sexo es un factor asociado con mortalidad en varones pero no en mujeres, solamente durante el primer mes post-trasplante y en pacientes con un gradiente transpulmonar mayor de 13 mm de Hg.

## II. SUMMARY

### **Introduction**

The end-stage of most cardiovascular diseases is heart failure. Its prevalence is high, as it affects between 1 and 2 % of adult population. This entity leads to low quality of life resulting from worsening of symptoms, and early death resulting from pump failure or ventricular arrhythmias.

There have been several therapeutic breakthroughs. The use of ventricular assist devices has been generalized and the use of stem cells is being analyzed in clinical trials. However, the best therapeutic option is still heart transplantation.

Heart transplantation is the treatment of choice in some selected patients with end-stage cardiac disease. It carries some risks related to immunosuppressive medication, acute rejection and cardiac allograft vasculopathy. Hereby, survival of these patients is limited.

Lately a drop of transplantations has been noted. This has been attributed to different causes. The lack of optimal donors from decreasing traffic accidents, and receptor profile changes are considered the main causes.

In this scenario, optimal donor allocation is essential. Donor and recipient sex has been studied for years. In the beginning, genetic, hormonal and immunological differences between men and women made researchers think that survival should be different. However, results have been heterogeneous. The results of studies on the association between sex mismatch and survival after heart transplantation are conflicting. Some of the international base-date results suggest that sex mismatch is only an issue in male recipients, but some recent studies have suggested that this is valid for women as well.

In this work we analyze sex mismatch influence on survival after heart transplantation, using Spanish Heart Transplantation Registry data. It is important to clarify this relationship due to the current shortness of grafts.

## **Objectives**

Analyses of sex mismatch influence on survival after heart transplantation have shown heterogeneous and controversial results. Our main aim is to assess the influence of sex mismatch between donor and recipient on survival in a large population of Spanish patients. Our secondary objective is to determine whether it is a short or long- term influence.

## **Hypothesis**

Null hypothesis: there is no difference on survival between men and women with sex mismatched allografts.

Alternative hypothesis: there is a difference on survival between men and women with sex mismatched allografts. There is an interaction between sex mismatch and gender of the recipient. Sex mismatch is only an issue in male recipients.

## **Methods**

We used data from the Spanish Heart Transplantation Registry.

This registry has several strengths. The main one is that it is a compulsory registry which includes all heart transplantations performed in Spain. Moreover, it uses detailed, standardized, and prospective data entry in a single database, with uniform definitions and a periodical data quality check. Finally, the meticulous follow-up applied in the Spanish Heart Transplantation Registry makes it possible to study factors associated with long-term survival

We analyzed 16-years-old and older 4,625 patients who were transplanted between January 1995 and March 2012 in 18 Spanish centers. Multi-organ transplantation (n=123) and

patients with missing data according to age and sex (n=205) were excluded. Follow up was held until March 2013.

We divided patients into 2 groups depending on the sex of the donor and the recipient, as follows: no mismatch (male donor–male recipient or female donor–female recipient) and mismatch (male donor–female recipient or female donor–male recipient). Male recipients were divided for further analysis purposes in three groups according to pulmonary gradient (< 10 mm Hg; 10- 13 mm Hg; > 13 mm Hg) and in two groups categorized by the presence of primary graft failure.

Quantitative variables are reported as mean  $\pm$  standard deviation (SD), while qualitative variables are reported as number and percentage. Continuous variables were compared using the *t* test, while categorical variables were compared using the chi-square test or Fisher exact test when the chi-square test was not appropriate.

Cox regression modeling, including potential confounders, was performed to assess the association between sex mismatch and prognosis. The relevant clinical characteristics of the donor and recipient were analyzed as potential confounders, as were all variables with a significant hazard ratio ( $p < 0.1$ ). We considered all-cause mortality as the only outcome. The hazard ratio of sex mismatch was estimated unadjusted and adjusted.

Kaplan-Meier survival curves were constructed and compared using the log-rank test.

All statistical analyses were performed using SPSS v. 16 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA).

## **Results**

A total of 4,625 recipients were included in the study, 3,707 (80%) were men and 918 were women (20%). The donor was female in 943 male recipients (25%) and male in 481 female recipients (52%).

Male recipients of male hearts had a higher body mass index than male recipients of female hearts ( $26.2 \pm 3.1$  vs.  $24.5 \pm 3.4$ ), and male donors were younger than female donors ( $33.6 \pm 12.5$  vs.  $38.7 \pm 12.1$ ). Female recipients of male hearts had a higher body mass index than female recipients of female hearts ( $25.3 \pm 4.7$  vs.  $24 \pm 4.2$ ), and female donors were older than male donors ( $37.2 \pm 12.8$  vs.  $33 \pm 13.1$ ). Differences in weight ratio between donor and recipient and between recipient pulmonary gradient were not found. No further relevant differences related to donor and recipient gender were identified.

Univariate hazard ratios (HR) for mortality during follow-up (mean 75.4 months) were analyzed. Mismatch was associated with mortality in men (HR, 1.18; 95% CI, 1.06-1.32;  $p=0.003$ ) but not in women (HR, 0.91; 95% CI, 0.74-1.12;  $p=0.4$ ). Sex mismatch in male recipients was always significantly associated with mortality, except when that association was adjusted for the donor's age, and, even in that case, a strong tendency existed ( $p=0.07$ ). In female recipients, sex mismatch was not associated with mortality but with better survival, although the trend was non-significant.

Kaplan Meyer survival curves were constructed. Difference on survival was only significant in the case of male recipients ( $p = 0.005$  in male recipients and  $p = 0.40$  in female recipients). In male recipients the difference was only seen in patients with pulmonary gradient  $> 13\text{mmHg}$  and during the first month after heart transplantation. The rates of primary graft dysfunction were higher in the case of female donors.

The different effects of sex mismatch in mortality according to the gender of the recipient were analyzed. In the univariate analysis, sex mismatch was associated with increased mortality in male recipients (HR 1.18); however, as the interaction between sex mismatch and recipient gender was significant ( $p=0.02$ ), the presence of sex mismatch was associated with lower mortality in female recipients (HR 0.76). In multivariate analysis there

was a tendency towards significance for the interaction between sex mismatch and recipient gender ( $p=0.08$ ).

## **Conclusions**

In male recipients, sex mismatch increased mortality mainly during the first month and in patients with pulmonary gradient  $> 13$  mm Hg. Sex mismatch seems to be associated with mortality after heart transplantation in men but not in women.

Due to the actual scarcity of grafts, sex matching between donor and recipient cannot be guaranteed. It is necessary to develop and implement clinical practice protocols to manage male recipients with pulmonary hypertension that receive a female allograft.

### III. INTRODUCCIÓN

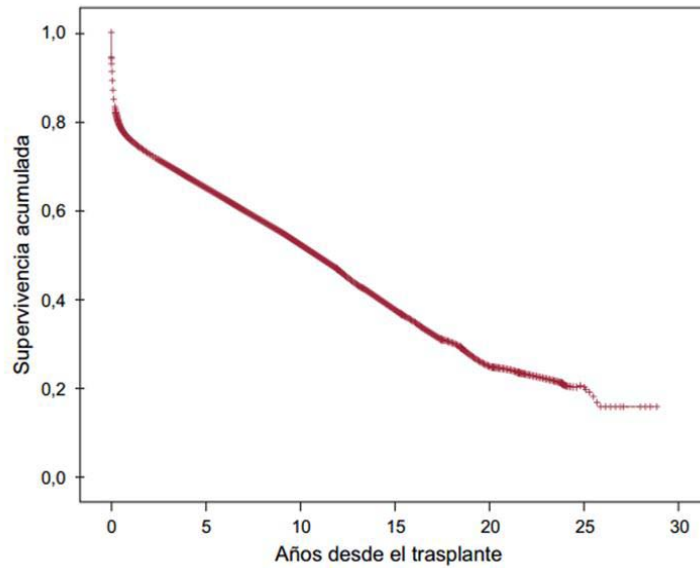
La insuficiencia cardiaca es la vía final común de la mayoría de las cardiopatías y tiene unas altas tasas de prevalencia en los países desarrollados, afectando a un 1-2% de la población adulta y aumentando hasta más del 10% en personas mayores de 70 años. El desarrollo de síntomas y el empeoramiento de estos a lo largo de la vida llevan a una disminución de la clase funcional, disminución de la calidad de vida, hospitalizaciones por episodios de descompensación y finalmente a muerte prematura, generalmente por fallo de bomba y arritmia ventricular. Los tratamientos desarrollados en los últimos años han disminuido las tasas de hospitalización y han disminuido ligeramente la mortalidad (1). Pese a ello, sigue siendo una entidad con un pésimo pronóstico, que podría compararse a la del cáncer.

Avances terapéuticos en el manejo de esta enfermedad se han llevado a cabo en los últimos años. Así, se ha generalizado el uso de dispositivos de asistencia ventricular (2;3) que, aunque no exentos de complicaciones, han permitido aliviar la sintomatología de esta entidad y mejorar la calidad de vida en determinados pacientes. Sin embargo, no se trata de una terapia curativa. Además, se están llevando a cabo ensayos clínicos que evalúan la eficacia del implante de células madre en el corazón enfermo, de los que se esperan resultados prometedores (4-6). Pese a estos avances, la mejor opción terapéutica sigue siendo el trasplante cardiaco.

El trasplante cardiaco es, por tanto, el tratamiento de elección en pacientes seleccionados con cardiopatía terminal (1). Los resultados de esta técnica no se encuentran exentos de riesgo y la supervivencia de estos pacientes se encuentra limitada (75% de supervivencia al año y 25% de supervivencia a los 20 años en España (Figura 1) (7) con datos similares a nivel internacional (Figura 2) (8)). Esto es debido a las consecuencias propias de la

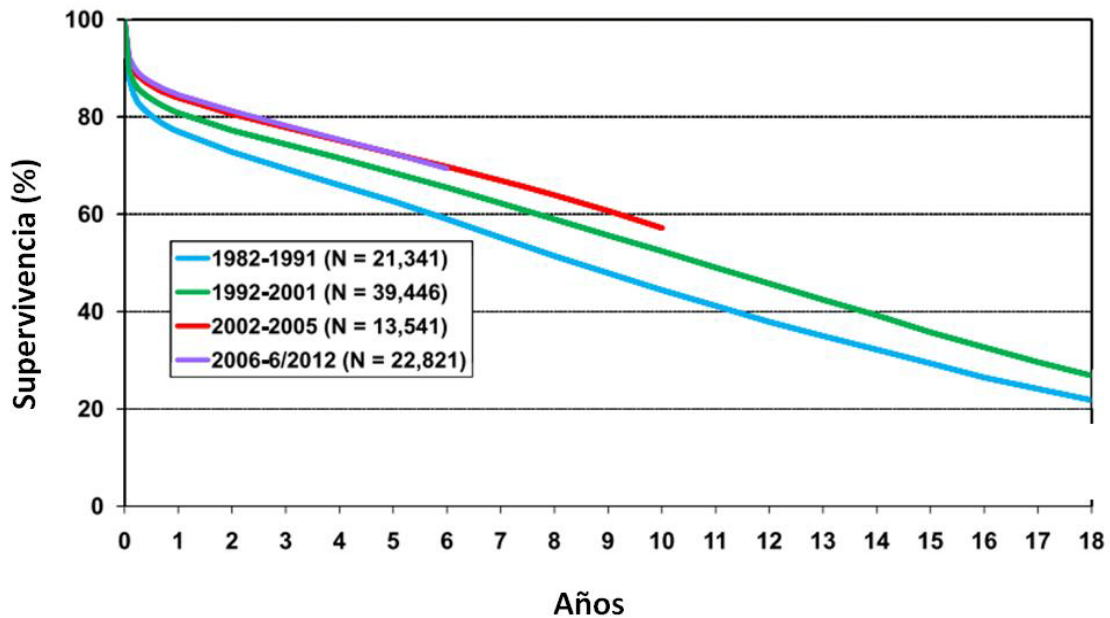
inmunosupresión (infecciones, tumores) y a la aparición de entidades propias del trasplantado cardiaco como el rechazo agudo y la enfermedad vascular del injerto.

**Figura 1: Supervivencia del trasplante cardiaco en España**



Adaptado de González-Vilchez *et al* (7)

**Figura 2: Supervivencia del trasplante cardiaco en el mundo**



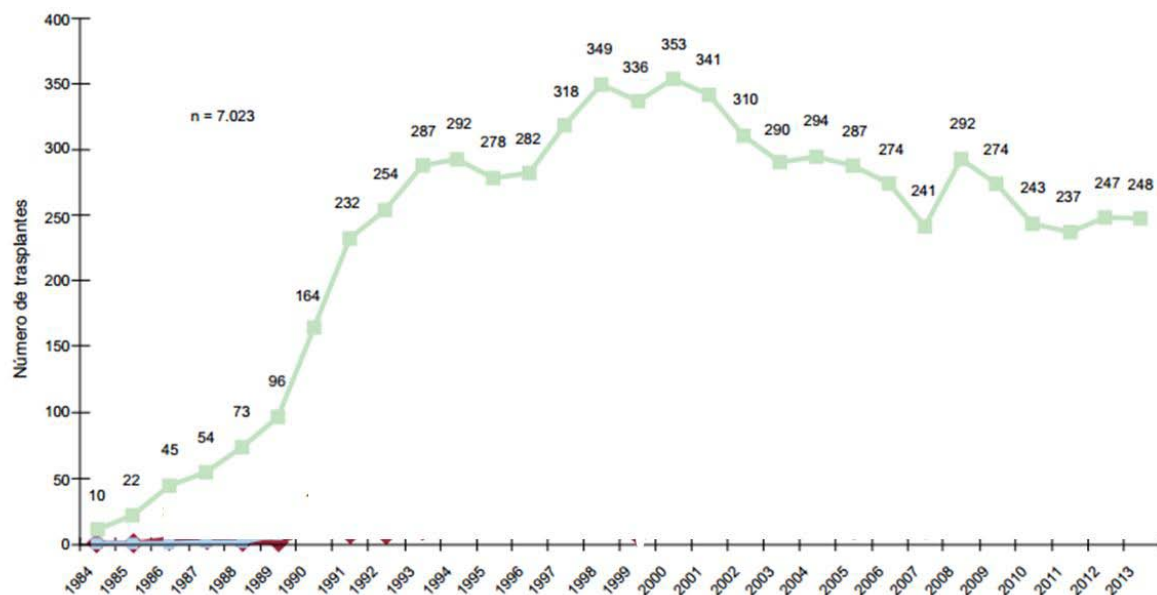
Adaptado de Lund *et al* (8)

En los últimos años se ha producido una disminución en el número de trasplantes realizados. Este descenso se evidencia después de las cifras máximas alcanzadas en los años noventa y principios del siglo XXI y es un fenómeno común en España (7) y en Europa (8). Las causas son multifactoriales y entre ellas se incluyen la escasez de donantes óptimos por la disminución de accidentes de tráfico y la mejoría del pronóstico de las cardiopatías más frecuentes. Esto ha provocado, también, un empeoramiento del perfil clínico del receptor, que presenta mayores tasas de comorbilidad y una progresiva ampliación de los criterios de donación (donantes añosos, fallecidos por accidente cerebrovascular y con mayores tiempos de isquemia) (7;8).

A la hora de realizar un trasplante cardiaco es necesario seleccionar un donante adecuado. Uno de los factores que se ha estudiado desde hace años es el sexo (tanto de donante como receptor). Las diferencias genéticas, hormonales e inmunológicas habían hecho pensar que los resultados del trasplante cardiaco podrían ser distintos en hombres y en mujeres. Sin embargo, los datos publicados han sido heterogéneos, lo que ha llevado al estudio de la discordancia de sexo entre donante y receptor como principal variable pronóstica en este campo. Los resultados no han sido homogéneos pero parece que la supervivencia es peor en los receptores varones que reciben un corazón de mujer.

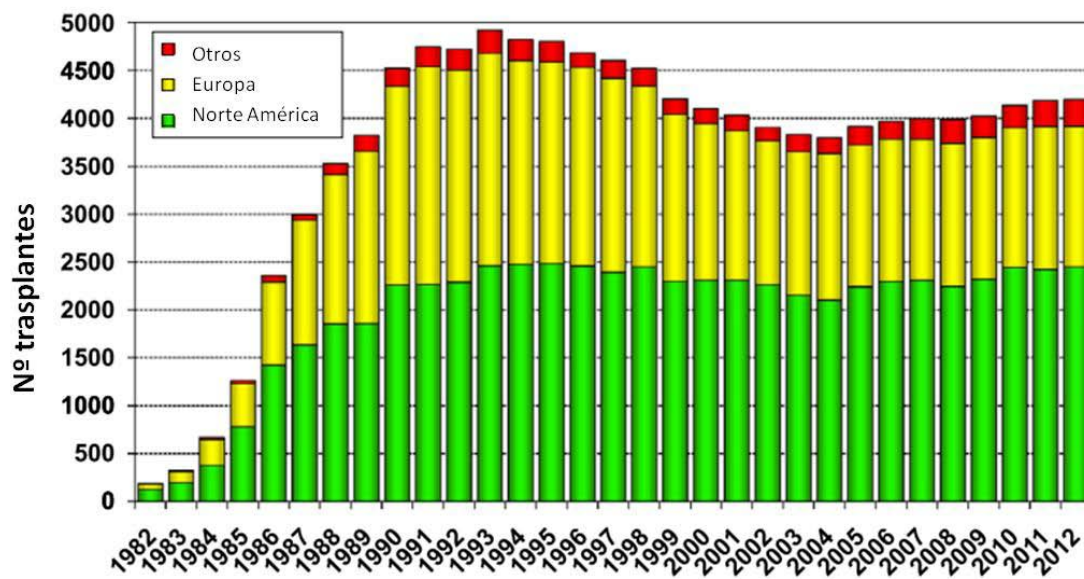
En este trabajo analizamos la influencia de la discordancia de sexo entre donante y receptor en el pronóstico tras el trasplante cardiaco, utilizando para ello los datos del Registro Español de Trasplante Cardiaco. Creemos que esta es una cuestión de especial interés en la situación actual de escasez de órganos que no permite garantizar la concordancia de sexo en todos los pacientes.

Figura 3: Evolución del número de trasplantes en España



Adaptado de González-Vilchez *et al* (7)

Figura 4: Evolución del número de trasplantes en el mundo



Adaptado de Lund *et al* (8)

#### **IV. ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN: ANTECEDENTES, ESTUDIOS INICIALES Y SITUACIÓN ACTUAL DE LA INFLUENCIA DEL GÉNERO EN LOS RESULTADOS DEL TRASPLANTE CARDIACO**

Desde hace varios años se ha estudiado el papel del sexo de donante y receptor en el trasplante cardiaco y su influencia en los eventos a corto, largo plazo y en la supervivencia tanto del receptor como del propio injerto. Estudios unicéntricos y de pequeño tamaño han ido dando paso a estudios multicéntricos con gran número de pacientes y a la publicación de los resultados de grandes registros internacionales. Estos estudios han analizado la influencia que tienen tanto el sexo del donante y receptor en los distintos eventos así como los diversos posibles factores de confusión y, más recientemente, la interacción entre sexo de donante y receptor.

A continuación vamos a describir los estudios publicados acerca de la influencia de sexo de donante y/o receptor en la supervivencia post-trasplante, así como la influencia de la discordancia de sexo. Finalmente haremos una breve descripción de las posibles causas fisiopatológicas publicadas al respecto.

## **Influencia del sexo del donante y receptor en la supervivencia post-trasplante**

Desde hace varios años se han publicado diversos estudios, con resultados discordantes, que relacionan el sexo de donante o de receptor con mortalidad del paciente trasplantado (Anexo I).

Los estudios llevados a cabo inicialmente eran, en general, de muestra pequeña y/o con pacientes procedentes de un único centro. Los resultados mostraban una amplia heterogeneidad. La mayoría demostraban una peor supervivencia de los receptores que recibían un corazón femenino(9-11), mientras que otros relacionaban a la receptora con una mayor incidencia de rechazo(9;12-16).

Los primeros estudios que analizaban la supervivencia de los pacientes trasplantados en función del sexo de donante y receptor eran estudios dirigidos al análisis del rechazo tras el trasplante. Así, en 1988 Crandall *et al* (12) analizan 140 trasplantes y no encuentran diferencias en cuanto a supervivencia entre receptores de sexo masculino y femenino. Resultados similares fueron encontrados en 1991 por los investigadores de la Universidad de Verona (9), si bien los autores demostraron que el paciente que recibía un corazón masculino tenía mayor supervivencia durante el seguimiento (10 años) y, particularmente, en los primeros 3 meses.

Posteriormente el informe publicado en 1994 acerca de los resultados del trasplante cardíaco en EEUU contemplaba una mayor supervivencia de aquellos receptores de un corazón de sexo masculino (17).

En 1996 se publica el primer estudio multicéntrico dirigido específicamente al análisis de la supervivencia en función del sexo del donante (18). En él se analizaba de manera univariada y multivariada las características del donante que influían en la supervivencia. Tras estudiar 283 trasplantes consecutivos en 279 pacientes, mostraron que los pacientes que recibían un corazón de mujer tenían el doble de mortalidad respecto a los que recibían un

corazón de varón. Como en estudios previos, no se demostraron diferencias de supervivencia en función del sexo del receptor. Además de la supervivencia, se analizó la relación con el rechazo, demostrando una tasa media de rechazo menor en pacientes que recibían un corazón de varón comparado con los pacientes que recibían un corazón de mujer. Esta diferencia observada se debía sobre todo a una tasa media de rechazo menor en los varones receptores de corazón masculino, comparado con los varones que recibían un corazón de mujer. En este estudio también se relacionó sexo femenino del donante con riesgo de padecer más de un episodio de rechazo agudo en receptores varones.

Otra serie de estudios coetáneos también demostraron una menor supervivencia del paciente trasplantado con un corazón femenino. Mc Carthy *et al* (10) analizaron los 405 pacientes trasplantados en un único centro entre enero de 1984 y diciembre de 1995. El análisis multivariado identificó 5 variables significativas como factores de riesgo post-trasplante, entre ellas la donante de sexo femenino. Así mismo, Tsai *et al* (11) en 2002 llevaron a cabo un estudio multicéntrico de 436 pacientes trasplantados entre julio de 1994 y diciembre de 1999. Incluyeron en el análisis 251 corazones que fueron trasplantados a 243 pacientes. Se identificaron tanto el sexo como la discordancia de sexo como factores de riesgo clínicamente significativos. Sin embargo el análisis multivariado sólo confirmó el género femenino como factor de riesgo, independientemente de la existencia de discordancia de sexo y del ajuste por altura y peso. En este mismo estudio se relacionó el sexo femenino de la donante con la mortalidad intra-hospitalaria, aunque la edad las donantes mujeres era superior (36 vs. 28 años) y con un mayor número de muertes atribuidas a sangrado intracraneal no traumático.

A pesar de estas evidencias, existen varios estudios en los que no se ha encontrado esta relación. Así Solomon *et al* (19) con datos de 137 pacientes entre diciembre de 1987 y 2001 del único centro de trasplante cardiaco de Nueva Zelanda, identificaron a la donante de

género femenino como factor de riesgo para bajo gasto y necesidad de balón de contrapulsación intra-aórtico, pero no demostraron que fuera factor de riesgo para mortalidad. Tampoco se encontró relación entre el género del receptor y una mortalidad aumentada en los primeros 30 días.

Existen, además, varios estudios que no lograron demostrar la relación entre sexo de donante y/o receptor con la mortalidad, independientemente de si se trataba de hombre o mujer. En 2005 Radovancevic *et al* (20) publicaron los resultados de un único centro, excluyendo los pacientes que morían en los primeros 2 años post-trasplante. No identificaron en el análisis el sexo de donante, de receptor, ni la discordancia de ambos como factor predictor de supervivencia. En un estudio más reciente tampoco se logra identificar el sexo femenino como factor de riesgo para peor supervivencia a largo plazo(21). Otros dos estudios que analizaron la mortalidad temprana no lograron demostrar influencia del sexo de donante (22) ni de receptor(23). Chou *et al*(24)tampoco demostraron, en un análisis de 214 pacientes de un único centro, influencia del sexo de donante ni de receptor en la supervivencia.

Un estudio multicéntrico que resume la experiencia brasileña fue publicado en el año 2001 y no mostró diferencias en la supervivencia en función del sexo del receptor (25).

Los resultados de los estudios se encuentran resumidos en la Tabla 1 y Tabla 2, así como en el Anexo I.

**Tabla 1: Resumen de los resultados de los estudios unicéntricos que analizan la influencia del sexo de donante y/o receptor en la supervivencia**

<b>Estudios que relacionan a la donante con peor supervivencia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fabbri <i>et al</i> (9)</li> <li>- Mc Carthy <i>et al</i> (10)</li> <li>- Tsai <i>et al</i> (11)</li> </ul>
<b>Estudios que no relacionan el sexo del donante con peor supervivencia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fiorelli <i>et al</i>(21)</li> <li>- Brock <i>et al</i>(22)</li> </ul>
<b>Estudios que relacionan la receptora con peor supervivencia o receptor varón con mejor supervivencia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fabbri <i>et al</i> (9)</li> <li>- Mastrobouni <i>et al</i> (26)</li> </ul>
<b>Estudios que descartan influencia del sexo del receptor en la supervivencia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Del Rizzo <i>et al</i> (23)</li> </ul>
<b>Estudios que no relacionan influencia de sexo de donante ni receptor en la supervivencia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Solomon <i>et al</i> (19) (Analiza sexo <u>femenino</u> de donante y receptor)</li> <li>- Randovancevic <i>et al</i> (20)</li> <li>- Chou <i>et al</i> (24)</li> </ul>

**Tabla 2: Resumen de los resultados de los estudios multicéntricos que analizan la influencia del sexo de donante y/o receptor en la supervivencia**

<b>Estudios que relacionan a la donante con peor supervivencia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Keck <i>et al</i> (17)</li> <li>- Bryan <i>et al</i> (18)</li> </ul>
<b>Estudios que no relacionan el sexo del donante con peor supervivencia</b>
<b>Estudios que descartan influencia del sexo del receptor en la supervivencia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Crandall <i>et al</i> (12)</li> <li>- Bocchi <i>et al</i> (25)</li> <li>- Bryan <i>et al</i> (18)</li> </ul>
<b>Estudios que no relacionan influencia de sexo de donante ni receptor en la supervivencia</b>

## **Influencia de la discordancia de sexo entre donante y receptor en la supervivencia post-trasplante**

Tras la heterogeneidad de los resultados obtenidos en los diferentes estudios que analizaron la influencia del género de donante y/o receptor en los eventos adversos tras el trasplante cardiaco (10;11;18-25), así como los resultados de diversos estudios realizados en otros órganos (27-31), se planteó que era la discordancia de sexo entre donante y receptor el verdadero factor de riesgo para eventos adversos tras el trasplante cardiaco y no el sexo de donante y/o el sexo de receptor como factores independientes, tal y como se había planteado inicialmente.

A este respecto, estudios iniciales unicéntricos o de muestra pequeña fueron dando paso a grandes estudios multicéntricos y al análisis de los grandes registros internacionales. Los diferentes estudios publicados acerca de la influencia de la discordancia del sexo en la mortalidad tras el trasplante cardiaco se encuentran reflejados en el anexo II.

Los primeros estudios en los que tenemos constancia que se haya demostrado una influencia de la discordancia de sexo en la supervivencia post-trasplante fueron publicados en 1998 por Kirsh *et al* (32) y Prendregast *et al* (33). En el primero de ellos (32), los autores demuestran en 234 receptores de un centro francés una influencia en la mortalidad temprana de la discordancia de sexo. En el otro estudio publicado ese mismo año (33), los autores hallaron en 174 pacientes de un único centro una peor supervivencia anual y censurada. Estos datos se debían a peores tasas en los receptores varones de un corazón de género femenino, atribuyéndose el resultado a una discordancia de tamaño. También se encontraron en este estudio tasas mayores de rechazo agudo en los pacientes que recibieron un corazón discordante en sexo.

La peor supervivencia en los receptores varones con corazón discordante se ha demostrado en diversos estudios posteriormente (34-41), sin un claro acuerdo en cuanto al

momento post-trasplante en el que se produce la influencia sobre la mortalidad y siendo los resultados, aún a día de hoy, controvertidos.

Kittleson *et al* (40) analizaron en una muestra amplia (857 pacientes) esta relación y demostraron una mejor supervivencia en los pacientes que recibían un corazón concordante en sexo, sin embargo no lograron demostrar de manera estadísticamente significativa una peor supervivencia del receptor varón con corazón discordante. Hay que tener en cuenta algunas consideraciones respecto a este estudio. Si se analizan las curvas de supervivencia se observará una supervivencia más baja de este grupo (donante mujer/ receptor varón) durante el primer año y hasta el décimo, mientras que el grupo de donante varón y receptora mujer sufre una bajada de supervivencia a partir del cuarto año igualando el grupo donante mujer/receptor varón. De hecho, la supervivencia calculada al quinto año mostraba una peor supervivencia del grupo de varones con corazón discordante, siendo la supervivencia de las mujeres con corazón de varón similar en estos momentos a los grupos que tenían corazón concordante. El análisis multivariado que calcula el riesgo de mortalidad a los 10 años mantiene la influencia de la discordancia de sexo en las receptoras pero no en los varones que reciben corazón de mujer. Estos datos sugerían un aumento de mortalidad en los pacientes con *mismatch* (tanto en receptores varones como mujeres) y en especial, un aumento de mortalidad temprana en los varones que recibían un corazón discordante. Resultados similares fueron publicados más tarde por Eiffert *et al* (39). En un análisis de 1000 pacientes los autores demostraron una menor supervivencia en el primer año del trasplante del receptor varón con un corazón de mujer, demostrando una mejor supervivencia de las receptoras de corazón de mujer a largo plazo. Así mismo, un análisis de menor tamaño (236 pacientes) (41) que incluía solamente receptores varones demostró una peor supervivencia en aquellos que eran trasplantados con un corazón discordante, incluyéndose parámetros más pobres ecocardiográficos y patológicos. En el análisis de subgrupos sólo se demostró esta diferencia en el subgrupo de pacientes que eran trasplantados debidos a enfermedad coronaria. Las

curvas de supervivencia sugieren que esta diferencia de supervivencia se debe sobre todo a las etapas iniciales post-trasplante.

Interacciones de la discordancia de sexo con otras variables de especial importancia en el trasplante cardiaco también se han descrito (35;38). En el año 2006 un estudio de 869 pacientes publicado por el grupo de la Universidad de Standford (38) sugirió que esta relación dependía de la edad y describieron una interacción sexo-edad. Demostraron una supervivencia inferior en los receptores varones de corazón femenino, al comparar con aquellos que recibían corazón masculino. La diferencia estadísticamente significativa se encontró solamente cuando la donante mujer o el receptor varón tenían más de 45 años. En este estudio también se analizó el rechazo, no encontrándose diferencias significativas.

A pesar de una aparente homogeneidad en los datos descritos, los resultados de los distintos estudios publicados siguen dando lugar a controversia. Algunos de ellos han demostrado una peor supervivencia en los pacientes con discordancia de sexo independientemente del sexo del receptor (32;42-44), mientras que otros estudios no han demostrado una peor supervivencia de los pacientes que reciben un corazón discordante en sexo (45-49).

En nuestro país se han llevado a cabo dos estudios unicéntricos en este sentido. Izquierdo *et al* (50) demostraron mayores tasas de mortalidad en varones receptores de un corazón de mujer, sin embargo este resultado no se confirmó en el análisis multivariado debido a una influencia de tasas más altas de trasplante urgente. Investigadores de la Clinica Universidad de Navarra (26) analizaron la base de trasplante de este centro entre 1984 y 2009 identificando el sexo femenino del receptor como factor de riesgo para supervivencia más baja a largo plazo. En el análisis univariado se identificó la discordancia de sexo como otro factor de riesgo, pero el análisis multivariado no corroboró estos resultados.

Recientemente se ha publicado un estudio (51) que analiza 258 pacientes trasplantados entre noviembre de 2003 y diciembre de 2013 en un centro portugués. Los 200 receptores varones se dividieron en dos grupos, el primero con discordancia con el sexo del donante y el otro sin esta discordancia. Los resultados no demostraron un aumento de mortalidad del grupo con discordancia, aunque sí parece observarse una tendencia en los datos. Los autores concluyen que, en el momento actual, la discordancia de sexo no es un factor de riesgo y explican sus resultados por una selección del receptor en pacientes con discordancia, habiéndose demostrado en este grupo un menor gradiente transpulmonar y una menor presión sistólica de arteria pulmonar. Si bien se trata de un estudio unicéntrico con las consiguientes limitaciones estadísticas que estos estudios tienen, los autores defienden sus resultados en base a la homogeneidad de los datos recogidos frente a los registros internacionales y a la ausencia de componente histórico en esta serie.

En los últimos años se han publicado los resultados del análisis de los grandes registros internacionales (34-37;52;53). La mayoría de ellos han demostrado una peor supervivencia en los receptores varones de corazón discordante (34;36;37), si bien alguno de ellos describe que este aumento de mortalidad también es válido para las mujeres que reciben un corazón de varón(52;53).

Los resultados de la base de resultados del Collaborative Transplant Study fueron analizados por Zeier *et al* en el año 2002 (37). El objetivo de este estudio fue determinar si las observaciones que se habían visto previamente de una peor supervivencia de riñón de donante mujer en receptor varón se debían a características intrínsecamente ligadas al riñón, o por el contrario se debían a características sistémicas de tipo inmunológico u hormonal. Se incluyeron en el análisis trasplantes cardíacos, renales y hepáticos. Con respecto al trasplante cardíaco se incluyeron 25.432 pacientes trasplantados entre los años 1985 y 2000. Se demostró, de forma clara, una peor supervivencia del injerto femenino en el varón, mientras

que no se demostró una diferencia en cuanto al género del donante en las receptoras de género femenino.

La discordancia de sexo entre donante y receptor ha sido analizada en la base de datos de la *United Network for Organ Sharing* (UNOS) en dos ocasiones (36;53). 20.923 pacientes fueron introducidos de manera prospectiva entre enero de 1998 y enero de 2007. Weiss *et al* (36) analizaron 18.240 de ellos. Se demostró que los trasplantados de corazón discordante tenían un 14% más de posibilidades de haber muerto a los 5 años que los de trasplante concordante en sexo. En un análisis más profundo de estos datos se objetivó que este resultado no era válido para las receptoras de género femenino y que la supervivencia más baja de 4 grupos (creados en base a la discordancia de sexo) mostraba menor supervivencia a los 5 años en los receptores varones de donante mujer y una mayor supervivencia en los varones que recibían corazón de varón. Es esto último lo que hacía que la supervivencia mejor de receptor masculino se debiera únicamente al varón con corazón de varón. Estos datos fueron confirmados a los 30, 90 días, 1 y 2 años y de manera multivariada. Los receptores varones de corazón discordante tenían un 15% más probabilidades de morir que los receptores varones con corazón concordante y tras añadir el análisis ajustado por propensión de recibir un corazón del mismo sexo, este grupo tenía un 20% más de posibilidades de morir. Los autores concluyeron que la concordancia de sexo proporciona una ventaja en la supervivencia para los hombres pero no para las mujeres.

La base de datos de la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar (ISHLT) recoge datos del trasplante torácico de todo el mundo y es la base mayor de trasplante cardíaco que existe. Esta base ha sido analizada en varias ocasiones intentando buscar la relación de la discordancia de sexo con los resultados tras un trasplante cardíaco (34;52).

Khush *et al* (52) publicaron un análisis de esta base en el año 2012. En ella los autores crearon dos grupos de receptores (varones y mujeres) y analizaron las diferencias en cuanto a

supervivencia tanto del receptor como del injerto en los grupos con discordancia y sin ella, además de introducir un término de interacción entre el sexo de donante y receptor. Entre las variables de confusión los autores introducen la discordancia de peso en tres formas diferentes: peso de donante y receptor, diferencia de peso entre sexo de donante y receptor y ratio peso de receptor respecto a peso de donante; tratando de descartar esta causa como el origen de la discrepancia de resultados, tal y como habían sugerido estudios previos (35). En una cohorte de 61.938 pacientes trasplantados entre enero de 1990 y diciembre de 2008 (60.584 pacientes tras descartar aquellos con más de un trasplante o con datos incompletos con respecto a las características basales), los autores demostraron un aumento de mortalidad en aquellos varones que reciben un corazón de mujer respecto a los que reciben un corazón de varón, si bien los datos sugerían que este aumento de mortalidad también era aplicable a las receptoras mujeres de corazón de varón respecto a las mujeres que reciben corazón de mujer. El término de interacción entre sexo de donante y receptor resulto muy significativo. Aunque los datos de este estudio no muestran supervivencia condicionada a los 30 días, las gráficas sugieren que esta diferencia de supervivencia en los receptores varones con y sin discordancia está influida por la supervivencia temprana.

Posteriormente y, dados los resultados que insinuaban que la influencia de la discordancia de sexo no sólo era importante en los receptores varones (52), sino también en las receptoras mujeres se amplió la muestra de estudio y fue analizado por Kackmarek *et al* (34). Estos autores analizaron 67.855 pacientes trasplantados entre enero de 1980 y junio de 2009 y los dividieron en 4 grupos en función de los sexos de donante y receptor. Se encontraron peores tasas de supervivencia de manera anual en aquellos varones receptores de un corazón de mujer. Esta supervivencia se demostró tanto condicionada a la supervivencia a los 30 días como condicionada a la supervivencia al año.

Por otro lado los resultados de la base de la Universidad de Alabama (CTRS), que habían sido publicados previamente, no habían logrado demostrar esta relación (35). Se habían analizado 7.321 pacientes trasplantados en 32 centros entre 1990 y 2006. Se encontró interacción entre género, discordancia de peso y supervivencia, especialmente en receptores varones de corazón de mujer. Estas diferencias de sexo no fueron sin embargo observadas cuando la discordancia de peso era la mínima posible, atribuyéndose la influencia de la discordancia de sexo sobre la mortalidad a una discordancia de peso, sin existir causa ligada a la propia diferencia de sexo entre donante y receptor.

La consistencia de los datos ofrecidos por los resultados del análisis de la base de ISHLT ha sido cuestionada recientemente. El análisis de los resultados de la base UNOS (53) de 42.765 pacientes trasplantados entre octubre de 1989 y junio de 2011 mostraron que las diferencias de supervivencia asociadas con la discordancia de sexo de un receptor varón, se modificaban y podían ser atribuidas a diferencias en la masa cardíaca predicha por un modelo matemático. Sorprendentemente en este estudio los autores demostraron en el análisis ajustado que la discordancia de sexo en una receptora mujer influía en una peor supervivencia, si bien esto no se logró demostrar en el caso del receptor varón.

Si bien los resultados del análisis de la ISHLT publicados en el año 2013(34) parecían llegar a una conclusión válida sobre la influencia de la discordancia de sexo de donante y receptor y su influencia en la mortalidad post-trasplante, los últimos estudios publicados han generado controversia (51;53) y valoran la posible influencia de factores de confusión (discordancia de tamaño y grado de hipertensión pulmonar) en los resultados. Además, el momento post-trasplante en que se produce la influencia en la mortalidad de la discordancia de sexo sigue sin esclarecerse.

**Tabla 3: Resumen de los resultados de los estudios unicéntricos que analizan la influencia de la discordancia de sexo entre donante y receptor en la supervivencia**

<b>Estudios que relacionan la discordancia de sexo con peor supervivencia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kirsch <i>et al</i> (temprana)(32)</li> <li>- Schelechta <i>et al</i> (44)</li> </ul>
<b>Estudios que relacionan la discordancia de sexo con peor supervivencia sólo en los receptores varones</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prendergast <i>et al</i> (33)</li> <li>- Al- Khaldi <i>et al</i> (en función de edad) (38)</li> <li>- Welp <i>et al</i> (41)</li> <li>- Kittleson <i>et al</i> (los datos sugieren sólo en etapas tempranas)(40)</li> <li>- Eiffert <i>et al</i> (sólo en etapas tempranas)(39)</li> </ul>
<b>Estudios que relacionan la discordancia de sexo con peor supervivencia sólo en las receptoras</b>
<b>Estudios que no encuentran influencia de la discordancia de sexo en la supervivencia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tsai <i>et al</i> (11)</li> <li>- Del Rizzo <i>et al</i> (23)</li> <li>- Radovancevic <i>et al</i> (20)</li> <li>- Keogh <i>et al</i> (54)</li> <li>- De Santo <i>et al</i> (45)</li> <li>- Yamani <i>et al</i> (48)</li> <li>- Izquierdo <i>et al</i> (50)</li> <li>- Mastrobouni <i>et al</i> (26)</li> <li>- Tsao <i>et al</i> (47)</li> <li>- Aliabadi <i>et al</i> (49)</li> <li>- Correia <i>et al</i> (51)</li> </ul>

**Tabla 4: Resumen de los resultados de los estudios multicéntricos que analizan la influencia de la discordancia de sexo entre donante y receptor en la supervivencia**

<b>Estudios que relacionan la discordancia de sexo con peor supervivencia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Khush <i>et al</i> (52)</li> <li>- Maltais <i>et al</i> (43)</li> <li>- Bello <i>et al</i> (42)</li> </ul>
<b>Estudios que relacionan la discordancia de sexo con peor supervivencia sólo en los receptores varones</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zeier <i>et al</i> (37)</li> <li>- Weiss <i>et al</i> (36)</li> <li>- Stehlik <i>et al</i> (sólo en casos de discordancia de peso) (35)</li> <li>- Kaczmarek <i>et al</i> (34)</li> </ul>
<b>Estudios que relacionan la discordancia de sexo con peor supervivencia sólo en las receptoras</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reed <i>et al</i> (53)</li> </ul>
<b>Estudios que no encuentran influencia de la discordancia de sexo en la supervivencia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Jalowiec <i>et al</i> (46)</li> </ul>

## **Fisiopatología y posibles explicaciones de la influencia de la discordancia de sexo sobre el pronóstico**

Se han publicado diferentes mecanismos que explicarían el peor pronóstico de aquellos receptores que reciben un corazón discordante en sexo. Así, se ha relacionado con diferencias anatómicas, genéticas, inmunológicas y hormonales entre hombres y mujeres que condicionarían, entre otros, diferentes tasas de incidencia de rechazo agudo y enfermedad vascular del injerto. Por otro lado, se ha relacionado con posibles factores de confusión implicados en el análisis, entre los que se encontraría el trasplante urgente y una diferencia excesiva de tamaño entre donante y receptor, posiblemente no bien identificada mediante las medidas actualmente utilizadas (53).

En primer lugar, existen diferencias fisiológicas fundamentales en el funcionamiento del sistema endocrino e inmune entre hombres y mujeres (55), así como en la expresión de los genes contenidos en el cromosoma Y (56) que podrían condicionar una diferente respuesta del receptor al corazón de sexo opuesto. Así, las mujeres parecen tener mayor respuesta inmune que podrían condicionar, entre otros, tasas de rechazo incrementadas en este grupo. Se sabe que las mujeres tienen mayor incidencia de enfermedades autoinmunes y se han descrito mayores niveles de inmunoglobulinas circulantes y baja sensibilidad tisular a los andrógenos (en relación con los varones) (27) indicando un aumento de inmunidad humoral. Además, las mujeres trasplantadas son más jóvenes que los varones con la consiguiente mayor inmunogenicidad ligada a una menor edad (57). Esta hiperreactividad del sistema inmune de las mujeres se ha relacionado con la presencia de embarazos previos. Se sabe que existe una relación de éstos con el desarrollo de anticuerpos (27) y, además, se ha demostrado la presencia de células masculinas en el corazón explantado de mujeres trasplantadas que habían tenido embarazos previos masculinos (58), lo que podría explicar, por otro lado, una mejor supervivencia de estas tras el trasplante de un corazón discordante.

Todo esto podría influir en la aparición de mayores tasas de rechazo agudo en las receptoras de sexo femenino que se han observado en la mayoría de los estudios (18) , si bien no siempre se ha demostrado por ello una disminución de la supervivencia (9;12;13). Además, se ha descrito una mayor dificultad para la retirada de corticoides durante el seguimiento post-trasplante en las mujeres (12;59;60), lo que apoyaría una hiperreactividad del sistema inmune. Se ha postulado un aumento de mortalidad por infección debido a estas dosis mayores de inmunosupresión en el sexo femenino (12;13). Pese a todo esto, los resultados de los diversos estudios respecto a la aparición del rechazo agudo y su relación con el sexo de donante y receptor siguen siendo discordantes. La falta de método sistemático de vigilancia del rechazo y la falta de acuerdo en el nivel de anormalidad de la biopsia podrían influir en esta heterogeneidad, sobre todo en aquellos análisis llevados a cabo previo a la aparición del consenso de la ISHLT (61). Como se muestra en la Tabla 5, el rechazo agudo se ha relacionado también con la donante mujer, con la discordancia de sexo entre donante y receptor en receptor varón y en receptor mujer y, en algún caso, no han logrado demostrar una relación con el sexo de donante y receptor.

**Tabla 5: Principales estudios que analizan la relación entre sexo de donante y receptor y el rechazo.**

<b>Estudios que relacionan a la receptora con mayores tasas de rechazo</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Crandall <i>et al</i> (12)</li> <li>- Fabbri <i>et al</i> (9) (no estadísticamente significativo)</li> <li>- Esmore <i>et al</i> (13)</li> <li>- Kobashigawa <i>et al</i> (15)</li> <li>- Kirklin <i>et al</i> (14)</li> <li>- Sharples <i>et al</i> (16)</li> </ul>
<b>Estudios que relacionan a la donante con mayores tasas de rechazo</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sharples <i>et al</i> (16)</li> <li>- Sobieszczanska <i>et al</i> (62) (tendencia a la significación)</li> </ul>
<b>Estudios que relacionan la discordancia de sexo con rechazo</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prendergast <i>et al</i> (33)</li> <li>- Aliabadi <i>et al</i> (49)</li> </ul>
<b>Estudios que relacionan la discordancia de sexo con el rechazo sólo en las receptoras mujeres</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Jalowiec <i>et al</i> (46)</li> <li>- Keogh <i>et al</i> (54)</li> <li>- Patel <i>et al</i> (63)</li> </ul>
<b>Estudios que relaciona la discordancia de sexo con el rechazo sólo en los receptores varones</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bryan <i>et al</i> (18)</li> </ul>
<b>Estudios que no relacionan la discordancia de sexo con el rechazo</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bello <i>et al</i> (42)</li> </ul>
<b>No influencia del sexo en el rechazo</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Al-Khaldi <i>et al</i> (38)</li> <li>- De Santo <i>et al</i> (45)</li> <li>- George <i>et al</i> (57)</li> </ul>

Otra posible hipótesis que justificaría la influencia de la discordancia de sexo en el pronóstico tras el trasplante cardiaco, y en la que estarían implicados diversos factores hormonales e inmunológicos, sería la aparición de enfermedad vascular del injerto (EVI). Sin embargo, la falta de uniformidad en la descripción de la enfermedad hasta la definición de consenso de la ISHLT (64) ha conllevado dificultades para la extrapolación de los resultados de estos estudios, y tal y como se muestra en la Tabla 6, los resultados han sido discordantes al respecto.

Sharples *et al* (16) definieron en 1991 la enfermedad como el hallazgo angiográfico de una estenosis de al menos un 30% en un vaso importante o como enfermedad significativa evidente en la autopsia de pacientes fallecidos. En su serie de 323 pacientes se encontraron 19 pérdidas de injerto debidos a esta enfermedad, siendo la combinación donante mujer/receptor varón la que confería un mayor riesgo. Sin embargo, estos resultados estaban condicionados por un bajo número de eventos e intervalos de confianza altos alrededor del riesgo relativo. Los autores atribuyeron los hallazgos a una posible incapacidad del corazón de mujer de menor tamaño para mantener la frecuencia cardiaca de trabajo requerida por un varón a largo plazo. La discordancia de tamaño no se analizó como variable de confusión en este estudio. En un estudio posterior Mehra *et al* (65) confirman estos resultados mediante ultrasonidos intravasculares (IVUS), si bien se trata de un estudio con una muestra pequeña, en el que sólo se analizaron tres sitios por vaso y en el que se encontró una tendencia a una mayor edad en las mujeres donantes. A diferencia de Sharples *et al* (16), estos autores atribuyen este hecho a posibles factores inmunológicos. Años más tarde un estudio de Enric *et al* (66) con IVUS volumétrico demostró que la mayor tasa de enfermedad del injerto se podía atribuir al sexo femenino del donante pero que no había diferencias entre receptores masculino y femenino de donante femenino, cerrando la puerta al *mismatch* como la causa de estos resultados.

Constanzo *et al* (67) analizaron entre enero de 1990 y diciembre de 1994, 2.609 pacientes de 39 centros que habían sobrevivido al primer año post-trasplante y a los que se había realizado al menos una coronariografía. El estudio buscaba identificar factores preoperatorios de receptor y donante que pudieran influir en el desarrollo de esta enfermedad (a partir de los 6 meses del trasplante) y en el desarrollo de eventos relacionados con la enfermedad, incluyendo muerte y retrasplante. La enfermedad del injerto se clasificó como ligera, moderada o severa en base a la implicación del tronco, estenosis de vasos primarios y de ramas. En este estudio los autores relacionaron el desarrollo temprano de la enfermedad (siempre habiendo superado los 6 meses) con el sexo masculino del donante y con el sexo masculino del receptor. En otro estudio (68) se analizaron 505 pacientes trasplantados entre noviembre de 1985 y febrero de 2001, definiéndose enfermedad vascular del injerto como lesiones discretas con un estrechamiento mayor o igual del 10% en los principales vasos o lesiones difusas con un estrechamiento concéntrico de los vasos, incluyendo sus ramas en la coronariografía anual. Uno de los factores que se relacionaron con la aparición de enfermedad vascular del injerto fue el sexo masculino del donante. Como vemos los resultados en este punto son muy heterogéneos existiendo, además, otros estudios que han relacionado la EVI con la discordancia de sexo entre donante y receptor (49) y otros que no encuentran relación entre la aparición de EVI y el sexo de donante y receptor (39).

**Tabla 6: Principales estudios que analizan la relación entre sexo de donante y receptor con la enfermedad vascular del injerto (EVI).**

<b>Estudios que relacionan la EVI con relación donante mujer/receptor varón</b>
- Sharples <i>et al</i> (16) - Mehra <i>et al</i> (65)
<b>Estudios que relacionan la EVI con donante mujer</b>
- Enric <i>et al</i> (66)
<b>Estudios que relacionan la EVI con sexo masculino (tanto donante como receptor)</b>
- Constanzo <i>et al</i> (67)
<b>Estudios que relacionan la EVI con sexo masculino del donante</b>
- Caforio <i>et al</i> (68)
<b>Estudios que relacionan la EVI con receptora de sexo femenino de corazón de mujer</b>
- Yamani <i>et al</i> (48)
<b>Estudios que relacionan la EVI con discordancia de sexo entre donante y receptor</b>
- Aliabadi <i>et al</i> (49)
<b>Estudios que no encuentran relación entre la EVI y sexo de donante y receptor</b>
- Eiffert <i>et al</i> (39)

Algunas de las grandes bases internacionales también han analizado la relación de la discordancia de sexo con la aparición de rechazo agudo y enfermedad vascular del injerto, sin encontrar resultados estadísticamente significativos, probablemente debido a la heterogeneidad de los datos introducidos en estas bases, que dificultan la obtención de resultados (34;52).

Entre otros factores a los que se han atribuido los peores resultados del pronóstico de aquellos pacientes con discordancia de sexo se podrían incluir el trasplante urgente, la edad del receptor y la diferencia de tamaño entre de donante y receptor.

Los datos del registro UNOS publicados en el año 2009 (36) demostraban un aumento de mortalidad en los varones que recibían un corazón discordante. Sin embargo, los resultados de un análisis de subgrupos demostraban que estos datos sólo eran válidos para aquellos pacientes trasplantados en situación de máxima urgencia. Previamente, un análisis publicado en nuestro país (50) demostraba una mayor mortalidad en el receptor varón con corazón discordante que se atribuía a las altas tasas de trasplante urgente.

Al- Khaldi *et al* (38) hallaron tras el análisis de los resultados de un único centro que la peor mortalidad de los varones que recibían un corazón de mujer era un efecto dependiente de la edad del receptor, y sólo se demostraba cuando este era mayor de 45 años. Datos similares (24) ya habían sido descritos en un estudio de menor tamaño.

Finalmente, la discordancia de tamaño entre corazón de donante y receptor se ha postulado como otra de las posibles causas subyacentes a la influencia de la discordancia de sexo sobre el pronóstico, tal y como se sugería en el estudio publicado en 1998 por Prendergast *et al* (33). Los autores que han publicado los datos de las grandes bases internacionales han planteado esta cuestión. Se ha sugerido un efecto perjudicial del *undersizing* por el cual los receptores varones (de mayor tamaño) tendrían una peor supervivencia al recibir un corazón de mujer (de menor tamaño) y un efecto beneficioso del

*oversizing* según el cual las mujeres (de menor tamaño) que reciben un corazón de varón (de mayor tamaño) tendrían un mejor pronóstico (34). Sin embargo, en muchos de los análisis no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el análisis multivariado al ajustar los datos en función de peso de donante, receptor o su relación y en algunos de ellos se sugería también una peor supervivencia de la mujer que recibía corazón de varón (52). Los resultados de la base de datos de la CTRD sugerían que el efecto *undersizing* sólo era válido en donantes de mayor edad, objetivándose con el aumento de porcentaje de diferencia de peso y la edad del donante una peor supervivencia en los receptores varones que recibían un corazón de sexo femenino. No se demostró en el análisis multivariado una interacción entre el porcentaje de diferencia de peso ente donante y receptor y las resistencias pulmonares, así como tampoco se logró demostrar un efecto beneficioso del *oversizing* (35). Recientemente, Reed *et al* (53) han publicado el análisis de la base UNOS ajustando los datos en el análisis multivariado en función de la diferencia de masa cardíaca predicha estimada por una fórmula matemática. Los resultados demostraban que la discordancia de sexo afectaba al pronóstico en las receptoras de sexo femenino, pero no en los receptores varones una vez ajustado por ese parámetro.

Como hemos visto las causas fisiopatológicas atribuidas al peor pronóstico en los pacientes con corazón discordante en sexo son variadas y aún no se han esclarecido.

## V. ANÁLISIS DE LOS DATOS: OBJETIVOS, MÉTODOS Y RESULTADOS.

Como ya se ha mencionado, los resultados de los diversos estudios acerca de la influencia de la discordancia de sexo entre donante y receptor en la supervivencia post-trasplante son heterogéneos. Los estudios recientemente publicados (51;53) han parecido reavivar una polémica, que parecía zanjada tras la publicación de los resultados del análisis del registro de la ISHLT (34).

### Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es esclarecer el papel del sexo del receptor en la influencia del *mismatch* de sexo en la supervivencia post-trasplante utilizando los datos del Registro Español de Trasplante Cardíaco.

El objetivo secundario es determinar el momento post-trasplante en el que se produce la influencia del *mismatch*, tratando de determinar si éste influye en la supervivencia a corto, a largo plazo o en ambas.

### Hipótesis

- Hipótesis nula: no existe diferencia en la supervivencia post- trasplante entre los varones y las mujeres que reciben un corazón discordante en sexo.
- Hipótesis alternativa: existe diferencia en la supervivencia post- trasplante entre los varones y las mujeres que reciben un corazón discordante en sexo, es decir existe una interacción entre *mismatch* de sexo y género del receptor, siendo la discordancia de sexo entre donante y receptor un factor de riesgo en los receptores de sexo masculino.

## Métodos

Con los objetivos referidos hemos realizado un análisis de los datos del Registro Español de Trasplante Cardíaco.

El estudio cumple con la Declaración de Helsinki y Estambul y fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

El Registro Español de Trasplante Cardíaco es un registro obligatorio que incluye todos los trasplantes cardíacos realizados en España desde mayo de 1984, independientemente de sus características y resultados. La recogida de sus datos se realiza de manera prospectiva de acuerdo con una base de datos común, consensuada por todos los grupos. La base de datos consta de 175 variables clínicas que recogen datos de donante y receptor, datos de la técnica y del seguimiento posterior (Anexo IV). El mantenimiento de la base de datos, el control de calidad y el análisis estadístico están contratados con una Contract Research Organisation externa, actualmente ODDS, SL (69) . El análisis de los resultados de esta base de datos está financiado parcialmente por una beca no condicionada de Novartis.

Se analizaron un total de 4.953 trasplantes cardíacos efectuados en individuos de 16 años o mayores trasplantados entre enero de 1995 y diciembre de 2012 en 18 centros españoles (en el Registro Español de Trasplante Cardíaco han participado 19 centros, pero uno de los centros sólo participó hasta 1994 por lo que dichos datos no están incluidos en el presente análisis). La Tabla 7 muestra los centros que realizan trasplante cardíaco en España (7;69-83). Se excluyeron los trasplantes combinados (n=123) y aquellos pacientes de los que se desconocía la edad o sexo del donante (n=205), analizándose finalmente 4.625 pacientes. El tiempo de seguimiento en el momento del análisis fue hasta marzo de 2013.

**Tabla 7: Centros hospitalarios en los que se han trasplantado los pacientes incluidos en el presente trabajo.**

1	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona
2	Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona
3	Clínica Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid
4	Hospital Marqués de Valdecilla, Santander
5	Hospital Reina Sofía, Córdoba
6	Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia
7	Hospital Gregorio Marañón, Madrid
8	Hospital Virgen del Rocío, Sevilla
9	Hospital 12 de Octubre, Madrid
10	Hospital Universitario de A Coruña, A Coruña
11	Hospital de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona
12	Hospital La Paz, Madrid
13	Hospital Central de Asturias, Oviedo
14	Hospital Clínic, Barcelona
15	Hospital Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia
16	Hospital Miguel Servet, Zaragoza
17	Hospital Clínico, Valladolid
18	Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

Hemos dividido los pacientes en dos grupos según se describe: pacientes sin *mismatch* (donante varón- receptor varón; donante mujer- receptor mujer) y pacientes con *mismatch* (donante varón- receptora mujer; donante mujer- receptor varón). Para el análisis de subgrupos se dividieron los pacientes varones en tres grupos en función del gradiente transpulmonar (< 10 mm de Hg; 10-13 mm de Hg; >13 mm de Hg) y en dos grupos en función de la presencia o no de fallo primario del injerto post-trasplante. Se analizó como único *outcome* la mortalidad por todas las causas.

En primer lugar se analizaron las características basales de donante y receptor y se compararon en función del sexo del receptor. Así, se analizaron las características basales del donante varón frente a donante mujer en los receptores varones, realizando el mismo proceso en las receptoras de sexo femenino. Las características basales incluidas fueron las siguientes: edad del receptor, índice de masa corporal del receptor, tiempo de isquemia en minutos, gradiente transpulmonar en mm de Hg, relación peso de donante- peso de receptor, edad del donante, período de trasplante (1995-2004; 2005- 2012), etiología isquémica en el receptor,

diabetes del receptor, enfermedad arterial periférica del receptor, cáncer en el receptor, fallo renal en el receptor, fallo hepático en el receptor, cirugía cardíaca previa y estatus urgente del trasplante.

### **Análisis estadístico**

Las variables cuantitativas se muestran como media± desviación estándar (SD), mientras que las variables cualitativas se muestran como número y porcentaje. Se compararon las variables cuantitativas utilizando el t-test, mientras que las variables categóricas se comparan con el test chi-cuadrado o con el test exacto de Fisher si el chi-cuadrado no era apropiado.

Posteriormente, se estimó el *hazard ratio* (HR) para mortalidad del *mismatch* de sexo mediante un análisis univariado y multivariado, utilizando la regresión de Cox. En este último se incluyeron potenciales variables de confusión. Como variables de confusión se incluyeron las características clínicas relevantes de donante y receptor, así como las variables con un *hazard ratio* con  $p < 0.1$  (índice de masa corporal, diabetes, cáncer, fallo renal, edad donante, edad del receptor, enfermedad arterial periférica, cirugía cardíaca previa, trasplante urgente, tiempo de isquemia).

Finalmente se creó una variable de interacción formada por el producto del *mismatch* de sexo y el género del receptor con el fin de estudiar la principal hipótesis de nuestro trabajo. El sexo del receptor en esta variable se codificó como 0 para los varones y como 1 para las mujeres. Se construyeron curvas de supervivencia de Kaplan- Meyer y se compararon usando el test long-rank.

Tras los resultados obtenidos en una primera etapa se realizó un análisis de subgrupos con el fin de analizar posibles causas de los resultados. Así se analizó la supervivencia mediante las curvas de supervivencia de Kaplan- Meyer y se comparó mediante el log rank test en función del gradiente transpulmonar y en función de la existencia de fallo primario post-

trasplante en los receptores varones. También en los receptores varones se analizó la supervivencia durante el primer mes y condicionada al primer mes. Finalmente se obtuvieron las tasas de incidencia de fallo primario del injerto en los distintos grupos.

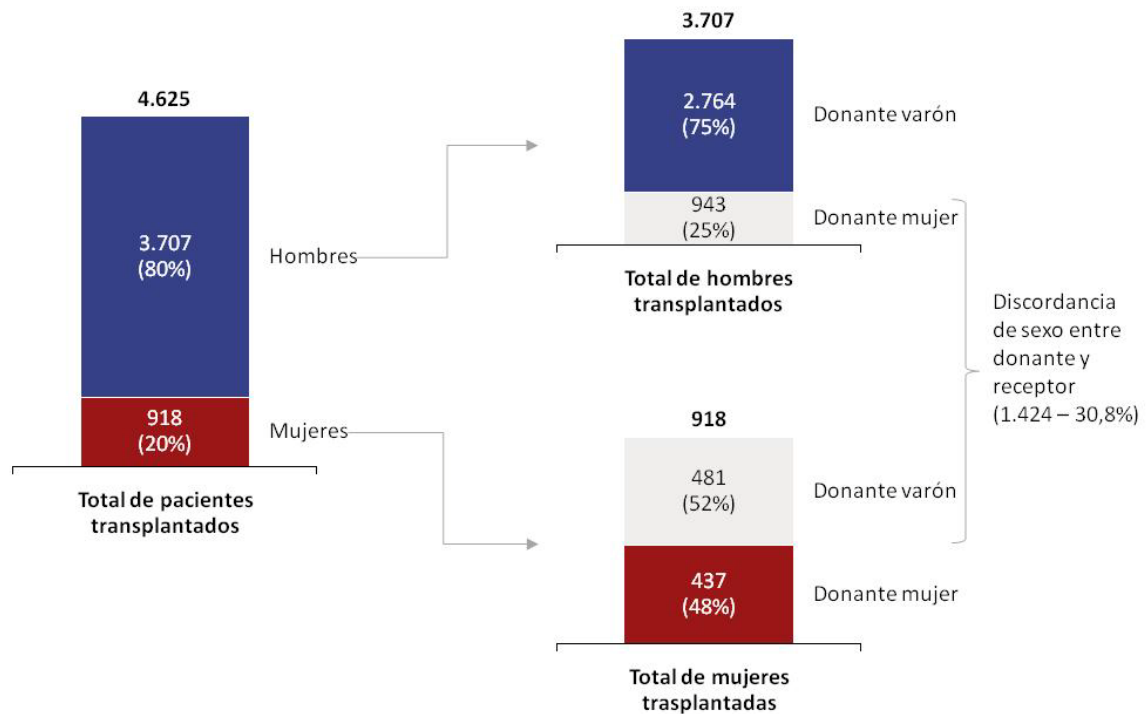
El análisis estadístico se realizó con SPSS v.16 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA).

## Resultados

### Muestra analizada

De los 4.625 pacientes, 3.707 (80%) eran hombres, mientras que 918 (20% eran mujeres). Entre los varones, 943 (25%) recibieron un corazón de mujer, mientras que 2.764 lo recibieron de varón (75%). Entre las mujeres 481 (52%) recibieron un corazón de varón, mientras que 437 (48%) lo recibieron de mujer (Figura 5).

Figura 5: Resumen de la muestra analizada



### Características basales

Se analizaron las características basales de donante y receptor y se compararon receptores varones y receptores mujeres en función del sexo del donante. La

Tabla 8 y la Tabla 9 muestran, respectivamente, esta comparación en receptores varones y en receptoras.

En cuanto a las características basales de donante y receptor en los receptores varones, se observa que no existen diferencias estadísticamente significativas en función del sexo del donante con respecto a la edad del receptor, tiempo de isquemia en minutos, período de tiempo analizado, ni tampoco con respecto a comorbilidades del receptor como etiología isquémica, enfermedad arterial periférica, cáncer, fallo hepático, cirugía cardíaca previa ni con respecto al estatus urgente del trasplante. Es importante destacar que no se han objetivado diferencias en cuanto a la relación peso del donante entre peso del receptor ( $1,1 \pm 0,3$  vs.  $1,0 \pm 0,2$ ;  $p=0,325$ ) y se vio que los receptores de donantes varones tenían un índice mayor de masa corporal ( $26,2 \pm 3,9$  vs.  $24,5 \pm 3,4$ ;  $p < 0,001$ ). El gradiente transpulmonar fue similar en los receptores de donante varón y mujer. Sin embargo, se objetivaron diferencias con respecto a la edad del donante, siendo mayor la edad de la donante mujer ( $33,6 \pm 12,5$  años vs.  $38,7 \pm 12,1$  años;  $p < 0,001$ ) y se encontró una mayor proporción de receptores diabéticos y de fallo renal entre aquellos que recibían un corazón de varón.

Con respecto a las receptoras se encontraron diferencias en el índice de masa corporal del receptor, siendo mayor en aquellas mujeres que recibían un corazón de varón ( $25,3 \pm 4,7$  vs.  $24,0 \pm 4,2$ ;  $p < 0,001$ ), en la edad del donante, nuevamente mayor en mujeres ( $33,0 \pm 13,1$  vs.  $37,2 \pm 12,8$ ;  $p < 0,001$ ), en porcentaje de sexos en ambos períodos de trasplante y en el estatus urgente que fue mayor cuando el donante era varón ( $31,7$  vs.  $24,9$ ;  $p=0,024$ ). En el resto de características basales analizadas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. De manera similar a lo que ocurría en los receptores varones no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la relación peso de donante/peso de receptor ni tampoco con respecto al gradiente transpulmonar del receptor.

**Tabla 8: Características basales de los receptores varones**

	Donante varón			Donante mujer			p
	n	Media	SD	n	Media	SD	
Edad del receptor	2.764	53,4	10,7	943	53,3	11,1	0,570
Índice de masa corporal del receptor	2.705	26,2	3,9	918	24,5	3,4	<0,001
Tiempo de isquemia (minutos)	2.682	192,9	62,5	926	190,0	63,2	0,221
Gradiente transpulmonar (mm Hg)	2.313	8,5	5,0	795	8,3	6,0	0,457
Peso donante/Peso receptor	2.612	1,1	0,3	894	1,0	0,2	0,325
Edad del donante	2.764	33,6	12,5	943	38,7	12,1	<0,001
<b>Período</b>			<b>%</b>			<b>%</b>	
1995-2004	1.735		62,8	571		60,6	0,225
2005-2012	1.029		37,2	372		39,5	
<b>Comorbilidades del receptor</b>							
Etiología isquémica	1.038		37,7	325		34,7	0,100
Diabetes	453		16,9	127		13,9	0,029
Enfermedad arterial periférica	196		7,3	74		8,1	0,443
Cáncer previo	64		2,4	33		3,6	0,053
Fallo renal	498		18,6	137		15,2	0,018
Fallo hepático	631		24,6	227		25,7	0,515
Cirugía cardíaca previa	729		27,0	245		26,6	0,818
Trasplante urgente	724		26,5	234		25,0	0,358

Tabla 9: Características basales de las receptoras

	Donante varón			Donante mujer			p
	n	Media	SD	N	Media	SD	
Edad receptor	481	50,4	12,6	437	51,1	12,4	0,500
Índice de masa corporal	467	25,3	4,7	430	24,0	4,2	<0,001
Tiempo de isquemia (minutos)	473	189,3	61,8	418	196,4	62,9	0,233
Gradiente transpulmonar (mmHg)	394	8,4	5,2	359	7,3	3,8	0,198
Peso donante/ Peso receptor	454	1,2	0,2	416	1,1	0,2	0,368
Edad del donante	481	33,0	13,1	437	37,2	12,8	<0,001
<b>Período</b>		<b>%</b>			<b>%</b>		
1995-2004	281	58,4		219	50,1	0,012	
2005-2012	200	41,6		218	49,9		
<b>Comorbilidades receptor</b>							
Etiología isquémica	75	15,7		72	16,6	0,701	
Diabetes	50	10,6		58	13,7	0,164	
Enfermedad arterial periférica	10	2,1		10	2,4	0,835	
Cáncer previo	33	7,0		29	6,9	0,947	
Fallo renal	55	12,0		58	13,9	0,410	
Fallo hepático	106	24,0		99	24,4	0,875	
Cirugía cardiaca previa	123	26,1		115	26,9	0,767	
Trasplante urgente	150	31,7		108	24,9	0,024	

## **Análisis univariado de la influencia de la discordancia de sexo entre donante y receptor en la supervivencia**

Mediante un método de regresión de Cox se analizaron las HR para mortalidad de las diferentes características basales de donante y receptor en función del sexo del receptor. Las características se muestran en la Tabla 10 (receptor varón) y Tabla 11 (receptora mujer). Es importante destacar que en este análisis univariado el HR del *mismatch* de sexo resultó estadísticamente significativo para los receptores varones (HR 1,18, 95% IC 1,06- 1,32;  $p=0,003$ ), pero no para las receptoras de sexo femenino (HR 0,91, 95% IC 0,74- 1,12;  $p=0,4$ ).

En la Tabla 10 se observa HR estadísticamente significativo para mortalidad en función de la edad, diabetes, enfermedad arterial periférica, cáncer, insuficiencia renal, cirugía cardíaca previa, trasplante urgente, edad del donante y *mismatch* de sexo. No se observa un HR significativo para mortalidad en función el índice de masa corporal.

En cuanto a las receptoras se han obtenido HR estadísticamente significativos para mortalidad en función del índice de masa corporal, diabetes, cáncer, insuficiencia renal, cirugía cardíaca previa y trasplante urgente. La discordancia de sexo no resultó ser variable pronóstica de mortalidad en las receptoras.

**Tabla 10: Análisis univariado de la influencia de las características del receptor varón sobre la supervivencia.**

	HR	95% IC		p
Período de trasplante	1,02	0,91	1,16	0,717
Edad	1,02	1,02	1,03	<0,001
Índice de masa corporal	1,01	1,00	1,03	0,054
Etiología isquémica	1,07	0,97	1,18	0,186
Diabetes	1,24	1,09	1,41	0,001
Enfermedad arterial periférica	1,36	1,15	1,61	<0,001
Cáncer previo	1,50	1,13	1,97	0,004
Insuficiencia renal	1,42	1,25	1,61	<0,001
Fallo hepático	1,10	0,98	1,23	0,123
Cirugía cardíaca previa	1,33	1,19	1,48	<0,001
Trasplante urgente	1,16	1,04	1,30	0,010
Tiempo de isquemia (minutos)	1,00	1,00	1,00	0,070
Edad del donante	1,01	1,01	1,02	<0,001
Discordancia de sexo	1,18	1,06	1,32	0,003

**Tabla 11: Análisis univariado de la influencia de las características de la receptora sobre la supervivencia**

	HR	95% IC		p
Período de trasplante	1,06	0,84	1,34	0,634
Edad	1,01	1,00	1,02	0,054
Índice de masa corporal	1,03	1,01	1,06	0,005
Etiología isquémica	1,21	0,93	1,59	0,161
Diabetes	1,56	1,17	2,09	0,003
Enfermedad arterial periférica	1,74	0,95	3,18	0,070
Cáncer previo	1,50	1,01	2,23	0,043
Insuficiencia renal	1,70	1,27	2,27	<0,001
Fallo hepático	1,27	0,98	1,63	0,067
Cirugía cardíaca previa	1,29	1,02	1,64	0,034
Trasplante urgente	1,37	1,09	1,73	0,006
Tiempo de isquemia (minutos)	1,00	1,00	1,00	0,210
Edad del donante	1,01	1,00	1,02	0,058
Discordancia de sexo	0,91	0,74	1,12	0,400

## Análisis multivariado de la influencia de la discordancia de sexo entre donante y receptor en la supervivencia

Posteriormente se ha realizado un análisis multivariado calculando el HR de la variable *mismatch* de sexo ajustando por las posibles variables de confusión. En ningún caso se obtuvo un HR estadísticamente significativo en las receptoras. En los receptores varones se mantuvo la significación estadística al ajustar por todas las variables, excepto al ajustar por la edad del donante, momento en que se perdía la significación estadística, si bien existía una tendencia (HR 1,11, IC 95% 0,99-1,24; p=0,072) (Tabla 12 y Tabla 13).

**Tabla 12: Análisis ajustado por diferentes características basales del riesgo de la “discordancia de sexo” en receptores varones**

	HR	95% IC		p
Ajustado por				
Índice de masa corporal	1,20	1,07	1,34	0,002
Diabetes	1,19	1,06	1,33	0,002
Cáncer previo	1,18	1,06	1,32	0,003
Insuficiencia renal	1,19	1,06	1,30	0,002
Edad del donante	1,11	0,99	1,24	0,072
Edad	1,17	1,05	1,30	0,005
Enfermedad arterial periférica	1,16	1,03	1,29	0,011
Cirugía cardíaca previa	1,16	1,04	1,30	0,007
Trasplante urgente	1,18	1,06	1,32	0,003
Tiempo de isquemia	1,18	1,06	1,32	0,004

**Tabla 13: Análisis ajustado por diferentes características basales del riesgo de la “discordancia de sexo” en receptoras mujeres**

	HR	95% CI		p Value
Ajustado por				
Índice de masa corporal	0,88	0,71	1,09	0,235
Diabetes	0,93	0,75	1,16	0,527
Cáncer previo	0,91	0,74	1,13	0,408
Insuficiencia renal	0,89	0,71	1,10	0,268
Edad del donante	0,94	0,76	1,17	0,591
Edad	0,93	0,75	1,15	0,485
Enfermedad arterial periférica	0,94	0,76	1,17	0,577
Cirugía cardíaca previa	0,93	0,75	1,15	0,517
Trasplante urgente	0,90	0,73	1,12	0,354
Tiempo de isquemia	0,89	0,71	1,09	0,321

***Variable interacción mismatch de sexo- sexo de receptor***

Con el fin de confirmar la hipótesis principal de nuestro estudio se ha creado una variable de interacción entre el *mismatch* de sexo y el sexo del receptor (el producto de ambas). Se codificó la variable como 0 para receptor varón y como 1 para receptora mujer.

Los resultados del análisis univariado muestran un HR estadísticamente significativo para mortalidad en función de la variable *mismatch* de sexo y también en la variable de interacción (HR 0,76, 95% IC 0,6- 0,96; p=0,02). Sin embargo, en el análisis multivariado se pierde la significación, si bien se mantiene una tendencia (HR 0,79, 95%IC 0,61-1,03; p=0,08). Esta posible interacción incluso sugiere un posible papel protector de la discordancia de sexo en las receptoras. La Tabla 14 muestra este resultado.

**Tabla 14: Análisis de la interacción “discordancia de sexo”- “sexo del receptor”**

	HR	95 IC %		p
No ajustado				
Discordancia de sexo	1,16	1,04	1,30	0,01
Sexo del receptor	1,03	0,87	1,21	0,73
<b>Interacción</b>	<b>0,76</b>	<b>0,60</b>	<b>0,96</b>	<b>0,02</b>
Ajustado				
Discordancia de sexo	1,14	1,01	1,29	0,04
Sexo del receptor	1,07	0,90	1,29	0,45
<b>Interacción</b>	<b>0,79</b>	<b>0,61</b>	<b>1,03</b>	<b>0,08</b>

## **Análisis de supervivencia**

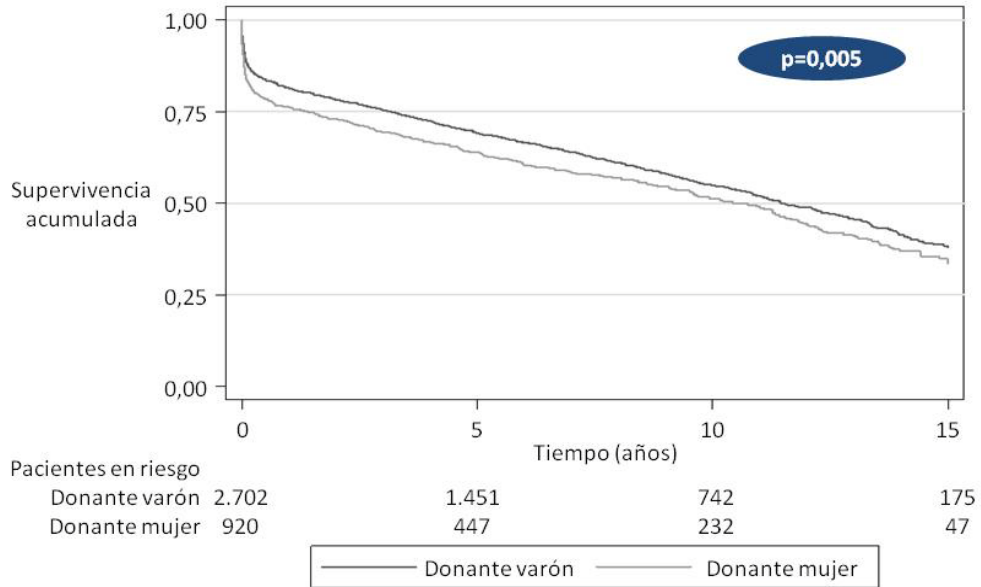
Finalmente se realizó un análisis de supervivencia. Para ello se construyeron las curvas de supervivencia de Kaplan Meyer y se compararon mediante el test de Log Rank.

La Figura 6 y la Figura 7 muestran la supervivencia durante el seguimiento de receptores varones y receptoras mujeres respectivamente. Se observa que existen diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia del receptor varón en función del sexo del donante, observándose una peor supervivencia en aquellos casos en que la donante era una mujer ( $p=0,005$ ). Estas diferencias no se mantienen cuando la receptora es una mujer ( $p=0,404$ ).

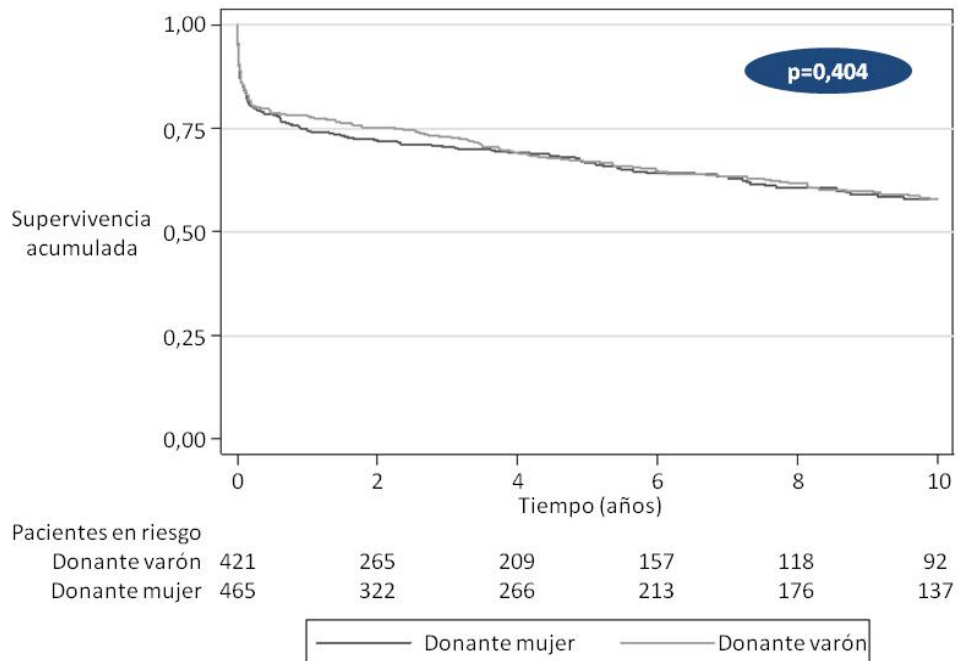
Analizando la gráfica de la Figura 6 en profundidad podemos observar que la mayor diferencia se observa en las primeras etapas post-trasplante, siendo las curvas paralelas posteriormente. Por ello, en los receptores varones hemos analizado la supervivencia durante el primer mes (Figura 8) y la supervivencia a partir del mes (Figura 9), es decir, la de aquellos sujetos que sobrevivieron al primer mes tras el trasplante.

Podemos apreciar que en los receptores varones existe una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia durante el primer mes en función del sexo del donante, siendo la supervivencia mejor en aquellos varones con corazón concordante en sexo ( $p=0,0001$ ). Al analizar la supervivencia de aquellos pacientes que han sobrevivido al primer mes se observa que esta diferencia en la supervivencia no se mantiene ( $p=0,394$ ). Así, los datos sugieren que la diferencia en la supervivencia condicionada por el *mismatch* en los receptores varones se debe únicamente a los resultados de la supervivencia durante el primer mes tras el trasplante cardiaco.

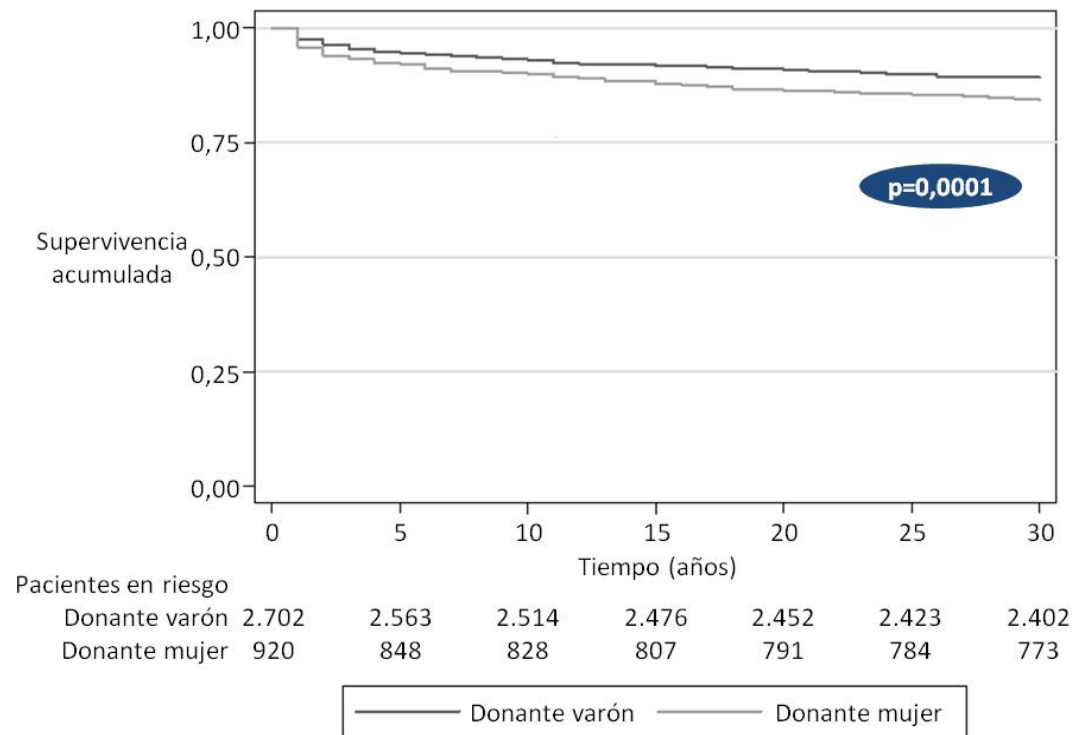
**Figura 6: Análisis de la supervivencia en los receptores varones**



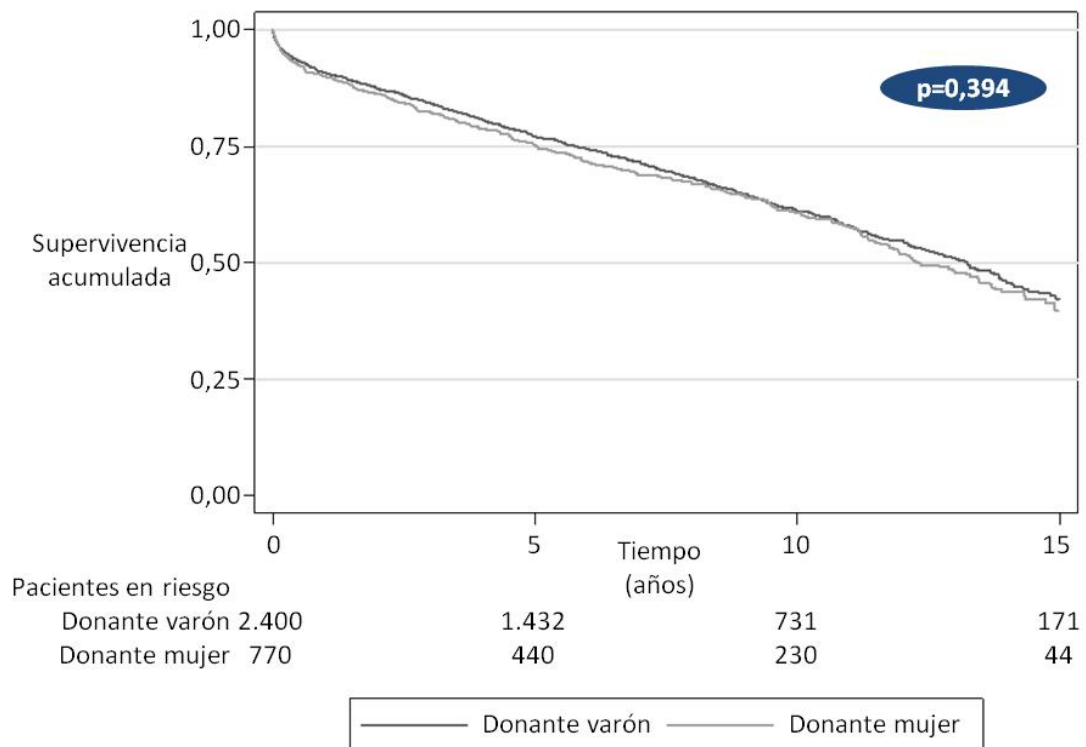
**Figura 7: Análisis de la supervivencia en las receptoras de sexo femenino**



**Figura 8: Análisis de la supervivencia de los receptores varones durante el primer mes post-trasplante**



**Figura 9: Análisis de la supervivencia de los receptores varones que sobreviven al primer mes post-trasplante**



Estos resultados dieron lugar a plantear potenciales causas de este hallazgo, para lo cual se realizó un análisis de subgrupos en los receptores varones en función del gradiente transpulmonar del receptor y en función de la presencia o no de fallo primario del injerto post-trasplante. Finalmente se calculó la incidencia de fallo primario del injerto.

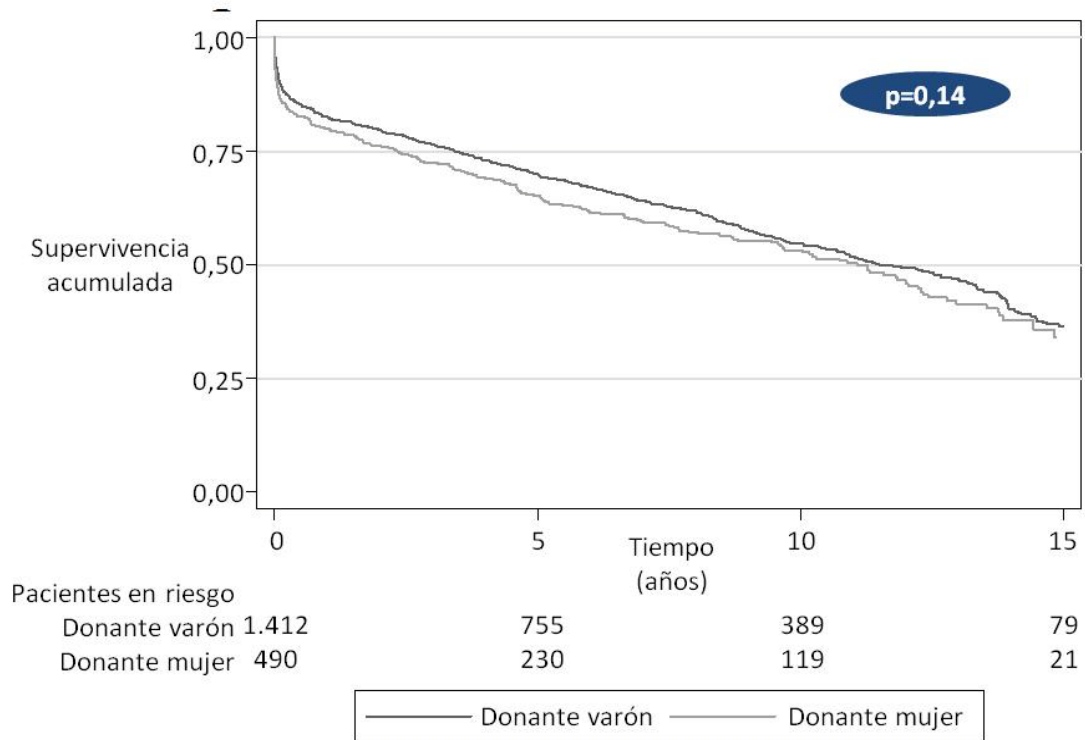
Se dividieron los receptores varones en 3 subgrupos en función del gradiente transpulmonar del receptor y se analizaron mediante curvas de supervivencia. El primer grupo incluía un total de 1902 pacientes con un gradiente transpulmonar menor de 10 mm de Hg (Figura 10) , el segundo grupo 774 varones con gradiente transpulmonar entre 10 y 13 mm de Hg (

Figura 11) y el tercer grupo 365 receptores con un gradiente transpulmonar >13 mm de Hg (

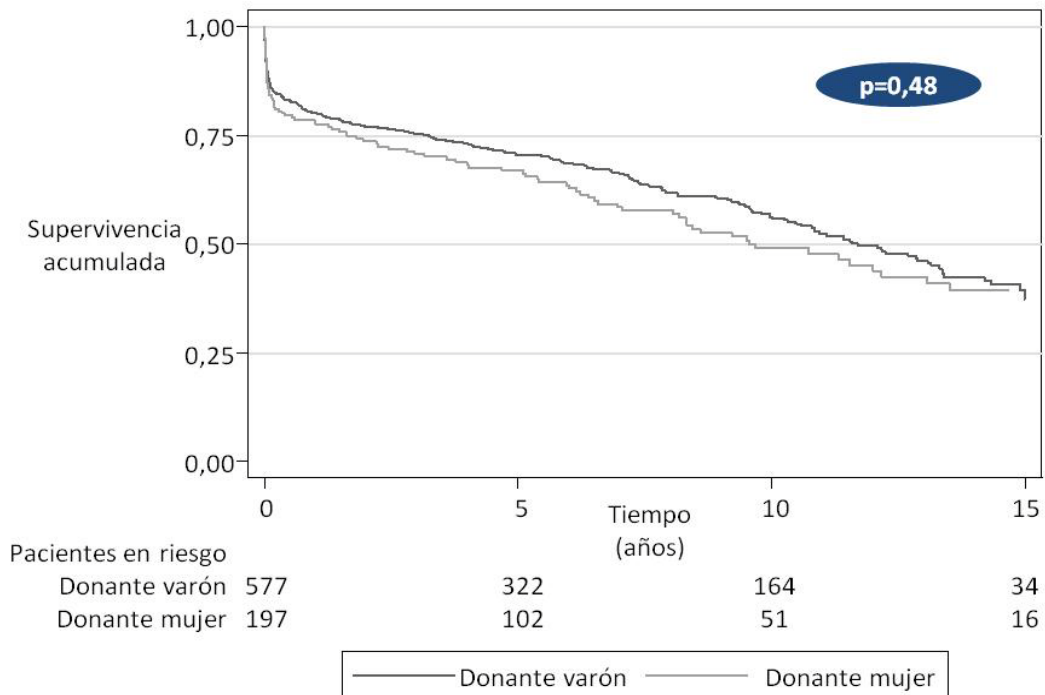
Figura 12). Estas gráficas muestran que la diferencia en la supervivencia en función del sexo de donante en los receptores varones sólo se mantiene en aquellos varones con un gradiente transpulmonar mayor de 13 mm de Hg ( $p=0,0005$ ), pero no en los otros grupos ( $p=0,14$  y  $p=0,48$  respectivamente). La forma de las curva de supervivencia de la

Figura 12 sugiere que esta diferencia de la supervivencia sólo se observa en las primeras etapas post-trasplante, tal y como se sugería al analizar a todos los receptores varones (Figura 6).

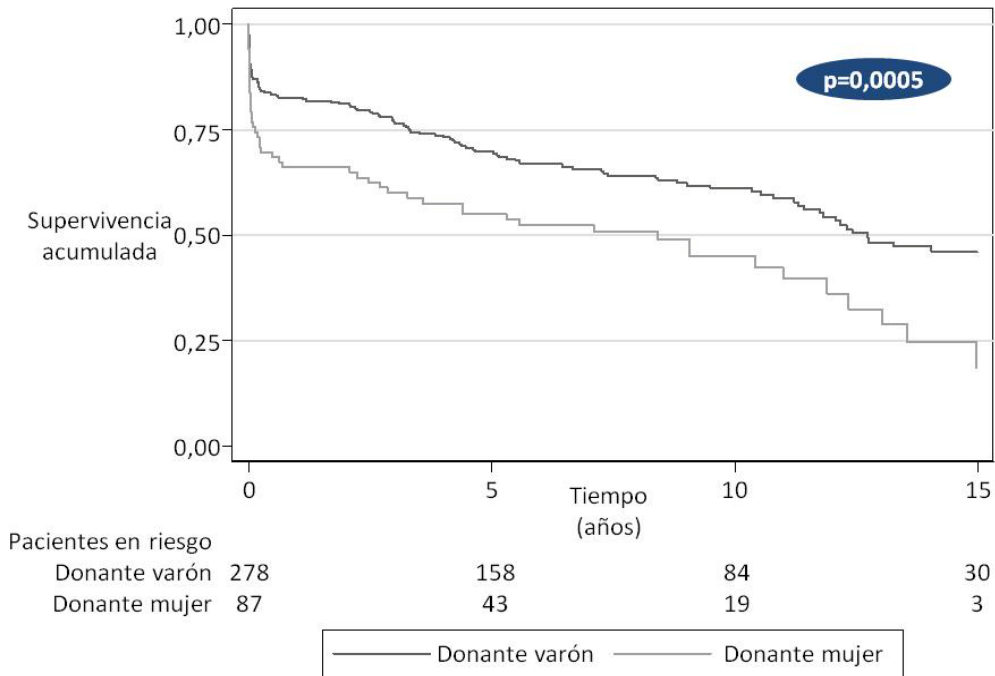
**Figura 10: Análisis de la supervivencia en los receptores varones con un gradiente transpulmonar < 10 mm Hg**



**Figura 11: Análisis de la supervivencia en los receptores varones con un gradiente transpulmonar entre 10 y 13 mm Hg**

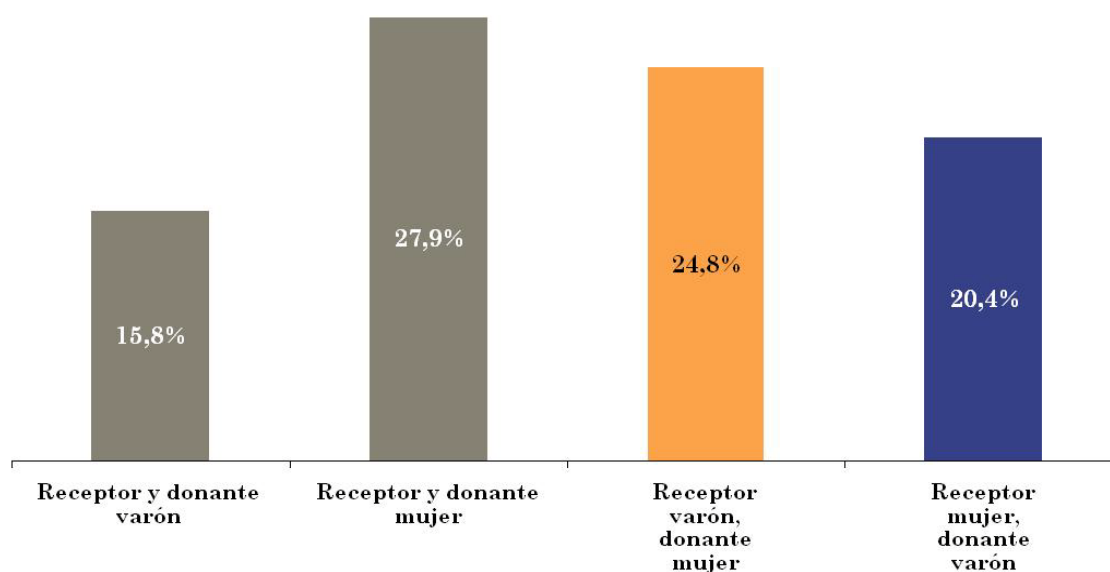


**Figura 12: Análisis de la supervivencia en los receptores varones con un gradiente transpulmonar > 13 mm Hg**



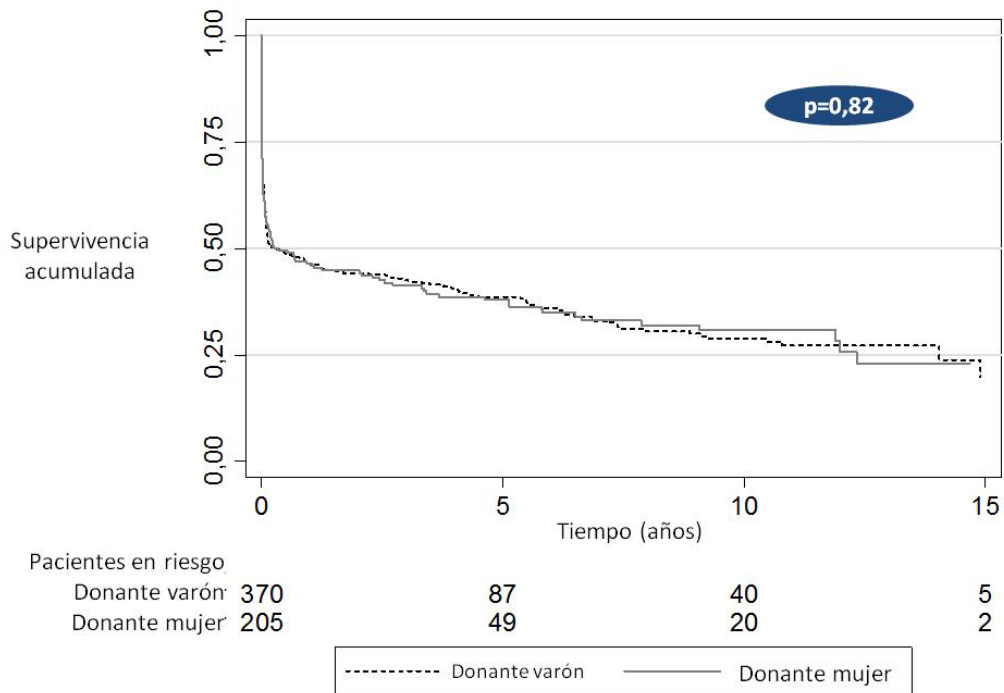
La otra potencial causa analizada que podría estar implicada en una peor supervivencia de los varones durante el primer mes post-trasplante es la incidencia de fallo primario del injerto. Hemos analizado la incidencia de fallo primario del injerto en los distintos grupos (receptor y donante varón: 15,8%; receptor y donante mujer 27,9%; receptor varón de corazón de sexo femenino: 24,8%; receptora mujer de donante varón 20,4%) y se observa que esta incidencia es mayor en los receptores de un corazón femenino, independientemente del sexo del receptor ( $p<0.001$ ).

Figura 13: Incidencia de fallo primario del injerto

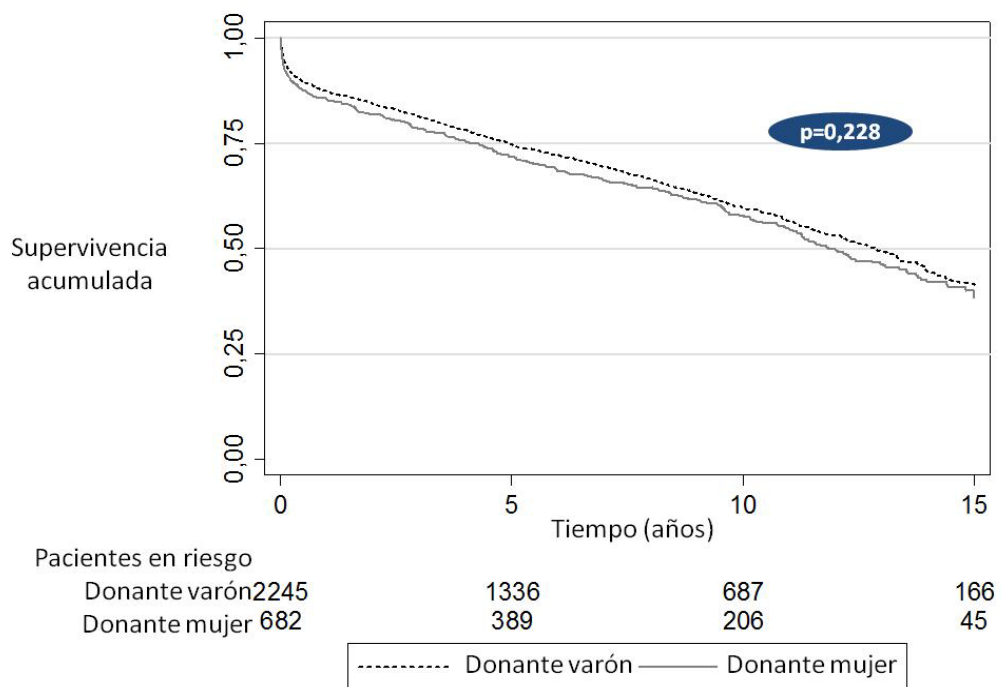


Se ha analizado la supervivencia mediante curvas de Kaplan- Meyer en los receptores varones, divididos en dos subgrupos en función de la aparición de fallo primario del injerto en el seguimiento post-trasplante. La Figura 14 muestra la supervivencia de los receptores varones que desarrollan fallo primario del injerto en el post-operatorio. Se observa que no existe una diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0,82$ ) en la supervivencia entre aquellos varones que reciben un corazón concordante de los que reciben un corazón discordante. La Figura 15 también muestra una ausencia de diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia de aquellos varones que no padecen fallo primario del injerto ( $p= 0,228$ ). Sin embargo, si nos fijamos detenidamente en esta curva, podemos observar que su morfología es muy similar a la presentada en la Figura 6 y que es, probablemente, la inclusión de un menor número de pacientes (por *missings*), lo que haya influido en no alcanzar una significación estadística en este grupo.

**Figura 14: Análisis de la supervivencia en los receptores varones con fallo primario del injerto post-trasplante**



**Figura 15: Análisis de la supervivencia en los receptores varones que no sufren fallo primario del injerto post-trasplante**



## VI. DISCUSIÓN

Tras el análisis de la base de datos que incluye todos los trasplantes cardiacos adultos realizados en España hemos encontrado que la discordancia de sexo se asocia con la mortalidad sólo en los receptores varones, fundamentalmente durante el primer mes post-trasplante y sobre todo en aquellos con gradiente transpulmonar elevado. Los datos, por lo tanto, apoyan la existencia de una interacción entre la discordancia de sexo y el género del receptor, mostrándose una tendencia para la significación estadística de esta interacción en el análisis multivariado que probablemente se hubiera visto superada al incluir un mayor número de pacientes en el análisis y que sugiere incluso una mejor supervivencia en aquellos casos en que la receptora de un corazón discordante en sexo es una mujer.

Estudios multicéntricos, principalmente aquellos que han analizado los grandes registros internacionales (34;36;37;52), han mostrado de manera unánime el papel de la discordancia de sexo en la mortalidad tras el trasplante, sin embargo en dos análisis recientes se ha rebatido esta postura (51;53).

La base de la ISHLT es la base mayor de trasplante cardiaco que existe y sus resultados son, por ello, de especial importancia. El primer análisis con relación a la influencia de la discordancia de sexo de donante y receptor en la mortalidad fue realizado por Khush *et al* (52) en el año 2012. Los resultados de este análisis sugerían que la relación entre la discordancia de sexo y la disminución de la mortalidad también era válida para receptoras. En el análisis más reciente realizado por Kaczmarek *et al* (34) se confirma que esta disminución de la mortalidad sólo es válida en varones, si bien se llega a estas conclusiones con una metodología distinta y comparando los cuatro grupos creados en relación a sexo de donante y receptor entre sí. Los resultados son consistentes con una posible interacción entre la

discordancia de sexo y el género del receptor, hipótesis planteada y confirmada en el análisis aquí presentado.

Las razones de esta asociación continúan siendo desconocidas. Entre los posibles mecanismos que se han barajado existirían características propias de la fisiología de la mujer que hacen que tengan una mejor adaptación a determinadas situaciones patológicas como la insuficiencia cardiaca, motivadas principalmente por diferencias inmunológicas y hormonales así como por la existencia de embarazos previos. También se podría atribuir a posibles factores de confusión como la diferencia de tamaño cardiaco entre donante y receptor, edad, situaciones de urgencia y otros que no hayan sido incluidos en el análisis.

En el análisis que se ha presentado, la asociación pierde la significación tras el ajuste por edad, habiéndose constatado una edad superior del donante en el grupo de receptores varones que reciben un corazón de mujer, que podría estar implicada en la disminución de la supervivencia. Sin embargo, no se puede obviar que persiste una importante tendencia a la significación que probablemente se hubiera visto superada por la inclusión de un mayor número de pacientes en nuestro estudio.

Otro posible factor etiológico a considerar sería la influencia del fallo primario del injerto en los resultados. Se sabe que esta patología es una de las principales causas de muerte durante el primer mes tras el trasplante y es probable que haya condicionado esta disminución de la supervivencia.

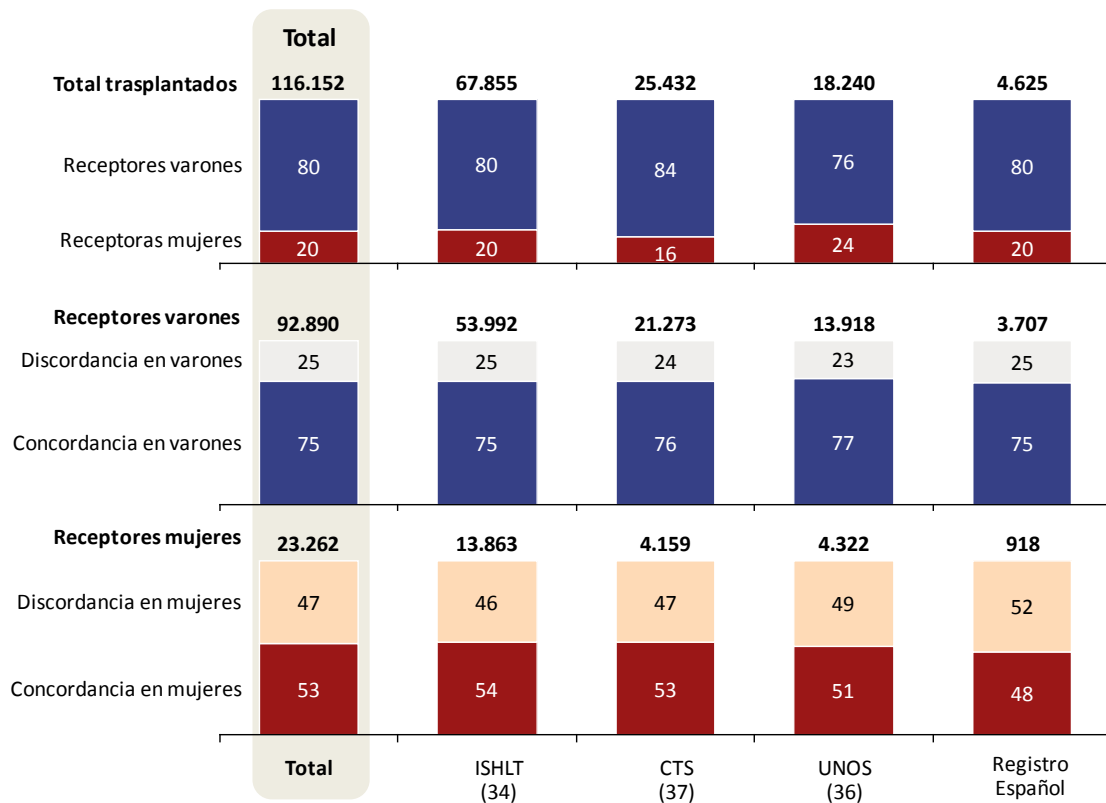
Algunos estudios han relacionado la discordancia de sexo con rechazo agudo y vasculopatía del injerto en pacientes con discordancia de sexo, sin embargo, los resultados son controvertidos. La cantidad de resultados incompletos en las diversas bases de datos y las diferencias de criterio en el diagnóstico dificultan el análisis, motivando gran cantidad de datos perdidos al respecto. Esto también ocurre en el Registro Español de Trasplante Cardiaco, motivo por el que no se han incluido estas variables en el análisis.

## Muestra analizada y características basales

Se ha analizado una muestra de 4.625 pacientes de 18 centros españoles que se han trasplantado a lo largo de 17 años. Se trataría del 5º registro en tamaño acerca de este tema, después del de la ISHLT (67.855 pacientes) (34), la CTS (25.432 pacientes) (37), el registro UNOS (18.240 pacientes) (36) y la CTRD (7.321 pacientes) (35). Sin embargo, el Registro Español de Trasplante Cardíaco presenta diversas ventajas respecto al resto que hacen que a pesar de tener un menor tamaño pueda estar más libre de sesgo, aportando resultados válidos para un gran número de pacientes. Así, se trata de un registro de cumplimentación obligatoria que incluye todos los trasplantes cardíacos realizados en España, con un sistema de entrada de datos detallado y de tipo prospectivo, con definiciones uniformes, y con una revisión periódica de los datos y un seguimiento que permite analizar factores relacionados con la supervivencia a largo plazo. El resto de registros mencionados son de cumplimentación voluntaria, tienen altas tasas de datos de seguimiento incompletos, permiten errores en el formulario de entrada y no tienen revisión de calidad periódica.

La muestra analizada incluye un 80% de varones y un 20% de mujeres, con un 25% de discordancia de sexo en los receptores varones y un 52% de *mismatch* en las receptoras. Estos resultados son homogéneos con datos presentados en los análisis previos del resto de grandes registros internacionales, tal y como se muestra en la Figura 16, lo que apoyaría la similitud de la muestra con la de los grandes registros, en lo que se refiere a sexo y discordancia.

**Figura 16: Resumen de la discordancia de sexo entre donante y receptor en los grandes registros internacionales**



Con respecto a las características basales hemos dividido a los pacientes en 4 grupos en función de sexo de donante y receptor y hemos encontrado datos en consonancia con los datos previamente publicados. A pesar de las diferencias metodológicas, podemos observar como en los receptores varones que reciben un corazón de mujer la edad media del donante es superior que cuando reciben un corazón del mismo sexo (39 vs. 23 años), resultados que también se observaron, incluso en mayor magnitud, en los análisis del registro de la ISHLT (28 vs. 24 años (34); 37 vs. 31 años (52)) y en el registro de la base UNOS (36 vs. 30 años) (36). Resultados similares se encontraron en el caso de la receptora de sexo femenino (35 vs. 28 años (52); 35 vs. 24 años (34); 34 vs. 27 años (36)). En cuanto al tiempo de isquemia encontramos diferencias, sobre todo en relación a los datos presentados en el análisis de la ISHLT. Esto se debe probablemente a una reciente tendencia a aceptar donantes con un mayor tiempo de isquemia y supuestamente etiquetados de subóptimos dada la escasez de órganos.

## **Influencia del *mismatch* en el pronóstico: comparación del análisis de los diversos registros**

La comparación de los resultados del análisis de los diversos registros internacionales conlleva una cierta complejidad pues la metodología llevada a cabo en los diversos análisis no siempre es comparable.

El análisis del Registro Español de Trasplante Cardíaco que presentamos demuestra que la discordancia de sexo entre donante y receptor sólo es un factor condicionante de mortalidad en los receptores varones con un gradiente transpulmonar pretrasplante >13 mm de Hg y sólo durante el primer mes post-trasplante, contribuyendo a esclarecer las posibles causas subyacentes al aumento de mortalidad en los varones. En nuestro caso hemos analizado por separado los receptores varones y las receptoras, hemos calculado las HR para *mismatch* ajustada por diversas variables de confusión y hemos realizado las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para supervivencia a lo largo del seguimiento, supervivencia el primer mes y condicionada al primer mes y supervivencia en el seguimiento en función de tres grupos de gradiente transpulmonar y en función de la aparición de fallo primario del injerto.

### **ISHLT**

Los resultados de la base internacional se han analizado de distintas maneras en dos ocasiones en los años 2012 (52) y 2013 (34) . Ambos análisis sugerían en algún punto que el aumento de mortalidad estaba condicionado por el *mismatch*, pero que esto no era válido solamente para varones sino también para receptoras.

El primero de los dos análisis fue llevado a cabo por el Grupo de Stanford en el año 2012. Este estudio analizó mediante modelos de Cox las *Hazard Ratio* para el cálculo del tiempo a muerte y el tiempo a pérdida del injerto y la representación gráfica se llevó a cabo con curvas de supervivencia de Kaplan- Meyer. Además, se evaluaba si la supervivencia de una

receptora con un injerto femenino (vs. masculino) difería de la de un receptor con injerto femenino (vs. masculino), es decir se evaluaba si había una interacción entre sexo del donante y receptor. Dada la cantidad abundante de datos perdidos no se pudo ajustar el análisis por algunas variables que se consideraban relevantes. Los resultados obtenidos mostraban una peor supervivencia solamente en los receptores varones, sugiriendo el trazado de la curva de supervivencia de Kaplan-Meier que esto se debía, sobre todo, a las primeras etapas post-trasplante. En el análisis multivariado, las *hazard ratio* sugerían que este efecto del *mismatch* también era válido en las receptoras mujeres que recibían un corazón discordante. A pesar de todo ello, se sugería la existencia de una interacción entre *mismatch* y sexo del receptor. En el análisis exploratorio de diferentes causas, no se encontró relación entre la discordancia de sexo y la aparición de rechazo agudo o enfermedad vascular del injerto.

El análisis posterior (34) se realizó de manera distinta. La principal diferencia con respecto al análisis llevado a cabo en 2012 y al realizado en el presente trabajo, se basa en la comparación de las tasas de supervivencia entre los 4 grupos creados acorde al sexo de donante y receptor. Los autores analizaron y compararon la supervivencia actuarial y condicionada entre los 4 grupos. Los resultados mostraban que la supervivencia a los 10 años era menor en el grupo de los varones que recibían un corazón de mujer, si bien también las mujeres que recibían un corazón de varón tenían una supervivencia reducida respecto a los otros dos grupos. Cuando se calculó la supervivencia a los 10 años condicionada a los primeros 30 días de nuevo se obtuvo una peor supervivencia de los receptores varones de corazón discordante, así como cuando la supervivencia se calculaba condicionada a 1 año, si bien en estos casos variaba la relación con el resto de los grupos. Al comparar los 4 grupos entre sí es difícil dilucidar si el *mismatch* es un factor de riesgo sólo en los receptores varones, o también en las mujeres durante la fase temprana y es difícil averiguar si existe una interacción entre *mismatch* y sexo de receptor, si bien los autores concluyen que el *mismatch* es un factor de riesgo sólo en varones y solamente en las etapas tempranas del trasplante cardíaco.

## UNOS

El análisis de la base UNOS llevado a cabo en el año 2009 por Weiss *et al* (36) es metodológicamente parecido al llevado a cabo por Khush *et al* (52) y al presentado en este trabajo. Los autores muestran las curvas de supervivencia de Kaplan Meyer para receptores varones y para receptoras, comparando la supervivencia en cada grupo con un log rank test, si bien finalmente presentan la supervivencia a los 30, 90 días, 1 año y 2 años comparada en los 4 grupos. Las curvas de Kaplan-Meyer muestran una peor supervivencia en los receptores varones que reciben un corazón de mujer pero no muestran diferencias estadísticamente significativas en las mujeres según reciban un corazón concordante o discordante. Las gráficas sugieren que esta supervivencia sólo era válida en las etapas tempranas post-trasplante. En un análisis de subgrupos se demostró que esto sólo era válido en los receptores que se encontraban en situación de trasplante urgente. El análisis multivariado mostraba un aumento de riesgo en el varón que recibían un corazón de mujer, pero también en la mujer que recibía un corazón de varón, siendo estadísticamente significativa (este aumento de riesgo se demostró a los 30 y 90 días, 1 y 2 años).

## CTS

Los datos de la CTS se mostraban en el análisis llevado a cabo en el año 2002 (37). Los autores presentaban las curvas de supervivencia de Kaplan- Meyer para receptor varón y para receptora mujer. Las curvas mostraban, como en otros análisis, una peor supervivencia en los receptores varones con corazón discordante, sin afectar el *mismatch* a las receptoras mujeres. Nuevamente la morfología de las curvas sugería que esta supervivencia se debía a las primeras etapas post-trasplante, si bien no se analizó. La regresión de Cox mostraba un aumento de riesgo relativo para corazón femenino en receptor varón, pero no para la receptora con corazón discordante.

## **CTRD**

El análisis de los datos de la CTRD publicado en el año 2009 no es un análisis encaminado específicamente al análisis del *mismatch* de sexo y su influencia en la supervivencia, sino que era un análisis general que buscaba factores de riesgo de mortalidad post-trasplante. Los autores demuestran que el sexo del donante y del receptor sólo influyen en la supervivencia en aquellos casos de mayor diferencia de peso y mayor diferencia de edad.

### **La diferencia de tamaño cardíaco en los distintos registros**

Un punto que tiene especial importancia en la comparación del análisis de las distintas bases de datos es la manera que tienen de tratar los distintos grupos la relación en el tamaño cardíaco entre donante y receptor y la manera de estimar esta relación. Un análisis reciente de la base UNOS (53) demuestra una peor supervivencia de las mujeres con corazón discordante en el análisis multivariado, una vez ajustados los datos por la “diferencia de masa cardíaca predicha”. Los autores defienden que las medidas tradicionalmente usadas para estimar la relación de tamaño cardíaco entre donante y receptor no son las adecuadas.

En todas las bases se observa de manera unánime que los donantes varones tienen un mayor tamaño cardíaco (ya sea calculado por el IMC o por el peso) que las donantes de sexo femenino. Sin embargo, los datos sugieren, aunque no siempre se ha calculado, una buena relación entre el tamaño de donante y receptor probablemente debido a una adecuada selección del órgano.

Conviene detenerse en este punto a analizar las diferentes maneras que se han utilizado en los distintos registros para estimar el tamaño cardíaco. En nuestro caso (Registro Español de Trasplante Cardíaco), hemos incluido la relación entre peso de donante/peso de receptor, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre receptores varones que reciben corazón de varón y de mujer, lo cual es importante a la hora de interpretar nuestros resultados. En cuanto al resto de los registros, hemos visto como el análisis del 2013

de la ISHLT (34) no analiza relación de tamaño entre donante y receptor, mostrando únicamente el IMC de donante e IMC de receptor, siendo mayor en los varones (tanto donantes como receptores). En el análisis realizado previamente de esta misma base (60.584 pacientes) (52) se incluyeron además de peso de donante y receptor, la diferencia entre ambos pesos y la relación peso de donante/peso de receptor como potenciales variables de confusión, si bien no fueron incluidas finalmente en la exposición de los resultados al no diferir estos sustancialmente en función del método de análisis. Los datos de la base UNOS publicados en el año 2009 (36) mostraban la razón de IMC de donante a receptor y la razón de superficie de área corporal encontrándose un ajuste bastante preciso, probablemente debido a una adecuada selección de los donantes, como en el caso del Registro Español. El análisis de la CTRD (35) incluyó el porcentaje de diferencia de peso entre donante y receptor para describir la relación entre la discordancia de peso y otras características del donante, si bien estas diferencias en porcentaje no se muestran en las características basales analizadas.

**Tabla 15: Resumen de las medidas utilizadas en los diversos registros internacionales para comparar la relación de tamaño cardíaco entre donante y receptor**

<b>ISHLT 2012</b> (52)	Peso donante y peso de receptor	Sin diferencias en el ajuste al hacerlo con respecto a diferencia de peso entre donante y receptor o con respecto a la relación de peso donante/receptor.
<b>ISHLT 2013</b> (34)	IMC donante e IMC receptor.	
<b>UNOS 2009</b> (36)	IMC donante y receptor, razón de IMC y razón de superficie de área corporal.	
<b>UNOS 2014</b> (53)	Masa cardíaca predicha	Demuestran la invalidez del resto de medidas utilizadas en las distintas bases internacionales.
<b>CTRD 2009</b> (35)	% de diferencia de peso entre donante y receptor.	Demuestran una interacción del % de diferencia de peso, edad y género.
<b>Registro Español de Trasplante Cardíaco 2014</b>	IMC receptor, relación entre peso del donante y peso del receptor.	

## **Posibles explicaciones de la influencia de la discordancia de sexo entre donante y receptor en el pronóstico**

¿Cómo podemos interpretar los resultados que hemos obtenido y que se vienen sugiriendo desde hace varios años en los diversos análisis de grandes registros? Tras un estudio profundo de los resultados presentados y de los datos presentados en los análisis previos existirían dos principales líneas etiológicas y una tercera que sugeriría la combinación de las dos primeras:

1) Insuficiencia cardiaca: Se puede comparar la situación de la mujer con insuficiencia cardiaca con la mujer trasplantada de tal manera que al igual que las mujeres con insuficiencia cardiaca tienen una mejor supervivencia y se adaptan mejor a la enfermedad, es posible que la mujer trasplantada se adapte mejor a un corazón discordante en las primeras etapas tras la intervención. Esta posible explicación estaría avalada por factores de diverso tipo entre los que se incluirían factores inmunológicos y hormonales.

2) Factores de confusión: Se pueden atribuir los resultados a la influencia de factores de confusión no identificados en el análisis. A lo largo de los años se han ido sugiriendo varios en los estudios. En nuestro trabajo existen dos probables factores de confusión que parecen de especial importancia. El primero de ellos sería la mayor edad de las donantes de sexo femenino que hace que el *mismatch* en el receptor varón pierda la significación en el análisis multivariado. Sin embargo, a pesar de esta pérdida de significación, sigue existiendo una tendencia clara que probablemente se habría visto superada con la inclusión de un mayor número de pacientes, por lo que si bien es una explicación plausible no creemos que sea la más plausible. El segundo factor que podría estar implicado y que se desarrollará con más detalle en adelante es la cuestión del tamaño cardíaco. Nuestros datos demuestran que la discordancia de sexo es sólo un factor de riesgo en los receptores varones pero sólo cuando presentan un gradiente transpulmonar elevado. Es posible que al recibir un corazón

discordante éste sea de menor tamaño y que al presentar el receptor un gradiente transpulmonar elevado éste injerto de menor tamaño claudique (sobre todo el ventrículo derecho) en el intento de mantener la perfusión pulmonar y periférica. Esta hipótesis se podría rebatir por no existir diferencias estadísticamente significativas entre la relación peso donante/peso receptor en los receptores varones de corazón de varón frente a corazón de mujer. Sin embargo, una posible explicación es la de no disponer de las medidas adecuadas para evaluar el tamaño cardíaco que podrían explicar estos resultados.

3) Multifactorial: Posiblemente no se pueda reducir la explicación de estos resultados a una única causa y sea la combinación de factores intrínsecos al sexo del receptor combinado con distintas variables que inevitablemente hayan interaccionado las que hayan podido influir en estos resultados.

### **Insuficiencia cardíaca y trasplante cardíaco en la mujer**

Se ha demostrado una mejor supervivencia en las pacientes con insuficiencia cardíaca. El meta-análisis MAGGIC que analizó 41.949 pacientes (84) identificó el sexo masculino como factor independiente de mortalidad y demostró que la supervivencia del varón es peor tanto en los casos de insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica como en aquellos casos con fracción de eyección de ventrículo izquierdo preservada.

La constatación de esta realidad ha planteado la existencia de ciertos factores biológicos en la mujer que condicionen una mejor adaptación a la insuficiencia cardíaca y que podrían ser extrapolables, en el caso que nos atañe, a las mujeres que reciben un trasplante cardíaco. Podría ser debido a estas mismas causas que exista una peor supervivencia del receptor varón que recibe un corazón discordante en sexo, frente a la mujer receptora que recibe un corazón de varón y que según esta hipótesis tendría una mejor adaptación.

Diferencias anatómicas, hormonales, genéticas, diferencias en la existencia de arritmias ventriculares y una mayor protección del corazón de la mujer frente a la necrosis y señales de muerte celular parecen estar implicadas en este proceso.

Desde el punto de vista anatómico se han demostrado diferencias en la estructura de ambos ventrículos en hombres y en mujeres que podrían hacer que estas últimas se adaptasen mejor a un trasplante cardiaco discordante. En los varones el ventrículo izquierdo tiene una mayor masa absoluta, mayores volúmenes ventriculares telediastólico y telesistólico así como mayores dimensiones lineales en valor absoluto. Ajustado por área de superficie corporal, las variables volumétricas son significativamente mayores en hombres que en mujeres pero el diámetro telediastólico es mayor en mujeres que en hombres, y se ha observado una tendencia a mayor espesor de la pared posterior y del grosor del septo interventricular (85-87). Estas diferencias, además, parecen acentuarse según aumenta la edad (87). En el análisis que hemos presentado hemos visto como los receptores varones con corazón trasplantado discordante en sexo reciben un corazón de mayor edad y es por ello, que es posible que estas diferencias anatómicas se hayan visto acentuadas. Con respecto al ventrículo derecho se ha demostrado que las mujeres tienen menor disfunción derecha que los hombres a igualdad de parámetros hemodinámicos, lo que lleva a plantear la posibilidad de la existencia de factores ligados al sexo que lleven a una mejor adaptación de éste a la situación hemodinámica de disfunción ventricular izquierda (88). El sexo masculino se ha correlacionado independientemente con la disfunción de ventrículo izquierdo en un grupo de pacientes con disfunción ventricular derecha. Además, se sabe que el ventrículo derecho es un determinante del pronóstico en los pacientes con disfunción ventricular izquierda (88) y se ha demostrado que las mujeres tienen una fracción de eyección del ventrículo derecho superior (89).

Estas diferencias en cuanto a la fisiología del ventrículo derecho se puede deber a la habilidad de la mujer para manejar mejor la sobrecarga de volumen debido a la adaptación al embarazo. Así, durante la mayor parte del embarazo se produce un aumento de la frecuencia cardiaca, disminución de la presión arterial media, disminución de las resistencias periféricas y aumento del gasto cardiaco y de las presiones de llenado. Esto se ha visto especialmente en mujeres con varios embarazos previos y se ha visto que estos cambios persisten durante 1 año tras el parto (90;91).

En este sentido, se han visto distintas respuestas anatómicas a la enfermedad cardiaca. Así, se ha visto que con la edad los varones pierden masa cardiaca y miocitos, mientras que en las mujeres estos valores se mantienen constantes, lo que podría representar diferencias de género en el remodelado y en el grado de necrosis y apoptosis que representaría una mayor duración de la miocardiopatía (89;92;93). Así, ante un daño miocárdico las mujeres desarrollan una mayor hipertrofia concéntrica y una presentación clínica más tardía con respecto a varones que desarrollan una hipertrofia excéntrica y dilatación más precoz(94). Además, se ha visto que las mujeres presentan menor tasa de arritmias ventriculares en situación de insuficiencia cardiaca, probablemente en relación con una menor dispersión del tejido de conducción a través de un tejido miocárdico no homogéneo y por una predominancia del sistema vagal con una atenuación de la actividad simpática (95). Otro dato que demostraría una diferencia en a adaptación a la disfunción ventricular es el hecho de que se ha demostrado que la disfunción sistólica de ventrículo izquierdo es un predictor de mortalidad en los varones pero no en las mujeres (96).

Parece que las diferencias hormonales de ambos sexos también están implicadas en la diferente adaptación del sistema cardiovascular a estímulos nocígenos, siendo esto más aparente en mujeres premenopáusicas. En este grupo se ha visto que los estrógenos aumentan el crecimiento celular endotelial otorgándole una mayor resistencia al daño

endotelial (97), y parece que tanto estrógenos como progesterona se ligan a receptores presentes en el endotelio vascular y en el músculo liso, produciendo efectos angiogénicos, regulando la NO sintasa y provocando vasodilatación (98). Además, las hormonas sexuales podrían influir en la función contráctil afectando la liberación del calcio a las proteínas contráctiles (99). Sin embargo, la constatación de que la terapia hormonal sustitutiva en mujeres postmenopáusicas aumentaba el riesgo cardiovascular ha hecho pensar que existían otras hormonas implicadas en la disminución del riesgo cardiovascular.

La relaxina es una hormona peptídica que se produce en el cuerpo lúteo y que está presente en las mujeres premenopáusicas y gestantes. Las concentraciones de esta hormona aumentan durante el primer trimestre del embarazo alcanzando un pico al final de éste. Se ha visto que la relaxina tiene un papel importante en la protección del sistema cardiovascular de la mujer produciendo un efecto vasodilatador (más marcado en vasos con vasoconstricción), induciendo la angiogénesis en algunos órganos y activando la síntesis del NO (98;100). Por ello, se ha especulado que, ante una situación de daño endotelial con vasoespasmo e isquemia secundaria, la administración de este péptido puede tener algún papel terapéutico.

La publicación del estudio RELAX- AHF confirmó esta aplicación. Se demostró una disminución de la disnea y de los datos de congestión, así como una disminución en la estancia hospitalaria tras su administración en determinados pacientes con insuficiencia cardíaca aguda. Fue un tratamiento bien tolerado y disminuyó la mortalidad a los 6 meses (98;101).

Diferentes estudios han objetivado una posible influencia de las hormonas sexuales en la expresión génica. Se ha visto que el corazón de la mujer presenta desregulación de genes asociados al metabolismo, mientras que el del varón presenta una desregulación de genes asociados con la contracción muscular así como una diferente expresión génica en el tejido cardíaco entre hombres y mujeres con miocardiopatía dilatada, pudiendo esta diferente

expresión génica estar implicada en la diferencia de supervivencia entre los distintos grupos (102).

Por último, una posible explicación de la mejor tolerancia a un corazón discordante en el caso de las mujeres y una mejor adaptación a la enfermedad cardiaca se podría encontrar en el hecho de que hayan tenido un embarazo previo de sexo masculino. Se han encontrado células fetales masculinas en el corazón explantado de dos mujeres que habían tenido embarazo previo masculino, sin haber recibido transfusiones ni trasplantes de órganos previos. Puede ser que en estos casos las mujeres desarrollen una tolerancia añadida a células fetales con cromosoma XY y que esto condicione posteriormente una mejor adaptación al órgano trasplantado (58). Si bien sería un dato interesante, este análisis entraña dificultades técnicas, motivadas principalmente por la falta del dato en los registros. En nuestro caso no hemos podido analizar una posible interacción de embarazo previo masculino con mejor supervivencia post- trasplante por este mismo motivo.

### **Efecto del tamaño: *undersizing* y *oversizing***

La discrepancia de tamaño entre el corazón de donante y receptor se ha postulado como la posible causa subyacente a la peor supervivencia del receptor varón que recibe un corazón discordante en sexo. Esto ha sido valorado en la discusión de los resultados de los diferentes registros internacionales. El corazón de mujer, más pequeño, no sería capaz de mantener la perfusión adecuada que requiere la situación hemodinámica de un varón que previamente tenía un corazón de mayor tamaño, produciéndose hipertensión pulmonar con fallo inmediato de ventrículo derecho tras el implante, incapacidad para mantener la circulación adecuada debido a un menor volumen por latido y desarrollo de fisiología restrictiva (103). Este efecto se podría ver incrementado en una situación de hipertensión pulmonar previa, con gradiente transpulmonar elevado, haciendo claudicar el ventrículo derecho con la consiguiente mayor mortalidad.

En el análisis de la base de datos de la ISHLT realizado en el año 2013 (34), los autores discuten la influencia del IMC de donante y receptor. Se plantea la existencia de un efecto de *undersizing* por el cual los corazones de mujer, más pequeños incluso tras corrección de peso y altura, podrían tener peores resultados al ser implantados en un receptor varón. Por el contrario, en este estudio se vieron mejores resultados a corto plazo en la combinación de donante varón y receptora mujer, describiéndose un efecto beneficioso del *oversizing*, con probable especial importancia en casos en que el receptor tiene presiones pulmonares elevadas (si bien esto no se llega a analizar). En un análisis previo de esta misma base de datos, Khush *et al* (52) ajustan los resultados en función de la discordancia de peso, utilizando tres parámetros diferentes: peso del donante y receptor, diferencia de peso entre donante y receptor y ratio de peso de receptor respecto a peso de donante. Los autores encontraron peor supervivencia en receptores varones de corazón femenino, sin encontrar una posible interacción de la diferencia de peso en esta supervivencia. Sin embargo, este artículo también sugería una peor supervivencia de las mujeres receptoras de corazón de varón, lo cual, eventualmente, podría influir en no encontrar interacción entre estas variables.

Recientemente se ha sugerido que las medidas utilizadas para valorar la relación entre el tamaño cardíaco del donante y del receptor no son las adecuadas, existiendo una mala correlación entre el peso y el tamaño del corazón. Mediante la combinación fórmulas matemáticas se ha estudiado una nueva manera de valorar esta relación. Reed *et al* (53) realizaron un estudio retrospectivo de 31.634 pacientes del registro UNOS y utilizaron modelos predictivos mediante una fórmula matemática, identificando los pares *undersizing* con riesgo incrementado. La fórmula calculaba la masa cardíaca predicha combinando la masa cardíaca ventricular izquierda predicha [masa cardíaca predicha (gramos) = a x altura<sup>0,54</sup> (metros) x peso<sup>0,61</sup> (Kilogramos), siendo a= 6,82 para mujeres y 8,25 para varones] y la masa cardíaca ventricular derecha predicha [masa cardíaca ventricular derecha predicha (gramos)= a x edad<sup>-0,32</sup> (años) x altura<sup>1,135</sup> (metros) x peso<sup>0,315</sup> (kilogramos), siendo a= 10,59 en mujeres y

11,25 en varones]. Se constató, específicamente, que una discordancia de tamaño con un donante con un masa cardíaca predicha entre un 10% a 15% por debajo del receptor se asociaba con un riesgo marcado de mortalidad. Estos autores encontraron una modificación de las diferencias de supervivencia en pacientes con discordancia de sexo atribuidas a diferencias en la masa cardíaca predicha, desapareciendo en el análisis ajustado el riesgo atribuido a la discordancia de sexo cuando el receptor era varón. De hecho, se demostró mayor mortalidad en las receptoras en el análisis ajustado.

Estudios previos ya habían sugerido una mayor mortalidad en este subgrupo de pacientes. Stehlik *et al* (35) publicaron los resultados de la base de datos CTRD incluyendo 7.321 pacientes trasplantados entre 1990 y 2007. Al realizar el análisis multivariado constataron una fuerte correlación entre la discordancia de peso entre donante y receptor, la discordancia de altura y la discordancia de superficie corporal. Finalmente incluyeron en el modelo la variable diferencia de peso, pues es la más utilizada en la lista de espera de trasplante y para la asignación de órganos. En los resultados encontraron que un 56% de los pacientes pesaban menos que los donantes, mientras que 44% pesaban más. No relacionaron el *oversizing* con riesgo independiente ni beneficio, incluso en un subgrupo de pacientes con hipertensión pulmonar en los que el uso de donantes de mayor peso no parecía mejorar la supervivencia. En cuanto al efecto de *undersizing* los autores lo relacionaron con un riesgo significativo independiente y creciente para muerte. Utilizaron la variable “porcentaje de diferencia de peso” para describir la relación entre la discordancia de peso y otras características del donante, encontrando una interacción entre el “porcentaje de diferencia de peso” y la “edad del donante”, donde un aumento de diferencia de peso entre el donante y receptor tenía menos efecto cuando el donante era joven y confería un riesgo significativo de muerte con el aumento de la edad. El grado de riesgo se modificaba con el género del donante y receptor. Se observó que una diferencia de peso de hasta el 30% no afectaba a la supervivencia del sujeto siempre que el donante sea menor o igual a 40 años siendo la

receptora mujer. Para donantes de mayor edad el aumento del porcentaje de diferencia de peso se relacionó con un empeoramiento de la supervivencia al año. Con el aumento de porcentaje de diferencia de peso y la edad del donante la supervivencia es peor en los receptores de mujer que en los de hombre. También se estudió una posible interacción entre el porcentaje de diferencia de peso y unas resistencias pulmonares elevadas en el receptor. En el análisis univariado la mortalidad parecía ser mayor en pacientes con resistencias pulmonares elevadas y un porcentaje de diferencia de peso por encima del 20%. Sin embargo, esta interacción no se confirmó como significativa en el modelo multivariado, demostrándose una tendencia para mayor mortalidad en receptores con presión pulmonar elevada trasplantados con donantes mayores y peso más bajo.

Un estudio unicéntrico previo (33) demostraba una peor supervivencia anual en receptores varones con corazón de mujer, siendo este grupo aquel con una ratio de superficie de área corporal entre donante y receptor menor, sugiriendo que los corazones femeninos no eran capaces de soportar la circulación masculina. Sin embargo, autores de este mismo grupo no habían encontrado previamente efectos deletéreos de la discordancia de tamaño (103;104), sugiriéndose una diferente adaptación de aquel corazón de menor tamaño con mayor hipertrofia ventricular izquierda (104). Otros autores sí relacionaron la discordancia de tamaño mayor de 20% con una reducción significativa en la supervivencia del injerto, criterio generalmente aceptado para la selección del donante en el trasplante cardiaco (105;106).

Como vemos, los resultados acerca de la posible influencia de la discordancia de tamaño en la supervivencia son heterogéneos, no habiéndose logrado demostrar de manera clara que esta sea la causa de una peor supervivencia del receptor varón con corazón discordante. Nuestros datos muestran que esta mortalidad está aumentada sólo en el subgrupo de varones con hipertensión pulmonar, relación sugerida en estudios previos. En nuestro caso, esta observación se constató durante el primer mes post-trasplante. Así, es

posible que el varón con un gradiente transpulmonar elevado que recibe un corazón de menor tamaño no sea capaz de mantener la presión de la arteria pulmonar, produciéndose una claudicación del ventrículo derecho y una mayor mortalidad. Sin embargo, no hemos encontrado diferencias significativas en la relación de peso entre donante y receptor en los receptores varones que reciben corazón de varón vs. mujer, por lo que no parece se puedan atribuir nuestros resultados a la diferencia de tamaño cardíaco entre donante y receptor.

Estudios previos han demostrado un aumento del riesgo de muerte prematura tras el trasplante cardíaco en relación con el aumento de resistencias vasculares pulmonares (106-108) y un riesgo aumentado de fallo del injerto en aquellos sujetos con resistencias vasculares pulmonares mayores de 4 UW y con una relación de peso donante/receptor menor de 0,8 (43;109;110). La práctica en la clínica habitual ha ido adecuando la selección del donante a estas circunstancias (32;33;51;106;111). Así, un estudio unicéntrico portugués (51) no demostró peor supervivencia en aquellos pacientes con discordancia de sexo, defendiendo los autores que esto era debido a una buena selección de órganos en función del tamaño cardíaco en aquellos pacientes con un gradiente transpulmonar elevado. Sin embargo, se trata de un estudio unicéntrico, de muestra pequeña, cuyos resultados no pueden considerarse superiores a los objetivados en las grandes bases internacionales.

Como ya hemos visto, en nuestro estudio no hemos encontrado una modificación del efecto del sexo en la mortalidad tras ajustar por el IMC. Sin embargo, es posible que las medidas utilizadas no sean las adecuadas para valorar la diferencia de tamaño y que los varones con un gradiente transpulmonar elevado tengan una peor supervivencia debido al efecto del *undersizing*.

Son necesarios nuevos estudios que valoren esta hipótesis ya que, si esta fuera la verdadera causa, una mejor selección de órganos en los pacientes con un gradiente transpulmonar elevado podría solucionar esta situación, pudiendo donar un corazón de mujer

a un receptor varón con hipertensión pulmonar siempre que la diferencia de tamaño no fuera excesiva.

En cualquier caso, como ya hemos planteado, creemos que no se puede simplificar la situación, y que no existe una sola causa detrás del peor pronóstico de los varones que reciben un corazón de mujer, sino que la relación del *mismatch* con el sexo del receptor y la supervivencia tiene, posiblemente, una etiología multifactorial.

### **Edad del donante**

En los últimos años la edad media del donante ha ido aumentando. En Europa la edad media del donante es de 43 años, encontrándose la mayoría de ellos en el grupo de entre 40 y 59 años y siendo un 5% mayor de 60 años. El aumento de la edad del donante se asocia con progresiva disminución de la supervivencia, particularmente con donantes de 60 años o más (112).

El informe del Registro de la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar publicado en el año 2013 desarrolla este tema de manera extensa y particular y presenta un análisis al respecto. Se ha visto de manera clara un aumento de mortalidad con donantes de mayor edad, sobre todo durante el primer año post-trasplante (112). Estos datos confirman datos publicados previamente del Registro UNOS en el que se demostraba como el emparejamiento receptor <55 años y donante < 30 años tenía la mejor supervivencia a largo plazo (113). En otro análisis de este mismo registro se había asociado una mayor edad del donante con mayor riesgo de desarrollar enfermedad vascular del injerto a lo largo de su vida (114). Sin embargo, otros análisis publicados previamente habían observado tasas similares de supervivencia entre donantes marginales de mayor edad y el donante estándar (115) o tan sólo un aumento ligero de la mortalidad (116).

En los datos del Registro Español de Trasplante Cardíaco que presentamos en este trabajo se ha visto que los receptores varones que reciben un corazón de mujer tienen peor

supervivencia y que en este caso la donante es de mayor edad. Además, en el análisis multivariado la influencia de la discordancia de sexo sobre el aumento de mortalidad en los receptores varones pierde la significación estadística al ajustarse por la edad, por lo que no se puede descartar una influencia de este factor de confusión. Sin embargo, como ya se ha mencionado en numerosas ocasiones, a pesar de perderse la significación estadística existe una clara tendencia a la significación, que creemos podría superarse con una muestra de mayor tamaño. En cualquier caso, no podemos descartar una cierta influencia de este factor en los resultados presentados.

### **Fallo primario del injerto**

El fallo primario del injerto es aquella disfunción del órgano trasplantado que ocurre en las primeras 24 horas tras el trasplante cardiaco y cuya etiología es idiopática. Se clasifica en fallo cardiaco izquierdo (ligero, moderado o severo), fallo cardiaco derecho o ambos. El fallo secundario del injerto es aquella disfunción del órgano, que habiéndose producido también en las primeras 24 horas, tiene una causa discernible como puede ser el rechazo hiperagudo, la hipertensión pulmonar o complicaciones quirúrgicas (117).

Se sabe por la bibliografía previa y por datos previamente publicados que la muerte tras el trasplante cardiaco es significativa, especialmente durante el período postoperatorio temprano, donde causa una disminución de la supervivencia de en torno al 10-15% (118). La principal causa de muerte en los primeros 30 días tras el trasplante cardiaco es el fallo primario del injerto, habiéndose descrito hasta un 22% de mortalidad en la serie publicada previamente por el Registro Español de Trasplante Cardiaco (119). Sin embargo, los diversos datos publicados al respecto presentan un grado importante de confusión, atribuido sobre todo a las limitaciones en la definición de esta entidad y a la falta de homogeneidad en los diversos grupos.

Los datos del Registro Español de Trasplante Cardíaco aquí presentados han mostrado un aumento de mortalidad en receptores varones con discordancia de sexo entre donante y receptor sólo en los primeros 30 días. Estos datos podrían esconder un fallo primario del injerto como factor de confusión, sin embargo, tras el análisis de los datos vemos como el fallo primario del injerto se relaciona con la donante de sexo femenino, tal y como ya se había demostrado previamente (120), pero no se relaciona con la discordancia de sexo y no parece ser la causa subyacente al resultado de nuestros datos, tal y como muestra la curva de supervivencia presentada en la Figura 14.

Por otro lado, algunos estudios han demostrado una relación de la discordancia de sexo con el fallo primario del injerto, aunque con limitaciones importantes en la definición de la entidad que son probablemente las que han llevado a los resultados presentados. Un análisis de 16.716 pacientes de la base de datos UNOS (121) demostró que la discordancia de sexo para receptores varones era un factor de riesgo para el desarrollo de fallo primario del injerto con una OR 1,62 (1,09- 2,39). Sin embargo, este estudio usó una definición extensa de esta entidad que podría incluir casos de rechazo humoral. Otros estudios previos habían mostrado resultados similares. Así, los resultados de un estudio multicéntrico de 7.259 pacientes (122) trasplantados a lo largo de una década mostraban un mayor riesgo de fallo temprano del injerto al trasplantar el corazón de una mujer de menor tamaño en un receptor varón de mayor tamaño y esto era particularmente importante cuando el tamaño excedía un 30%. Sin embargo, nuevamente en este estudio nos encontramos con la limitación importante que viene condicionada por la definición, se habla de fallo temprano del injerto y viene definido como una disfunción importante del injerto, hipertensión pulmonar y fallo ventricular derecho, así como fallo cardíaco no especificado durante los primeros 30 días. En esta definición se podrían incluir pacientes varones con importante gradiente transpulmonar que al recibir un corazón de mujer presenten un aumento de mortalidad, probablemente atribuido a una claudicación del ventrículo derecho, tal y como se ha visto en nuestro estudio y que

según la definición actual de la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar sería una disfunción secundaria del injerto y no se clasificaría como disfunción primaria(117).

Podemos concluir respecto a la disfunción primaria del injerto que los datos recogidos en la bibliografía y los datos presentados en nuestro trabajo no apoyan que sea la causa subyacente tras un aumento de la mortalidad temprana en el receptor varón con corazón discordante, sino que parecería que es la disfunción secundaria del injerto la que podría estar detrás de esta relación. En cualquier caso, los resultados se han visto limitados por los diferentes criterios utilizados para la definición de esta entidad.

### **Otros posibles factores de confusión: edad del receptor, rechazo, EVI, grado de urgencia.**

Existen diversos factores que se han relacionado con los diferentes resultados de supervivencia según el sexo de donante y receptor. La mayoría de estudios que han encontrado estas relaciones son estudios unicéntricos o de muestra pequeña. Algunos de ellos han sido introducidos como posibles variables de confusión en el presente trabajo, sin encontrar una interacción o influencia en el aumento de mortalidad del receptor varón de corazón femenino en las primeras fases post-trasplante.

Al- Khaldi *et al* (38) demostraron en un estudio unicéntrico de 869 pacientes un aumento de mortalidad en los receptores varones de corazón femenino, sin embargo este efecto era dependiente de la edad del receptor y sólo se demostraba esta diferencia de supervivencia cuando el receptor era mayor de 45 años. Datos similares ya habían sido descritos en un estudio unicéntrico de menor tamaño (24). Sin embargo, estos datos edad-dependientes no han sido validados posteriormente. En nuestro trabajo hemos presentado los resultados del análisis multivariado ajustados en función de la edad del receptor, persistiendo la significación estadística de la influencia del *mismatch* de sexo en la supervivencia del receptor varón.

Otros autores han planteado la hipótesis de que tras un aumento de mortalidad en los receptores varones se encuentre un aumento de tasas de rechazo o de enfermedad vascular del injerto, si bien esto no se ha logrado demostrar. Con respecto al rechazo agudo, la mayoría de los estudios publicados al respecto han relacionado a la receptora con un aumento de riesgo de rechazo (9;12-16), por lo que no parece fuera la explicación a un aumento de mortalidad del receptor varón. A pesar de ello, los datos que existen al respecto son discordantes, probablemente en relación con una falta de homogeneidad en la definición diagnóstica de esta entidad. Otros estudios han relacionado el sexo femenino del donante con mayores tasas de rechazo (62) así como la discordancia de sexo (49), mientras que otros, por el contrario, no han demostrado ninguna relación (57).

También se ha planteado la posibilidad de que estos resultados sean debidos a una influencia de la discordancia de sexo sobre la enfermedad vascular del injerto. Sin embargo, los resultados publicados al respecto han sido discordantes. A pesar de ello existen dos estudios unicéntricos que ha relacionado el receptor varón de un corazón discordante con mayor incidencia (16;65). Las grandes bases internacionales no han demostrado estos resultados, probablemente por la falta de homogeneidad en la introducción de los datos con respecto a esta entidad y por la gran cantidad de datos perdidos. Por ese último motivo no se ha introducido esta variable en nuestro trabajo.

Los datos publicados del registro UNOS en el año 2009 (36) demostraban un aumento de mortalidad en el varón que recibía un corazón de mujer y las gráficas insinuaban que esto se debía, como en nuestro trabajo, a un aumento de mortalidad en las primeras etapas tras el trasplante. Sin embargo, en un análisis de subgrupos realizado posteriormente se veía como estos datos sólo eran válidos para aquellos pacientes trasplantados en situación de máxima urgencia. Previamente, un análisis unicéntrico publicado en nuestro país (50) demostraba mayores tasas de mortalidad en receptor varón de corazón discordante, pero esto era debido

a las altas tasas de trasplante urgente, perdiéndose la significación estadística en el análisis multivariado. Se confirmó que el trasplante urgente era un predictor de mortalidad a corto plazo. En nuestro análisis del Registro Español de Trasplante Cardíaco se sigue manteniendo la significación estadística de la discordancia de sexo al ajustar por el grado de urgencia en los receptores varones, por lo que se descarta que esta pueda ser la causa de los resultados que hemos obtenido.

## VII. NUESTRAS PRINCIPALES APORTACIONES Y VÍAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS

En primer lugar vemos que en el análisis de las principales bases de datos se demuestra una peor supervivencia del varón que recibe un corazón discordante, si bien los datos presentados en una minoría de ellas sugieren que el *mismatch* en las receptoras mujeres también condiciona un aumento de riesgo. Nuestros resultados del análisis del Registro Español de Trasplante Cardíaco aquí presentados demuestran que, en las mujeres, la discordancia de sexo podría ser incluso un factor que condicionara una mejoría en la supervivencia.

En segundo lugar, en todos los análisis las curvas de supervivencia parecen sugerir que ésta peor supervivencia se debe a la influencia de las fases tempranas del trasplante, aunque muchos presentaban una supervivencia actuarial reducida a largo plazo en este grupo. No se había confirmado hasta nuestro estudio que el *mismatch* de sexo en los receptores varones sólo afecta a la supervivencia durante el primer mes post-trasplante.

En tercer lugar, hemos analizado posibles causas de estos resultados. Los resultados publicados previamente han demostrado una interacción con el tamaño y la edad en el análisis de la CTRD y una influencia del estatus urgente en el análisis de la base UNOS, datos que no hemos podido confirmar al no existir confusión ni con el tamaño ni con el estatus urgente en los datos presentados.

Frente a los datos que han sido publicados hemos demostrado que la influencia del *mismatch* en los varones en etapas tempranas sólo es válida para aquellos que tienen un gradiente transpulmonar elevado, dato previamente sugerido pero que no se había validado hasta el momento en una base de suficiente tamaño y en un estudio específicamente dirigido al análisis de la discordancia de sexo.

Esta nueva aportación podría ser de especial importancia en la práctica clínica y podría conllevar la instauración de nuevos protocolos de actuación de protección del ventrículo derecho en aquellos varones con hipertensión pulmonar previa que reciban un corazón discordante, si bien es cierto que ya es de todos conocido que los pacientes con hipertensión pulmonar tienen mayor tasa de disfunción derecha post- trasplante y la mayoría de ellos necesitan aporte inotrópico(123).

### **Vías de investigación futuras**

- 1) Elaboración de protocolos de práctica clínica, en colaboración con cirugía cardíaca y anestesia, de protección del ventrículo derecho en aquellos pacientes varones con hipertensión pulmonar previa que reciban un corazón discordante en sexo.
- 2) Elaboración de un meta-análisis de los diversos estudios publicados que analizan la discordancia de sexo entre donante y receptor y su influencia en el pronóstico tras el trasplante cardíaco.

Este último objetivo se encuentra en elaboración, habiéndose iniciado el proyecto con la elaboración de un protocolo. Para ello, se ha utilizado la metodología Cochrane.

Mediante una búsqueda en PubMed (“Gender mismatch OR sex mismatch AND heart transplantation”) y una revisión sistemática de la bibliografía de los artículos seleccionados se recogerán los resultados de 25 estudios que analizan la influencia de la discordancia de sexo en el pronóstico tras el trasplante cardíaco. Se incluirán estudios tanto unicéntricos como multicéntricos que analicen específicamente la influencia de la discordancia de sexo en la supervivencia o que analicen los diversos factores que influyen en el pronóstico, siempre que entre ellos se encuentre el *mismatch* de sexo entre donante y receptor. Los pacientes participantes en los diversos estudios son pacientes adultos (mayores de 15 años) con trasplante cardíaco único o combinado y con primer trasplante o retrasplante.

El objetivo es calcular el *hazard ratio* para mortalidad de la discordancia de sexo entre donante y receptor y determinar su influencia a corto o a largo plazo.

La elaboración de éste meta-análisis entrará diferentes dificultades pues existen diferentes sesgos de publicación y de selección que deberemos analizar con detenimiento. En cuanto a los sesgos de publicación incluiremos un análisis de sensibilidad para detectar el posible impacto que puedan tener los análisis no publicados al respecto, hemos de detectar los posibles datos duplicados en estudios unicéntricos, multicéntricos y en registros internacionales y hemos de estudiar la posible influencia de publicaciones en lengua no inglesa. Con respecto al sesgo de selección es posible que los estudios multicéntricos hayan incluido solamente aquellos centros con mejores resultados y una mayor experiencia y analizar la influencia que puede tener el hecho de que las grandes bases de datos internacionales no sean de cumplimentación obligatoria y que tengan una gran cantidad de datos perdidos.

## VIII. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Aunque presentamos los datos de una base de tamaño importante, es probable que el tamaño no nos haya permitido mostrar una interacción entre el *mismatch* de sexo y el género del receptor estadísticamente significativa.

Sin embargo, la principal ventaja que presentan nuestros datos es que el Registro Español de Trasplante Cardíaco es un registro de cumplimentación obligatoria que incluye todos los trasplantes cardíacos realizados en nuestro país. Además, utiliza una entrada de datos prospectiva y estandarizada, con definiciones uniformes y con una revisión periódica de la calidad de los datos. Finalmente, el seguimiento meticuloso que se lleva en el Registro Español permite estudiar factores asociados con supervivencia a largo plazo. El resto de los registros que hemos mencionado tienen una alta tasa de datos incompletos en el seguimiento, permiten errores en la entrada y no tienen control de calidad.

Todo esto apoyaría la buena calidad de los resultados presentados, con mayor homogeneidad y menor sesgo que el resto de los estudios previamente publicados.

## IX. CONCLUSIONES

- 1) La discordancia de sexo entre donante y receptor es un factor de riesgo que aumenta la mortalidad tras un trasplante cardiaco.
- 2) Este aumento de mortalidad solamente es válido para los receptores varones con un gradiente transpulmonar pretrasplante mayor de 13 mm Hg.
- 3) El aumento de mortalidad que produce la discordancia de sexo entre donante y receptor sólo afecta al primer mes post-trasplante.
- 4) Es probable que exista un efecto beneficioso del *mismatch* de sexo sobre la supervivencia en las receptoras de sexo femenino.
- 5) El origen del aumento de mortalidad de los receptores varones con corazón discordante es multifactorial y es probable que estén implicados factores hormonales, genéticos e inmunológicos.
- 6) No se ha visto influencia de la discordancia de tamaño entre donante y receptor en los resultados encontrados.
- 7) En la situación actual de escasez de órganos es necesaria la elaboración de protocolos de práctica clínica para el manejo de los pacientes varones con hipertensión pulmonar que reciben un corazón de mujer.
- 8) Es necesaria la elaboración de un meta-análisis que confirmen los resultados encontrados.

## ANEXO I: Descripción de los estudios que analizan la influencia de sexo de donante y/o receptor en la supervivencia

ESTUDIOS UNICÉNTRICOS		
ESTUDIO	MUESTRA	RESULTADOS
<b>Fabrizi <i>et al</i></b> (9) Enero 1979- Diciembre 1989	N= 356	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Más probabilidad de morir a los 90 días receptores de donante mujer (26% vs. 15%, p=0,02).</li> <li>• Pacientes receptores de corazón de varón supervivencia superior (p&lt;0,05), sobre todo los 3 primeros meses.</li> </ul>
<b>Del Rizzo <i>et al</i></b> (23) Abril 1981- Diciembre 1996	N= 372	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No se demostró relación del sexo de donante/receptor ni de la discordancia de sexo en la mortalidad postoperatoria (&lt; 30 días) ni en la supervivencia a largo plazo.</li> </ul>
<b>Radovancevic <i>et al</i></b> (20) Agosto 1982 – Mayo 1997	N= 274	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Excluyen los pacientes que no sobreviven más allá de los dos años post-trasplante.</li> <li>• No se identifica el género del donante, del receptor y la discordancia entre ambos como condicionante de la supervivencia.</li> </ul>
<b>Brock <i>et al</i></b> (22) Enero 1983 – Diciembre 1998	N= 261	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comparan los pacientes trasplantados en dos períodos temporales distintos y no encuentran influencia significativa del sexo del donante en la supervivencia a 30 días.</li> </ul>
<b>McCarthy <i>et al</i></b> (10) Enero 1984 –Diciembre 1995	N= 405	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Donante femenino es factor de riesgo post-trasplante (RR 1,5; p= 0,042).</li> <li>• No identifica el sexo del receptor como factor de riesgo.</li> </ul>
<b>Mastrobouni <i>et al</i></b> (26) Julio 1984- Agosto 2009	N=245	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis multivariado de regresión de Cox: solo el género femenino del receptor resultó ser factor de riesgo para mortalidad a largo plazo con HR de 3,13 (95% IC 1,03-9,48).</li> </ul>
<b>Solomon <i>et al</i></b> (19) Diciembre 1987 – Diciembre 2001	N= 137	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Donante mujer es factor de riesgo para bajo gasto y para necesidad de balón de contrapulsación intra-aórtico.</li> <li>• No se demuestra el sexo femenino de donante o receptor como factor de riesgo para mortalidad en el análisis multivariado.</li> </ul>
<b>Chou <i>et al</i></b> (24) Julio 1987 – Julio 2005	N= 214	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No diferencias de supervivencia en función del sexo de donante ni receptor.</li> </ul>
<b>Tsai <i>et al</i></b> (11) Julio 1994 – Diciembre 1999	N= 243	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Género femenino del donante factor de riesgo para mortalidad intrahospitalaria (15,7% vs. 3,4%, p=0,001).</li> </ul>

<b>Fiorelli <i>et al</i> (21)</b> 2002 - 2008	N= 512	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No se identifica el género femenino del donante como factor de riesgo de mortalidad inmediata.</li> </ul>
--	--------	--

<b>ESTUDIOS MULTICÉNTRICOS</b>		
<b>ESTUDIO</b>	<b>MUESTRA</b>	<b>RESULTADOS</b>
<b>Bocchi <i>et al</i> (25)</b> Junio 1984 – Abril 1999	N= 798	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No influencia del género del receptor en la supervivencia.</li> </ul>
<b>Crandall <i>et al</i> (12)</b> 8/03/85- 15/03/88	N= 140	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No diferencia significativa en la supervivencia en función del sexo del receptor.</li> </ul>
<b>Bryan <i>et al</i> (18)</b> 1985- 1994	N= 279	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se relaciona a la donante mujer con peor supervivencia con un RR para mortalidad de 2,06.</li> <li>• Descarta influencia del sexo del receptor en la supervivencia.</li> </ul>
<b>Keck <i>et al</i> (17)</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor supervivencia en los receptores que reciben un corazón de varón.</li> </ul>

## ANEXO II: Descripción de los estudios que analizan la discordancia de sexo entre donante y receptor en la supervivencia

ESTUDIOS UNICÉNTRICOS		
ESTUDIO	MUESTRA	RESULTADOS
<b>Keogh <i>et al</i></b> (54) Diciembre 1980- Octubre 1989	N=313	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tasas similares de supervivencia entre pacientes con corazón concordante y discordante.</li> </ul>
<b>Radovancevic <i>et al</i></b> (20) Agosto 1982 – Mayo 1997	N= 274	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Excluyen los pacientes que no sobreviven más allá de los dos años post-trasplante.</li> <li>• No se identifica el género del donante, del receptor y la discordancia entre ambos como condicionante de la supervivencia.</li> </ul>
<b>Del Rizzo <i>et al</i></b> (23) Abril 1981- Diciembre 1996	N= 372	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No se demostró relación de la discordancia de sexo en la en la mortalidad postoperatoria (&lt; 30 días) ni en la supervivencia a largo plazo.</li> </ul>
<b>Prendergast <i>et al</i></b> (33) 1992- 1994	N=174	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supervivencia anual y censurada más baja en pacientes con <i>mismatch</i> (84.8% vs. 66.7% p=0,003; 77.8% vs. 64% p=0,02).</li> <li>• Supervivencia menor en receptores varones de corazón de mujer (84% vs. 64.8%, p=0,007; censurada 76.5% vs. 61.1%, p=0,02).</li> <li>• Mayores tasas de rechazo agudo en pacientes con <i>mismatch</i> (2.6+ 0.5 vs. 1.8+-0.2; p=0,04).</li> </ul>
<b>Kirsh <i>et al</i></b> (32) Mayo 1979- Mayo 1996	N=234	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supervivencia influida por la concordancia de sexo.</li> <li>• Análisis univariado: Log- rank test <i>sex-mismatch</i>/muerte p=0,01</li> <li>• Análisis multivariado: Regresión logística del análisis de la muerte antes de 3 meses p= 0.02</li> </ul>
<b>Schelecta <i>et al</i></b> (44) Marzo 1984- Julio 1997	N=609	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supervivencia más baja a los 3 años (p=0,028) y a los 5 años (p=0,041) en pacientes con <i>mismatch</i>.</li> <li>• Receptores varones de corazón de mujer peor supervivencia, sin significación estadística (log-rank 0,1910)</li> </ul>
<b>Tsai <i>et al</i></b> (11) Julio 1994- Diciembre 1999	N= 243	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La combinación donante mujer y receptor varón mostró riesgo significativo en el análisis univariado (p=0,02) que no se confirmó en el multivariado.</li> </ul>
<b>De Santo <i>et al</i></b> (45) 1996- 1998	N=99	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin diferencias en supervivencia entre pacientes con discordancia en sexo y sin ella (supervivencia acumulada al año % 92,3 ± 0.03 vs. 90,7 ± 0,06, p=0,85; supervivencia acumulada a los 3 años 80,9</li> </ul>

		$\pm 0,05$ vs. $80,2 \pm 0,08$ ; $p=0,9$ ).
<b>Yamani et al</b> (48) Enero 1998- Diciembre 2002	N=361	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin diferencias en las tasas de supervivencia entre 4 grupos creados de acuerdo con el sexo de donante y receptor (Curva de Kaplan- Meyer <math>p=0,3</math>).</li> </ul>
<b>Al- Khaldi et al</b> (38) Diciembre 1980- Marzo 2004	N= 869	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Receptor varón de corazón de mujer presenta supervivencia más baja a largo plazo. Efecto dependiente de edad de donante o de edad de receptor (&gt;45 años).</li> </ul>
<b>Izquierdo et al</b> (50) 1997- 2006	N=464	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayores tasas de mortalidad en receptores varones con <i>mismatch</i>, resultado no confirmado en el análisis multivariado.</li> <li>• Análisis multivariado identificó trasplante urgente (OR 2,6; 95% IC 1,2-5,57; <math>p=0,016</math>) y cirugía previo (OR 5,8; 95% IC 2,7-12,4; <math>p &lt; 0,01</math>) como predictores de mortalidad temprana.</li> </ul>
<b>Tsao et al</b> (47) Enero 1996- Diciembre 2006	N=240	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Similares tasas de supervivencia en 4 grupos de acuerdo con el sexo del donante y receptor (<math>p=0,8849</math>).</li> </ul>
<b>Welp et al</b> (41) 1990- 2002	N=236	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Receptor varón de corazón de mujer muestra tasas más bajas de supervivencia.</li> <li>• Supervivencia media 12,9 vs. 8,2 años.</li> <li>• Tasa de supervivencia a los 5 años 55,4% vs. 70,3% (<math>p=0,04</math>).</li> <li>• Receptores varones de donante mujer peores parámetros ecocardiográficos y patológicos.</li> </ul>
<b>Kittleson et al</b> (40) Enero 1994- Diciembre 2008	N=857	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejores tasas de supervivencia en pacientes con corazón concordante (también en receptoras de sexo femenino).</li> <li>• Análisis univariado: Las curvas de supervivencia muestran una supervivencia más baja en receptores varones. No diferencia estadísticamente significativa.</li> <li>• Supervivencia actuarial a los 5 años: comparado con el grupo de control (varón a varón), solo los receptores varones de corazón de mujer tenían una supervivencia actuarial a los 5 años peor (<math>p=0,03</math>), mientras que la supervivencia a los 5 años de las receptoras de corazón de varón no era significativamente diferente del grupo de control (<math>p=0,29</math>).</li> </ul>
<b>Aliabadi et al</b> (49) 1984- 2009	N=1079	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Mismatch</i> de sexo no tiene influencia en la supervivencia</li> <li>• Mayor rechazo agudo (<math>P=0,029</math>) y enfermedad vascular del injerto en pacientes con <i>mismatch</i> (<math>p &lt; 0,001</math>).</li> </ul>

<p><b>Mastrobouni <i>et al</i></b> (26) Julio 1984- Agosto 2009</p>	<p>N=245</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El <i>mismatch</i> se identificó como factor de riesgo de mortalidad a largo plazo en el análisis univariado.</li> <li>• Los resultados no se confirmaron en el análisis multivariado.</li> <li>• Análisis multivariado de regresión de Cox: solo el género femenino del receptor resultó ser factor de riesgo para mortalidad a largo plazo con HR de 3,13 (95% IC 1,03-9,48).</li> </ul>
<p><b>Eiffert <i>et al</i></b> (39) Agosto 1981- Julio 2008</p>	<p>N=1.000</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejor supervivencia al año en la combinación varón- mujer en relación con varón- varón y mujer a varón o mujer.</li> <li>• Combinación mujer- mujer mostró una mejor supervivencia a los 10 años (p=0,034).</li> <li>• Análisis multivariado confirmó que la combinación mujer- mujer era un factor independiente de supervivencia a largo plazo (HR 0,747, 95% IC 0,568-0,983; p=0,037).</li> </ul>
<p><b>Correia <i>et al</i></b> (51) Noviembre 2003- Diciembre 2013</p>	<p>N= 200</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No diferencia significativa en la supervivencia a corto o largo plazo entre dos grupos de varones, unos con corazón concordante y otros discordante.</li> </ul>

ESTUDIOS MULTICÉNTRICOS		
ESTUDIO	MUESTRA	RESULTADOS
<b>Zeier <i>et al</i></b> (37) 1985- 2000	N=25.432	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supervivencia actuarial inferior en receptores varones de corazón de mujer.</li> <li>• RR de donante mujer vs donante varón en receptor varón era 1.13 (95% IC 1,08-1,19; p&lt; 0,0001).</li> </ul>
<b>Bello <i>et al</i></b> (42) 10/01/87- 02/06/08	N= 3.316	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La discordancia de sexo entre donante y receptor y la combinación donante varón- receptora mujer se relacionan con peor supervivencia.</li> </ul>
<b>Weiss <i>et al</i></b> (36) Enero 1998- Enero 2007	N=18.240	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supervivencia más baja a los 5 años en receptores varones de corazón de mujer.</li> <li>• Mejor supervivencia en receptores varones de corazón concordante.</li> <li>• <u>Análisis multivariado</u>: (Referencia varón/varón). mujer a varón HR 1,15 (1,02-1,30), p=0,02. <i>Mismatch</i> de sexo: HR 1,17 (1,06-1,19), p=0,002</li> </ul>
<b>Stehlik <i>et al</i></b> (35) 1990- 2006	N=7.321	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor edad y mayor discordancia de peso resultó en supervivencia más baja, especialmente en receptores varones de un corazón de mujer.</li> </ul>
<b>Khush <i>et al</i></b> (52) Enero 1990- Diciembre 2008	N=60.584	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Receptores varones de corazón de mujer, en relación a donante varón mostró un 10% de incremento de riesgo de mortalidad. (Mujer vs. varón HR 1,1, 95% IC 1,04-1,17).</li> <li>• No influencia del <i>mismatch</i> de sexo en el rechazo agudo o en vasculopatía.</li> </ul>
<b>Jalowiec <i>et al</i></b> (46)	N= 347	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Receptor varón de corazón de mujer peores tasas de supervivencia a los 30 días y al año (no significación estadística, p=0,498).</li> <li>• Receptoras de corazón de varón mayores tasas de rechazo agudo.</li> <li>• No datos más allá del primer año.</li> </ul>
<b>Kaczmarek <i>et al</i></b> (34) Enero 1980- Junio 2009	N=67.855	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Receptores varones de donante mujer tenían peores tasas de supervivencia (p&lt; 0,0001).</li> <li>• Mejores tasas en la combinación mujer- mujer.</li> </ul>
<b>Maltais <i>et al</i></b> (43) Enero 1997- Febrero 2012	N=2.785	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Receptores concordantes en sexo presentaban tasas más bajas de fallo del injerto.</li> <li>• Concordantes en sexo vs discordantes: HR 0,763 (95% CI 0,609-0,956); p=0,019.</li> </ul>
<b>Reed <i>et al</i></b> (53) Octubre 1989- Junio 2011	N=31.634	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor riesgo de mortalidad demostrado al año y a los 5 años en las receptoras de sexo femenino que reciben un corazón de varón.</li> </ul>

## ANEXO III: Descripción de los estudios que analizan la relación del sexo con el rechazo

ESTUDIOS UNICÉNTRICOS		
ESTUDIO	MUESTRA	DESCRIPCIÓN
<b>Sharples <i>et al</i></b> (16) Enero 1979 – Mayo 1989	N= 323	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Demuestran RR de mortalidad de 1,59 (1,02 – 2,48) de donante femenina con respecto a donante varón.</li> <li>• RR de receptor femenino con respecto a masculino de 1,5- 7,5 para rechazo fatal.</li> </ul>
<b>Keogh <i>et al</i></b> (54) Diciembre 1980- Octubre 1989	N=313	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La discordancia de sexo en la receptora mujer parece estar relacionada con aumento de rechazo y requerimientos esteroideos en los primeros tres meses tras el trasplante.</li> </ul>
<b>Esmore <i>et al</i></b> (13) Febrero 1984- Febrero 1988	N=27 (receptoras)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Similar supervivencia en hombres y en mujeres.</li> <li>• Mayor incidencia de rechazo en las mujeres receptoras a los 3 meses y al año (<math>p &lt; 0,02</math>).</li> <li>• Se adelanta la mediana de tiempo al rechazo en las mujeres receptoras (15 días en mujeres vs 26 días en el hombre; <math>p &lt; 0,01</math>).</li> <li>• El <i>mismatch</i> podría predecir la necesidad para el mantenimiento de esteroides en mujeres.</li> </ul>
<b>Aliabadi <i>et al</i></b> (49) 1984- 2009	N=1079	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor rechazo agudo (<math>p=0,029</math>) y enfermedad vascular del injerto en pacientes con <i>mismatch</i> (<math>p &lt; 0,001</math>).</li> </ul>
<b>Fabbri <i>et al</i></b> (9) Enero 1979- Diciembre 1989	N= 356	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rechazo agudo en &lt;90 días más frecuente entre las receptoras pero sin diferencia estadísticamente significativa (1,7 episodios/100 pacientes vs. 1,5).</li> <li>• En la mayoría de los períodos de 3 meses tras los primeros 90 días las mujeres experimentaron rechazo más frecuentemente que los hombres.</li> <li>• Rechazo como causa de mortalidad en &lt;90 días más común en receptora (18% vs. 6%, <math>p=0,05</math>). Tras los 3 meses fue similar.</li> </ul>
<b>Prendergast <i>et al</i></b> (33) 1992- 1994	N=174	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayores tasas de rechazo agudo en pacientes con <i>mismatch</i> (<math>2.6 \pm 0.5</math> vs. <math>1.8 \pm 0.2</math>; <math>p=0,04</math>).</li> </ul>

<b>Sobieszczanska <i>et al</i></b> (62) 2001- 2005	N= 76	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento desde el séptimo día hasta el primer año.</li> <li>• Tendencia a mayores tasas de rechazo si el donante era mujer (<math>p = 0,0611</math>).</li> </ul>
<b>George <i>et al</i></b> (57) Enero 1990- Diciembre 2007	N= 526	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No influencia significativa del sexo de donante/receptor en el rechazo.</li> </ul>
<b>Patel <i>et al</i></b> (63) 1994-2010	N= 1.299	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Receptoras de donante varón mostraba tasas más altas de rechazo mediado por anticuerpos que las receptoras de corazón concordante.</li> <li>• Hombre- mujer comparado con hombre-hombre y mujer- mujer rechazo mediado por anticuerpos el primer año (11% vs. 5%, <math>p=0,005</math>; 11% vs. 6%, <math>p= 0,046</math> respectivamente).</li> </ul>

ESTUDIOS MULTICÉNTRICOS		
ESTUDIO	PACIENTES	DESCRIPCIÓN
<b>Bryan <i>et al</i></b> (18) 1985- 1994	N= 279	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tasa media de rechazo menor en receptores de varón, comparado con los que recibían corazón de mujer (<math>p &lt; 0,02</math>).</li> <li>• Esta diferencia atribuida sobre todo a receptores varones que recibían corazón de varón.</li> <li>• Donante mujer es un factor de riesgo de tener más de un rechazo en el curso clínico del receptor varón.</li> </ul>
<b>Crandall <i>et al</i></b> (12) 8/03/85- 15/03/88	N= 140	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rechazo más temprano y más frecuente en receptoras mujeres: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 30 días: 78% en mujeres vs. 42% en hombres (<math>p=0,005</math>)</li> <li>- Total: 47% más de incidencia de rechazo en las mujeres.</li> </ul> </li> <li>• Necesidad de terapia de IS más tiempo y con mayor dosis en mujeres. <ul style="list-style-type: none"> <li>- De los pacientes seguidos más de 4 meses: 17% mujeres retirada de corticoides vs. 65% varones (<math>p &lt; 0,001</math>).</li> <li>- Dosis media de mantenimiento de corticoides: <math>10 \pm 1,3</math> mg en mujeres vs. <math>3,9 \pm 0,6</math> mg en varones.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Jalowiec <i>et al</i></b> (46)	N= 347	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Receptoras de corazón de varón mayores tasas de rechazo agudo.</li> </ul>
<b>Bello <i>et al</i></b> (42) 10/01/87- 02/06/08	N= 3.316	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No diferencias de rechazo entre receptores con corazones concordantes y discordantes.</li> </ul>

## ANEXO IV: Formulario de inclusión de datos en el Registro

### Español de Trasplante Cardíaco

Registro General de Trasplante Cardíaco y Tumores Post TC

Inicio > Trasplantes > Nuevo trasplante

### Trasplante N

Fecha Trasplante		Fecha Nacimiento	
Status Vital		Fecha último seguimiento	

Status vital

DATOS GENERALES | DATOS DEL RECEPTOR | DATOS DEL DONANTE | DATOS QUIRÚRGICOS | INMUNOSUPRESIÓN | SEGUIMIENTO

#### DATOS GENERALES

Número de Historia Clínica del Receptor	Iniciales del Receptor	
	PANB	
Edad del Receptor	Sexo Receptor	
68	Hombre	
Grupo Sanguíneo Receptor	RH Receptor	
0	POSITIVO	
Peso Receptor (kg)	Talla Receptor (cm)	IMC Receptor
88.0	175.0	28.73

Generar Excel para exportar  
Excel con todos los datos de todos los trasplantes

**Guardar y continuar**

DATOS GENERALES | **DATOS DEL RECEPTOR** | DATOS DEL DONANTE | DATOS QUIRÚRGICOS | INMUNOSUPRESIÓN | SEGUIMIENTO

#### DATOS DEL RECEPTOR

PAGINA 1 | PAGINA 2 | PAGINA 3

Enfermedad de Base Dilated Cardiomyopathy: Idiopathic		
Tratamiento Inotrope Si	Grado Funcional NYHA III - IV	
Dísfunción Renal (Creatinina) Si	Creatinina. Última analítica previa al TC 1.05	Condiciones cateterismo INOTROPOS
PAPS (mmHg) 73	PAPD (mmHg) 39	
PAPM (mmHg) 50	PCP (mmHg) 20	
GTP (mmHg) 30	Gasto Cardíaco 4.70	RVP Unidades Wood 6.38
Bilirrubina >= 2 mg/dl Previo al TC No	Bilirrubina última analítica previa al TC 0.30	
GOT o GPT >= 40 mg/dl última analítica Si	GOT 53	GPT 33
Infección Previa Si	Diabetes Mellitus Si	Diabetes Mellitus. Necesidad tratamiento AO

**Guardar y continuar**

## DATOS DEL DONANTE

Edad del Donante <input type="text"/>	Sexo Donante <input type="text"/>	Procedencia del Donante <input type="text"/>
Grupo Sanguíneo Donante 0 <input type="text"/>	RH Donante POSITIVO <input type="text"/>	
Peso Donante (kg) 70 <input type="text"/>	Talla Donante (cm) 168 <input type="text"/>	IMC Donante 24.80 <input type="text"/>
Serología Hepatitis C NEG <input type="text"/>	Describir Serología Hepatitis B TODO NEGATIVO <input type="text"/>	
Serología CMV POS <input type="text"/>	Serología Epstein-Barr POS <input type="text"/>	Serología Toxoplasma POS <input type="text"/>
Parada Cardiorespiratoria NO <input type="text"/>	Hipotensión arterial NO <input type="text"/>	Tiempo de estancia en UCI (días) 1 <input type="text"/>
Dopamina previa al TC (microgr/kg/min) NO <input type="text"/>	Dobutamina previa al TC (microgr/kg/min) NO <input type="text"/>	Noradrenalina previa al TC (microgr/kg/min) 0,21 - 0,5 <input type="text"/>
Causa de Muerte Cerebrovascular: Hemorrhage (non-stroke) <input type="text"/>		Ecocardiografía NORMAL <input type="text"/>
HLA-A1 <input type="text"/>	HLA-A2 <input type="text"/>	
HLA-B1 <input type="text"/>	HLA-B2 <input type="text"/>	
HLA-DR1 <input type="text"/>	HLA-DR2 <input type="text"/>	

DATOS GENERALES DATOS DEL RECEPTOR DATOS DEL DONANTE **DATOS QUIRÚRGICOS** INMUNOSUPRESIÓN SEGUIMIENTO

## DATOS QUIRÚRGICOS

Tiempo de isquemia (min) 122 <input type="text"/>	Código de TC. ¿Es Urgente? URGENTE <input type="text"/>	Tiempo de CEC 265 <input type="text"/>
Tipo de Trasplante ORTOTÓPICO <input type="text"/>	¿Otro trasplante en el mismo acto? No <input type="text"/>	¿Otro trasplante en el mismo acto? Descripción <input type="text"/>
Técnica Quirúrgica ESTÁNDAR <input type="text"/>	Tipo de Cardioplejia <input type="text"/>	
¿Retrasplante? No <input type="text"/>	Nº de trasplante al que corresponde el TC previo <input type="text"/>	Centro en el que se hizo el trasplante previo <input type="text"/>
Motivo del retrasplante - <input type="text"/>		

Guardar y continuar

DATOS GENERALES	DATOS DEL RECEPTOR	DATOS DEL DONANTE	DATOS QUIRÚRGICOS	<b>INMUNOSUPRESIÓN</b>	SEGUIMIENTO
-----------------	--------------------	-------------------	-------------------	------------------------	-------------

**INMUNOSUPRESIÓN**

PAGINA 1 PAGINA 2

Realización de inducción tras el TC Si	Tratamiento de inducción BASILIXIMAB	Días de tratamiento de inducción 2
---	---	---------------------------------------

**Inmunosupresión inicial**

Ciclosporina No	Tacrolimus Si	Aza No	MMF Si	SMF No	RAPA No	Everolimus No	ESTEROIDES Si	Otros
--------------------	------------------	-----------	-----------	-----------	------------	------------------	------------------	-------

**Tratamientos**

Nuevo

**Guardar y continuar**

DATOS GENERALES	DATOS DEL RECEPTOR	DATOS DEL DONANTE	DATOS QUIRÚRGICOS	INMUNOSUPRESIÓN	<b>SEGUIMIENTO</b>
-----------------	--------------------	-------------------	-------------------	-----------------	--------------------

**SEGUIMIENTO**

<b>DATOS GENERALES</b>	ENFERMEDAD VASCULAR DEL INJERTO	INFECCIONES	ENFERMEDADES CONCOMITANTES	CREATININA	SUPERVIVENCIA	OBSERVACIONES
------------------------	---------------------------------	-------------	----------------------------	------------	---------------	---------------

Fallo primario del injerto Si	Tiempo de intubación (Horas) 160	Días REA/UCI 22
Nº de episodios de rechazo 0	Fecha del 1er rechazo día mes año	Nº rechazos al 1er año
Nº de rechazos corticorresistentes	Nº de rechazos con compromiso hemodinámico	Nº de rechazos tratados con plasmaféresis

**Guardar y continuar**

DATOS GENERALES	DATOS DEL RECEPTOR	DATOS DEL DONANTE	DATOS QUIRÚRGICOS	INMUNOSUPRESIÓN	<b>SEGUIMIENTO</b>
-----------------	--------------------	-------------------	-------------------	-----------------	--------------------

**SEGUIMIENTO**

DATOS GENERALES	<b>ENFERMEDAD VASCULAR DEL INJERTO</b>	INFECCIONES	ENFERMEDADES CONCOMITANTES	CREATININA	SUPERVIVENCIA	OBSERVACIONES
-----------------	--	-------------	----------------------------	------------	---------------	---------------

EVI Desconocido ▾	Técnica diagnóstico EVI -	Fecha diagnóstico EVI día ▾ mes ▾ año ▾
Tratamiento EVI -	Fecha tratamiento de la EVI día ▾ mes ▾ año ▾	Depresión FEVI -

**Guardar y continuar**

**SEGUIMIENTO**

DATOS GENERALES	ENFERMEDAD VASCULAR DEL INJERTO	<b>INFECCIONES</b>	ENFERMEDADES CONCOMITANTES	CREATININA	SUPERVIVENCIA	OBSERVACIONES
-----------------	---------------------------------	--------------------	----------------------------	------------	---------------	---------------

Nº de infecciones que requieran ingreso 1	Nº de infecciones bacterianas 1	Nº de infecciones micóticas 0
Nº de infecciones víricas 0	Nº de infecciones protozoarias 0	Nº de infecciones no filiadas 0
Profilaxis CMV Si ▾	Terapia anticipada CMV Si ▾	Infección CMV NO ▾
Fecha 1ra Infección ▾ ▾ ▾	Germen causante de la primera infección C Difficile	Localización 1ª infección Intestinal
Nº de infecciones 1er año 1		

**Guardar y continuar**

**SEGUIMIENTO**

DATOS GENERALES	ENFERMEDAD VASCULAR DEL INJERTO	INFECCIONES	ENFERMEDADES CONCOMITANTES	<b>CREATININA</b>	SUPERVIVENCIA	OBSERVACIONES
-----------------	---------------------------------	-------------	----------------------------	-------------------	---------------	---------------

Creatinina. Última revisión 0.80	Creatinina. 1er mes 0.90	
Creatinina. 1er año	Creatinina. 5º año	Creatinina. 10º año

**Guardar y continuar**

**SEGUIMIENTO**

DATOS GENERALES	ENFERMEDAD VASCULAR DEL INJERTO	INFECCIONES	ENFERMEDADES CONCOMITANTES	CREATININA	<b>SUPERVIVENCIA</b>	OBSERVACIONES
-----------------	---------------------------------	-------------	----------------------------	------------	----------------------	---------------

Status Vital VIVO	Fecha del éxitus o seguimiento
Causa inicial de éxitus (código ISHLT)	¿Se realizó necropsia?
Causa que motivó el éxitus (código ISHLT)	Supervivencia en días 197

**Guardar y continuar**

**SEGUIMIENTO**

DATOS GENERALES	ENFERMEDAD VASCULAR DEL INJERTO	INFECCIONES	ENFERMEDADES CONCOMITANTES	CREATININA	SUPERVIVENCIA	<b>OBSERVACIONES</b>
-----------------	---------------------------------	-------------	----------------------------	------------	---------------	----------------------

Observaciones (referir datos de especial interés no mencionados)

**Guardar y continuar**

**ANEXO V: Publicaciones previas de la autora acerca de la influencia del *mismatch* de sexo en la supervivencia post-trasplante**

ORIGINAL ARTICLE

# Donor/recipient sex mismatch and survival after heart transplantation: only an issue in male recipients? An analysis of the Spanish Heart Transplantation Registry

Manuel Martínez-Selles,<sup>1</sup> Luis Almenar,<sup>2</sup> María J. Paniagua-Martin,<sup>3</sup> Javier Segovia,<sup>4</sup> Juan F. Delgado,<sup>5</sup> Jose M. Arizón,<sup>6</sup> Ana Ayesta,<sup>7</sup> Ernesto Lage,<sup>8</sup> Vicens Brossa,<sup>9</sup> Nicolás Manito,<sup>10</sup> Félix Pérez-Villa,<sup>11</sup> Beatriz Díaz-Molina,<sup>12</sup> Gregorio Rábago,<sup>13</sup> Teresa Blasco-Peiró,<sup>14</sup> Luis De La Fuente Galán,<sup>15</sup> Domingo Pascual-Figal,<sup>16</sup> and Francisco Gonzalez-Vilchez<sup>17</sup> on behalf of the Spanish Registry of Heart Transplantation<sup>†</sup>

1 Hospital Universitario Gregorio Marañón, Universidad Europea de Madrid, Madrid, Spain

2 Hospital Clinic i Politecnic, La Fe, Valencia, Spain

3 Centro Hospitalario de A Coruña, A Coruña, Spain

4 Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, Spain

5 Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid, Spain

6 Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain

7 Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

8 Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain

9 Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

10 Hospital University Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

11 Hospital Clinic, Barcelona, Spain

12 Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain

13 Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, Spain

14 Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain

15 Hospital Clínico, Valladolid, Spain

16 Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain

17 Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain

## Keywords

gender, heart transplantation, mismatch, sex.

## Correspondence

Manuel Martínez-Selles MD, PhD, Department of Cardiology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón and Universidad Europea de Madrid. Doctor Esquerdo 46, 28007 Madrid, Spain.

Tel.: 34915868286;

fax: 34915868276;

e-mail: mmselles@secardiologia.es

## Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflict of interests.

<sup>†</sup>Collaborators of the Spanish Registry of Heart Transplantation: Luis Martínez-Dolz Ignacio Sánchez-Lázaro, Mónica Cebrián, Elena Marqués, María J. Paniagua, Raquel Marzoa-Rivas, Eduardo Barge Caballero, María G. Crespo-Leiro, Manuel Gómez-Bueno, Miguel

## Summary

The results of studies on the association between sex mismatch and survival after heart transplantation are conflicting. Data from the Spanish Heart Transplantation Registry. From 4625 recipients, 3707 (80%) were men. The donor was female in 943 male recipients (25%) and male in 481 female recipients (52%). Recipients of male hearts had a higher body mass index ( $25.9 \pm 4.1$  vs.  $24.3 \pm 3.7$ ;  $P < 0.01$ ), and male donors were younger than female donors ( $33.4 \pm 12.7$  vs.  $38.2 \pm 12.3$ ;  $P < 0.01$ ). No further relevant differences related to donor sex were detected. In the univariate analysis, mismatch was associated with mortality in men (hazard ratio [HR], 1.18; 95% confidence interval [CI], 1.06–1.32;  $P = 0.003$ ) but not in women (HR, 0.91; 95% CI 0.74–1.12;  $P = 0.4$ ). A significant interaction was detected between sex mismatch and recipient gender ( $P = 0.02$ ). In the multivariate analysis, sex mismatch was associated with long-term mortality (HR, 1.14; 95% CI 1.01–1.29;  $P = 0.04$ ), and there was a tendency toward significance for the interaction between sex mismatch and recipient gender ( $P = 0.08$ ). In male recipients, mismatch increased mortality mainly during the first month and in patients with pulmonary gradient  $>13$  mmHg. Sex mismatch seems to be associated with mortality after heart transplantation in men but not in women.

## BIBLIOGRAFÍA

(1) McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012 Aug;14(8):803-69.

(2) Feldman D, Pamboukian SV, Teuteberg JJ, Birks E, Lietz K, Moore SA, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: executive summary. *J Heart Lung Transplant* 2013 Feb;32(2):157-87.

(3) Slaughter MS, Pagani FD, Rogers JG, Miller LW, Sun B, Russell SD, et al. Clinical management of continuous-flow left ventricular assist devices in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2010 Apr;29(4 Suppl):S1-39.

(4) Perin EC, Sanz-Ruiz R, Sanchez PL, Lasso J, Perez-Cano R, Alonso-Farto JC, et al. Adipose-derived regenerative cells in patients with ischemic cardiomyopathy: The PRECISE Trial. *Am Heart J* 2014 Jul;168(1):88-95.

(5) Diez VP, Sanz-Ruiz R, Nunez GA, Fernandez Santos ME, Sanchez PL, Fernandez-Aviles F. Functional multipotency of stem cells: what do we need from them in the heart? *Stem Cells Int* 2012;2012:817364.

(6) Sanchez PL, Sanz-Ruiz R, Fernandez-Santos ME, Villa A, Gutierrez E, Fernandez L, et al. Stem cell therapy in chronic ischemic heart

dysfunction with and without viability. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2010 Sep 1;10(3):167-72.

(7) Gonzalez-Vilchez F, Gomez-Bueno M, Almenar L, Crespo-Leiro MG, Arizon JM, Palomo J, et al. Spanish heart transplantation registry. 25th official report of the spanish society of cardiology working group on heart failure and heart transplantation (1984-2013). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014 Dec;67(12):1039-51.

(8) Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report--2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014 Oct;33(10):996-1008.

(9) Fabbri A, Bryan AJ, Sharples LD, Dunning J, Caine N, Schofield P, et al. Influence of recipient and donor gender on outcome after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992 Jul;11(4 Pt 1):701-7.

(10) McCarthy JF, McCarthy PM, Massad MG, Cook DJ, Smedira NG, Kasirajan V, et al. Risk factors for death after heart transplantation: does a single-center experience correlate with multicenter registries? *Ann Thorac Surg* 1998 Jun;65(6):1574-8.

(11) Tsai FC, Marelli D, Bresson J, Gjertson D, Kermani R, Ardehali A, et al. Recent trends in early outcome of adult patients after heart transplantation: a single-institution review of 251 transplants using standard donor organs. *Am J Transplant* 2002 Jul;2(6):539-45.

(12) Crandall BG, Renlund DG, O'Connell JB, Burton NA, Jones KW, Gay WA, Jr., et al. Increased cardiac allograft rejection in female heart transplant recipients. *J Heart Transplant* 1988 Nov;7(6):419-23.

- (13) Esmore D, Keogh A, Spratt P, Jones B, Chang V. Heart transplantation in females. *J Heart Lung Transplant* 1991 May;10(3):335-41.
- (14) Kirklin JK, Naftel DC, Bourge RC, White-Williams C, Caulfield JB, Tarkka MR, et al. Rejection after cardiac transplantation. A time-related risk factor analysis. *Circulation* 1992 Nov;86(5 Suppl):II236-II241.
- (15) Kobashigawa JA, Kirklin JK, Naftel DC, Bourge RC, Ventura HO, Mohanty PK, et al. Pretransplantation risk factors for acute rejection after heart transplantation: a multiinstitutional study. The Transplant Cardiologists Research Database Group. *J Heart Lung Transplant* 1993 May;12(3):355-66.
- (16) Sharples LD, Caine N, Mullins P, Scott JP, Solis E, English TA, et al. Risk factor analysis for the major hazards following heart transplantation--rejection, infection, and coronary occlusive disease. *Transplantation* 1991 Aug;52(2):244-52.
- (17) Keck BM, White R, Breen TJ, Daily OP, Hosenpud JD. Thoracic organ transplants in the United States: a report from the UNOS/ISHLT Scientific Registry for Organ Transplants. United Network for Organ Sharing. International Society for Heart and Lung Transplantation. *Clin Transpl* 1994;37-46.
- (18) Bryan CF, Mitchell SI, Borkon AM, Curtis J, Demmy T, Estep TH, et al. Influence of donor gender on patient mortality after heart transplantation. *Transplant Proc* 1996 Feb;28(1):149-51.
- (19) Solomon NA, McGiven JR, Alison PM, Ruygrok PN, Haydock DA, Coverdale HA, et al. Changing donor and recipient demographics in a heart transplantation program: influence on early outcome. *Ann Thorac Surg* 2004 Jun;77(6):2096-102.

- (20) Radovancevic B, Konuralp C, Vrtovec B, Radovancevic R, Thomas CD, Zaqqa M, et al. Factors predicting 10-year survival after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005 Feb;24(2):156-9.
- (21) Fiorelli AI, Branco JN, Dinkhuysen JJ, Oliveira Junior JL, Pereira TV, Dinardi LF, et al. Risk factor analysis of late survival after heart transplantation according to donor profile: a multi-institutional retrospective study of 512 transplants. *Transplant Proc* 2012 Oct;44(8):2469-72.
- (22) Brock MV, Salazar JD, Cameron DE, Baumgartner WA, Conte JV. The changing profile of the cardiac donor. *J Heart Lung Transplant* 2001 Sep;20(9):1005-9.
- (23) Del Rizzo DF, Menkis AH, Pflugfelder PW, Novick RJ, McKenzie FN, Boyd WD, et al. The role of donor age and ischemic time on survival following orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999 Apr;18(4):310-9.
- (24) Chou NK, Chi NH, Wu IH, Huang SC, Chen YS, Yu HY, et al. Medium-term outcomes in cardiac transplant recipients in a single cardiac transplant center in Taiwan. *Transplant Proc* 2008 Oct;40(8):2626-8.
- (25) Bocchi EA, Fiorelli A. The Brazilian experience with heart transplantation: a multicenter report. *J Heart Lung Transplant* 2001 Jun;20(6):637-45.
- (26) Mastrobuoni S, Dell'Aquila AM, Azcarate PM, Rabago G, Herreros J. Long-term survival (>20 years) following heart transplantation. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2012 Oct;53(5):677-84.
- (27) Csete M. Gender issues in transplantation. *Anesth Analg* 2008 Jul;107(1):232-8.

- (28) Kwon OJ, Kwak JY. The impact of sex and age matching for long-term graft survival in living donor renal transplantation. *Transplant Proc* 2004 Sep;36(7):2040-2.
- (29) Kwon OJ, Kwak JY, Kang CM. The impact of gender and age matching for long-term graft survival in living donor renal transplantation. *Transplant Proc* 2005 Mar;37(2):726-8.
- (30) Neugarten J, Silbiger SR. The impact of gender on renal transplantation. *Transplantation* 1994 Dec 15;58(11):1145-52.
- (31) Neugarten J, Srinivas T, Tellis V, Silbiger S, Greenstein S. The effect of donor gender on renal allograft survival. *J Am Soc Nephrol* 1996 Feb;7(2):318-24.
- (32) Kirsch M, Baufreton C, Naftel DC, Benvenuti C, Loisançe DY. Pretransplantation risk factors for death after heart transplantation: the Henri Mondor experience. *J Heart Lung Transplant* 1998 Mar;17(3):268-77.
- (33) Prendergast TW, Furukawa S, Beyer AJ, III, Browne BJ, Eisen HJ, Jeevanandam V. The role of gender in heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 1998 Jan;65(1):88-94.
- (34) Kaczmarek I, Meiser B, Beiras-Fernandez A, Guethoff S, Uberfuhr P, Angele M, et al. Gender does matter: gender-specific outcome analysis of 67,855 heart transplants. *Thorac Cardiovasc Surg* 2013 Jan;61(1):29-36.
- (35) Stehlik J, Feldman DS, Brown RN, VanBakel AB, Russel SD, Ewald GA, et al. Interactions among donor characteristics influence post-transplant survival: a multi-institutional analysis. *J Heart Lung Transplant* 2010 Mar;29(3):291-8.

- (36) Weiss ES, Allen JG, Patel ND, Russell SD, Baumgartner WA, Shah AS, et al. The impact of donor-recipient sex matching on survival after orthotopic heart transplantation: analysis of 18 000 transplants in the modern era. *Circ Heart Fail* 2009 Sep;2(5):401-8.
- (37) Zeier M, Dohler B, Opelz G, Ritz E. The effect of donor gender on graft survival. *J Am Soc Nephrol* 2002 Oct;13(10):2570-6.
- (38) Al-Khalidi A, Oyer PE, Robbins RC. Outcome analysis of donor gender in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006 Apr;25(4):461-8.
- (39) Eifert S, Kofler S, Nickel T, Horster S, Bigdeli AK, Beiras-Fernandez A, et al. Gender-based analysis of outcome after heart transplantation. *Exp Clin Transplant* 2012 Aug;10(4):368-74.
- (40) Kittleson MM, Shemin R, Patel JK, Ardehali A, Kawano M, Davis S, et al. Donor-recipient sex mismatch portends poor 10-year outcomes in a single-center experience. *J Heart Lung Transplant* 2011 Sep;30(9):1018-22.
- (41) Welp H, Spieker T, Erren M, Scheld HH, Baba HA, Stypmann J. Sex mismatch in heart transplantation is associated with increased number of severe rejection episodes and shorter long-term survival. *Transplant Proc* 2009 Jul;41(6):2579-84.
- (42) Bello RA, D'Alessandro DA, Maybaum S, Goldstein DJ. The impact of donor-recipient gender- matching on survival and rejection after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009 Feb;28(2S):S185.
- (43) Maltais S, Jaik NP, Feurer ID, Wigger MA, Disalvo TG, Schlendorf KH, et al. Mechanical circulatory support and heart transplantation:

donor and recipient factors influencing graft survival. *Ann Thorac Surg* 2013  
Oct;96(4):1252-8.

(44) Schlechta B, Kocher AA, Ofner P, Nourani F, Zimmerl M, Grimm M, et al. Impact of gender mismatch on the outcome of heart transplantation. *Transplant Proc* 1999 Dec;31(8):3340-2.

(45) De Santo LS, Marra C, De FM, Amarelli C, Romano G, Cotrufo M. The impact of gender on heart transplantation outcomes: a single center experience. *Ital Heart J* 2002 Jul;3(7):419-23.

(46) Jalowiec A, Grady KL, White-Williams C. First-year clinical outcomes in gender-mismatched heart transplant recipients. *J Cardiovasc Nurs* 2012 Nov;27(6):519-27.

(47) Tsao CI, Chen RJ, Chou NK, Ko WJ, Chi NH, Yu HY, et al. The influence of gender on survival after heart transplantation. *Transplant Proc* 2008 Oct;40(8):2634-5.

(48) Yamani MH, Erinc SK, McNeill A, Ratliff NB, Sendrey D, Zhou L, et al. The impact of donor gender on cardiac peri-transplantation ischemia injury. *J Heart Lung Transplant* 2005 Nov;24(11):1741-4.

(49) Aliabadi AZ, Dunkler D, Eskandary FA, Pelanek C, Haberl T, Sandner S, et al. Do boys and girls match?- The effect of gender mismatch in cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2011 Apr;30(S4):S194.

(50) Izquierdo MT, Almenar L, Martinez-Dolz L, Moro J, Agüero J, Sanchez-Lazaro I, et al. Analysis of the impact of donor gender on early mortality. *Transplant Proc* 2007 Sep;39(7):2375-6.

(51) Correia P, Prieto D, Batista M, Antunes MJ. Gender mismatch between donor and recipient is a factor of morbidity but does not condition survival after cardiac transplantation. *Transpl Int* 2014 Dec;27(12):1303-10.

(52) Khush KK, Kubo JT, Desai M. Influence of donor and recipient sex mismatch on heart transplant outcomes: analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry. *J Heart Lung Transplant* 2012 May;31(5):459-66.

(53) Reed RM, Netzer G, Hunsicker L, Mitchell BD, Rajagopal K, Scharf S, et al. Cardiac size and sex-matching in heart transplantation : size matters in matters of sex and the heart. *JACC Heart Fail* 2014 Feb;2(1):73-83.

(54) Keogh AM, Valentine HA, Hunt SA, Schroeder JS, Oyer PE. Increased rejection in gender-mismatched grafts: amelioration by triple therapy. *J Heart Lung Transplant* 1991 Jan;10(1 Pt 1):106-10.

(55) Bird MD, Karavitis J, Kovacs EJ. Sex differences and estrogen modulation of the cellular immune response after injury. *Cell Immunol* 2008 Mar;252(1-2):57-67.

(56) Angelini A, Castellani C, Tona F, Gambino A, Caforio AP, Feltrin G, et al. Continuous engraftment and differentiation of male recipient Y-chromosome-positive cardiomyocytes in donor female human heart transplants. *J Heart Lung Transplant* 2007 Nov;26(11):1110-8.

(57) George JF, Pamboukian SV, Tallaj JA, Naftel DC, Myers SL, Foushee MT, et al. Balancing rejection and infection with respect to age, race, and gender: clues acquired from 17 years of cardiac transplantation data. *J Heart Lung Transplant* 2010 Sep;29(9):966-72.

(58) Bayes-Genis A, Bellosillo B, de la Calle O, Salido M, Roura S, Ristol FS, et al. Identification of male cardiomyocytes of extracardiac origin in the hearts of women with male progeny: male fetal cell microchimerism of the heart. *J Heart Lung Transplant* 2005 Dec;24(12):2179-83.

(59) Katz MR, Barnhart GR, Szentpetery S, Rider S, Thompson JA, Hess M, et al. Are steroids essential for successful maintenance of immunosuppression in heart transplantation? *J Heart Transplant* 1987 Sep;6(5):293-7.

(60) Renlund DG, O'Connell JB, Gilbert EM, Watson FS, Bristow MR. Feasibility of discontinuation of corticosteroid maintenance therapy in heart transplantation. *J Heart Transplant* 1987 Mar;6(2):71-8.

(61) 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 Nov;24(11):1710-20.

(62) Sobieszczanska-Malek M, Zielinski T, Korewicki J. The influence of donor-related factors on the frequency of acute cellular rejection by the recipient in the first year following heart transplantation. *Ann Transplant* 2007;12(4):38-43.

(63) Patel J, Kittleson MM, Kawano M, Goldstein Z, Rafiei M, Barry O, et al. Does gender mismatch increase the risk of antibody-mediated rejection (AMR) after heart transplantation? *J Heart Lung Transplant* 2011 Apr;30(4S):S178.

(64) Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, Ensminger SM, Hiemann NE, Kobashigawa JA, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010. *J Heart Lung Transplant* 2010 Jul;29(7):717-27.

(65) Mehra MR, Ventura HO, Escobar A, Cassidy CA, Smart FW, Stapleton DD. Does donor and recipient sex influence the development of cardiac allograft vasculopathy? *Transplant Proc* 1995 Jun;27(3):1926-9.

(66) Erinc K, Yamani MH, Starling RC, Young JB, Crowe T, Ratliff NB, et al. The influence of donor gender on allograft vasculopathy: evidence from intravascular ultrasound. *Transplant Proc* 2004 Dec;36(10):3129-31.

(67) Costanzo MR, Naftel DC, Pritzker MR, Heilman JK, III, Boehmer JP, Brozena SC, et al. Heart transplant coronary artery disease detected by coronary angiography: a multiinstitutional study of preoperative donor and recipient risk factors. *Cardiac Transplant Research Database. J Heart Lung Transplant* 1998 Aug;17(8):744-53.

(68) Caforio AL, Tona F, Fortina AB, Angelini A, Piaserico S, Gambino A, et al. Immune and nonimmune predictors of cardiac allograft vasculopathy onset and severity: multivariate risk factor analysis and role of immunosuppression. *Am J Transplant* 2004 Jun;4(6):962-70.

(69) Gonzalez-Vilchez F, Gomez-Bueno M, Almenar L, Crespo-Leiro MG, Arizon JM, Martinez-Selles M, et al. 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 Dec;66(12):973-82.

(70) Almenar-Bonet L. [Spanish Heart Transplantation Registry. 18th official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Heart Failure, Heart Transplantation and Associated Therapies (1984-2006)]. *Rev Esp Cardiol* 2007 Nov;60(11):1177-87.

- (71) Almenar BL. [The Spanish Registry of Heart Transplantation. The 10th Official Report (1984-1998). Spanish Heart Transplantation Groups. The Section of Heart Transplantation of the Spanish Society of Cardiology]. *Rev Esp Cardiol* 1999 Dec;52(12):1121-9.
- (72) Almenar BL. [The National Heart Transplant Registry. The 9th Official Report (1984-1997). The Spanish Heart Transplant Groups. The Section of Heart Transplantation of the Spanish Society of Cardiology]. *Rev Esp Cardiol* 1999 Mar;52(3):153-8.
- (73) Almenar BL. [The Registry of Spanish Heart Transplantation. Eleventh official report]. *Rev Esp Cardiol* 2000 Dec;53(12):1639-45.
- (74) Almenar BL. [Spanish heart transplant registry. 12th official report (1984-2000)]. *Rev Esp Cardiol* 2001 Nov;54(11):1305-10.
- (75) Almenar BL. [Spanish Registry on Heart Transplantation. 14th official report of the working group on heart failure, heart transplantation and other therapeutic alternative of the Spanish Society of Cardiology (1984-2002)]. *Rev Esp Cardiol* 2003 Dec;56(12):1210-7.
- (76) Almenar BL. [Spanish Registry of Heart Transplantation. 15th Official Report of the Working Group on Heart Failure, Heart Transplantation and Other Therapeutic Alternatives of the Spanish Society of Cardiology (1984-2003)]. *Rev Esp Cardiol* 2004 Dec;57(12):1197-204.
- (77) Almenar BL. [Spanish Heart Transplantation Registry. 17th official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Heart Failure, Heart Transplantation, and Associated Therapies (1984-2005)]. *Rev Esp Cardiol* 2006 Dec;59(12):1283-91.

(78) Almenar BL. [Spanish Heart Transplantation Registry. 19th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Heart Failure, Heart Transplantation and Associated Therapies (1984-2007)]. Rev Esp Cardiol 2008 Nov;61(11):1178-90.

(79) Almenar BL. Spanish Heart Transplantation Registry. 20th official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Heart Failure and Heart Transplantation (1984-2008). Rev Esp Cardiol 2009 Nov;62(11):1286-96.

(80) Almenar L. [Spanish Heart Transplantation Registry. 16th official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Heart Failure, Heart Transplantation, and Associated Therapies]. Rev Esp Cardiol 2005 Nov;58(11):1310-7.

(81) Almenar L, Segovia J, Crespo-Leiro MG, Palomo J, Arizon JM, Gonzalez-Vilchez F, et al. Spanish Heart Transplantation Registry. 21st Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Heart Failure and Heart Transplantation (1984-2009). Rev Esp Cardiol 2010 Nov;63(11):1317-28.

(82) Almenar L, Segovia J, Crespo-Leiro MG, Palomo J, Arizon JM, Cobo M, et al. [Spanish registry on heart transplantation. 22nd official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Heart Failure and Heart Transplantation (1984-2010)]. Rev Esp Cardiol 2011 Dec;64(12):1138-46.

(83) Almenar L, Segovia J, Crespo-Leiro MG, Palomo J, Arizon JM, Gonzalez-Vilchez F, et al. Spanish registry on heart transplantation. 23rd official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Heart Failure and Heart Transplantation (1984-2011). Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2012 Nov;65(11):1030-8.

(84) Martinez-Selles M, Doughty RN, Poppe K, Whalley GA, Earle N, Tribouilloy C, et al. Gender and survival in patients with heart failure: interactions with diabetes and aetiology. Results from the MAGGIC individual patient meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2012 May;14(5):473-9.

(85) Lorenz CH, Walker ES, Morgan VL, Klein SS, Graham TP, Jr. Normal human right and left ventricular mass, systolic function, and gender differences by cine magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 1999;1(1):7-21.

(86) Marcus JT, DeWaal LK, Gotte MJ, Van der Geest RJ, Heethaar RM, Van Rossum AC. MRI-derived left ventricular function parameters and mass in healthy young adults: relation with gender and body size. *Int J Card Imaging* 1999 Oct;15(5):411-9.

(87) Salton CJ, Chuang ML, O'Donnell CJ, Kupka MJ, Larson MG, Kissinger KV, et al. Gender differences and normal left ventricular anatomy in an adult population free of hypertension. A cardiovascular magnetic resonance study of the Framingham Heart Study Offspring cohort. *J Am Coll Cardiol* 2002 Mar 20;39(6):1055-60.

(88) Martinez-Selles M, Munoa MD, Martinez E, Fernandez MA, Garcia E. The influence of sex on right ventricular dysfunction in patients with severely depressed left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2006 Jun;8(4):400-3.

(89) Hudsmith LE, Petersen SE, Francis JM, Robson MD, Neubauer S. Normal human left and right ventricular and left atrial dimensions using steady state free precession magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 2005;7(5):775-82.

(90) Clapp JF, III, Capeless E. Cardiovascular function before, during, and after the first and subsequent pregnancies. *Am J Cardiol* 1997 Dec 1;80(11):1469-73.

(91) Duvekot JJ, Peeters LL. Maternal cardiovascular hemodynamic adaptation to pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1994 Dec;49(12 Suppl):S1-14.

(92) Guerra S, Leri A, Wang X, Finato N, Di LC, Beltrami CA, et al. Myocyte death in the failing human heart is gender dependent. *Circ Res* 1999 Oct 29;85(9):856-66.

(93) Sandstede J, Lipke C, Beer M, Hofmann S, Pabst T, Kenn W, et al. Age- and gender-specific differences in left and right ventricular cardiac function and mass determined by cine magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2000;10(3):438-42.

(94) Jessup M, Pina IL. Is it important to examine gender differences in the epidemiology and outcome of severe heart failure? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004 May;127(5):1247-52.

(95) Crespo Leiro MG, Paniagua Martin MJ. [Heart failure. Are women different?]. *Rev Esp Cardiol* 2006 Jul;59(7):725-35.

(96) Martinez-Selles M, Garcia Robles JA, Prieto L, Dominguez MM, Frades E, Diaz-Castro O, et al. Systolic dysfunction is a predictor of long term mortality in men but not in women with heart failure. *Eur Heart J* 2003 Nov;24(22):2046-53.

(97) McSweeney J, Pettey C, Lefler LL, Heo S. Disparities in heart failure and other cardiovascular diseases among women. *Womens Health (Lond Engl)* 2012 Jul;8(4):473-85.

- (98) Bani D. Relaxin as a natural agent for vascular health. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4(3):515-24.
- (99) Martinez-Selles M. [What do women have in their hearts?]. *Rev Esp Cardiol* 2007 Nov;60(11):1118-21.
- (100) Conrad KP. Maternal vasodilation in pregnancy: the emerging role of relaxin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011 Aug;301(2):R267-R275.
- (101) Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013 Jan 5;381(9860):29-39.
- (102) Heidecker B, Lamirault G, Kasper EK, Wittstein IS, Champion HC, Breton E, et al. The gene expression profile of patients with new-onset heart failure reveals important gender-specific differences. *Eur Heart J* 2010 May;31(10):1188-96.
- (103) Jeevanandam V, Furukawa S, Prendergast TW, Todd BA, Eisen HJ, McClurken JB. Standard criteria for an acceptable donor heart are restricting heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 1996 Nov;62(5):1268-75.
- (104) Mather PJ, Jeevanandam V, Eisen HJ, Pina IL, Margulies KB, McClurken J, et al. Functional and morphologic adaptation of undersized donor hearts after heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1995 Sep;26(3):737-42.
- (105) Chen JM, Weinberg AD, Rose EA, Thompson SM, Mancini DM, Ellison JP, et al. Multivariate analysis of factors affecting waiting time to heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 1996 Feb;61(2):570-5.

(106) Murali S, Kormos RL, Uretsky BF, Schechter D, Reddy PS, Denys BG, et al. Preoperative pulmonary hemodynamics and early mortality after orthotopic cardiac transplantation: the Pittsburgh experience. *Am Heart J* 1993 Oct;126(4):896-904.

(107) Griepp RB, Stinson EB, Dong E Jr, Clark DA, Shumway NE. Determinants of operative risk in human heart transplantation. *Am J Surg* 1971 Aug;122(2):192-7.

(108) Kirklin JK, Naftel DC, Kirklin JW, Blackstone EH, White-Williams C, Bourge RC. Pulmonary vascular resistance and the risk of heart transplantation. *J Heart Transplant* 1988 Sep;7(5):331-6.

(109) Russo LM, Webber SA. Idiopathic restrictive cardiomyopathy in children. *Heart* 2005 Sep;91(9):1199-202.

(110) Patel ND, Weiss ES, Nwakanma LU, Russell SD, Baumgartner WA, Shah AS, et al. Impact of donor-to-recipient weight ratio on survival after heart transplantation: analysis of the United Network for Organ Sharing Database. *Circulation* 2008 Sep 30;118(14 Suppl):S83-S88.

(111) Tallaj JA, Pamboukian SV, George JF, Kirklin JK, Brown RN, McGiffin DC, et al. Have risk factors for mortality after heart transplantation changed over time? Insights from 19 years of Cardiac Transplant Research Database study. *J Heart Lung Transplant* 2014 Dec;33(12):1304-11.

(112) Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Benden C, Christie JD, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report--2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant* 2013 Oct;32(10):951-64.

(113) Whitson BA, Ravi Y, Emani S, Lampert B, Kilic, Hasan A, et al. Heart transplant recipient and donor age mismatching: should the older recipient be paired with the older donor? J Heart Lung Transplant 2014 Apr;33(4):S163.

(114) Nagji AS, Hranjec T, Swenson BR, Kern JA, Bergin JD, Jones DR, et al. Donor age is associated with chronic allograft vasculopathy after adult heart transplantation: implications for donor allocation. Ann Thorac Surg 2010 Jul;90(1):168-75.

(115) Prieto D, Correia P, Baptista M, Antunes MJ. Outcome after heart transplantation from older donor age: expanding the donor pool. Eur J Cardiothorac Surg 2014 Jul 9.

(116) Reiss N, Leprince P, Bonnet N, D'Alessandro C, Varnous S, Aubert S, et al. Results after orthotopic heart transplantation accepting donor hearts >50 years: experience at La Pitie Salpetriere, Paris. Transplant Proc 2007 Mar;39(2):549-53.

(117) 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 Apr;33(4):327-40.

(118) Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dobbels F, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Heart Transplant Report--2011. J Heart Lung Transplant 2011 Oct;30(10):1078-94.

(119) Cosio Carmena MD, Gomez BM, Almenar L, Delgado JF, Arizon JM, Gonzalez VF, 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 Dec;32(12):1187-95.

(120) Hong KN, Iribarne A, Worku B, Takayama H, Gelijns AC, Naka Y, et al. Who is the high-risk recipient? Predicting mortality after heart transplant using pretransplant donor and recipient risk factors. Ann Thorac Surg 2011 Aug;92(2):520-7.

(121) 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 Aug 27;90(4):444-50.

(122) Young JB, Hauptman PJ, Naftel DC, Ewald G, Aaronson K, Dec GW, et al. Determinants of early graft failure following cardiac transplantation, a 10-year, multi-institutional, multivariable analysis. J Heart Lung Transplant 2001 Feb;20(2):212.

(123) Bozbas H, Karacaglar E, Ozkan M, Bozbas SS, Eyuboglu FO, Sade E, et al. The prevalence and course of pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction in patients undergoing orthotopic heart transplantation. Transplant Proc 2013;45(10):3538-41.

