

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

**FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina**



**UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE UN PROTOCOLO
DE ECOGRAFÍA TRANSEOFÁGICA EN EL
PERIODO PERIOPERATORIO DEL TRASPLANTE
CARDIACO ORTOTÓPICO.**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Roberto Matía Francés

Bajo la dirección de los doctores

Carlos Sáenz de la Calzada Campo
Juan Francisco Delgado Jiménez

Madrid, 2010

- ISBN: 978-84-692-9928-9

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**UTILIDAD DIAGNOSTICA DE UN PROTOCOLO
DE ECOGRAFIA TRANSESOFAGICA EN EL
PERIODO PERIOPERATORIO DEL TRASPLANTE
CARDIACO ORTOTOPICO**

TESIS DOCTORAL

ROBERTO MATIA FRANCES

2009

AUTOR: Roberto Matía Francés

TITULO:

**UTILIDAD DIAGNOSTICA DE UN PROTOCOLO DE
ECOGRAFIA TRANSESOFAGICA EN EL PERIODO
PERIOPERATORIO DEL TRASPLANTE CARDIACO
ORTOTOPICO**

DIRECTORES:

Prof. Dr. Carlos Sáenz de la Calzada Campo

Dr. Juan Francisco Delgado Jiménez

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

A mis padres y a mi hermana

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi gratitud a todas las personas que han contribuido en la realización de esta Tesis, en especial:

Al Dr. Juan Francisco Delgado Jiménez, Médico Adjunto del Servicio de Cardiología en la Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco del Hospital Universitario Doce de Octubre por haber sido el principal impulsor en la realización de esta Tesis.

Al Prof. Dr. Carlos Sáenz de la Calzada, Jefe de Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Doce de Octubre por su valiosa orientación.

A todo el equipo de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco del Hospital Universitario Doce de Octubre, en especial al Dr. Miguel Ángel Gómez Sánchez y a la Dra. María del Pilar Escribano Subías, cuyo buen hacer diario ha permitido la elaboración de este trabajo.

A los miembros de la Unidad de Imagen Cardíaca del Hospital Universitario Doce de Octubre, en especial a la Dra. Violeta Sánchez Sánchez, por su inestimable ayuda.

A la Prof. Dra. Concepción Moro Serrano y al Dr. Antonio Hernández Madrid de la Unidad de Arritmias del Hospital Ramón y Cajal por su desinteresada colaboración.

A los miembros de la Unidad de Bioestadística del Hospital Ramón y Cajal, en especial a Alfonso Muriel y a Ana Royuela, por su asesoramiento estadístico.

INDICE

INDICE DE ABREVIATURAS.....	6
INTRODUCCION.....	9
1. RECUERDO HISTORICO.....	10
2. SITUACION ACTUAL DEL TRASPLANTE CARDIACO.....	12
3. EL PACIENTE CANDIDATO A TRASPLANTE CARDIACO.....	17
3.1. Indicaciones de trasplante cardiaco.....	18
3.2. Contraindicaciones de trasplante cardiaco.....	21
4. TECNICAS QUIRURGICAS.....	23
4.1. Trasplante cardiaco heterotópico.....	23
4.2. Trasplante cardiaco ortotópico.....	24
4.2.1. <i>Técnica quirúrgica convencional</i>	25
4.2.1.1. La sutura auricular.....	27
4.2.1.2. La sutura de los grandes vasos.....	28
4.2.1.3. Complicaciones de las suturas.....	28
4.2.2. <i>Técnica bicava</i>	31
5. EL RECHAZO EN EL TRASPLANTE CARDIACO.....	34
5.1. Fármacos inmunosupresores.....	34
5.1.1. <i>Corticoides</i>	34
5.1.2. <i>Ciclosporina</i>	35
5.2. La biopsia endomiocárdica.....	36
5.3. El rechazo agudo celular.....	37
5.3.1. <i>Clasificación anatomopatológica</i>	38
5.3.2. <i>Tratamiento del rechazo agudo celular</i>	39
6. EVALUACION ECOCARDIOGRAFICA DE LAS FUENTES CARDIACAS DE EMBOLIA.....	41
6.1. Estudio de las aurículas en el corazón nativo.....	41
6.1.1. <i>Determinación del tamaño auricular</i>	42
6.1.1.1. Ecocardiografía en modo M.....	42
6.1.1.2. Ecocardiografía bidimensional.....	43

6.1.2.	<i>Contraste ecocardiográfico espontáneo</i>	46
6.1.3.	<i>Trombo en la aurícula izquierda</i>	47
6.1.4.	<i>Alteraciones del septo interauricular</i>	48
6.1.4.1.	Foramen oval permeable.....	48
6.1.4.2.	Aneurisma del septo interauricular.....	48
6.2.	Otras fuentes cardiacas de embolia	50
6.2.1.	<i>Trombo en el ventrículo izquierdo</i>	50
6.2.2.	<i>Trombo en las cavidades derechas</i>	50
7.	LA EMBOLIA EN EL TRASPLANTE CARDIACO	53
7.1.	Incidencia	54
7.1.1.	Resultados de los programas de trasplante cardiaco.....	55
7.1.2.	Series autópsicas.....	56
7.1.3.	Series de complicaciones neurológicas.....	57
7.1.4.	Series de ecografía transesofágica.....	59
7.2.	Etiología	61
7.2.1.	Trombo en el corazón trasplantado.....	62
7.2.2.	Contraste ecocardiográfico espontáneo.....	64
	OBJETIVOS	67
	MATERIAL Y METODOS	69
1.	POBLACION DEL ESTUDIO	70
1.1.	Estudio descriptivo de los hallazgos ecocardiográficos y la incidencia de embolias.....	71
1.2.	Estudio de los factores relacionados con la formación de trombo auricular y contraste.....	72
2.	PROTOCOLO DEL ESTUDIO	76
3.	CALENDARIO DE LOS ESTUDIOS REALIZADOS	77
4.	VARIABLES CLINICAS	78
4.1.	Arritmias y tratamiento anticoagulante	78
4.1.1.	<i>Arritmias auriculares y tratamiento anticoagulante previo al estudio transesofágico</i>	78
4.1.2.	<i>Disfunción sinusal postoperatoria</i>	78
4.1.3.	<i>Arritmias auriculares en el primer año postrasplante</i>	78
4.1.4.	<i>Tratamiento anticoagulante en el primer año postrasplante</i>	79
4.2.	Eventos embólicos durante el primer año	79

5. ECOCARDIOGRAFIA.....	80
5.1. Ecocardiograma transtorácico.....	80
5.1.1. Técnica ecocardiográfica.....	80
5.1.2. Variables del estudio transtorácico.....	80
5.2. Ecocardiograma transesofágico.....	82
5.2.1. Técnica ecocardiográfica.....	82
5.2.2. Variables del estudio transesofágico.....	82
6. ESTUDIO HEMODINAMICO.....	84
6.1. Protocolo del estudio hemodinámico.....	84
6.2. Variables del estudio hemodinámico.....	84
7. BIOPSIA ENDOMIOCARDICA.....	85
7.1. Protocolo de la biopsia endomiocárdica.....	85
7.1.1. Instrumental.....	85
7.1.2. Periodicidad.....	85
7.1.3. Procesado de la muestra.....	85
7.2. Variables de rechazo.....	86
8. ANALISIS ESTADISTICO.....	88
RESULTADOS.....	89
1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS HALLAZGOS ECOCARDIOGRAFICOS Y LA INCIDENCIA DE EMBOLIAS.....	90
1.1. Ecocardiograma transesofágico.....	90
1.1.1. Estudio transesofágico perioperatorio.....	90
1.1.1.1. Trombos.....	90
1.1.1.2. Contraste ecocardiográfico espontáneo.....	96
1.1.1.3. Otros hallazgos y su repercusión clínica.....	96
1.1.2. Estudio transesofágico anual.....	100
1.2. Eventos embólicos.....	101
2. ESTUDIO DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON LA FORMACION DE TROMBO AURICULAR Y CONTRASTE.....	103
2.1. Ecocardiograma transtorácico.....	103
2.1.1. Tamaño auricular.....	103
2.1.2. Función sistólica del ventrículo izquierdo.....	106

2.2. Estudio hemodinámico.....	106
2.3. Biopsia endomiocárdica.....	107
2.4. Ecocardiograma transesofágico.....	107
2.4.1. <i>Contraste ecocardiográfico en el estudio postoperatorio</i>	107
2.4.2. <i>Contraste ecocardiográfico en el estudio anual</i>	110
2.4.3. <i>Trombo auricular en el estudio inicial</i>	112
2.4.3.1. Factores relacionados con el trombo auricular.....	112
2.4.3.2. Relación con el contraste ecocardiográfico.....	113
2.4.3.3. Implicaciones terapéuticas	114
2.5. Arritmias auriculares.....	115
2.5.1. <i>Flúter auricular</i>	117
2.5.2. <i>Fibrilación auricular</i>	118
2.6. Eventos trombóticos.....	119
2.7. Eventos embólicos.....	120
DISCUSION.....	125
1. POBLACION DEL ESTUDIO Y SEGUIMIENTO CLINICO.....	126
2. RENTABILIDAD DEL PROTOCOLO DE ECOCARDIOGRAMA TRANSESOFAGICO.....	127
2.1. Utilidad diagnóstica.....	127
2.1.1. <i>Trombos cardiacos</i>	127
2.1.2. <i>Trombogenicidad de las suturas</i>	130
2.1.3. <i>Estenosis de las suturas</i>	132
2.1.4. <i>Disección aórtica con origen en la sutura</i>	133
2.1.5. <i>Fístulas en las suturas laterales</i>	133
2.1.6. <i>Aneurismas del septo interauricular</i>	133
2.1.7. <i>Foramen oval permeable</i>	134
2.2. Implicaciones terapéuticas.....	135
2.3. Repercusión en la incidencia de eventos embólicos	136
3. ESTUDIO DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON LA FORMACION DE TROMBO AURICULAR Y CONTRASTE.....	143
3.1. El tamaño auricular.....	143

3.2. Contraste ecocardiográfico espontáneo.....	146
3.3. Trombo auricular.....	150
3.3.1. <i>Tamaño auricular</i>	151
3.3.2. <i>Arritmias</i>	152
3.3.3. <i>Disfunción sistólica y diastólica</i>	152
3.3.4. <i>El rechazo</i>	153
3.3.5. <i>Relación con el contraste ecocardiográfico espontáneo</i>	154
3.3.6. <i>Relación con la aparición de eventos tromboembólicos</i>	154
3.4. Arritmias auriculares.....	156
3.4.1. <i>Fibrilación auricular</i>	156
3.4.2. <i>Flúter auricular</i>	158
3.5. Eventos trombóticos.....	159
3.6. La embolia.....	159
4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	161
CONCLUSIONES.....	162
BIBLIOGRAFIA.....	164

INDICE DE ABREVIATURAS

ACMD: arteria cerebral media derecha

ACMI: arteria cerebral media izquierda

AI: aurícula izquierda.

Ao: aorta

AIT: ataque cerebral isquémico transitorio

ACVA: accidente cerebrovascular

AP: arteria pulmonar

API: arteria poplítea izquierda

ARA II: antagonista de los receptores de la aldosterona

ASA: aneurisma del septo interauricular

BCIAo: balón de contrapulsación intraaórtico

CEE: contraste ecocardiográfico espontáneo

CIA: comunicación interauricular

DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono

ETE: ecocardiograma transesofágico

ETT: ecocardiograma transtorácico

EVI: enfermedad vascular del injerto

FA: fibrilación auricular

FAI: fallo agudo del injerto

FL: flúter auricular

FE: fracción de eyección

FOP: foramen oval permeable

GC: gasto cardiaco

HBM: heparina de bajo peso molecular

HTA: hipertensión arterial

IC: índice cardiaco

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

ISHLT: Sociedad Internacional de Trasplante cardiaco y pulmonar

MET: equivalente metabólico (3,5 ml O₂/kg/min.)

MII: miembro inferior izquierdo.

MMII: miembros inferiores

MS: muerte súbita

MSD: miembro superior derecho

NS: no significativo

OD: odds ratio

PAD: presión auricular derecha

PAP: presión arterial pulmonar media

PCP: presión capilar pulmonar

RNTC: registro nacional de trasplante cardiaco

RR: riesgo relativo

SC: superficie corporal

T: trombo

TA: taquicardia auricular

TAC: tomografía axial computerizada

TC: tipo de cardiopatía

TEP: tromboembolismo pulmonar

TSA: troncos supraaórticos

TSVI: tracto de salida de ventrículo izquierdo

TVP: trombosis venosa profunda

TVS: trombosis venosa superficial

Tx: paciente trasplantado

UCP: Unidad de Cuidados Postoperatorios

VCS: vena cava superior

VEMS: volumen espiratorio máximo en un segundo

VIH: virus de inmunodeficiencia humana

VPI: vena pulmonar izquierda

VO₂: consumo máximo de oxígeno

INTRODUCCIÓN

1. RECUERDO HISTÓRICO.

El trasplante cardiaco ortotópico constituye desde principio de los años 80 una alternativa terapéutica aceptada para el tratamiento de los pacientes con cardiopatías en estadio avanzado de diversas etiologías. Actualmente se ha consolidado como la principal opción terapéutica para el paciente con insuficiencia cardiaca terminal ya que es capaz de conseguir un beneficio pronóstico muy importante.

Fueron los trabajos de experimentación animal del cirujano Alexis Carrel los que a principios del siglo XX abrieron la puerta al trasplante de diversos órganos, entre ellos el corazón. Carrel en la Universidad de Chicago desarrolló las suturas vasculares y realizó trasplante heterotópico cardiaco y combinado de corazón y pulmón en el perro^{1,2}. Con estos trabajos obtuvo el premio Nobel.

La mejoría en las técnicas quirúrgicas que se produjeron en los años 50 posibilitaron la realización del trasplante cardiaco ortotópico principalmente gracias a los trabajos que a finales de la década comenzaron los cirujanos Lower y Shumway en la Universidad de Stanford y que acabarían con la descripción en 1960 de la técnica quirúrgica que ha sido más comúnmente utilizada³⁻⁷.

El 7 de diciembre de 1967 Christian Barnard realizó en el Groote Schuur Hospital de Capetown (Sudáfrica) el primer trasplante cardiaco. El receptor falleció a los 18 días por una neumonía por Pseudomonas pero la intervención supuso un hito histórico en el ámbito de la cirugía cardiaca y la trasplantología. Un mes después, en la misma institución se realizó otro trasplante; el receptor sobrevivió un año y medio y falleció de rechazo crónico⁸.

En 1968 se inició el programa clínico de trasplante cardiaco de la Universidad de Stanford que continúa activo desde entonces. En esta primera etapa, hasta mediados del año 1969, se realizaron más de 100 trasplantes, siendo la mayoría en Estados Unidos,

Sudáfrica y Francia. El entusiasmo inicial se frustró rápidamente por los malos resultados inmediatos y a corto plazo, con una tasa de supervivencia anual inferior al 20%, de tal manera que durante muchos años sólo siguieron trasplantando tres grupos: Cape Town (Sudáfrica), Stanford (Estados Unidos) y el hospital de La Pitie (Francia). En la década de los setenta dos grupos quirúrgicos, en la Universidad de Stanford de California y en el Medical Collage de Virginia en Richmond, establecieron los criterios de selección del paciente, implantaron la biopsia cardiaca como medio de identificación del rechazo y una clasificación histológica para graduarlo. De manera progresiva se perfilaba el concepto multidisciplinar característico de cualquier equipo de trasplante actual: cardiólogos, cirujanos cardiacos, anatomopatólogos, microbiólogos y psiquiatras, que permitió mejorar la supervivencia del paciente trasplantado.

Fue la introducción en 1982 de la ciclosporina como tratamiento inmunosupresor lo que permitió alcanzar unas tasas de supervivencia postrasplante que posibilitó su aceptación como opción terapéutica en el paciente con insuficiencia cardiaca terminal.

En España el primer trasplante cardiaco se realizó el 18 de Septiembre de 1968 en la Residencia Sanitaria La Paz de Madrid por el Dr. Martínez-Bordiú. El 8 de Mayo de 1984 se realizó el primer trasplante cardiaco con éxito en el hospital de Santa Creu I San Pau de Barcelona por los Doctores Caralps y Aris ⁹. En nuestro país la Organización Nacional de Trasplantes es el organismo público dependiente del Ministerio de Sanidad y Consumo que coordina y promueve la donación y el trasplante de todo tipo de tejidos y médula ósea garantizando su correcta distribución siguiendo unos criterios técnicos y unos principios éticos de equidad. Fue creada en una resolución de 27 de Junio de 1980 pero fue a partir de 1989 cuando dispuso de una infraestructura física y dotación de personal.

2. SITUACIÓN ACTUAL DEL TRASPLANTE CARDIACO.

La insuficiencia cardiaca constituye en la actualidad un grave problema de salud pública. Es en la actualidad es la única enfermedad cardiovascular que está presentando un aumento en su incidencia y prevalencia ¹⁰. Los progresos realizados en las últimas décadas en las estrategias de tratamiento farmacológico y en la prevención de nuevos eventos cardiovasculares han conducido a una paulatina mejoría en su pronóstico. Además, en los últimos años, la implementación de la terapia de resincronización cardiaca y del desfibrilador automático implantable han supuesto una reducción adicional en la morbimortalidad de estos pacientes ¹¹. Estos factores junto con el número limitado de donantes han contribuido a la tendencia al descenso en la actividad trasplantadora que se aprecia en los registros tanto nacionales como internacionales.

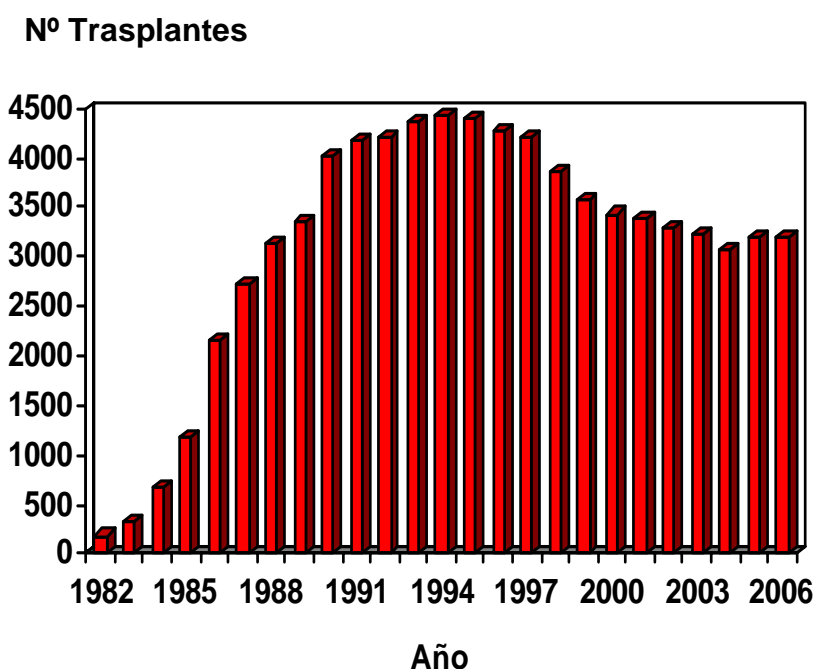


Figura 1. Número de trasplantes cardiacos según el registro de la ISHLT entre 1982 y 2006 ¹².

En la **figura 1** se recogen el número de trasplantes cardiacos realizados según datos del Registro de la International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Entre

Enero de 1982 hasta junio de 2006, se han realizado 76.000 trasplantes cardiacos en 223 centros de 18 países ¹². Desde 1988 el incremento anual en el número de trasplantes se ha visto limitado por el número de donaciones. Se estima que en Estados Unidos la demanda de pacientes candidatos a trasplante cardiaco es de aproximadamente 20.000 por año y la oferta de donaciones es de 2.000 por año. El número de trasplantes cardiacos continúa decreciendo, observándose un ligero incremento desde el año 2004. En el Registro Nacional de Trasplante Cardiaco (RNTC) de 2008, el número total de trasplantes realizados en nuestro país desde 1984 hasta Diciembre de 2007 es de 5.482 en 19 centros ¹³. El 94% de ellos son trasplantes cardiacos ortotópicos aislados. Durante el año 2007 se realizaron en España 241 trasplantes cardiacos, confirmándose la tendencia al descenso que comenzó en el año 2001. **Figura 2.**

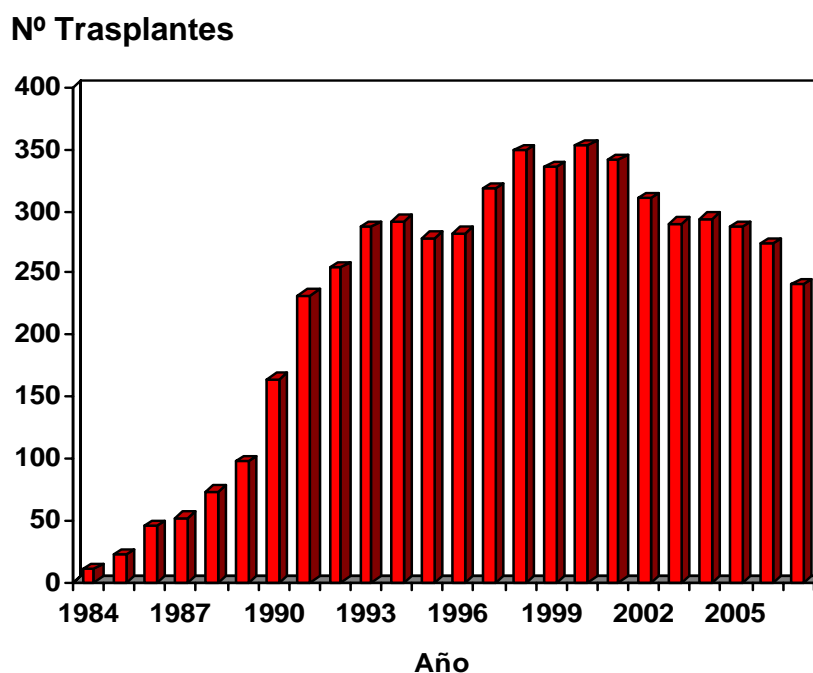


Figura 2. Número de trasplantes cardiacos realizados anualmente en España en el RNTC entre 1984 y 2007 ¹³.

Las cardiopatías que con más frecuencia motivan la realización de trasplante cardiaco son la miocardiopatía dilatada idiopática y la cardiopatía isquémica. **Figura 3.**

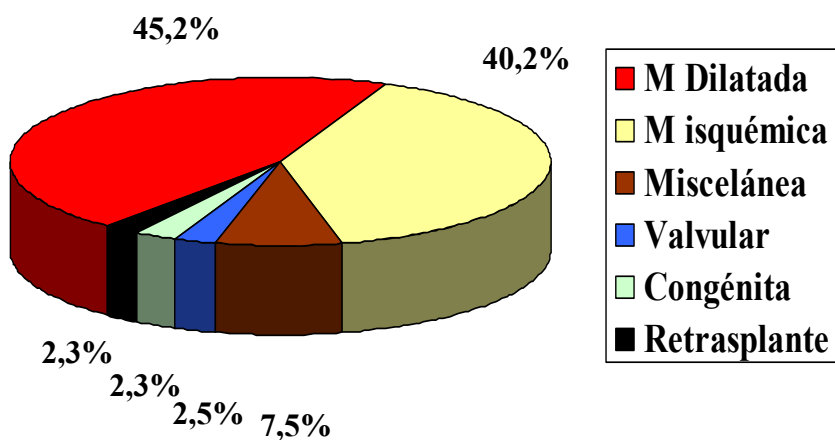


Figura 3. Indicaciones de trasplante cardiaco según la ISHLT entre Enero de 2003 y Junio de 2006.

El trasplante cardiaco ha modificado de manera sustancial el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia cardiaca en estadio terminal. En nuestro medio la mortalidad precoz (primeros 30 días tras el trasplante) fue del 14% en el año 2006. La probabilidad de supervivencia al primer, quinto y décimo año es de 75, 64 y 51% con una vida media de 10,2 años (9,9 años en el informe ISHLT). Se aprecia un brusco descenso en la supervivencia durante el primer año, que luego se sigue de una pendiente constante con una mortalidad anual de un 2,8% (3,4% en ISHLT) **Figura 4.**

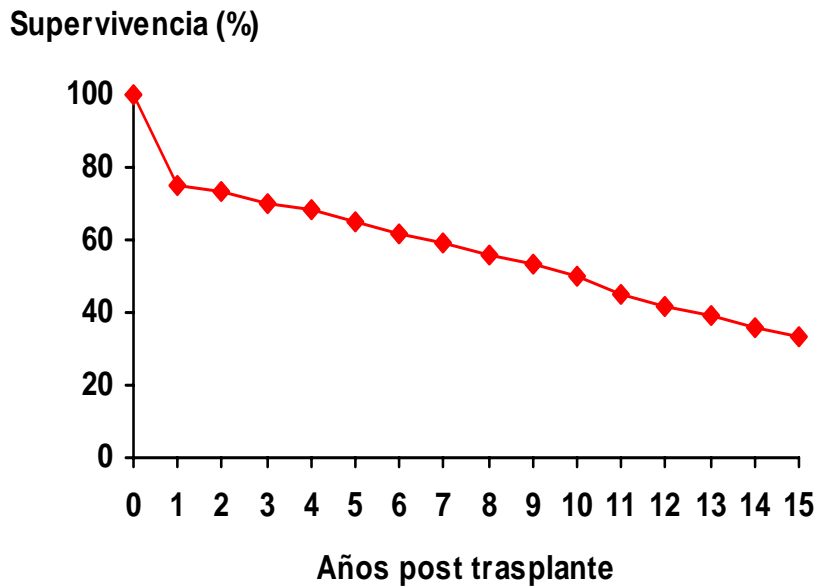


Figura 4. Supervivencia actuarial en el Registro Español de Trasplante Cardiaco de 2008.

Las principales causas de muerte de los pacientes trasplantados son las infecciones, el fallo agudo del injerto y la enfermedad vascular crónica del injerto que puede manifestarse como muerte súbita. **Figura 5.** La incidencia de estas complicaciones depende del momento postrasplante, de manera que la disfunción del injerto se produce predominantemente en el primer mes, el rechazo en los tres primeros meses y la infección entre el segundo y el sexto mes. La enfermedad vascular acelerada del injerto y los procesos tumorales aparecen en estadios tardíos. Las causas de muerte según el RNTC durante el periodo 1984-2007 se presentan en las **figuras 5 y 6.**

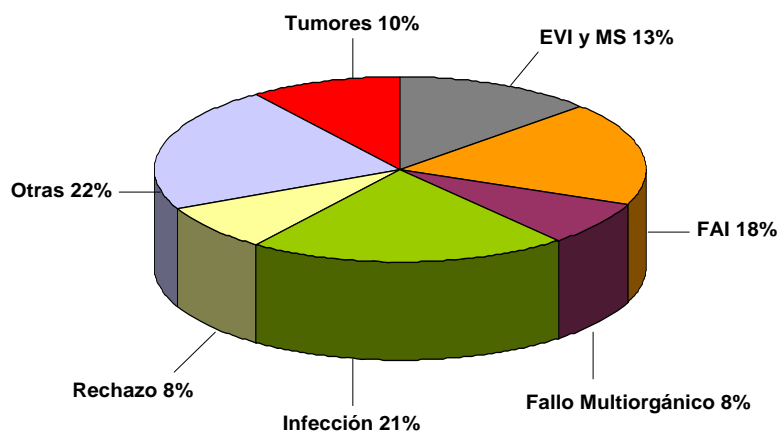


Figura 5. Causas de mortalidad global. Según el RNTC 2008. EVI: enfermedad vascular del injerto, MS: muerte súbita. FAI: fallo agudo del injerto.

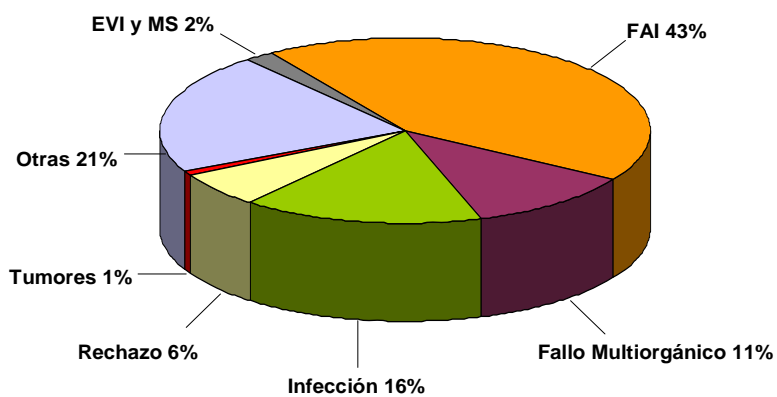


Figura 6. Causas de mortalidad precoz. RNTC 2008. EVI: enfermedad vascular del injerto, MS: muerte súbita, FAI: fallo agudo del injerto.

3. EL PACIENTE CANDIDATO A TRASPLANTE CARDIACO

Debido a que existe un número limitado de donantes y a que el trasplante cardiaco es una técnica con una importante morbimortalidad asociada es fundamental una adecuada selección del paciente candidato a trasplante. La indicación de trasplante cardiaco queda reservada a pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada debido a una enfermedad cardiaca irreversible y refractaria al tratamiento médico y quirúrgico convencional. Diversos fármacos han demostrado mejorar los síntomas y el pronóstico de estos pacientes: IECAS, ARA II, β -bloqueantes e inhibidores de la aldosterona¹⁴⁻²⁰. Además en la actualidad la terapia de resincronización cardiaca y el desfibrilador automático implantable forman parte también del arsenal terapéutico aceptado por las principales sociedades científicas al haberse demostrado su influencia favorable en los síntomas y el pronóstico^{11;21;22}. La mortalidad anual de los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva en estadio III-IV ha pasado de ser del 14-18% a finales de los 90^{20;23} al 9,7% en la actualidad^{21;24}. Recientemente se han publicado supervivencias a un año de pacientes con consumo máximo de $O_2 < 14$ ml/Kg/min. y marcadores de riesgo intermedio en tratamiento farmacológico adecuado y desfibrilador de un 88 %, lo que recalca la importancia de una correcta selección del paciente candidato a trasplante²⁵. Se han hecho múltiples intentos de estratificación del riesgo en los pacientes con insuficiencia cardiaca, con el objetivo de indicar el trasplante cardiaco en el momento idóneo. Es la valoración conjunta de múltiples datos clínicos, hemodinámicos y analíticos la que nos lleva a sentar la indicación de trasplante cardiaco.

3.1. INDICACIONES DE TRASPLANTE CARDIACO

El trasplante cardiaco se indica en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada en clase funcional III/IV de la NYHA, pobre calidad de vida, riesgo de muerte súbita y ausencia de respuesta a un tratamiento médico máximo o a una opción quirúrgica estándar, con una expectativa de vida inferior a un año ²⁶. **Tabla 1.** Se utilizan como marcadores de mal pronóstico:

1. La clase funcional avanzada (III-IV de la NYHA). La mayoría de pacientes referidos para trasplante presentan síntomas de insuficiencia cardiaca, sin embargo la presencia de angina o arritmias ventriculares refractarias al tratamiento son otras indicaciones de trasplante ²⁷.
2. La elevación de la presión capilar pulmonar mayor de 16 mm. Hg., un índice cardiaco menor $2,5 \text{ L/min/m}^2$, la hipotensión sistémica y la hipertensión pulmonar.
3. La hiponatremia (sodio en sangre menor de 127 milimoles por litro), las elevadas concentraciones de renina, norepinefrina y péptido natriurético atrial y la insuficiencia renal con elevación de los niveles de creatinina y urea son factores de mal pronóstico que se relacionan con una intensa activación neurohormonal.
4. La dilatación severa del ventrículo izquierdo (diámetro telediastólico 75-80 mm.) con tendencia a la esfericidad y baja fracción de eyección ($FE < 25\%$) y el patrón de llenado transmitral en el estudio con eco Doppler ²⁸, así como la dilatación y disfunción asociada del ventrículo derecho ²⁹.
5. Las alteraciones del sistema de conducción del tipo bloqueo aurículo ventricular y/o bloqueos de rama, las arritmias supraventriculares [en especial la fibrilación auricular (FA)] y ventriculares empeoran el pronóstico.

6. La disminución en la variabilidad de la frecuencia cardiaca se asocia a un predominio de actividad simpática y es un potente predictor de mortalidad en pacientes con infarto previo y disfunción ventricular.
7. La valoración de la capacidad funcional mediante ergometría y análisis simultáneo del intercambio gaseoso, determinando el consumo de oxígeno máximo, se considera un método diagnóstico eficaz en la evaluación de la reserva cardiovascular y contribuye de forma sensible a estratificar el riesgo de los pacientes con insuficiencia cardiaca. Una capacidad de ejercicio < 5-6 METS indica un grupo de alto riesgo ^{30;31}. Se considera indicación absoluta de trasplante cifras de consumo máximo de oxígeno (VO_2) < 10 ml/Kg/min., ya que la mortalidad anual de estos paciente es superior a un 40-50%. Cifras de consumo de oxígeno máximo mayores de 16 ml/Kg/min. comportan supervivencias al año mayores del 85% por lo que este dato iría en contra de la indicación de trasplante ^{30;32;33}.

INDICACIONES DE TRASPLANTE CARDIACO
<i>1. Indicaciones aceptadas de trasplante cardiaco</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Consumo de oxígeno máximo inferior a 10 ml/Kg/min., habiendo superado el umbral anaerobio. • Clase funcional III/IV de la NYHA con insuficiencia cardiaca congestiva grave refractaria al tratamiento médico. • Shock cardiogénico con fallo cardiaco reversible que precisa soporte mecánico • Isquemia miocárdica severa, con limitación para las actividades de la vida diaria, no susceptible de revascularización. • Arritmias ventriculares sintomáticas y recurrentes, refractarias a cualquier tipo de estrategia terapéutica actual.
<i>2. Indicaciones probables de trasplante cardiaco</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Consumo de oxígeno máximo inferior a 14 ml/Kg/min. y gran limitación para las actividades de la vida diaria. • Isquemia miocárdica recurrente inestable no susceptible de revascularización. • Inestabilidad severa en el balance hidroelectrolítico y función renal a pesar de monitorización de peso y diuresis, cumplimiento de dieta y tratamiento adecuado.
<i>3. Indicaciones inadecuadas de trasplante cardiaco</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Fracción de eyección <20% como parámetro aislado. • Clase funcional III/IV en pacientes con tratamiento inadecuado. • Consumo máximo de oxígeno >15 ml/Kg/min. sin otra indicación

Tabla 1. Indicaciones actuales de trasplante cardiaco.

3.2. CONTRAINDICACIONES DE TRASPLANTE CARDIACO

En el trasplante cardiaco existen una serie de factores que incrementan la morbimortalidad tras el trasplante. En base a ello se han establecido una serie de contraindicaciones, que deben valorarse detenidamente ante todo candidato a trasplante.

1. Edad superior a 60 años. En algunos estudios se observa un incremento en la mortalidad en receptores > 55 años^{34;35}.
2. Hipertensión pulmonar grave e irreversible con resistencia vascular pulmonar precapilar > 4 unidades Wood o gradiente transpulmonar (presión arterial pulmonar media – presión capilar pulmonar) >15 mm. de Hg. a pesar de tratamiento vasodilatador con nitroprusiato, prostaglandinas y/o prostaciclina, acompañado o no de soporte inotrópico con dobutamina. Constituye una contraindicación absoluta ya que aumenta el riesgo de fracaso ventricular derecho en el postoperatorio inmediato³⁶.
3. Enfermedad pulmonar obstructiva o restrictiva grave (VEMS < 1,5 litros o DLCO <80%).
4. Enfermedad vascular cerebral o periférica grave. Se asocia a complicaciones perioperatorias del órgano afectado ya que los cambios hemodinámicos pueden causar un evento trombótico o embólico.
5. Enfermedad maligna activa o reciente.
6. Infección activa.
7. Infección por VIH.
8. Diátesis hemorrágica.
9. Úlcera péptica activa por el riesgo de hemorragia y colonización vírica o fúngica.
10. Enfermedad sistémica que limite la supervivencia.

11. Inestabilidad psicosocial manifiesta. Consumo activo de alcohol o drogas.
12. Insuficiencia renal y/o hepática irreversible. Un aclaramiento de creatinina preoperatorio < 50 ml/min. o una creatinina $> 2,5$ mg/dl. se asocia a un mayor riesgo de precisar diálisis tras el trasplante y a menor supervivencia al año ³⁷.
13. Diabetes insulín dependiente, evolucionada y con importante afectación de los órganos diana.

4. TECNICAS QUIRURGICAS

Se distinguen dos tipos de trasplante cardiaco atendiendo a la técnica quirúrgica.

4.1. TRASPLANTE CARDIACO HETEROTOPICO

El corazón del receptor permanece en su posición, colocándose el injerto en paralelo al corazón nativo. Ambas aurículas izquierdas se suturan lateralmente entre sí, la vena cava superior del receptor se sutura a la aurícula derecha del donante y se anastomosan las arterias pulmonares y aortas de manera término - lateral con interposición en el cono de la pulmonar de un cono de Dacron®. **Figura 7.** Este tipo de trasplante se utilizó con más frecuencia en la década de los ochenta, siendo muy poco frecuente en la actualidad. Entre Enero de 2005 y Enero de 2006 en el registro de la ISHLT el 98,4% de los trasplantes cardiacos fueron ortotópicos y el 1,6% heterotópicos; entre Enero y Julio de 2006 el 100% de los trasplantes realizados fueron ortotópicos. Los pacientes que reciben un trasplante cardiaco heterotópico tienen mayor riesgo de presentar embolias ya que el corazón enfermo del receptor es frecuente asiento de trombos intracardiacos³⁸. Su indicación queda reservada a casos en los que está contraindicado el trasplante ortotópico por hipertensión pulmonar severa del receptor y se asocia a una menor supervivencia.

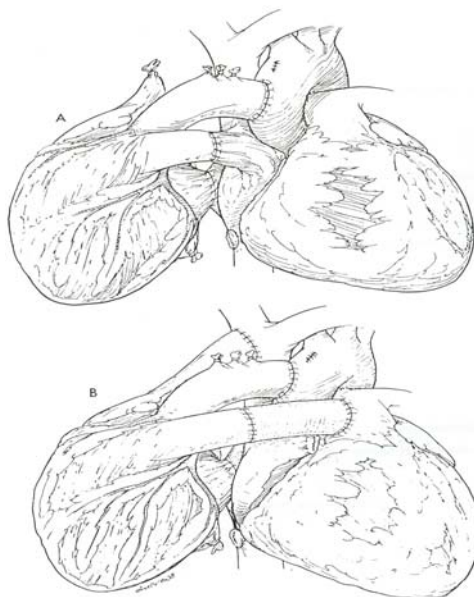


Figura 7. Trasplante cardiaco heterotópico. A: técnica sin participación efectiva del ventrículo derecho donante, B: con participación del ventrículo derecho donante.

4.2. TRASPLANTE CARDIACO ORTOTOPICO

Consiste en la colocación del injerto en el lugar que ocupaba el corazón nativo. Existen dos técnicas quirúrgicas fundamentales. **Figura 8.**

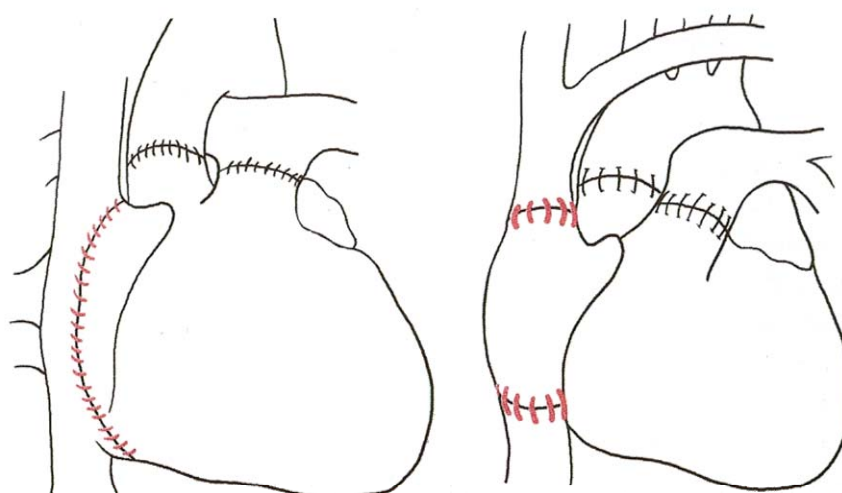


Figura 8. Trasplante cardiaco ortotópico. Técnica quirúrgica convencional (izquierda) y bicava (derecha).

4.2.1. Técnica quirúrgica convencional

La técnica que ha sido más utilizada fue descrita por Lower y Shumway en 1960⁴. La operación se realiza mediante estereotomía media y canulación de aorta y ambas venas cavas. El bypass cardiopulmonar se realiza habitualmente con hipotermia moderada (28-30°C). Se realiza una cardiectomía medio auricular a nivel de la porción posterior de las aurículas del receptor que contienen la desembocadura de las cavas en el lado derecho y de las venas pulmonares en el izquierdo. Posteriormente se realiza una anastomosis biatrial y se conectan la aorta y la arteria pulmonar de manera término-terminal alrededor de las válvulas semilunares. **Figura 9.** Por último se colocan cables para estimulación epicárdica transitoria y drenajes torácicos. El procedimiento es técnicamente sencillo y se suele llevar a cabo en unos 45-60 min.

Con esta técnica se obtienen unas aurículas de gran tamaño y que presentan una importante distorsión anatómica que puede ocasionar insuficiencia de las válvulas aurículoventriculares³⁹⁻⁴² y arritmias auriculares⁴³. La atriotomía que se realiza en la pared posterior de la aurícula derecha del injerto puede ocasionar disfunción sinusal⁴⁴⁻⁴⁶, que habitualmente es transitoria, pero que en ocasiones requiere del implante de un marcapasos definitivo. Además hay una mayor propensión a la formación de trombos auriculares secundarios al estasis sanguíneo que favorecen el gran tamaño auricular y la contracción asíncrona de los elementos auriculares del donante y receptor⁴⁷.

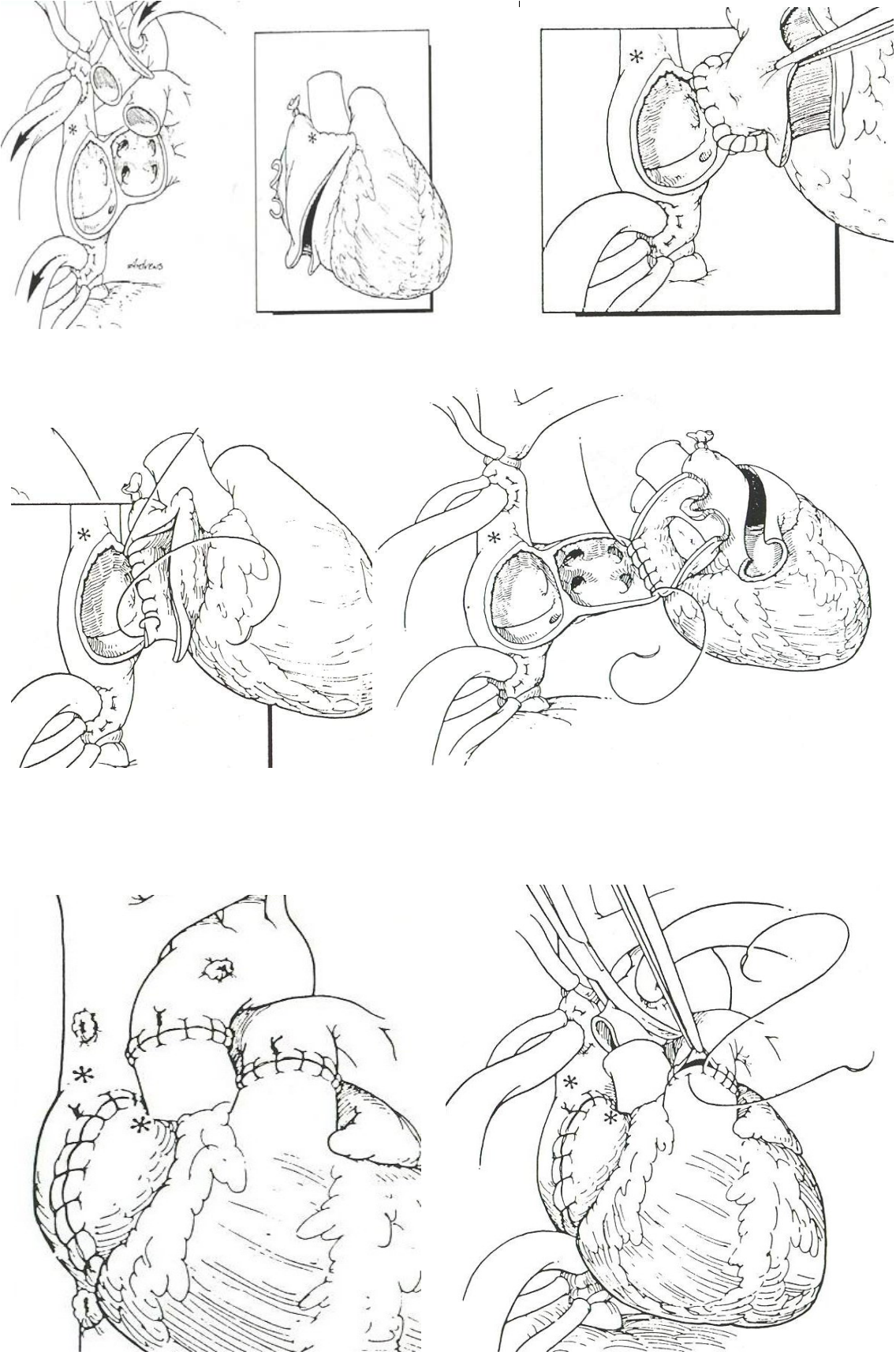


Figura 9. Técnica quirúrgica de Lower y Shumway.

En el corazón trasplantado con la técnica convencional se distinguen cuatro líneas de sutura, las correspondientes a la aorta y arteria pulmonar y las producidas por las anastomosis entre los componentes auriculares de donante y receptor. La protrusión de las suturas auriculares hacia el interior del cuerpo atrial confiere a las aurículas una morfología característica en “reloj de arena”.

4.2.1.1. La sutura auricular

Varios estudios ecocardiográficos han estudiado la morfología y la repercusión funcional de la sutura auricular izquierda. González Torrecilla y cols.⁴⁸ en una serie de 37 trasplantes cardiacos mediante técnica convencional evalúan la aurícula izquierda y el plano valvular mitral mediante ecocardiograma transesofágico (ETE). Describen el tamaño de la sutura lateral y medial de la aurícula izquierda. La protrusión de la sutura lateral en la cavidad auricular fue mayor que la medial ($1,7 \pm 0,65$ vs $0,75 \pm 0,37$ cm.). La sutura medial se apreció en el 65% de los casos. La sutura lateral fue claramente visible en todos los pacientes salvo uno y en todos los casos en los que fue mayor de un centímetro se produjo aceleración de flujo intraauricular. No se observó en ningún caso obstrucción significativa al vaciado auricular izquierdo. En 3 de los 37 casos, se observó contacto sistólico entre el borde libre de esta sutura y el plano valvular mitral y se observaron también fenómenos de atrapamiento de flujo en el nicho formado entre la sutura lateral, la pared lateral auricular y el plano valvular mitral. Derumeaux y cols.⁴⁹ encuentran también que la sutura lateral de la aurícula izquierda fue particularmente prominente en la mayoría de pacientes (tamaño $1,3 \pm 0,3$ cm.).

También mediante ecocardiografía transesofágica Agermann y cols.³⁹ identificaron la presencia de la sutura de la pared libre auricular en 17 de 20 pacientes y describieron un nicho entre esta sutura y la porción de aurícula izquierda adyacente a la orejuela, en el que existe un riesgo elevado de formación de trombos.

La capacidad del ecocardiograma transtorácico (ETT) para la valoración de la suturas es considerablemente menor. Starling y cols.⁵⁰ demostraron con ecocardiografía transtorácica, la presencia de la sutura en 13 pacientes de 39 estudios realizados.

Respecto a la sutura auricular derecha Polanco y cols.⁵¹ identifican con ETE las suturas en la aurícula derecha en 9 de los 30 pacientes del estudio. Henry y cols.⁵² con tomografía axial computerizada (TAC) describen la prominencia de esta sutura en 30 de los 44 casos.

4.2.1.2. La sutura de los grandes vasos

Son muy escasas las referencias bibliográficas sobre las suturas a nivel de los grandes vasos. Henry y cols.⁵² identifican mediante TAC la zona de sutura aórtica en 44 y la pulmonar en 35 de 44 pacientes. En los estudios autópsicos de Wolfsohn y cols.⁵³, en 27 de los 29 casos estudiados, la sutura aórtica fue normal y en los 2 restantes las alteraciones fueron insignificantes. A nivel de la arteria pulmonar solamente se encontraron alteraciones menores, observándose en 12 casos restos en la sutura de la válvula pulmonar del receptor.

4.2.1.3. Complicaciones de las suturas

Como complicaciones de las anastomosis auriculares han sido descritas en la literatura la formación de trombos, obstrucción al vaciado auricular, shunt interauricular, compresión de la arteria circunfleja por la sutura y fístulas coronarias. A nivel de la sutura pulmonar se han producido estenosis y formación de trombos. No hemos encontrado en la literatura ninguna referencia a una complicación directamente producida por la sutura aórtica.

4.2.1.3.1. Trombogenicidad

Las suturas auriculares tienen un indudable poder trombogénico cuando se realiza la técnica quirúrgica convencional. Son frecuentes los informes en la literatura de trombos

auriculares adheridos a las suturas tanto de la pared lateral como del septo interauricular. Jessen y cols.⁵⁴ utilizan una modificación de la técnica quirúrgica convencional que consiste en realizar las suturas revertidas en las aurículas y grandes vasos para que exista continuidad endocárdica. Comunican solamente dos complicaciones neurológicas en la evolución postrasplante de 113 pacientes; dos accidentes vasculares isquémicos transitorios, uno en las primeras 24 horas y otro al tercer año del trasplante.

4.2.1.3.2. Estenosis de las suturas

Son muy raros en la literatura los informes de estenosis hemodinámicamente significativas de las suturas auriculares con elevación de la presión capilar pulmonar e hipotensión sistémica. Esta situación ha sido denominada “Cor Triatriatum adquirido” y en la mayoría de las ocasiones requiere reparación quirúrgica aunque se ha observado también que la obstrucción puede resolverse espontáneamente^{53;55-57}.

Wolfsohn y cols.⁵³ realizan 29 autopsias de pacientes trasplantados mediante técnica convencional en la Universidad de Ottawa (Canadá) e informan de dos casos con estenosis hemodinámicamente significativa de la anastomosis auricular izquierda.

Está descrita en la literatura la estenosis de la arteria pulmonar a nivel de la anastomosis, con gradiente hemodinámicamente significativo y fallo ventricular derecho que requieren la realización de una plastia a nivel de la sutura para igualar calibres entre porción donante y receptora^{58;59}.

4.2.1.3.3. Aneurismas del septo interauricular

En estudios ecocardiográficos de pacientes trasplantados mediante técnica convencional se ha observado una incidencia variable de aneurisma del septo interauricular (ASA) que oscila entre el 1-30%. Siguiendo la definición propuesta por Pearson y cols.⁶⁰ se diagnostica el ASA ante la presencia de en una porción muy adelgazada del septo que

protruye al menos 10 mm. en el plano del septo interauricular, con una diámetro mínimo de 15 mm. Son más frecuentes en la porción donante del septo y en los informes en la literatura no se ha observado ningún caso con trascendencia clínica en pacientes trasplantados, aunque sabemos que pueden ser asiento de trombos auriculares⁶¹. Angermann y cols.³⁹ en su serie de pacientes trasplantados estudiados con ETE describen pequeñas estructuras móviles en el interior de ASAs en 4 pacientes. Su asociación con contraste ecocardiográfico espontáneo (CEE) sugería que pudiera tratarse de pequeños trombos.

Como causas de su formación se ha especulado con la diferencia de grosor entre las distintas porciones del septo y con la contracción asíncrona de las porciones donante y receptor de la aurícula, aunque el mecanismo subyacente no está aclarado.

La sensibilidad del ETE en su diagnóstico es muy superior a la de los estudios transtorácicos. Polanco y cols⁵¹ describen 6 ASAs de un total de 30 estudios transesofágicos. El ecocardiograma transtorácico no diagnosticó ninguno de ellos. Angermann y cols.³⁹ diagnosticaron 6 ASAs (5 en la porción donante del septo y uno en la del receptor) de 20 pacientes estudiados. De nuevo el examen transtorácico no diagnosticó ninguno. Torrecilla y cols.⁴⁸ observaron mediante ETE 4 aneurismas de 37 estudios transesofágicos (3 en la porción donante y uno en la receptora). Derumeaux y cols.⁴⁹ encontraron un ASA de entre sus 75 pacientes trasplantados con técnica convencional y en otro de los trasplantados con técnica de preservación auricular.

4.2.1.3.4. Comunicación interauricular

Se ha descrito la presencia de shunt izquierda-derecha a través de la suturas del septo interauricular en estudios mediante ETE con una incidencia de 5-10% en general sin trascendencia clínica. Polanco y cols.⁵¹ describen flujo derecha-izquierda a través del

septo interauricular en el estudio transesofágico de 2 de los 30 pacientes de su serie. Ninguno de ellos se detectó por ETT.

4.2.1.3.5. Anomalías coronarias

En la serie autopsica de Wolfsohn y cols.⁵³ se informa de un caso de infarto de miocardio extenso por compresión de la arteria circunfleja por la sutura auricular.

Gascueña y cols.⁶² informan del diagnóstico mediante ETE de los dos únicos casos descritos en la literatura de fistulas entre la aurícula izquierda y la arteria circunfleja a nivel de la sutura de la pared lateral. No presentaron trascendencia clínica. Están también descritas las fistulas por comunicación a nivel de la sutura auricular derecha entre la cavidad auricular y ramas de las arterias coronarias derecha e izquierda⁶³.

4.2.1.3.6. Anomalías menores de las suturas

En los informes de los exámenes autopsicos de Wolfsohn y cols.⁵³ la anastomosis auricular derecha presentó en 18 casos anomalías menores como remanentes de la válvula de Eustaquio, restos de orejuela derecha del receptor en la sutura y fragmentos de hilos de sutura visibles en la cavidad auricular. A nivel de la anastomosis de la arteria pulmonar únicamente se encontraron alteraciones menores, siendo la más frecuente los restos de la válvula pulmonar del receptor en la sutura en 12 casos.

4.2.2. Técnica bicava

Con objeto de preservar en lo posible la anatomía y función auricular se ha desarrollado la técnica bicava. Se trata de un procedimiento técnicamente más difícil que el convencional que fue aplicado en clínica por primera vez en 1991 por Sievers y Dreyfus⁶⁴⁻⁶⁶, siendo descrito oficialmente por Sarsam y cols.⁶⁷ en 1993. Consiste en realizar la anastomosis entre el corazón donante y receptor a nivel de las cavas mediante dos suturas venosas aisladas. **Figura 10.** Todas las variantes de esta técnica tienen en común que mantienen la integridad anatómica de la aurícula derecha del donante. Las dos

modificaciones existentes se diferencian en la extensión del casquete de aurícula izquierda que se conecta a la aurícula del donante:

1. Dos pequeños casquetes que separan las venas pulmonares derechas e izquierdas del receptor se suturan a la aurícula izquierda del donante ⁶⁸.
2. Una pequeña pastilla auricular que incluye las cuatro venas pulmonares se suturan a la aurícula donante ⁴⁶.

Esta técnica parece solucionar los problemas de la técnica convencional, habiéndose comunicado un menor grado de insuficiencia valvular mitral y tricúspide ⁶⁹, una mejor función sistólica auricular ⁷⁰⁻⁷², unos mejores parámetros hemodinámicos de funcionamiento ventricular derecho ⁴², una menor incidencia de bradiarritmias ⁷³ y de arritmias auriculares ⁴³, así como de CEE y trombos auriculares ^{49;74}. Riberi y cols. ⁷⁵ observan 11 embolias en sus 72 pacientes trasplantados con técnica convencional y ninguna en los 106 trasplantados con técnica bicava. Derumeaux y cols. ⁴⁹ describen 11 embolias en su serie de 75 pacientes trasplantados con técnica convencional y ninguna en sus 20 con técnica bicava.

Todo ello podría tener un impacto beneficioso en términos de supervivencia, así Aziz y cols. ⁷⁶ publican una serie de 201 trasplantes cardiacos (105 con la técnica convencional y 96 con técnica bicava) en la que se observa una mayor supervivencia a 5 años de los pacientes trasplantados con la técnica bicava. Es la técnica quirúrgica más empleada en la actualidad. Ya en 1999 una encuesta realizada a 210 hospitales por la ISHLT mostró que la técnica bicava era la más empleada en el 54% de los centros.

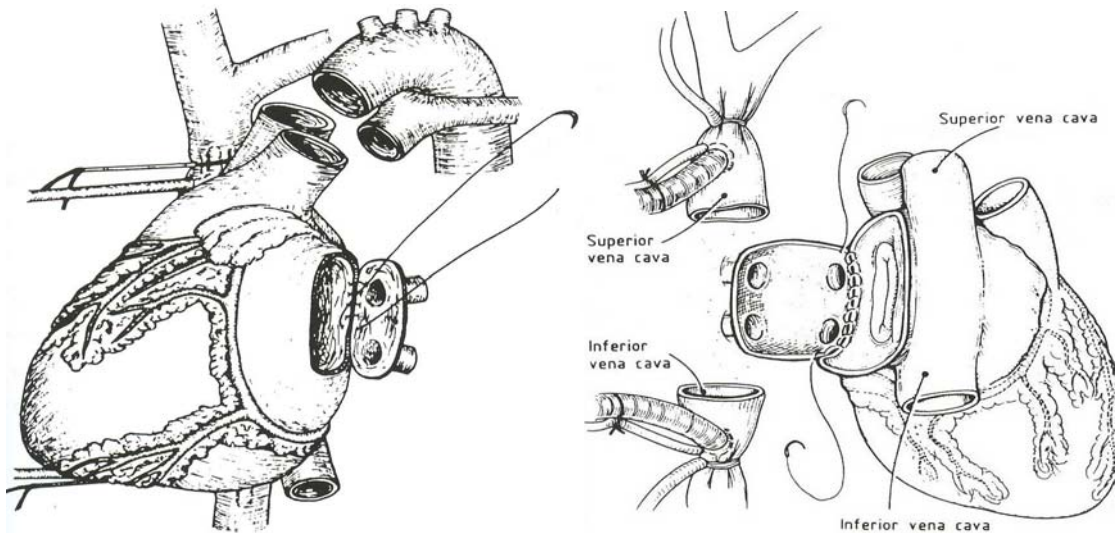


Figura 10. Técnica bicava. Se muestran las dos variantes de la técnica. A la izquierda las venas pulmonares derechas e izquierdas con un casquete auricular independiente se anastomosan a la aurícula izquierda del donante. A la derecha las venas pulmonares con un único pequeño casquete auricular se anastomosan a la aurícula del donante.

5. EL RECHAZO EN EL TRASPLANTE CARDIACO.

Se distinguen tres tipos fundamentales de rechazo cardiaco: hiperagudo, agudo y crónico. En nuestro medio, la mortalidad por rechazo comunicada en el Registro Nacional de Trasplantes (RNTC) durante el periodo 1984-2005 ha sido del 26%⁷⁷. El rechazo crónico de la terminología antigua se corresponde actualmente con la enfermedad coronaria acelerada del injerto.

5.1. FARMACOS INMUNOSUPRESORES

Entre los fármacos que se utilizan actualmente en el tratamiento inmunosupresor del trasplante cardiaco se encuentran la ciclosporina, los corticoides, el tacrolimus, la azatioprina, el micofenolato de mofetilo, el sirolimus, anticuerpos monoclonales y policlonales (OKT3 y anti CD25). Hablaremos únicamente de los esteroides, por su importancia en el tratamiento del rechazo agudo, y de la ciclosporina por haberse especulado que puede influir en los mecanismos de agregación plaquetaria y formación de trombos.

5.1.1. Corticoides

Estas hormonas se encuentran de forma natural en el organismo, se utilizan en el trasplante de órganos por sus propiedades inmunosupresoras desde 1963.

Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la transcripción de genes que codifican ciertas citoquinas en las células del sistema inmune y en el secuestro y lisis de monocitos y linfocitos T. Son parte esencial del tratamiento inmunosupresor pero se asocian a múltiples efectos secundarios. **Tabla 2.**

Son usados a altas dosis en el periodo perioperatorio para posteriormente ir disminuyendo progresivamente hasta llegar a la dosis de mantenimiento que se sitúa entre 0,2-0,3 mg/kg/día. En algunos pacientes puede incluso llegar a suspenderse⁷⁸.

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LOS CORTICOIDES
Mayor susceptibilidad a las infecciones.
Hipertensión arterial por retención hidrosalina.
Hiperlipidemia que puede acelerar la aterosclerosis.
Úlcus péptico.
Obesidad y fenotipo cushingoide.
Agravamiento o precipitación de diabetes.
Retraso en el crecimiento, especialmente en niños.
Osteoporosis y miopatía.
Necrosis aséptica del hueso que puede afectar a cadera, rodilla, hombro o codo.
Cataratas
Trastornos neuropsiquiátricos

Tabla 2. Efectos secundarios de los corticoides.

5.1.2. Ciclosporina A

La ciclosporina es el fármaco que se emplea más frecuentemente como base del tratamiento inmunosupresor ⁷⁹. Su introducción a principios de los años 80 supuso una revolución en el trasplante de los órganos sólidos.

Se trata de un péptido natural de origen fúngico producido por el hongo *Tolypocladium inflatum Gams* que deprime la inmunidad celular al inhibir la producción de numerosas interleuquinas. Es una sustancia oleosa que se puede administrar por vía oral o intravenosa y su vía de excreción es fundamentalmente hepática.

Su toxicidad es dosis dependientes siendo sus efectos secundarios más frecuentes la neurotoxicidad, hipertensión y nefrotoxicidad. Se suele administrar una dosis de carga

preoperatoria. La dosis de mantenimiento se ajusta para mantener los niveles sanguíneos entre 200-300 ng/ml durante los tres primeros meses y de 100-200 ng/ml después. La ciclosporina puede administrarse intravenosa, a razón de 1/3 la dosis oral.

5.2. LA BIOPSIA ENDOMIOCARDICA

La biopsia endomiocárdica del ventrículo derecho fue introducida por Caves en 1973⁸⁰ y ha sido aceptada como el patrón oro en el diagnóstico de rechazo. Es la forma más eficaz de detectar y cuantificar la severidad del rechazo y de monitorizar la respuesta al tratamiento⁸¹⁻⁸⁸. La técnica se realiza habitualmente mediante control radioscópico tras canalización de la vena yugular interna derecha. Deben obtenerse al menos tres muestras con el biotomo para conseguir una sensibilidad del 90%.

El protocolo que se sigue en la mayoría de los centros consiste en realizar la biopsia semanal o quincenalmente inmediatamente tras el trasplante para después ir alargando el intervalo entre biopsias hasta llegar al año. Posteriormente se realizan semestral o anualmente. El esquema más utilizado se muestra en la **tabla 3**.

TIEMPO	Nº BIOPSIAS
<i>Décimo día</i>	primera biopsia
<i>6 semanas</i>	una semanal
<i>Séptima a duodécima semana</i>	una quincenal (total de tres)
<i>Tercer a sexto mes</i>	una mensual (total de tres)
<i>Sexto a duodécimo mes</i>	Cada tres meses
<i>A partir del año</i>	anualmente (ausencia de rechazo)
<i>Después de un rechazo</i>	nueva biopsia en 1 semana

Tabla 3. Protocolo de biopsia cardiaca en la detección de rechazo.

El pequeño porcentaje de biopsias rutinarias que muestran rechazo significativo tras el primer año (0,7%)⁸⁹, junto con la existencia de estudios clínicos que demuestran la seguridad de suspender el protocolo de biopsias rutinaria en favor de un meticuloso seguimiento clínico no invasivo^{90;91}, han hecho que la política de muchos centros actualmente sea la de reducir el número de biopsias rutinarias e indicarlas ante la sospecha de rechazo⁹². La sospecha clínica de rechazo se establece ante la aparición de insuficiencia cardiaca congestiva, arritmias, fiebre, síncope, hipotensión o abandono del régimen inmunosupresor⁹³.

Las complicaciones del procedimiento son raras (alrededor de 1,5%)⁸⁷, pudiendo producirse perforación de ventrículo derecho con taponamiento cardiaco, neumotórax, embolismo aéreo, reacciones vagales, punción carotídea, hematoma, arritmias y bloqueo de rama transitorios, lesión valvular tricúspide y fistulas coronarias.

5.3. EL RECHAZO AGUDO CELULAR

Se ha definido el rechazo como todo evento clínico que es tratado con incremento significativo en la inmunosupresión y que generalmente, aunque no de forma imprescindible, se acompaña de hallazgos compatibles en la biopsia⁹⁴. Aunque en la mayoría de los casos de rechazo se encuentra una correlación clínico-patológica en otros no es así.

En función de los mecanismos inmunológicos implicados el rechazo agudo se clasifica en rechazo miocárdico agudo o celular, que está mediado por una respuesta inmunológica celular y es la forma más común, y rechazo vascular agudo o humoral, que está mediado por anticuerpos.

El rechazo agudo es una complicación grave que precisa de un diagnóstico y un tratamiento precoz. La mayoría de los pacientes van a presentar durante el primer año postrasplante algún episodio de rechazo de mayor o menor gravedad, siendo los tres

primeros meses el periodo de mayor incidencia. En la Transplant Cardiologists Research Database se comunicó en 1993 que en 900 pacientes la media acumulada de episodios de rechazo en el primer año es de $1,3\pm 0,7$ por paciente. En este grupo de pacientes un 37% no tuvieron rechazo, un 40% tuvieron un único episodio y un 23% tuvieron más de un episodio durante el primer año. La mayoría de los episodios de rechazo cursaron de manera silente y tuvieron lugar en los 6 primeros meses del trasplante. El rechazo fue la causa final de muerte en el 17% de los pacientes⁹⁴. En la actualidad esta cifra de mortalidad precoz debido a rechazo agudo ha descendido notablemente, siendo de un 6% en nuestro medio⁷⁷.

El ecocardiograma permite valorar la función sistólica y diastólica del injerto y la presencia de derrame pericárdico que en ocasiones se asocia con el rechazo, pero es la biopsia endomiocárdica la herramienta más útil para el diagnóstico.

5.3.1. Clasificación anatomopatológica

Desde el punto de vista anatomopatológico el rechazo miocárdico agudo está formado por un infiltrado más o menos denso de linfocitos T en las regiones perivasculares o en las fibras miocárdicas con o sin fenómenos de necrosis. Su extensión y localización definen el grado de rechazo y la severidad del mismo. En 1990 en una reunión de expertos propiciada por la Sociedad Internacional de Trasplante Cardiaco se realizó una clasificación histológica del rechazo agudo⁹⁵, que ha sido actualizada en el congreso de la ISHLT de 2004⁹⁶. **Tabla 4.**

2004		1990	
Grade 0 R	<i>No rechazo</i>	Grado 0	<i>No rechazo</i>
Grado 1 R, leve	Infiltrado intersticial y/o perivascular con hasta un foco de necrosis de miocitos	Grado 1, leve <ul style="list-style-type: none"> • A Focal • B Difuso Grado 2, moderado (focal)	Infiltrado linfocítico focal sin necrosis Infiltrado linfocítico difuso disperso sin necrosis Un foco con infiltrado linfocítico agresivo y/o necrosis focal de miocitos
Grado 2R, moderado	Dos o más infiltrados con necrosis de miocitos	Grado 3, moderado <ul style="list-style-type: none"> • A Focal 	Infiltrados linfocíticos agresivos multifocales y/o necrosis de miocitos
Grado 3R, severo	Infiltrado difuso con múltiples focos de necrosis de miocitos ± edema ± hemorragia ± vasculitis.	<ul style="list-style-type: none"> • B Difuso Grado 4, severo	Proceso inflamatorio difuso con necrosis Infiltrado difuso polimorfo con extensa necrosis de miocitos ± edema ± hemorragia ± vasculitis.

Tabla 4. Clasificación histológica del rechazo de la Sociedad Internacional de Trasplante Cardiaco, actualizada en 2004, junto con la graduación de 1990.

5.3.2. Tratamiento del rechazo agudo celular

Grados leves de rechazo (1A, 1B) no requieren cambios de tratamiento. En los pacientes con rechazo grado 2 en el postrasplante inmediato se trata ajustando finamente los inmunosupresores. Fuera de este periodo se mantiene vigilancia estrecha, pudiendo adelantar la fecha de la siguiente biopsia.

Existe consenso en que los episodios de rechazo moderado-severo (3A, 3B y 4) requieren aumentar el grado de inmunosupresión aunque no se asocien a cambios clínicos. Se trata con choque de esteroides (250-1000 mg. de metilprednisolona i.v./día

durante tres días) ⁹⁷. Se han comunicado también buenos resultados con dosis bajas de esteroides por vía oral ⁹⁸. Cuando el episodio de rechazo es corticorresistente, se acompaña de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo o inestabilidad hemodinámica se utilizan junto con los corticoides anticuerpos monoclonales (OKT3) o policlonales o globulina antilinfocítica o antitimocítica ⁹⁹.

6. EVALUACION ECOCARDIOGRAFICA DE LAS FUENTES CARDIACAS DE EMBOLIA

El ETE ha ayudado de forma sustancial a la identificación de factores relacionados con la aparición de fenómenos embólicos de origen cardiaco, ya que permite el estudio con mayor definición anatómica de las estructuras cardiacas. En los últimos 15 años ha contribuido al diagnóstico de un mayor número de casos de embolia de origen cardiaco, principalmente al incrementar la sensibilidad diagnóstica de las alteraciones del septo interauricular, trombos auriculares, y placas de ateroma aórticas. Así a finales de los años 90 se consideraba que entre un 15 y un 20% de los accidentes cerebrovasculares (ACVAs) isquémicos eran de origen cardioembólico ¹⁰⁰, habiendo ascendido ese porcentaje a un 36% con el diagnóstico de estas nuevas fuentes cardiacas de embolia ¹⁰¹.

El ETE ha demostrado su superioridad en relación al ETT en el diagnóstico de la mayoría de las fuentes cardiacas de embolia. Así, en una serie de 76 pacientes con ACVA de causa no aclarada, el ETE identificó una causa potencial de embolismo cardiaco en un 57% comparado con un 15% en el estudio transtorácico.

En la enfermedad tromboembólica venosa puede ayudar en la detección de trombos formados en el corazón derecho o que desde las extremidades inferiores se encuentran en tránsito hacia la circulación pulmonar.

6.1. ESTUDIO DE LAS AURICULAS EN EL CORAZON NATIVO

La valoración ecocardiográfica del tamaño auricular se puede hacer mediante ecocardiografía en modo M o mediante ecocardiografía bidimensional transtorácica y transesofágica.

6.1.1. Determinación del tamaño auricular izquierdo

6.1.1.1. Ecocardiografía en modo M

La imagen estándar de la aurícula izquierda en modo M se obtiene en el plano paraesternal de eje largo y representa el diámetro antero-posterior de la aurícula. **Figura 11.** Este diámetro auricular es el más pequeño debido a la forma de la aurícula y también, probablemente, a su ubicación entre el esternón y la columna vertebral ¹⁰². Es poco sensible pero muy específico para el diagnóstico de dilatación auricular izquierda ¹⁰³. En individuos normales es similar al diámetro transversal de la aorta. En situaciones de dilatación auricular izquierda este diámetro antero-posterior puede no ser muy representativo del tamaño auricular, ya que la aurícula se ve limitada en su crecimiento por el esternón y la columna vertebral, produciéndose una alteración en la geometría auricular con variación de la relación entre el diámetro antero-posterior y los diámetros transversal y cráneo-caudal ¹⁰²⁻¹⁰⁵. Por ello para una adecuada estimación del tamaño auricular se recomienda la determinación del volumen auricular mediante ecografía bidimensional.

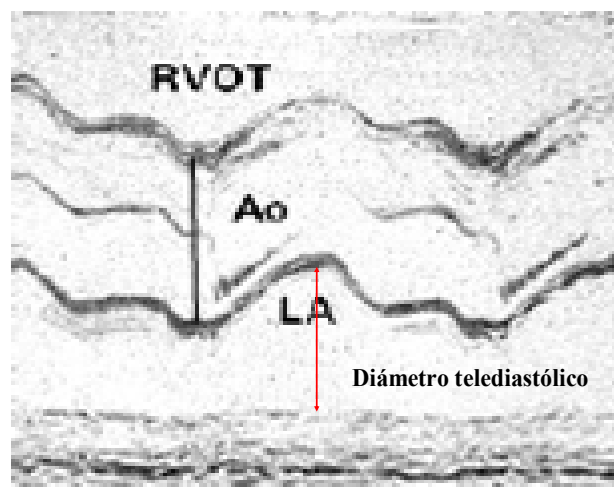


Figura 11. Diámetro anteroposterior telediastólico de la aurícula izquierda obtenida en modo M.

RVOT: tracto de salida de ventrículo derecho. Ao: aorta. LA: aurícula izquierda.

6.1.1.2. Ecocardiografía bidimensional.

Debido al remodelado asimétrico de la aurícula izquierda, la determinación del volumen auricular permite una estimación más exacta del tamaño auricular y se relaciona mejor con el riesgo de enfermedades cardiovasculares que la determinación de un solo diámetro en modo M ¹⁰⁶. Estas determinaciones han sido comparadas con los volúmenes obtenidos mediante angiografía biplanar, TAC con contraste y resonancia magnética, mostrando en general buena correlación con una tendencia a infraestimar el volumen auricular en algunos trabajos ^{102;107-109}. No existen estudios que evalúen la precisión de la valoración ecocardiográfica del volumen auricular izquierdo en el corazón trasplantado mediante técnica convencional.

Los dos métodos más usados son el modelo de elipsoide y el de Simpson.

El modelo de elipsoide asume una morfología elipsoidal de la aurícula izquierda y la determinación se realiza a partir de dos dimensiones ortogonales en el eje corto y otra en eje largo del elipsoide. La ecuación más empleada es la fórmula área-longitud: $\frac{8}{3}\pi [(A_1) \times (A_2)] / (L)$ donde A_1 y A_2 representan el área planimetrada de la aurícula izquierda en los planos apical de cuatro y dos cámaras y L la longitud auricular desde el centro del plano valvular mitral hasta la pared posterior. La planimetría auricular se debe realizar en telesístole, en el momento de máxima diástole auricular, excluyendo las venas pulmonares tal y como se muestra en la **figura 12**. En el caso de pacientes trasplantados se deben excluir también las suturas. La longitud L se mide en los planos de cuatro y dos cámaras, tomándose la menor de ellas para la ecuación ¹¹⁰.

Según el método de Simpson el volumen de una estructura geométrica puede ser determinado a través de la suma de volúmenes de objetos más pequeños. De forma análoga a como determina el volumen ventricular izquierdo, este método divide la aurícula mediante planimetría en los planos ortogonales apical de cuatro y dos cámaras

en una serie de discos y calcula el volumen auricular como la suma de los volúmenes de estos discos individuales. **Figura 13.**

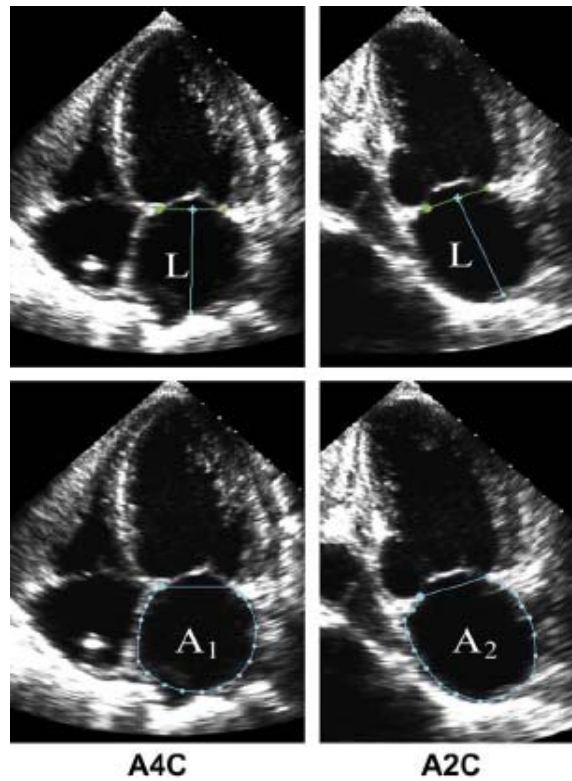


Figura 12. Medición del diámetro longitudinal auricular y del área auricular en los planos apical de cuatro y dos cámaras para determinar el volumen auricular izquierdo según la fórmula área-longitud.

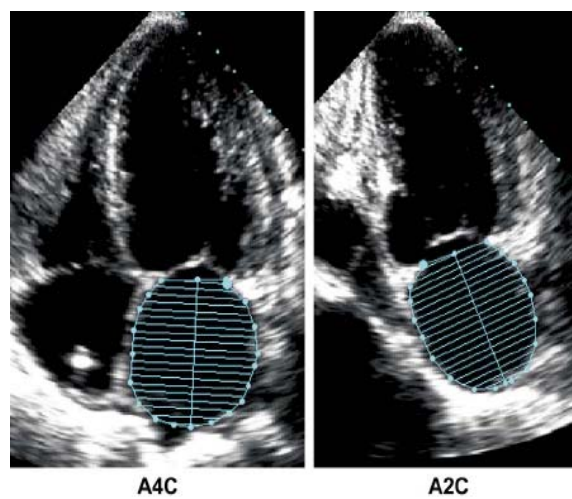


Figura 13. Planimetría de la aurícula izquierda en los planos de cuatro y dos cámaras para estimar el volumen auricular izquierdo según el método de Simpson biplano.

El volumen auricular izquierdo normal varía con la edad, el sexo y la superficie corporal. El volumen normal en varones es de 41-50 ml. y en mujeres de 34-36 ml. ¹¹¹. Varios estudios han establecido como normal un volumen auricular izquierdo corregido por la superficie corporal de $22 \pm 6 \text{ ml/m}^2$ ¹¹¹⁻¹¹⁴. En la **tabla 5** se muestran los valores de referencia en la valoración ecocardiográfica del tamaño auricular izquierdo ¹¹⁰.

	HOMBRE	HOMBRE	HOMBRE	MUJER	MUJER	MUJER
	<i>Ligeramente</i>	<i>Moderadamente</i>	<i>Severamente</i>	<i>Ligeramente</i>	<i>Moderadamente</i>	<i>Severamente</i>
	<i>Dilatada</i>	<i>Dilatada</i>	<i>Dilatada</i>	<i>Dilatada</i>	<i>Dilatada</i>	<i>Dilatada</i>
<i>Diámetro AI (cm.)</i>	4,1-4,6	4,7-5,2	$\geq 5,2$	3,9-4,2	4,3-4,6	$\geq 4,7$
<i>Diámetro AI/SC (cm/m.²)</i>	2,4-2,6	2,7-2,9	≥ 3	2,4-2,6	2,7—2,9	≥ 3
<i>Área AI (cm.2)</i>	20-30	30-40	>40	20-30	30-40	>40
<i>Volumen AI (ml.)</i>	59-68	69-78	≥ 79	53-62	63-72	≥ 73
<i>Volumen AI/SC (ml/m.²)</i>	29-33	34-39	≥ 40	29-33	34-39	≥ 40

Tabla 5. Valores de referencia en la determinación ecocardiográfica del tamaño auricular izquierdo.

Diámetros obtenidos en el plano paraesternal de eje largo y áreas en el plano apical de 4 cámaras. AI: aurícula izquierda, SC: superficie corporal ¹¹⁰.

El tamaño auricular derecho ha sido objeto de mucha menos investigación clínica y son también menos los datos en cuanto a su cuantificación. No existen proyecciones ortogonales ecocardiográficas estándar de aurícula derecha, por lo que los métodos de cuantificación empleados se basan en la planimetría en el plano apical de 4 cámaras y la determinación del volumen auricular por la ecuación de área longitud o el método de

Simpson en un solo plano. El volumen auricular derecho normal es de 21 ml/m.², siendo ligeramente menor en mujeres ¹¹¹.

6.1.2. Contraste ecocardiográfico espontáneo

El término CEE hace referencia a los ecos dinámicos con apariencia de humo que se observan en el interior de las cavidades cardiacas y grandes vasos en situaciones de estasis sanguíneo. Puede aparecer en diversas situaciones patológicas como en el interior de aurículas dilatadas y con función sistólica reducida en pacientes con estenosis mitral, sobre todo en FA, o en el trasplante cardiaco realizado mediante la técnica quirúrgica convencional. También puede observarse en el ventrículo izquierdo de pacientes con miocardiopatía dilatada, en áreas ventriculares discinéticas apicales tras un infarto de miocardio y también en la falsa luz en casos de disección aórtica.

Se ve con mayor frecuencia en estudios transesofágicos ya que la menor distancia entre el transductor y las cavidades cardiacas permite emplear transductores con mayor frecuencia (5 MHz), obteniéndose imágenes de mayor resolución.

La aurícula izquierda es la localización más frecuente del CEE. Su incidencia en estudios transesofágicos es variable según las series, asociándose de manera invariable con alguna situación patológica. En la series de Black y cols. y de Giménez y cols., en las que se analizan 400 y 1.066 estudios transesofágicos consecutivos, la incidencia de CEE fue del 19 y 35% respectivamente ^{115;116}. Un CEE al menos ligero puede verse en aproximadamente la mitad de los pacientes con fibrilación auricular ¹¹⁷⁻¹¹⁹ y en más del 80% de aquellos con FA y trombo en la orejuela izquierda ¹¹⁸.

La serie de Vigna y cols. ¹²⁰ pone de manifiesto la mayor sensibilidad del ETE en la detección de CEE. La incidencia de CEE en la aurícula izquierda de pacientes con estenosis mitral fue del 3,5% con ETT y del 67,8% con ETE.

6.1.3. Trombo en la aurícula izquierda

La introducción de la ecocardiografía transesofágica a principios de los años 90 incrementó de manera significativa la sensibilidad en el diagnóstico al permitir un examen más detallado de la aurícula izquierda, incluido la orejuela y la detección de trombos más pequeños o murales, con menor protrusión hacia la cavidad auricular. Estudios intraoperatorios han demostrado una sensibilidad del ETE que ronda al 100% en las distintas series ¹²¹⁻¹²⁵. En un estudio intraoperatorio el ETE, tuvo una sensibilidad y especificidad en la detección de trombo de 100 y 99% respectivamente ¹²¹. Se ha comunicado sin embargo que trombos auriculares menores de 2 mm. pueden pasar desapercibidos en el estudio transesofágico ¹²⁶.

El estudio transtorácico presenta una sensibilidad mucho menor en la detección de trombo auricular izquierdo debido a la mala visualización de la orejuela izquierda, que oscila entre un 39 y 63% ¹²⁷⁻¹²⁹. Aunque no se han realizado estudios randomizados, las sondas transesofágicas biplano y multiplano se cree que son superiores a las sondas monoplaneo.

En el estudio transesofágico el trombo auricular aparece como una masa intracavitaria ecodensa, móvil o sésil, de forma irregular y claramente diferenciada del endocardio. La orejuela izquierda es su localización más frecuente. Los pequeños trombos localizados en la orejuela izquierda han de ser diferenciados de los músculos pectíneos y en los grandes se debe hacer el diagnóstico diferencial con tumores. Los contrastes ecocardiográficos izquierdos como el Optison[®] o Definity[®] pueden ayudar a distinguir los trombos de las trabeculaciones normales. El CEE prácticamente siempre acompaña al trombo y su presencia, así como la de dilatación auricular izquierda, apoya el diagnóstico. Además, los trombos organizados pueden mostrar unas líneas ecogénicas conocidas como líneas de Zahn.

6.1.4. Alteraciones del septo interauricular

6.1.4.1. Foramen oval permeable

El ETE ha incrementado la sensibilidad en la detección del foramen oval permeable (FOP). Así Albers y cols.¹³⁰ en 145 pacientes con accidente cerebrovascular, no encuentran ningún FOP en el ETT y 28 (19%) en el transesofágico, $p < 0,001$. El estudio transesofágico con contraste y maniobras que incrementan la presión auricular derecha como la tos o la maniobra de Valsalva han aportado la mayor sensibilidad diagnóstica. En un estudio de 238 pacientes que comparó el valor del ETT y del ETE con Doppler color y contraste, el ETE con contraste detectó FOP en un 22% mientras que el ETT con contraste lo hizo en el 8%¹³¹. **Figura 14.**

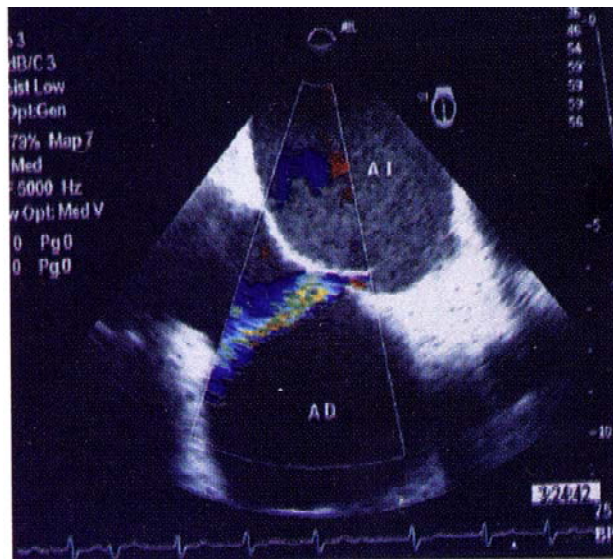


Figura 14. Imagen de ecografía transesofágica en proyección de cuatro cámaras en la que se aprecia flujo izquierda-derecha a través de un FOP.

6.1.4.2. Aneurisma del septo interauricular

El ASA ha sido detectado en un 0,2% de todos los estudios con ETT¹³², y de un 3 a 8% de los estudios con ETE¹³³. En un estudio poblacional de 363 individuos en Minnesota

la prevalencia de ASA por ETE fue del 2,2% ¹³⁴. Hanley y cols. ¹³² definieron los criterios ecocardiográficos de aneurisma de septo interauricular como una porción redundante, de gran movilidad, en el septo interauricular con una amplitud de excursión en aurícula derecha o izquierda > 10 mm. y un diámetro >15 mm. a nivel de la fosa oval. **Figura 15.** Se asocia con FOP o defectos del septo interauricular hasta en un 77% de los casos.

La ecocardiografía transesofágica ha incrementado considerablemente la sensibilidad en su diagnóstico. Schneider y cols. en 40 pacientes diagnosticados de ASA mediante ETE observaron que en 11 pacientes (27%) el ETT falló en demostrar la lesión ¹³³. Pearson y cols. ¹³⁵ en un grupo de 79 pacientes identifica con ecocardiografía transtorácica un paciente con ASA y 9 con transesofágica, $p<0,005$.

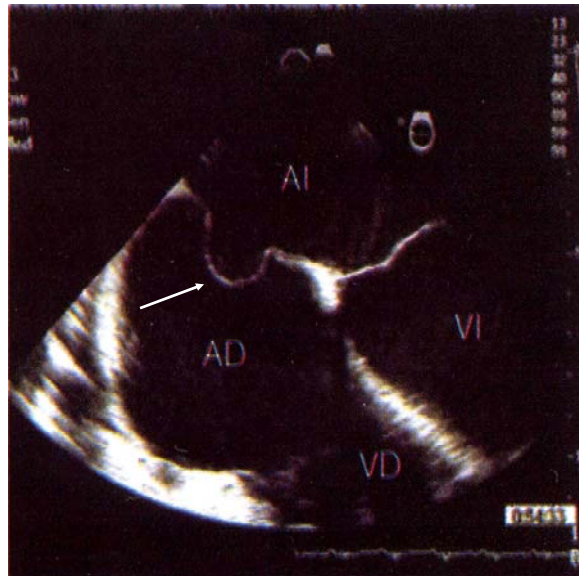


Figura 15. Imagen de ecografía transesofágica en proyección de cuatro cámaras en la que se observa un aneurisma del septo interauricular (flecha).

6.2. OTRAS FUENTES CARDIACAS DE EMBOLIA

6.2.1. Trombo en ventrículo izquierdo

La evaluación ecocardiográfica puede valorar tanto la presencia de trombo intraventricular como la de los factores de riesgo de embolización (trombos que protruyen y son móviles)¹³⁶. El ETT es la mejor prueba para la detección de trombo en el ventrículo izquierdo, siendo la aportación del estudio transesofágica al diagnóstico mucho menor^{122;124}. Presenta una excelente sensibilidad y especificidad. En la proyección de cuatro cámaras el transductor está cerca del ápex ventricular, que es el lugar más frecuente de asiento de los trombos. Vissers y cols.¹³⁷ en un trabajo comparativo entre los hallazgos autópsicos y el diagnóstico ecocardiográfico establecen una sensibilidad del 92% y una especificidad del 88%.

6.2.2. Trombo en cavidades derechas

Los trombos en cavidades derechas (aurícula derecha, ventrículo derecho y arteria pulmonar) son menos frecuentes que los situados en cavidades izquierdas.

Pueden formarse *in situ* como consecuencia de estasis sanguíneo en pacientes con miocardiopatía y cavidades derechas dilatadas o sobre cuerpos extraños como catéteres centrales o sondas de marcapasos^{138;139}. La formación de trombos en la aurícula derecha suele ocurrir en relación con catéteres centrales, especialmente en la unión entre la vena cava superior y la aurícula derecha. También pueden formarse en la orejuela derecha en pacientes con FA o estados protrombóticos. De entre los pacientes con FA, el trombo en la orejuela derecha ocurre en del 3-6% de los casos^{118;140}. En cuanto a su prevalencia, la serie autópsica de 447 pacientes de Chakko y cols.¹⁴¹ se encontró trombo en cavidades derechas en 30 pacientes (6%) habiendo el 80% de ellos embolizado parcialmente al pulmón.

La sensibilidad del ETE es superior a la del ETT. Schwartzbard y cols.¹⁴² encontraron trombo en aurícula derecha en 20 pacientes. Solamente 6 de ellos fueron identificados en el examen transtorácico. Ninguno de los trombos en la orejuela derecha se detectó en el ETT. Si aparece CEE junto al trombo, sugiere que éste se ha formado en la cavidad que lo contiene; si está ausente es más probable que su origen sea el sistema venoso.

Pueden también observarse trombos flotantes formados en la circulación venosa de los miembros inferiores que están en tránsito hacia la arteria pulmonar. Se encuentran casi exclusivamente en pacientes con sospecha o diagnóstico de tromboembolismo pulmonar (TEP) y pueden diagnosticarse mediante ETT. Estos trombos están asociados a una alta mortalidad. En un estudio de 38 pacientes con trombo flotante se documentó un TEP masivo en 37. Independientemente de la terapia escogida (cirugía, procedimientos percutáneos, tratamiento anticoagulante o trombolítico) la mortalidad hospitalaria fue del 45%¹⁴³.

La prevalencia ecocardiográfica de trombos en cavidades derechas ha sido principalmente estudiada en relación con la embolia pulmonar. Wittlich y cols.¹⁴⁴ estudian 60 pacientes con sospecha de embolia de pulmón encontrando mediante ecocardiografía transesofágica trombo en cavidades derechas en 35 (58%).

En el contexto de la embolia aguda de pulmón el ETT raramente detecta la presencia de trombos intracardiacos o en la arteria pulmonar (4%)¹⁴⁵. Múltiple estudios han analizado sin embargo el valor diagnóstico del ETE en el TEP agudo, ya que permite la visualización con buena resolución del tronco de la arteria pulmonar y de las primeras porciones de las ramas principales así como de las cavidades derechas^{144;146-151}. El ETE ha mostrado una alta sensibilidad (97%) y especificidad (86%) en la visualización de trombos en la arteria pulmonar proximal en pacientes con TEP severo. En el estudio de

Wittlich y cols.¹⁴⁴ la prevalencia de trombo central en pacientes con TEP grave fue del 58%.

Las características de la imagen del trombo en el ETE puede incluso diferenciar entre trombo antiguo y reciente¹⁵². Permite explorar también cuerpos extraños sobre los que se haya formado el trombo. Sin embargo, la arteria pulmonar izquierda se visualiza peor que la derecha y es una exploración semi invasiva que puede ser peligrosa en pacientes inestables.

7. LA EMBOLIA EN EL TRASPLANTE CARDIACO

Los pacientes que reciben un trasplante cardiaco presentan una incidencia elevada de eventos trombo-embólicos. La embolia en el paciente trasplantado cardiaco es un problema multifactorial en el que intervienen tanto factores sistémicos como propios del procedimiento quirúrgico con circulación extracorpórea y las alteraciones anatómicas y funcionales que presenta el corazón trasplantado con la técnica convencional. En cuanto a los factores sistémicos, se trata de una población con elevada prevalencia de hipertensión arterial, hipercolesterolemia y diabetes, que favorecen el desarrollo de enfermedad vascular aterosclerótica. Además la circulación extracorpórea ocasiona un desbalance hemostático con aumento de fibrinógeno, factor VII, factor Von Willebrand, descenso de antitrombina III, proteína C y S y disminución de la actividad fibrinolítica¹⁵³. Se ha descrito un estado de hiperagregabilidad postrasplante que se observa también en el trasplante renal y en el que pueden estar involucrados el daño endotelial mediado por el sistema inmunológico y por los fármacos inmunosupresores. La ciclosporina produce un estado de hiperagregabilidad plaquetaria al reducir la producción endotelial de prostaciclina. Las alteraciones anatómicas del corazón trasplantado comprenden el gran tamaño auricular, las suturas, los aneurismas del septo interauricular y el foramen oval permeable. Además existen alteraciones funcionales como la contracción asíncrona de la porción auricular del donante y del receptor, la elevada incidencia de arritmias auriculares y la aparición de alteraciones en la función sistólica y diastólica ventricular de manera aguda o permanente.

7.1. INCIDENCIA

Se ha publicado una alta tasa de eventos tromboembólicos tras el trasplante cardiaco.

Forrat y cols.¹⁵⁴ recogen, en 285 pacientes con trasplante cardiaco ortotópico seguidos durante una media de 41,8 meses, una incidencia de eventos tromboembólicos no cardiacos de 4,88 por 100 pacientes/año, muy superior a la del grupo control. **Tabla 6.**

Evento TE	Grupo de Tx	Grupo control
<i>Tromboflebitis</i>	1,53	0,17
<i>Circulación cerebral</i>	1,22	0,68
<i>Embolia pulmonar</i>	0,91	0,34
<i>Circulación periférica</i>	0,91	0,17
<i>Retiniana</i>	0,31	0
<i>Total</i>	4,88	1,36

Tabla 6. Complicaciones tromboembólicas en un grupo de pacientes trasplantados cardiacos y en un grupo control en la serie de Forrat y cols.¹⁵⁴. TE: tromboembolismo. La frecuencia está dada en número de eventos por 100 pacientes-año.

García-Herrera y cols.¹⁵³, de la clínica Universitaria de Navarra en su serie de 164 pacientes con trasplante cardiaco ortotópico seguidos durante un periodo medio de 8 años muestran la prevalencia de eventos tromboembólicos que se muestra en la tabla. La incidencia de embolismo arterial fue del 12,8% y la incidencia de ACVA embólico del 9,1%. **Tabla 7.** Se excluyeron los pacientes fallecidos en los primeros 30 día postrasplante.

Complicaciones tromboembólicas periféricas (n=164)	
<i>Arteriales</i>	21 (13%)
1. <i>Cerebrovascular</i>	15 (71,4%)
2. <i>Extremidades inferiores</i>	4 (19%)
3. <i>Mesentérica</i>	1 (4,8%)
4. <i>Retiniana</i>	1 (4,8%)
<i>Venosas</i>	8 (5%)
1. <i>Retiniana</i>	4 (50%)
2. <i>Extremidades inferiores</i>	4 (50%)

Tabla 7. Complicaciones tromboembólicas en una serie de pacientes trasplantados cardiacos de García-Herrera y cols.¹⁵³.

Las principales fuentes de información sobre la prevalencia de eventos tromboembólicos son las comunicaciones de resultados realizada por los distintos equipos de trasplante, las series autópsicas, los estudios de las complicaciones neurológicas en el trasplante y las series de ecocardiografía transesofágica.

7.1.1. Resultados de los programas de trasplante cardiaco

La Sección de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante Cardiaco de la Sociedad Española de Cardiología en su XVII informe oficial publica que el accidente cerebrovascular fue la causa del 5% de los fallecimientos ocurridos durante el año 2005⁷⁷. Los datos de la Sociedad Internación de Trasplante Cardiaco y Pulmonar sobre mortalidad por accidente cerebrovascular en pacientes trasplantados cardiacos durante el periodo comprendido entre Enero de 1992 y Junio de 2006 se muestran en la **tabla 8**. Se observa

como la mortalidad cerebrovascular es mayor en el primer mes. En estos informes no se distingue entre accidentes cerebrovasculares de origen cardioembólico o de otra etiología.

Periodo PostTX	0-30 d	30d-1 año	1-3 años	3-5 años	5-10 años	>10 años
Nº Exitus	N=3005	N=2722	N=2135	N=1857	N=4054	N=2107
% Mortalidad Cerebrovascular	6,7%	4,1%	3,3%	3,3%	4,1%	3,9%

Tabla 8. Mortalidad por accidente cerebrovascular respecto del total en los diferentes periodos postrasplante de pacientes trasplantados cardiacos durante el periodo comprendido entre Enero de 1992 y Junio de 2006 en el registro de la ISHLT ¹⁵⁵.

7.1.2. Series autópsicas

Las series autópsicas nos muestran el porcentaje de muertes que fueron secundarias a un evento embólico. Este porcentaje varía entre el 3 y el 15% según las series. Estas series recogen solamente el pequeño porcentaje de embolias que resultaron fatales.

Los grupos de trasplante británicos realizaron, entre Enero de 1979 y Julio de 1984, ciento ochenta y seis trasplantes cardiacos en 179 pacientes. En el análisis anatomopatológico de 55 pacientes fallecidos encuentran 3 infartos cerebrales y 2 embolias pulmonares (9%) ¹⁵⁶.

Kirklin y cols. ¹⁵⁷ analizan la causa de muerte de 29 pacientes trasplantados entre Enero de 1981 y Junio 1985. Observan 3 embolias (10%), dos pulmonares y una sistémica.

En el hospital de Groote Schuur en Cape Town (Sudáfrica) el análisis autopsico de 81 pacientes fallecidos determinó que la embolia fue la causa principal de muerte en el 2,5% de los fallecimientos y que actuó como coadyuvante en un 14,3% de ellos. La importancia relativa de la embolia como causa de muerte no varió de manera significativa en la evolución postrasplante. Fue la causa del 14% de los fallecimientos en los primeros tres meses, del 9 % de aquellos entre el cuarto mes y el año y del 21% de los que se produjeron posteriormente ³⁸.

Walley y cols. ¹⁵⁸, en las autopsias de 27 pacientes con trasplantes ortotópicos realizados entre 1984 y 1991, encuentran una embolia coronaria debida a un trombo auricular izquierdo, dos embolias pulmonares y un infarto cerebral (15%).

En Stanford se ha recogido una incidencia de embolia como causa de muerte del 3% en los trasplantes realizados entre 1968 y 1980 y del 3,5% ¹⁵⁹ en los realizados entre 1981 y 1993 ¹⁶⁰. La importancia relativa de la embolia como causa de muerte disminuyó al aumentar el tiempo postrasplante. La mortalidad secundaria a embolia fue del 8% en el primer mes (2 ACVAs y una embolia pulmonar), frente al 3,5% de mortalidad secundaria a embolia en el seguimiento completo (6 accidentes cerebrovasculares y una embolia pulmonar).

7.1.3. Series de complicaciones neurológicas

Las complicaciones neurológicas tras el trasplante cardiaco se han analizado en series clínicas, autopsicas y series clínico-patológicas. Las complicaciones observadas han sido crisis epilépticas, encefalopatía, accidente cerebrovascular, infecciones del sistema nervioso central, alteraciones neuromusculares y alteraciones psiquiátricas. **Tabla 9.**

Las series autopsicas han encontrado una prevalencia muy elevada (16-80%) de cambios isquémicos y/o anóxicos en el parénquima cerebral de pacientes trasplantados.

Montero y cols. ¹⁶¹ describen en su serie autopsica de 23 pacientes un grupo

heterogéneo de 10 casos que incluyen embolias, infartos cerebrales y hemorragias cerebrales. Sila y cols.¹⁶² comunican una incidencia del 18% de lesiones vasculares en las autopsias realizadas en el primer mes postrasplante.

	Año	Tipo	Nº de Tx	% ACVA
<i>Schober</i> ¹⁶³	1973	A	31	16
<i>Hotson</i> ¹⁶⁴	1976	C/A	83	12
<i>Montero</i> ¹⁶¹	1986	A	23	60
<i>Martínez</i> ^{165*}	1988	A	54	80
<i>Ang</i> ^{166*}	1989	A	18	72
<i>Andrews</i> ¹⁶⁷	1990	C	90	5
<i>Adair</i> ¹⁶⁸	1992	C/A	263	9
<i>Prayson</i> ¹⁶⁹	1995	A	18	50
<i>Jarquín</i> ¹⁷⁰	1998	C/A	137	11
<i>Malheiros</i> ¹⁷¹	2002	C	62	—
<i>Cemillán</i> ¹⁷²	2004	C/A	198	10

Tabla 9. Principales series de complicaciones neurológicas en trasplante cardiaco. * Series de trasplante cardiaco y cardiopulmonar. A: series de autopsia. C: series clínicas. C/A: series clínico-patológicas.

Las series clínicas y clinicopatológicas nos muestran la prevalencia de eventos clínicos embólicos. Las series clinicopatológicas recogen una incidencia de ACVA de entre 9-12%. Comentaremos las cuatro mayores series.

Andrews y cols.¹⁶⁷, en 90 pacientes con un seguimiento de 2 meses, encuentran 2 infartos cerebrales de origen embólico (2.2%) en el 5º y 21º día de evolución.

En la serie clínico-patológica de Adair y cols.¹⁶⁸ de 263 pacientes trasplantados cardiacos seguidos durante 18,5 meses, 24 pacientes presentaron alteraciones cerebrovasculares (9%). En 13 de ellas se identificaron diferentes causas; seis casos se atribuyeron al procedimiento quirúrgico, 3 a cateterización cardiaca, 2 a coagulopatía y 2 a infección en el sistema nervioso central. Tras excluir dos hemorragias intracerebrales, 9 de los 11 casos restantes se consideraron de origen tromboembólico (3,4%). Estos episodios se produjeron entre los días 7 y 976 (6 de ellos en los primeros 70 días). Los nueve afectaron al territorio de la arteria cerebral media. Uno de los pacientes tuvo un episodio de rechazo al comienzo del cuadro neurológico. Ninguno estaba en FA en el momento del ACVA, pero 4 tenían el antecedente de arritmias auriculares en el postoperatorio.

En una serie de 137 pacientes trasplantados en la Clínica Mayo, con un seguimiento medio de 9,6 años, Jarquin-Valdivia y cols.¹⁷⁰ recogen 15 casos (11%) de ACVA isquémico, sin especificar cuántos de ellos pudieron ser de origen cardioembólico. El ACVA isquémico fue la complicación neurológica más frecuente y todos los pacientes presentaron una buena recuperación o quedaron con secuelas leves.

Cemillán y cols.¹⁷², de la Clínica Puerta de Hierro, realizan un seguimiento medio de 23 meses en 198 pacientes con trasplante cardiaco ortotópico realizado con la técnica quirúrgica convencional. Recogen 24 ACVAs, 19 de ellos isquémicos (79%). Once de ellos debidos a la cirugía cardiaca. Los posiblemente secundarios a embolia son 5 (2,5%) [3 de causa desconocida (1,5%) y 2 durante un cateterismo cardiaco].

7.1.4. Series de ecografía transesofágica

En las series de ecocardiografía transesofágica se recoge la prevalencia de eventos embólicos sistémicos en la población trasplantada mediante técnica convencional. El porcentaje de eventos varía entre el 4 y el 15% **tabla 10**.

	Bouchart ⁷⁴	Angermann ³⁹	Torrecilla ⁴⁸	Derumeaux ⁴⁹	Escribano ¹⁷³	Riberi ⁷⁵
<i>Nº pacientes</i>	100	20	38	122	52	72
<i>Nº eventos</i>	9(9%)	1(5%)	0	11(9%)	2(4%)	11(15%)
<i>% con trombo AI</i>	100	100	—	45	50	82
<i>% con CEE</i>	100	—	—	91	—	—
<i>Tipo de sonda</i>	Biplano Alta Fc	Biplano 3,75 Hz	Monop 5 MHz	Biplano Alta frec	Biplano 5 MHz	—
<i>Tto. antiagregante</i>	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí
<i>T. seguimiento</i>	26 m	17,6 m	15,2 m	27 m	1 año	6,8 a

Tabla 10. Eventos embólicos sistémicos en las principales series de ecocardiograma transesofágico. Los datos se refieren únicamente a los pacientes trasplantados mediante técnica convencional. Se recoge el número de embolias sistémicas y los hallazgos de ETE relativos a la presencia de trombo y CEE en los pacientes que presentaron un evento. AI: aurícula izquierda.

Estos estudios nos permiten además conocer los hallazgos ecocardiográficos en aquellos pacientes que presentaron eventos embólicos. En general estas series muestran una importante asociación entre los eventos embólicos y la presencia de trombos y CEE auricular izquierdo. La serie de Escribano y cols. ¹⁷³ es la que muestra un porcentaje menor de eventos y la única en la que se realizó por protocolo el estudio transesofágico a toda la serie de pacientes trasplantados en un momento evolutivo concreto (15 día postrasplante), con el objeto de detectar trombos intracardiacos y prevenir complicaciones embólicas.

En la serie de Riberi y cols.⁷⁵, con un seguimiento medio de 6,8 años, 11 pacientes trasplantados con técnica convencional presentaron embolismo periférico (8 ACVAs, 2 embolias en miembros y una embolia mesentérica). En 9 de ellos (82%) se detectó un trombo auricular izquierdo en el ETE. Bouchart y cols.⁷⁴ recogen 9 embolias acontecidas entre los 6 y 36 meses de evolución postrasplante (4 ACVAs, 3 en miembros inferiores y 2 mesentéricas). Observan trombo auricular y CEE en todos los pacientes que habían presentado embolia.

Torrecilla y cols.⁴⁸ en 38 pacientes consecutivos antiagregados con aspirina, seguidos durante $15,2 \pm 9,7$ meses no observan ninguna embolia. Angermann y cols.³⁹ informan de una embolia arterial periférica en un paciente con un trombo auricular izquierdo, en su serie de 20 pacientes. Derumeaux y cols.⁴⁹ en una serie combinada, de la Universidad de Ruen y de Marsella, de 122 pacientes trasplantados con la técnica convencional encuentran 11 embolias (9%): 6 accidentes cerebrovasculares, 2 embolias en extremidades y una mesentérica. La distribución temporal fue la siguiente: cinco en los seis primeros meses, 3 en 6-24 meses y 3 en 24-48 meses. Los hallazgos ecocardiográficos de los 11 pacientes con embolia son: cinco trombos en aurícula izquierda acompañados de CEE, 5 con CEE en aurícula izquierda y uno sin hallazgos.

7.2. ETIOLOGIA

Del estudio de las diferentes series no podemos extraer un factor de riesgo que claramente se asocie con la embolia postrasplante. García-Herrera y cols.¹⁵³ no encuentran asociación con los factores de riesgo cardiovascular clásicos (HTA, diabetes, dislipemia, obesidad o antecedentes de hábito tabáquico). Sí encontraron una mayor edad en los pacientes con embolia. En la serie de Adair y cols.¹⁶⁸ los pacientes que presentaron un ACVA embólico tendían también a ser mayores y 8 de 9 presentaban cardiopatía isquémica. En el análisis de casos-contróles tras ajustar la edad y el tipo de

cardiopatía, mostraron ser factores de riesgo el antecedente de ACVA previo al trasplante y de estenosis carotídea en el estudio pretrasplante. Derumeaux y cols.⁴⁹ no encontraron diferencias significativas en el diámetro de aurícula izquierda, la presión pulmonar y capilar, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y el número de rechazos entre los pacientes con embolia y sin ella. Riberi y cols.⁷⁵ no observaron relación con la edad, la situación de aterosclerosis vascular periférica, la disfunción sistólica o diastólica ventricular izquierda ni con la presencia de FA previa al trasplante. En las series ecocardiográficas, en especial en las de Bouchart y cols.⁷⁴, Angermann y cols.³⁹ y Riberi y cols.⁷⁵, se encuentra una incidencia muy alta de trombo auricular izquierdo y CEE entre los pacientes que han presentado una embolia sistémica tras un trasplante cardiaco realizado con la técnica quirúrgica convencional, lo cual parece sugerir un origen cardioembólico en la mayoría de los casos.

7.2.1. Trombo en el corazón trasplantado

El ETT forma parte del seguimiento rutinario de los pacientes tras el trasplante cardiaco, pero su sensibilidad para la detección de trombos auriculares es baja. Los estudios mediante ETE han incrementado significativamente esta sensibilidad al permitir un análisis morfológico más detallado de las cámaras cardiacas, en particular de la aurícula izquierda. Estos estudios son la principal fuente de información sobre la prevalencia y factores relacionados con la formación de trombos intracardiacos en pacientes trasplantados cardiacos. Las aurículas, en concreto la aurícula izquierda, son los lugares de más frecuente asiento de trombos en el corazón trasplantado. Las alteraciones estructurales y funcionales en la cámara auricular parecen determinar la alta prevalencia (hasta el 26%⁴⁹) de trombos auriculares, algunos de ellos de gran tamaño¹⁷⁴⁻¹⁷⁶, en el trasplante con técnica convencional. La incidencia de trombo auricular en las series de ecografía transesofágica oscila entre el 0%⁴⁸ y el 26%^{49;74}. Al igual que en la

formación de trombos auriculares en otros contextos clínicos, existe una importante asociación entre la formación de trombos auriculares en el corazón trasplantado y la presencia de CEE auricular. En las series de ecografía transesofágica, entre el 90 y el 100% de los pacientes con trombo auricular presentaban también CEE. Escribano y cols.,¹⁷³ describen que el 90% de los casos con trombo presentaron también CEE. El CEE se asoció de manera significativa con la aparición de trombo auricular ($p=0,00035$).

Si bien el ETE es la técnica diagnóstica más comúnmente utilizada, existen también informes del empleo de otras técnicas para el diagnóstico de trombo intracardiaco, como por ejemplo el TAC. Fernández González y cols.¹⁷⁷, de la Clínica Universitaria de Navarra, informan de 5 pacientes diagnosticados de trombo intracardiaco en un total de 101 trasplantes realizados según la técnica de Lower y Shumway. 4 de ellos se localizaron en la aurícula izquierda (1 en la orejuela) y uno en un aneurisma apical del ventrículo izquierdo. Dos de los trombos auriculares se diagnosticaron mediante tomografía axial computerizada con contraste. Un trombo auricular izquierdo de gran tamaño y el situado en el ápex de ventrículo izquierdo eran visibles en el ETT. Por último un pequeño trombo en la orejuela izquierda fue diagnosticado mediante ETE.

Otra de las fuentes de información en relación a la incidencia de trombos intracardiacos en el corazón trasplantado son los estudios autopsicos. En el programa de la Universidad de Ottawa se realizaron 29 autopsias a pacientes trasplantados con la técnica convencional. Se encontraron 5 corazones con trombo (17%): dos dobles en aurícula derecha e izquierda, uno en aurícula derecha y dos en aurícula izquierda. En uno de los pacientes la embolia coronaria del trombo auricular izquierdo fue la causa de muerte⁵³.

7.2.1.1. Contraste ecocardiográfico espontáneo

Las alteraciones anatómicas y funcionales de la cámara auricular en el corazón trasplantado con la técnica quirúrgica convencional son la causa del estasis sanguíneo y el contraste ecocardiográfico que observamos, principalmente en los estudios transesofágicos. Los estudios transtorácicos son mucho menos sensibles para el diagnóstico de CEE. En el trasplante cardiaco convencional el tamaño auricular ha sido el único factor claramente relacionado con la presencia de CEE, siendo más frecuente en la aurícula izquierda que en la derecha, debido a su mayor tamaño. La incidencia de contraste espontáneo en el corazón trasplantado con la técnica convencional varía entre el 25-57% en las distintas series. Los diferentes transductores utilizados (3,5 a 7 MHz) y los diferentes momentos evolutivos postrasplante en que se realizan los estudios, además del sesgo de selección en algunas series de incluir en el estudio a todos los pacientes que presentan eventos embólicos, pueden explicar esta variabilidad. La serie de Escribano y cols.¹⁷³ es la única en la que se realizó por protocolo el estudio transesofágico a toda la serie de pacientes trasplantados en un momento evolutivo concreto. Angermann y cols.³⁹ observan CEE con ETE en un 25% de sus pacientes (4 en la aurícula izquierda y 1 en la derecha). En el estudio transtorácico no se observó CEE en ninguno de los casos. Polanco y cols.⁵¹ encuentran contraste espontáneo auricular en 14 de los 30 pacientes estudiados (56%), siendo visible en el ETT en sólo un caso. González Torrecilla y cols.⁴⁸ observaron CEE auricular izquierdo en el 47% de los pacientes y unas dimensiones de aurícula izquierda significativamente mayores en los casos en los que observaron la presencia de CEE: diámetros longitudinal ($7,2 \pm 1,2$ frente a $5,69 \pm 5,9$ cm.), transversal ($4,83 \pm 7,1$ frente a $3,9 \pm 7,9$ cm.) y área ($35,4 \pm 7,1$ frente a $24,4 \pm 5,2$ cm.²); $p < 0,001$ para todos ellos. No se encontraron diferencias

significativas en el intervalo de tiempo transcurrido desde la realización del trasplante y el ETE en los pacientes con y sin CEE.

Las técnicas de trasplante que preservan la anatomía auricular disminuyen de forma muy importante la presencia de CEE. Derumeaux y cols.⁴⁹ encontraron una prevalencia de CEE en aurícula izquierda de 57% en los casos de trasplante convencional y de 5% en los realizados con técnica bicava ($p < 0,001$). De nuevo, en el grupo de pacientes trasplantados con técnica convencional, el único factor relacionado con la presencia de CEE fue el tamaño auricular. Los pacientes sin CEE tuvieron un diámetro auricular izquierdo de $5,6 \pm 0,5$ cm. frente a $5,9 \pm 0,5$ cm. de aquellos con CEE ligero ($p < 0,02$) y de $6,1 \pm 0,5$ cm. con CEE severo ($p < 0,01$). No se demostró asociación con la edad del donante o del receptor, el tiempo postrasplante, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la presión pulmonar ni la presión capilar pulmonar. En la serie de Bouchart y cols.,⁷⁴ el 49% de los pacientes trasplantados con la técnica convencional tuvieron CEE por ninguno de los trasplantados con la técnica modificada ($p < 0,0001$).

Todos estos trabajos analizan la presencia de CEE en pacientes en diferentes momentos de su evolución postrasplante. Escribano y cols.¹⁷³ en el Hospital Universitario 12 de Octubre siguen un protocolo de evaluación rutinaria con ETE en el día 15 postrasplante de todos sus pacientes trasplantados mediante la técnica quirúrgica convencional. En su estudio preliminar de los primeros 52 estudios transesofágicos del protocolo, incluidos en la presente tesis, realizaron un ETE a los 15 días y otro al año de trasplante, lo cual permitió conocer la incidencia y el comportamiento del CEE en la evolución. Encontraron CEE en 21 pacientes en el estudio inicial (40%) y 27 en el estudio anual (52%). En 20 casos el CEE se observó en la aurícula izquierda, 3 en la aurícula derecha y 4 biauricular. En los 21 pacientes con CEE en el estudio inicial éste se mantuvo en el estudio anual. En el análisis multivariante, las áreas auricular derecha e izquierda fueron

los únicos predictores independientes de la formación de CEE. No influyendo la fracción de eyección, la presión capilar pulmonar, el gasto cardiaco o el número de rechazos. El CEE se clasificó en ligero y severo. En su severidad no influyeron las dimensiones auriculares, el perfil hemodinámico ni el número de rechazos.

OBJETIVOS

El ETE es una herramienta diagnóstica importante en el manejo postoperatorio de los pacientes trasplantados cardiacos, que permite valorar la estructura y función del injerto. Sin embargo, el valor diagnóstico de un programa protocolizado de estudio transesofágico en el periodo postoperatorio ha sido poco estudiado ¹⁷³. La técnica convencional de trasplante cardiaco, descrita por Lower y Shumway, produce importantes alteraciones en la anatomía y función auricular incrementando el riesgo de formación de trombos auriculares y secundariamente de eventos embólicos. El Hospital Universitario Doce de Octubre es uno de los centros en los que se realiza por protocolo a todos los pacientes trasplantados cardiacos un ETE en el periodo postrasplante, con objeto de detectar y tratar complicaciones anatómicas, en especial complicaciones trombóticas. Los objetivos de esta Tesis son:

1. Objetivo principal:

Conocer la rentabilidad de un protocolo de estudio transesofágico en el periodo perioperatorio del trasplante cardiaco realizado con la técnica quirúrgica convencional, con especial atención a las complicaciones tromboembólicas.

2. Objetivo secundario:

Estudiar los factores relacionados con la presencia de trombos auriculares y contraste ecocardiográfico espontáneo en los estudios transesofágicos realizados en el periodo perioperatorio.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. POBLACION DEL ESTUDIO

El programa de trasplante cardiaco del Hospital Doce de Octubre comenzó en Enero de 1991. En Febrero de 1993 comenzó un protocolo de evaluación ecocardiográfica que incluyó la realización de un ETE a todos los pacientes en la segunda semana postrasplante. Hasta Febrero de 1999 se realizó también por protocolo un estudio transesofágico anual. En la presente Tesis describiremos los hallazgos en los ETEs protocolizados y la incidencia de embolias durante el primer año postrasplante en la serie completa desde que se inició el protocolo hasta Abril de 2005. En un subgrupo de pacientes consecutivos de la misma serie hemos estudiado los factores relacionados con la presencia de trombo y CEE. **Figura 16.** La recogida de datos comenzó en Febrero de 2004 y finalizó en Septiembre de 2006.

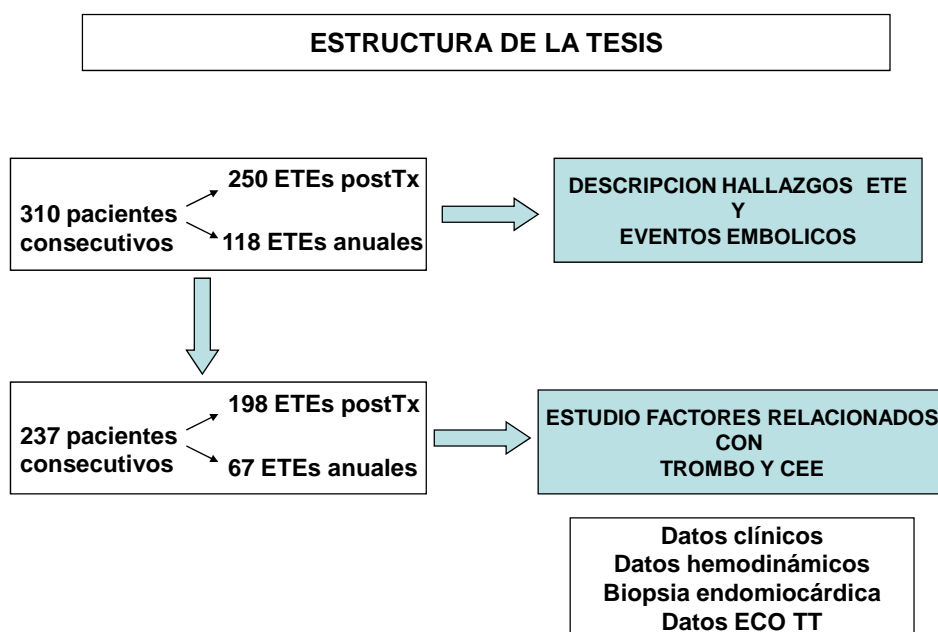


Fig. 16. Diagrama de los pacientes y estudios incluidos en el estudio descriptivo de los hallazgos en el protocolo de ecocardiograma transesofágico y en el estudio de los factores relacionados con la presencia de trombo y CEE. ETE: ecocardiograma transesofágico, CEE: contraste ecocardiográfico espontáneo,

ECO TT: ecocardiograma transtorácico.

1.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS HALLAZGOS

ECOCARDIOGRAFICOS Y LA INCIDENCIA DE EMBOLIAS

Entre Febrero de 1993 y Abril de 2005 se realizaron 315 trasplantes cardiacos en 310 pacientes (7 retrasplantes), dos de ellos mediante técnica bicava y el resto mediante técnica de Lower y Shumway. Estos pacientes constituyen la serie completa de pacientes trasplantados desde que comenzó el protocolo de evaluación ecocardiográfica hasta Abril de 2005. Describiremos los hallazgos en los estudios transesofágicos perioperatorios y anuales, así como los eventos embólicos que han presentado durante el primer año de evolución.

Se efectuaron 250 estudios transesofágicos en la segunda semana postrasplante. En 25 pacientes no se realizó porque fallecieron en el primer mes y en 35 casos porque se presentaron complicaciones postoperatorias que desaconsejaron el procedimiento.

Además desde Febrero de 1993 hasta Febrero de 1999 se realizaron también por protocolo 118 estudios transesofágicos al año del trasplante. **Figura 17.**

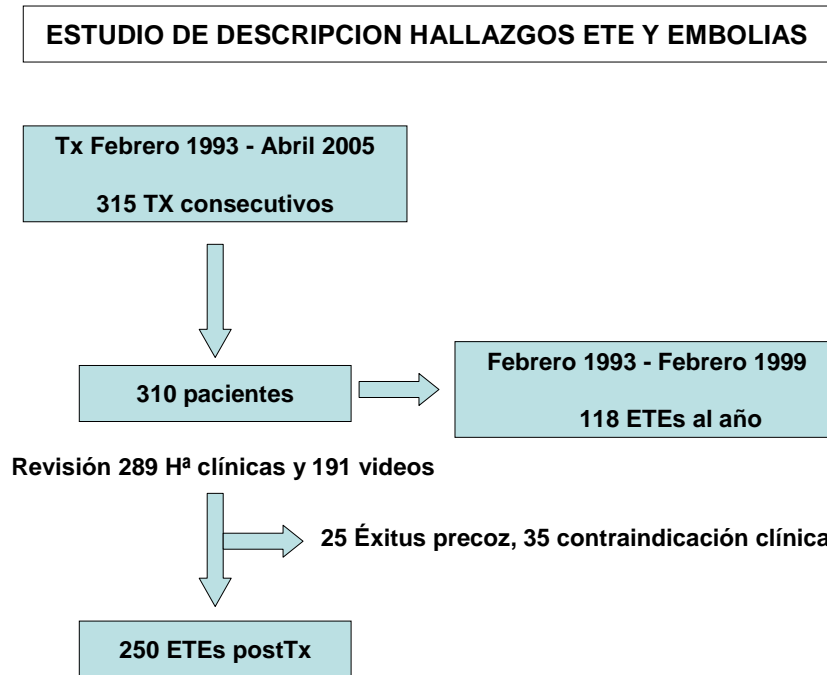


Fig. 17. Diagrama de los pacientes y estudios incluidos en el estudio descriptivo de los hallazgos en el protocolo de ecocardiograma transesofágico. ETE: ecocardiograma transesofágico.

La descripción de los hallazgos del estudio transesofágico en el periodo perioperatorio y anual se ha realizado tras el visionado de la grabación de los estudios en cinta VHS y la revisión de los informes clínicos y ecocardiográficos. Para ello se han revisado 191 grabaciones de video y 289 historias clínicas.

1.2. ESTUDIO DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON LA FORMACION DE TROMBO AURICULAR Y CONTRASTE

De la misma población del estudio descriptivo se ha seleccionado un subgrupo de 237 pacientes consecutivos trasplantados entre Enero de 1996 y Abril de 2005 por ser el grupo en el que se disponía de grabaciones en vídeo de los estudios transesofágicos de buena calidad para su análisis. En estos pacientes se realizaron por protocolo 198 ETEs en la segunda semana postrasplante y 67 ETEs al año. **Figura 18.** Con objeto de

analizar los factores relacionados con la presencia de trombo auricular y CEE, hemos estudiado factores clínicos, ecocardiográficos, hemodinámicos y datos de biopsia endomiocárdica. Para ello se han visionado 191 grabaciones de video y revisado 216 historias clínicas.

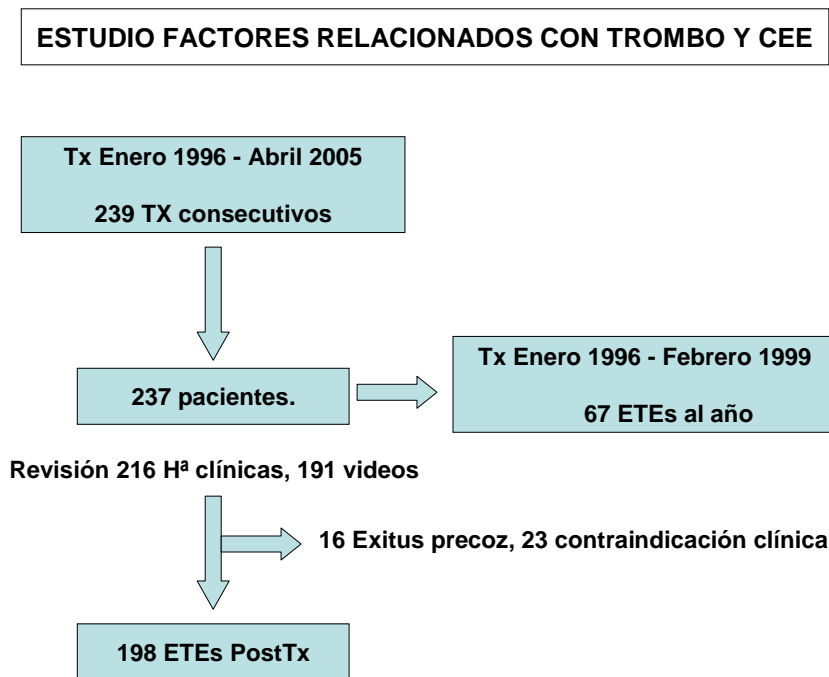


Fig. 18. Diagrama de los pacientes y estudios incluidos en el estudio analítico de correlación de los hallazgos de trombo y CEE con factores clínicos, ecocardiográficos, hemodinámicas y de la biopsia endomiocárdica.

Las características clínicas previas al trasplante de esta población se representan en la **tabla 11.**

Características pretrasplante	
<i>Sexo masculino (n=237)</i>	197 (83,3%)
<i>Edad (años.) (n=237)</i>	51,3±12,1
<i>Peso (Kg.) (n=237)</i>	69,7±11,6
<i>Talla (cm.) (n=237)</i>	168,4±8,8
<i>Fumadores (n=237)</i>	132 (56%)
<i>HTA (n=237)</i>	57 (24%)
<i>Diabetes (n=237)</i>	38 (15,5%)
<i>Dislipemia (n=237)</i>	95 (40%)
<i>Tipo de cardiopatía (n=237)</i>	
• <i>Isquémica</i>	114 (48%)
• <i>Dilatada idiopática</i>	71 (30%)
• <i>Valvular</i>	17 (7%)
• <i>Otras (hipertrófica, congénita, retrasplante...)</i>	35 (15%)
<i>Arritmias auriculares (n=214)</i>	78 (36,4%)
• <i>Paroxísticas o persistentes</i>	29 (13,5%)
• <i>Crónicas</i>	49 (22,9%)
<i>Enfermedad carotídea (n=159)</i>	
• <i>Leve</i>	124 (78%)
• <i>Moderad</i>	28 (17,6%)
• <i>Severa (estenosis>50%)</i>	7 (4,4%)
<i>Enfermedad arteria central o periférica clínica (ACVA, AIT, claudicación MII) (n=237)</i>	39 (16,3%)
<i>Enfermedad trombótica o embólica venosa clínica (n=237)</i>	9 (3,8%)

Tabla 11. Tabla descriptiva de las características pretrasplante de los pacientes de nuestra serie. Las variables cuantitativas se han expresado en media ± desviación típica y las cualitativas en frecuencias relativas. ACVA: accidente cerebrovascular, AIT: ataque cerebral isquémico transitorio, MII: miembros inferiores.

Los pacientes no recibieron ningún tratamiento profiláctico antiagregante ni anticoagulante previo al trasplante. El protocolo de tratamiento inmunosupresor se detalla en la **figura 19**.

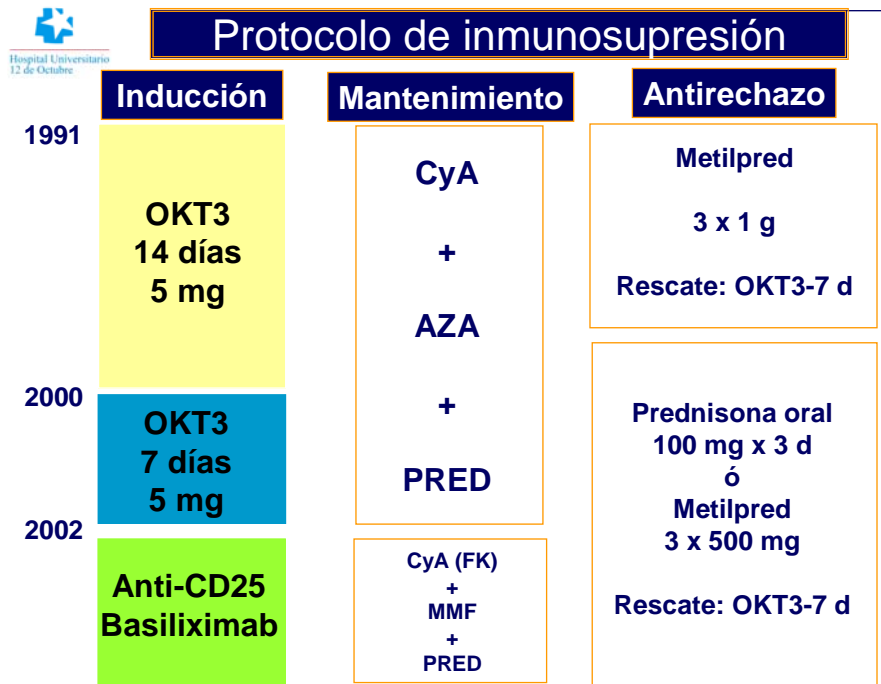


Fig. 19. Protocolo de tratamiento inmunosupresor de inducción, mantenimiento y como terapia antirrechazo que se ha empleado en esta serie.

2. PROTOCOLO DEL ESTUDIO

Se han analizado de manera retrospectiva variables clínicas, ecocardiográficas, hemodinámicas y los datos de la biopsia endomiocárdica.

1. Eventos clínicos:

- Arritmias auriculares.
- Disfunción sinusal.
- Eventos embólicos.

2. Ecocardiograma transtorácico:

- Tamaño de las aurículas.
- Función sistólica del ventrículo izquierdo.

3. Ecocardiograma transesofágico:

- Trombos intracardiacos.
- Contraste ecocardiográfico espontáneo.
- Anomalías del septo interauricular: aneurisma del septo interauricular, foramen oval permeable.
- Fístulas a nivel de las suturas del septo interauricular o las paredes auriculares.
- Alteraciones en los grandes vasos a nivel de la sutura aórtica y pulmonar.

4. Estudio hemodinámico:

- Presiones intracardiacas.
- Gasto cardiaco izquierdo.

5. Biopsia endomiocárdica

3. CALENDARIO DE LOS ESTUDIOS REALIZADOS

En la **figura 20** se describe el calendario de los seguimientos clínicos y de los distintos estudios realizados durante el primer año de evolución postrasplante. El Doppler de troncos supraaórticos previo al trasplante se realizó en los pacientes mayores de 50 años o con síntomas de enfermedad vascular cerebral.

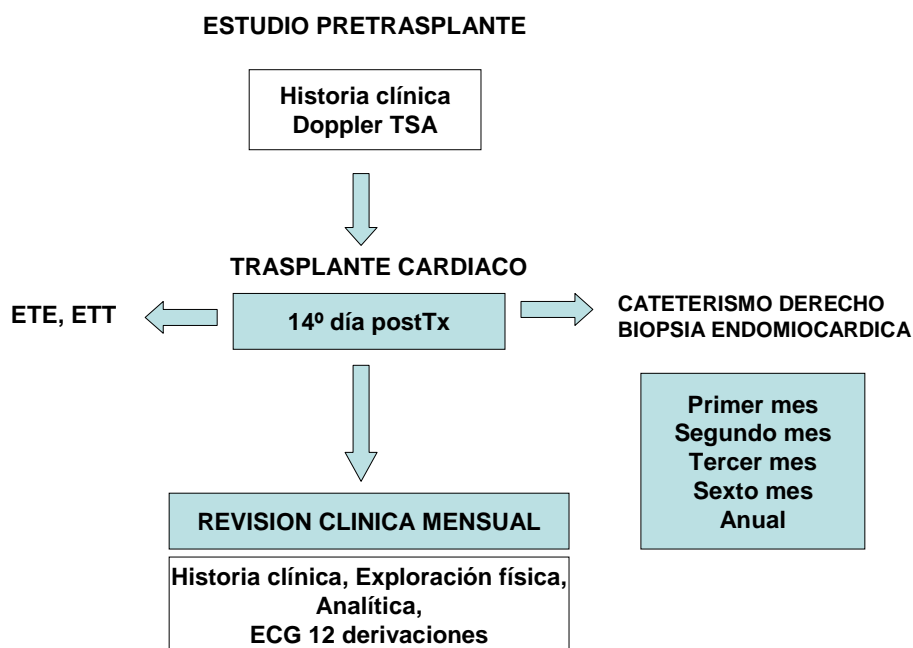


Fig. 20. Diagrama del protocolo rutinario de evaluación pretrasplante y seguimiento durante el primer año, que incluye ecografías, cateterismo derecho, biopsia endomiocárdica y revisiones clínicas, así como los momentos en la evolución postrasplante en las que se han realizado los procedimientos y revisiones. TSA: troncos supraaórticos, ETE: ecocardiograma transesofágico, ETT: ecocardiograma transtorácico.

4. VARIABLES CLINICAS

4.1. ARRITMIAS Y TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

4.1.1. Arritmias auriculares y tratamiento anticoagulante previo al estudio transesofágico

Se recogieron estas variables con objeto de analizar la influencia de las arritmias auriculares y el tratamiento anticoagulante con la presencia de trombo y CEE en el estudio transesofágico que se realiza en la tercera semana postrasplante.

1. Tratamiento anticoagulante antes del estudio transesofágico. Administración de heparinas de bajo peso molecular o heparina sódica intravenosa.
2. Arritmias auriculares antes del estudio transesofágico. Incidencia de flúter, FA y otras taquicardias auriculares.

4.1.2. Disfunción sinusal postoperatoria

Se definió como la presencia en el periodo postoperatorio de bradicardia, pausas o paros sinusales que precisaran de tratamiento médico o de estimulación cardiaca con marcapasos epicárdico.

Para recoger estas variables se revisaron los informes quirúrgicos del trasplante, así como los de la Unidad de Cuidados Postoperatorios (UCP) y los de alta de la planta de hospitalización de cardiología.

4.1.3. Arritmias auriculares en el primer año postrasplante

Se recogió la incidencia de FA, flúter auricular y taquicardias auriculares atípicas.

Según su duración se clasificaron en paroxísticas si se autolimitaron y persistentes si no o precisaron de cardioversión eléctrica o farmacológica para reestablecer el ritmo sinusal.

Según su momento de aparición se clasificaron en precoces si aparecieron en el primer mes o tardías si lo hicieron más tarde.

4.1.4. Tratamiento anticoagulante en el primer año postrasplante

Analizamos la duración del tratamiento anticoagulante con heparina sódica o anticoagulantes orales como consecuencia de los hallazgos del estudio transesofágico o la presencia de arritmias, eventos trombóticos o embólicos.

4.2. EVENTOS EMBOLICOS DURANTE EL PRIMER AÑO

Se recogió la fecha del evento, el tipo de evento, las pruebas complementarias realizadas y la presencia de secuelas posteriores si las hubo.

1. Embolia en el sistema nervioso central. El diagnóstico se estableció según los criterios clínicos convencionales y los hallazgos del TAC. Se excluyeron lesiones ateromatosas cerebrovasculares significativas y otras etiologías posibles mediante la realización de Doppler y/o estudio angiográfico para descartar lesiones de los vasos intra y extracraneales.
2. Embolia pulmonar. Se diagnosticó ante la presencia de un cuadro clínico compatible y de datos concordantes en la gammagrafía de perfusión con o sin estudio de ventilación o el TAC helicoidal con contraste.
3. Embolia periférica. Se diagnosticó ante la presencia de un cuadro clínico característico y la demostración de una oclusión vascular con Doppler vascular, angiografía y/o durante la cirugía.

Para recoger estas variables se revisaron los informes de seguimiento clínico rutinario efectuados durante el primer año postrasplante, que incluyeron la realización de electrocardiograma de 12 derivaciones, así como los informes de urgencias y hospitalización si se produjeron. **Figura 20.**

5. ECOCARDIOGRAFIA

5.1. ECOCARDIOGRAMA TRANSTORACICO

5.1.1. Técnica ecocardiográfica

Con el paciente en posición de decúbito lateral izquierdo se obtuvieron los planos ecocardiográficos paraesternal en eje largo y apical de dos y cuatro cámaras. Los estudios se realizaron por ecocardiografistas expertos en los equipos Acuson 128P y Acuson Sequoia (Acuson Corp, Mountain View, Calif.)[®] con una sonda de ecocardiografía transtorácica dotada de un transductor tipo phased-array de 2,5 MHz, con la posibilidad de realizar estudios ecocardiográficos en modo M y bidimensional, así como técnica Doppler pulsado, continuo y codificado en color. Los estudios fueron registrados en cinta de vídeo VHS de 0,27 cm. individual para cada paciente y fueron almacenados en una videoteca.

5.1.2. Variables del estudio transtorácico

Para la medición de las cavidades auriculares desde los vídeos se procedió a la digitalización en disco magnetoóptico de imágenes en los planos apicales de cuatro y dos cámaras, en el momento de máxima diástole auricular, de ecocardiogramas transtorácicos realizados dentro del primer mes postrasplante. El diámetro transversal se midió inmediatamente apical a la sutura auricular. El área auricular se obtuvo mediante planimetría, que no incluyó las suturas ni las venas pulmonares ¹¹⁰.

A continuación con el programa informático Acuson View-Pro[®] se obtuvieron, tras una adecuada calibración, las siguientes medidas:

1. Diámetro longitudinal de la aurícula izquierda en el plano de 4 cámaras.
2. Diámetro transversal de la aurícula izquierda en el plano de 4 cámaras.
3. Área de la aurícula izquierda en el plano de 4 cámaras.
4. Diámetro longitudinal de la aurícula izquierda en el plano de 2 cámaras.
5. Diámetro transversal de la aurícula izquierda en el plano de 2 cámaras.
6. Área de la aurícula izquierda en el plano de 2 cámaras.
7. Diámetro longitudinal de la aurícula derecha en el plano de 4 cámaras.
8. Diámetro transversal de la aurícula derecha en el plano de 4 cámaras.
9. Área de la aurícula derecha en el plano de 4 cámaras.
10. Volumen aurícula izquierda: se calculó el volumen auricular izquierdo según la ecuación: $\text{volumen auricular izquierdo} = 0,85 \times A1 \times A2 / L$; donde A1 es el área de la aurícula izquierda en el plano apical de cuatro cámaras, A2 es el área de la aurícula izquierda en el plano apical de dos cámaras y L es el diámetro longitudinal menor de los dos obtenidos.
11. Áreas de los componentes auriculares de donante y receptor en la aurícula izquierda en los planos de 2 y 4 cámaras y en la aurícula derecha en el plano de 4 cámaras.
12. Cociente entre el área del componente auricular izquierdo del receptor y del donante en el plano de 4 cámaras.
13. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Se calculó de manera automática, mediante la técnica de Teicholtz, a través de la obtención en modo M de los diámetros telesistólico y telediastólico del ventrículo izquierdo en un plano paraesternal de eje largo.

5.2. ECOCARDIOGRAMA TRANSESOFAGICO

5.2.1. Técnica ecocardiográfica

Los estudios fueron efectuados en la segunda semana postrasplante en todos los pacientes y en un subgrupo de ellos también al año. Tras ligera sedación con 5-10 mg de diazepam sublingual, se realizó anestesia local de la hipofaringe mediante aerosol de xilocaina. Con el paciente en decúbito lateral izquierdo se introdujo la sonda transesofágica, obteniendo las secciones tomográficas estándar en ecocardiografía transesofágica bidimensional.

Se emplearon ecocardiógrafos Acuson 128P y Acuson Sequoia (Acuson Corp, Mountain View, Calif.)[®]. Los estudios realizados hasta 1999 se efectuaron con una sonda transesofágica biplana que consta de un transductor phased-array de 5 MHz. y 13,5 mm. de diámetro, montado sobre un endoscopio de 8 mm. de diámetro y 100 cm. de longitud. En la cabeza del endoscopio se distinguen 2 grupos de elementos transductores perpendiculares entre sí, uno con orientación horizontal y otro vertical. Después de 1999 se comenzó a utilizar un transductor circular multiplano de 7 MHz. que rota 180° y que permite una exploración más completa de las cavidades cardiacas. Ambos transductores tienen la posibilidad de realizar estudios ecocardiográficos en modo M y bidimensional, así como Doppler pulsado, continuo y codificado en color.

5.2.2. Variables del estudio transesofágico

Las variables ecocardiográficas fueron valoradas a través del visionado, por un solo observador (el doctorando), de las grabaciones de los estudios en cinta VHS y la revisión de los informes de los estudios.

1. Contraste ecocardiográfico espontáneo. Se definió por la presencia de ecos intracavitarios dinámicos en el interior de la aurícula izquierda y/o derecha. No se graduó su severidad.

2. Trombo intracardiaco. Se diagnosticó ante la presencia de una masa ecodensa intracavitaria bien definida y con ecogenicidad distinta de la del endocardio circundante. Se describió su localización y su relación con las suturas.
3. Aneurisma del septo interauricular. Se definió, siguiendo los criterios descritos por Hanley y cols.¹³², por la protrusión, mayor de 10 mm. respecto del plano del tabique, de una porción del septo interauricular con una base mayor de 15 mm. de diámetro.
4. Foramen oval permeable. Se define por la presencia de flujo sanguíneo objetivado por Doppler color entre el margen superior del septum secundum en la aurícula derecha y el tabique oval en la aurícula izquierda. No se realizaron maniobras de provocación ni inyección de suero salino agitado.
5. Fístula a nivel de la sutura. Se define por la presencia de flujo, objetivado por Doppler, a través de la sutura.

6. ESTUDIO HEMODINAMICO

6.1. PROTOCOLO DEL ESTUDIO HEMODINAMICO

En el decimocuarto día postrasplante se realizó, por cardiólogos hemodinamistas, mediante punción yugular o femoral derecha registro de la presión en aurícula y ventrículo derecho, arteria pulmonar y capilar pulmonar a través de un catéter de Swan-Ganz. El gasto cardiaco fue medido por termodilución, utilizando el valor promedio de tres determinaciones. El índice cardiaco fue calculado dividiendo el gasto cardiaco entre la superficie corporal del paciente.

6.2. VARIABLES DEL ESTUDIO HEMODINAMICO

1. Presión auricular derecha.
2. Presión de enclavamiento pulmonar.
3. Presión arterial pulmonar.
4. Gasto cardiaco.
5. Índice cardiaco.

7. BIOPSIA ENDOMIOCARDICA

Tras el estudio hemodinámico se realizó biopsia endomiocárdica bajo control fluoroscópico por vía yugular derecha, recurriendo a la vía femoral derecha si se presentaban dificultades en el abordaje yugular. Se tomaron de 4 a 6 muestras, en la zona del septo interventricular.

7.1. PROTOCOLO DE LA BIOSIA ENDOMIOCARDICA

7.1.1. Instrumental

1. Por vía yugular se utilizó un biotomo modelo Bycep 8F, de 48 cm. de longitud, con una mandíbula de 2,2 mm.
2. Por vía femoral el Bycep 6F, de 50 cm. de longitud, con una mandíbula de 1,8mm. de Mansfield, Boston Scientific Co. Massachussets, USA.

7.1.2. Periodicidad

Se realizaron por protocolo 7 biopsias durante el primer año de evolución postrasplante, en el decimoquinto día, el primer, segundo, tercer, sexto, noveno mes y al año. También se realizó biopsia ante la sospecha clínica o ecocardiográfica de rechazo agudo.

7.1.3. Procesado de la muestra

Las muestras una vez lavadas con suero, fueron fijadas en una mezcla de proporción: Alcohol 100° (700 cc.), Formol puro (250 cc.) y ácido acético glacial (50 cc.) durante un periodo de dos horas.

Posteriormente fueron incluidas en parafina de acuerdo a la siguiente pauta: se pasaron 2 veces por alcohol de 96° (10 min. cada vez), 3 veces por alcohol de 100° (10 min. cada vez), posteriormente fueron pasadas por Xileno otras dos veces (10 minutos cada vez), para posteriormente ser fijadas en parafina plastificada.

Después, se hicieron de 4 a 5 cortes seriados, por medio de un microtomo tipo Minot, que se tiñeron con hematoxilina eosina y Masson, dejando al juicio del patólogo en cada caso la utilización de técnicas complementarias. La valoración histológica se realizó en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital 12 de Octubre por un equipo de 2 patólogos, especializados en la observación microscópica de muestras de miocardio, que forman parte del equipo de trasplante. La clasificación utilizada para la graduación de la severidad del rechazo, es la propuesta por el grupo de expertos en la reunión celebrada en Stanford (Agosto 1990), bajo la dirección de la profesora Billingham y adoptada por la Internacional Society of Heart Transplantation, descrita detalladamente en el apartado de evaluación histológica de la introducción.

7.2. VARIABLES DE RECHAZO

1. Presencia de rechazo en la primera biopsia realizada

Se ha obtenido con objeto de analizar su influencia en la presencia de trombo o CEE en el estudio transesofágico realizado en el decimoquinto día postrasplante.

2. Número de rechazos que precisaron tratamiento.

Incluye aquellos que precisaron incremento en la pauta de esteroides orales, tratamiento con esteroides intravenosos u otros inmunosupresores durante el primer año

3. Número de rechazos agudos de severidad $\geq 3A$.

Clasificados según las recomendaciones que en 1990 propuso la Sociedad Internacional de Trasplante cardiaco⁹⁵ y que se expuso en el apartado de introducción.

4. Índice de rechazo en el primer año postrasplante.

Para evitar la asociación entre el número de biopsias realizadas y el número de rechazos se introdujo un índice de rechazo durante el primer año que se obtiene al sumar los valores numéricos en cada una de las biopsias realizadas durante el primer año y dividirlos entre el número de biopsias realizadas¹⁷⁸. **Tabla 12.**

5. Índice de rechazo en la primera biopsia realizada.

Grado histológico de rechazo	Valor numérico correspondiente
<i>0</i>	0
<i>1A</i>	1
<i>1B</i>	2
<i>2</i>	3
<i>3A</i>	4
<i>3B</i>	5
<i>4</i>	6

Tabla 12. Escala de conversión numérica de la graduación del rechazo celular.

8. ANALISIS ESTADISTICO

8.1. ESTADISTICA DESCRIPTIVA

Las variables continuas se han descrito con la media y la desviación estándar. Las variables discretas se describieron como frecuencias absolutas y relativas.

8.2. ESTADISTICA ANALITICA

8.2.1. Análisis univariante

8.2.1.1. Variables cuantitativas

La comparación entre los diferentes grupos para las variables cuantitativas, se ha realizado mediante la prueba t de Student para muestras independientes. En caso de variables relacionadas se ha empleado la prueba t de Student para datos apareados. En ambos casos se ha analizado previamente la homogeneidad de las varianzas de las muestras, mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. En función del resultado, como mejor aproximación se ha optado por el test no paramétrico de Mann-Whitney.

8.2.1.2. Variables cualitativas

La comparación de variables cualitativas se ha realizado mediante la prueba de Chi cuadrado, con análisis adicional del test exacto de Fisher.

8.2.2. Análisis multivariante

Se empleó el análisis multivariante para el estudio de los posibles factores de riesgo en la aparición de contraste ecocardiográfico, tanto en el estudio transesofágico inicial como en el anual. Previa selección de aquellas variables con significación estadística en el análisis univariable se aplicó un modelo de regresión logística, para calcular el factor de riesgo, el intervalo de confianza y un valor de p que expresa el nivel de significación.

Para considerar un resultado como significativo se ha utilizado un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS HALLAZGOS

ECOCARDIOGRAFICOS Y LA INCIDENCIA DE EMBOLIAS

Describiremos, en nuestra serie completa de 310 pacientes consecutivos realizados hasta Abril de 2005, los hallazgos en los estudios transesofágicos protocolizados perioperatorio y anual, así como los eventos embólicos que se han producido desde que se realiza este protocolo. **Figura 17.**

1.1. ECOCARDIOGRAMA TRANSESOFAGICO

1.1.1. Estudio transesofágico perioperatorio

1.1.1.1. Trombos

En los 250 estudios transesofágicos realizados en la segunda semana de evolución postrasplante, se han encontrado un total de 28 trombos en 24 pacientes. La incidencia de aparición de trombos en este estudio fue del 9,6%. **Figura 21.**

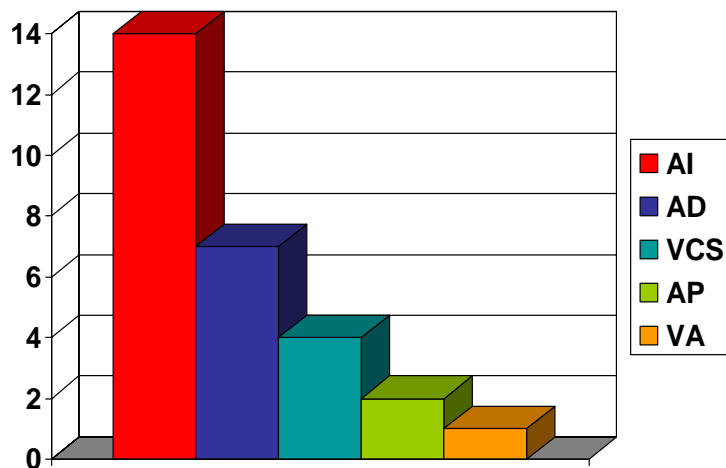


Figura 21. Localización de los trombos detectados en el estudio transesofágico inicial. AI: aurícula izquierda, AD: aurícula derecha, VCS: vena cava superior, AP: arteria pulmonar, VA: válvula aórtica.

1.1.1.1.1. Trombo intraauricular

Se hallaron 21 trombos auriculares en 20 pacientes. La incidencia de aparición de trombo auricular fue del 8%. Catorce trombos se encontraron en la aurícula izquierda (66%) y 7 en la aurícula derecha (33%). La localización de los trombos de aurícula izquierda fue: 4 en la pared lateral, 3 en el techo, 3 en la orejuela, 2 en el interior de un ASA, uno en la pared anterior y otro en la pared posterior, en el interior de una plicatura quirúrgica. 3 de ellos estaban en relación con la sutura de la pared lateral auricular.

Figuras 22-24. La localización de los trombos auriculares derechos fue: cuatro en el septointerauricular, uno en la pared lateral, uno en el techo y un trombo mural en la desembocadura de la vena cava superior. Cuatro de los trombos estaban en relación con las suturas, tres en la sutura del septo interauricular y uno en la sutura de la pared lateral.

En total 7 de los 21 trombos auriculares (33%) se encontraban en las suturas. **Tabla 13.**

Nº de Tx	Localización	Relación con sutura	Anticoagulación
<i>Tx 39</i>	Orejuela AI	NO	SI
<i>Tx 58</i>	Techo AI	NO	SI
<i>Tx 60</i>	Pared lateral AI	SI	NO
<i>Tx 61</i>	Techo AI	NO	SI
<i>Tx 89</i>	Techo AI	NO	SI
<i>Tx 90</i>	Pared lateral AI	SI	SI
<i>Tx 99</i>	Septo interauricular AD	SI	NO
<i>Tx 134</i>	Orejuela AI	NO	SI
<i>Tx 189</i>	Pared lateral AD	NO	SI
<i>Tx 225</i>	Pared lateral AI	NO	SI
<i>Tx 242</i>	Techo AD	NO	SI
<i>Tx 249</i>	Pared posterior AI	NO	SI
<i>Tx 252</i>	Pared lateral AI	SI	SI
<i>Tx 270</i>	Septo interauricular AD	SI	SI
<i>Tx 293</i>	Septo interauricular AD	SI	Antiag. + HBM
<i>Tx 294</i>	Pared lateral AD	SI	SI
<i>Tx 303</i>	2 en interior ASA en AI	NO	SI
<i>Tx 325</i>	Entrada orejuela AI	NO	SI
<i>Tx 327</i>	AD en desembocadura VCS	NO	SI
<i>Tx 345</i>	Pared anterior AI (retroaórtico)	NO	SI

Tabla 13. Localización de los trombos auriculares detectados en el estudio transesofágico inicial, relación con las suturas y tratamiento realizado. AI: aurícula izquierda, AD: aurícula derecha, ASA: aneurisma del septo interauricular, VCS: vena cava superior, HBM: heparina de bajo peso molecular.

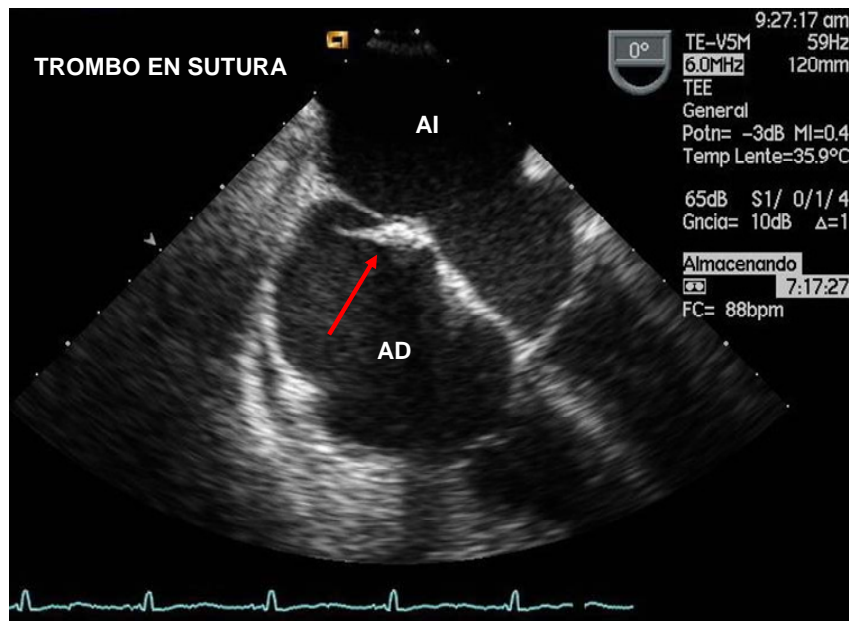


Figura 22. Imagen de ETE postoperatorio donde se aprecia un trombo adherido a la vertiente auricular derecha de la sutura del septo interauricular. AI: aurícula izquierda, AD: aurícula derecha.

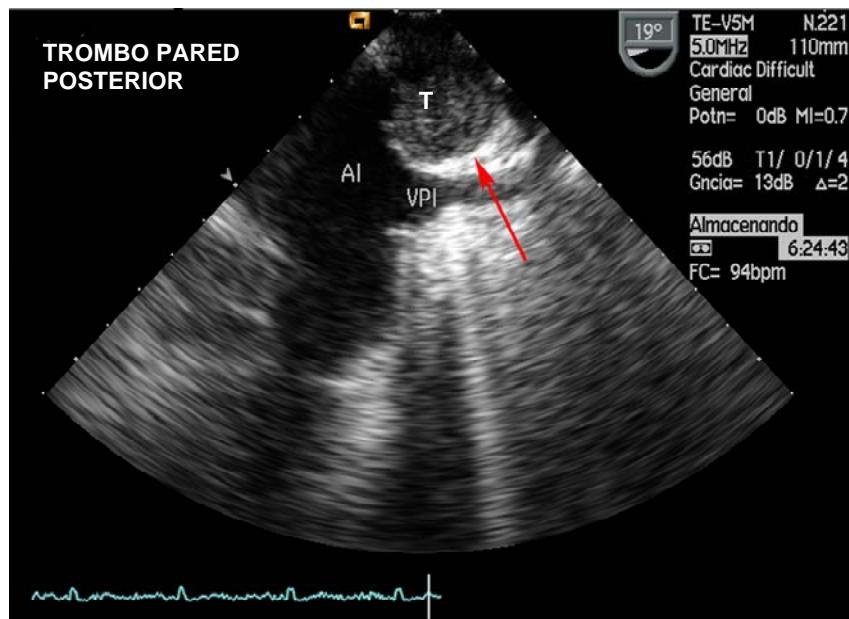


Figura 23. Imagen de ETE postoperatorio donde se aprecia un trombo en el interior de una plicatura quirúrgica realizada en la pared posterior de la aurícula izquierda. AI: aurícula izquierda, VPI: vena pulmonar izquierda, T: trombo.

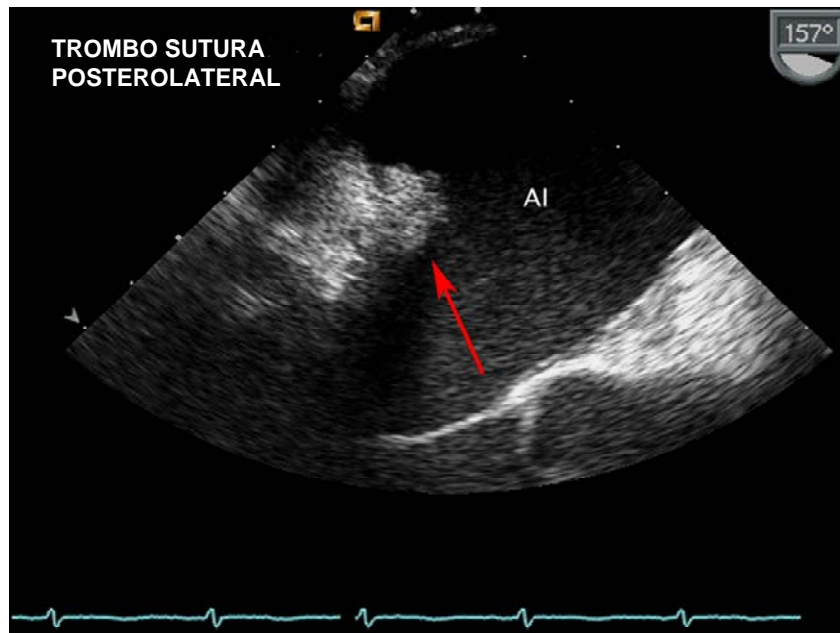


Figura 24. Imagen de ETE postoperatorio donde se aprecia un trombo auricular izquierdo adherido a la región posterior de la sutura interauricular. AI: aurícula izquierda.

1.1.1.1.2. Trombo en otras localizaciones

Fueron diagnosticados 7 trombos fuera de las aurículas: 4 en la vena cava superior (**figura 25**), uno de ellos adherido a la sonda de un desfibrilador automático implantable, uno en el seno de Valsalva aórtico derecho, uno en la sutura de la arteria pulmonar y otro, en un paciente trasplantado con técnica bicava, en el tronco de la arteria pulmonar sin relación con la sutura.

En 3 pacientes se observaron en el estudio transesofágico trombos en más de una localización. **Tabla 14.** En un paciente que tenía un trombo en la aurícula derecha a nivel de la sutura del septo interauricular se observó en la coronariografía un trombo intracoronario en la arteria coronaria derecha a nivel de la *crux cordis*.

Nº de Tx	Localización auricular	Localización extraauricular
<i>Tx 90</i>	Sut. lat-AI	Sut-AP
<i>Tx 325</i>	AI	VCS
<i>Tx 327</i>	AD	2 en VCS

Tabla 14. Pacientes con trombos en más de una localización. AI: aurícula izquierda, AD: aurícula derecha, Sut-AP: sutura de la arteria pulmonar, VCS: vena cava superior.

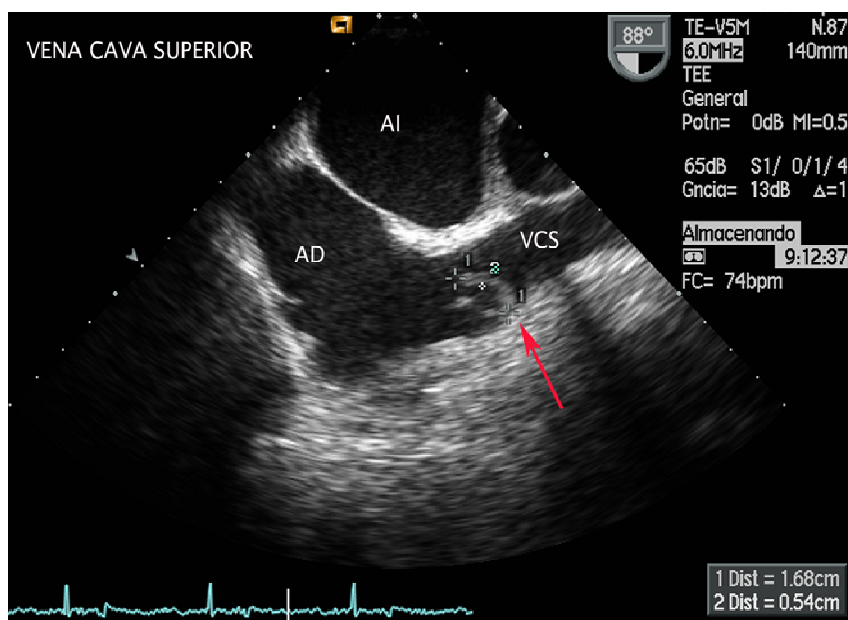


Figura 25. Imagen de ETE postoperatorio donde se aprecian dos trombos filiformes en la pared anterior de la vena cava superior, a nivel de su desembocadura en la aurícula derecha. AI: aurícula izquierda, AD: aurícula derecha, VCS: vena cava superior.

Todos los trombos fueron diagnosticados mediante abordaje transesofágico, no observándose en el ecocardiograma transtorácico previo, a excepción del trombo del seno de Valsalva aórtico. Un paciente presentó un trombo ventricular izquierdo, tras un infarto perioperatorio, que sí fue diagnosticado mediante ecocardiograma transtorácico.

1.1.1.1.3. Implicaciones terapéuticas

Las implicaciones terapéuticas de este estudio transesofágico perioperatorio respecto del hallazgo de trombo auricular fueron:

- 17 pacientes fueron anticoagulados con acenocumarol por un tiempo variable de entre dos meses y medio y doce meses.
- Uno fue tratado con heparina de bajo peso molecular subcutánea y doble antiagregación, al presentar también un trombo intracoronario.
- Dos pacientes, uno con un trombo auricular derecho y otro izquierdo, no fueron anticoagulados por presentar trombos de pequeño tamaño y perfil embolígeno bajo.
- No se anticoaguló a ningún paciente con motivo del hallazgo de CEE o anomalías del septo interauricular.

1.1.1.2. Contraste ecocardiográfico espontáneo

En la serie de 250 estudios transesofágicos perioperatorios se ha encontrado CEE en 52 casos (20,8%). El CEE se localizó en 45 casos en la aurícula izquierda (86%), en 4 casos en ambas aurículas (8%) y en 3 en la aurícula derecha (6%). De los 118 estudios transesofágicos realizados por protocolo al año del trasplante, 53 presentaban CEE (44%). En cuanto al comportamiento evolutivo del CEE, se mantuvo en 33 pacientes, apareció por primera vez en el estudio anual en 20 y desapareció en el estudio anual en 8 casos.

1.1.1.3. Otros hallazgos y su repercusión clínica

1.1.1.3.1. Anomalías del septo interauricular

Se han encontrado 9 casos de FOP con cortocircuito izquierda a derecha (3,6%). Ninguno de los pacientes presentó un cortocircuito hemodinámicamente significativo ni eventos embólicos durante el primer año postrasplante. En un paciente se detectó un

pequeño shunt izquierda a derecha a través del septo interauricular a nivel de la desembocadura de la vena cava superior, sin que se visualizara un claro defecto anatómico. **Figura 26.** Presentó un ACVA parietal derecho de origen embólico a los 27 días del trasplante.

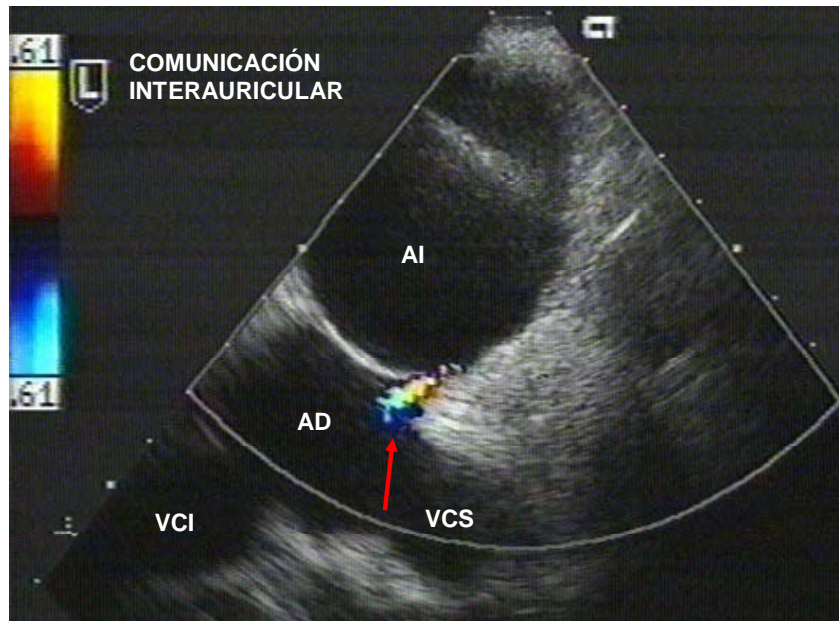


Figura 26. Imagen de ETE postoperatorio, en el plano de cavas, donde se observa un flujo izquierda a derecha a través del septo interauricular a nivel de la desembocadura de la vena cava superior. AI: aurícula izquierda, AD: aurícula derecha, VCS: vena cava superior, VCI: vena cava inferior.

En 4 pacientes se observó un ASA (1,6%), en uno de los casos con dos trombos filiformes en su interior. **Figura 27.** Uno de los pacientes diagnosticados de ASA presentó un ACVA en relación con un cateterismo izquierdo realizado al año del trasplante.

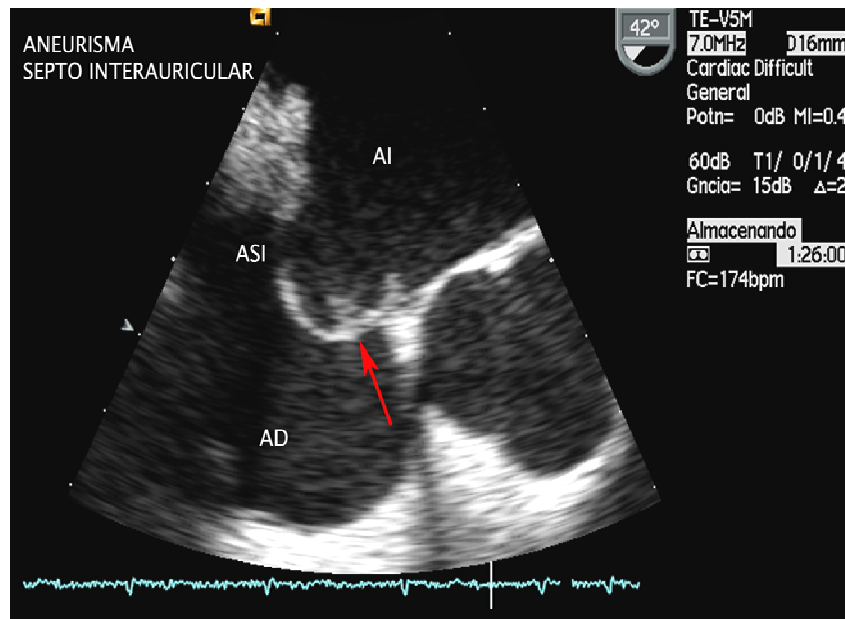


Figura 27. Imagen de ETE postoperatorio donde se aprecia la prominente sutura y un aneurisma en el septo interauricular con dos trombos filiformes en la superficie auricular izquierda del aneurisma. AI: aurícula izquierda, AD: aurícula derecha, ASI: aneurisma del septo interauricular.

1.1.1.3.2. Estenosis de las suturas

En ningún paciente se observó gradiente hemodinámicamente significativo a través de las suturas auriculares, aórtica o pulmonar. Un paciente, trasplantado con técnica bicava, presentó un síndrome de vena cava superior postquirúrgico y en el estudio transesofágico se diagnosticó una estenosis a nivel de la sutura de la vena cava superior que precisó reparación quirúrgica.

1.1.1.3.3. Anomalías de la sutura lateral

En tres pacientes se encontró un flujo continuo de entrada en la aurícula izquierda a nivel de la sutura de la pared lateral, que corresponde con una fistula entre la aurícula izquierda y una rama auricular de la arteria circunfleja. **Figura 28.** Ninguno de los

pacientes presentó manifestaciones clínicas ni repercusión hemodinámica en el año de seguimiento que se ha realizado.

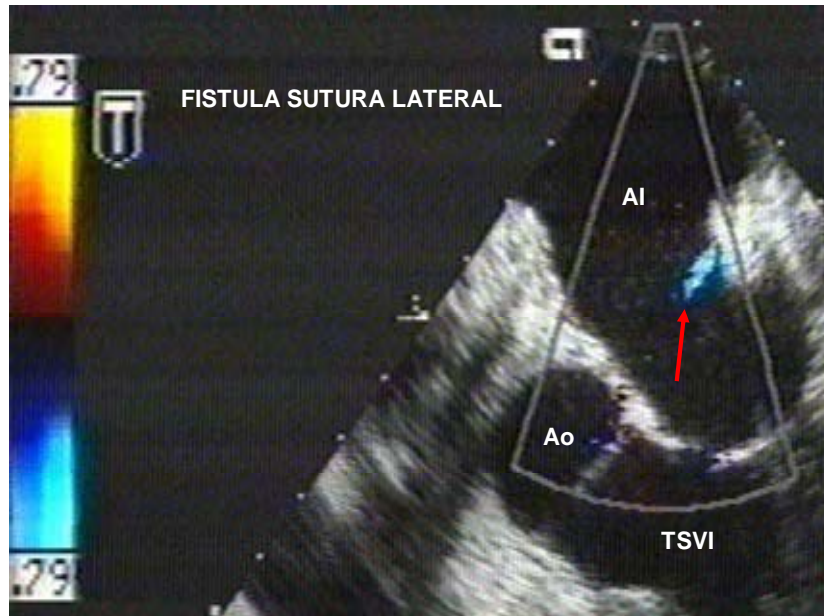


Figura 28. Imagen de ETE postoperatorio donde se aprecia un flujo de entrada a la aurícula izquierda a nivel de la sutura lateral debido a una fistula entre la aurícula y una rama de la arteria coronaria circunfleja. AI: aurícula izquierda, Ao: aorta; TSVI: tracto de salida del ventrículo izquierdo.

1.1.1.3.4. Anomalías de la sutura del septo interauricular

Encontramos también dos casos de flujo derecha a izquierda a nivel de la sutura del septo interauricular. Ninguno presentó cortocircuito hemodinámicamente significativo ni eventos embólicos durante el primer año postrasplante.

1.1.1.3.5. Anomalías de la sutura aórtica

Se produjo una complicación a nivel de la sutura aórtica. Un paciente presentó de manera asintomática una disección aórtica que fue diagnosticada en el estudio transesofágico postoperatorio. Se originó en la sutura entre la aorta del donante y del receptor, a unos 55 mm. del plano valvular, y afectaba al cayado y a la aorta

descendente hasta 45 cm. de la arcada dentaria, en la unión esófago-gástrica. Tras el diagnóstico se inició tratamiento β -bloqueante y en el escáner torácico realizado al mes se observó trombosis de la falsa luz. El paciente presentó buena evolución clínica durante el año de seguimiento realizado. La disección había pasado inadvertida en el estudio transtorácico previo.

1.1.2. Estudio transesofágico anual

Entre Febrero de 1993 y Febrero de 1999 se realizaron por protocolo 118 estudios transesofágicos al año del trasplante. Hemos encontrado 8 trombos auriculares (6,7%).

Este estudio anual nos permite conocer el comportamiento evolutivo del trombo auricular. De los 8 pacientes con trombo auricular en el estudio inicial a los que se les realizó por protocolo un estudio transesofágico anual, el trombo desapareció en 6 de los casos y permaneció en 2, a pesar de haber sido anticoagulados. En el estudio transesofágico anual se diagnosticaron 6 trombos auriculares de nueva aparición. En la **tabla 15** se recoge su localización.

Nº de Tx	Localización
<i>Tx 67</i>	Base AI, adyacente a válvula mitral
<i>Tx 76</i>	AI en receso entre la válvula mitral y la sutura lateral
<i>Tx 174</i>	AI, pared anterior
<i>Tx 196</i>	AD
<i>Tx 199</i>	AD cerca de VCS
<i>Tx 201</i>	Orejuela AI

Tabla 15. Localización de los trombos auriculares detectados por primera vez en el estudio transesofágico anual. AI: aurícula izquierda, AD: aurícula derecha, VCS: vena cava superior.

1.2. EVENTOS EMBOLICOS

Se pudo obtener información adecuada acerca de la presencia de eventos embólicos durante el primera año postrasplante en el 95% de los pacientes de la serie completa desde que se inició el protocolo de ETE perioperatorio. Se produjeron 10 embolias sistémicas durante el primer año postrasplante, lo cual muestra una incidencia del 3,4%. Ocho de ellas (80%) afectaron al sistema nervioso central, una al miembro superior derecho y otro al miembro inferior izquierdo. **Tabla 16.** Si excluimos los dos casos que se produjeron durante la realización de cateterismo izquierdo anual y los tres casos del periodo postoperatorio inmediato, la prevalencia de embolismo sistémico de probable etiología cardioembólica es del 1,7% en el primer año. La prevalencia de ACVA de probable etiología cardioembólica es del 1% en esta serie.

Seis pacientes (60%) presentaron el evento embólico antes de la realización del ETE.

En los otros cuatro casos la embolia se produjo tras la realización del estudio transesofágico. En dos de ellos se produjeron durante la realización de un cateterismo izquierdo con coronariografía que se realiza por protocolo al año. Solamente en un caso se produjo una embolia sistémica tras el diagnóstico de un trombo auricular izquierdo.

Nº de Tx	Etiología	Trombo	CEE	Otros	Tipo	Tiempo
<i>Tx 46</i>	C. Congénita	NO	AI		SNC	1 año
<i>Tx 90</i>	Isquémica	Sut. lat-AI y AP	NO		MSD	10 días
<i>Tx 99</i>	Dilatada	Sut. septo-AD	AI		SNC	24 horas
<i>Tx 132</i>	Isquémica	NO	AI		SNC	72 horas
<i>Tx 193</i>	Dilatada	NO	NO		SNC	21 días
<i>Tx 203</i>	Isquémica	NO	AI	CIA	SNC	24 horas
<i>Tx 242</i>	Dilatada	Techo AD	NO	ASA	SNC	1 año
<i>Tx 250</i>	Isquémica	—	—		SNC	24 horas
<i>Tx 340</i>	Isquémica	NO	NO		SNC	7 días
<i>Tx 345</i>	Isquémica	Pared ant- AI	NO		MII	165 días

Tabla 16. Embolias sistémicas ocurridas durante el primer año postrasplante en la serie desde que se inició el protocolo de ETE postoperatorio hasta Abril de 2005 y los hallazgos más relevantes en este estudio transesofágico. AI: aurícula izquierda, AD: aurícula derecha, CEE: contraste ecocardiográfico espontáneo, CIA: pequeño cortocircuito izquierda-derecha a nivel del septo interauricular, Otros: otros hallazgos en el ETE postrasplante, ASA: aneurisma del septo interauricular, SNC: sistema nervioso central, MSD: miembro superior derecho, MII: miembro inferior izquierdo. Al Tx 250 no se le realizó ETE.

Tres pacientes presentaron un TEP el primer año postrasplante. **Tabla 17.** Un paciente, no incluido en la tabla, presentó un embolismo pulmonar por un fragmento de cable de un desfibrilador automático implantable.

Nº de Tx	Etiología	Trombo	CEE	Tiempo
<i>Tx 90</i>	Isquémica	Sut. lat-AI y Sut-AP	NO	13 días
<i>Tx 143</i>	Isquémica	AP	AI	29 días
<i>Tx 214</i>	Isquémica	NO	NO	5 meses

Tabla 17. Embolias pulmonares ocurridas durante el primer año postrasplante en la serie completa desde que se inició el protocolo de ETE postoperatorio hasta Abril de 2005 y los hallazgos más relevantes en el estudio transesofágico. AP: arteria pulmonar, AI: aurícula izquierda, CEE: contraste ecocardiográfico espontáneo.

2. ESTUDIO DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON LA FORMACION DE TROMBO AURICULAR Y CONTRASTE

Con objeto de analizar los factores relacionados con la presencia de trombos auriculares y CEE, se han estudiado de manera retrospectiva un subgrupo de 237 pacientes consecutivos trasplantados entre Enero de 1996 y Abril de 2005. En ellos se realizaron 198 ETEs en la segunda semana postrasplante y 67 ETEs al año. Analizamos factores clínicos, ecocardiográficos, hemodinámicos e histológicos. **Figura 18.**

2.1. ECOCARDIOGRAMA TRANSTORACIO

2.1.1. Tamaño auricular

Las dimensiones auriculares se obtuvieron de ecocardiogramas transtorácicos realizados dentro del primer mes postrasplante. **Tabla 18.** Según un reciente documento de consenso, el área auricular izquierda es normal si $\leq 20 \text{ cm.}^2$, está ligeramente dilatada entre $20\text{-}30 \text{ cm.}^2$, moderadamente entre $30\text{-}40 \text{ cm.}^2$ y severamente por encima de 40 cm.^2 ¹¹⁰. La aurícula izquierda de nuestra serie de pacientes trasplantados es mayor de lo

normal. Atendiendo a los criterios anteriores el 90,6% de los pacientes presentaban aurículas grandes. En un 33,3% de casos la dilatación fue moderada o severa.

	N	Media ± Desv. Típica	Rango
<i>AI 4c Diamlong. (cm.)</i>	191	7,4 ± 0,9	5-10,1
<i>AI 4c Diamtrans. (cm.)</i>	191	4 ± 0,6	2,6-6
<i>AI 4c Area (cm.²)</i>	191	28,2 ± 7	13,9-49,3
• <i>Donante</i>		11,2 ± 2,5	4,2-18
• <i>Receptor</i>		17,1 ± 5,8	2-35,9
<i>AI 2c Diamlong. (cm.)</i>	186	7,4 ± 0,9	5,3-10,2
<i>AI 2c Diamtrans. (cm.)</i>	186	4,1 ± 0,6	2,7-5,9
<i>AI 2c Area (cm.²)</i>	186	29,8 ± 6,8	16,5-51,1
• <i>Donante</i>		11,4 ± 2,4	5,5-20,3
• <i>Receptor</i>		18,5 ± 6,1	5,5-37
<i>AI Volumen (cm.³)</i>	186	99,6 ± 34,4	36,9-231,8
<i>AD 4c Diamlong. (cm.)</i>	191	6,5 ± 0,9	2,2-9,3
<i>AD 4c Diamtrans. (cm.)</i>	191	3,7 ± 0,6	2,4-6,7
<i>AD 4c Area (cm.²)</i>	191	22 ± 5,2	8,2-35,3
• <i>Donante</i>		11,2 ± 3,3	4-23
• <i>Receptor</i>		10,8 ± 4,3	1,4-23,7
<i>Ratio AI R/D 4c</i>	184	1,5 ± 0,5	0,16-3,9

Tabla 18. Dimensiones auriculares expresadas como media, desviación típica y rango. N: número de pacientes, AI: aurícula izquierda, AD: aurícula derecha, Diamlong.: diámetro longitudinal, Diamtrans.: diámetro transversal, 4c: plano de cuatro cámaras, 2c: plano de dos cámaras, Ratio AI R/D 4c: cociente entre el área del componente auricular del receptor y el donante en el plano de cuatro cámaras.

Las dimensiones de la aurícula izquierda son considerablemente mayores que las de la aurícula derecha. Así en el plano apical de cuatro cámaras el diámetro longitudinal de la aurícula izquierda es de $7,4 \pm 0,9$ cm. y el de la aurícula derecha de $6,5 \pm 0,9$ cm. ($p < 0,001$); el diámetro transversal de la aurícula izquierda es $4 \pm 0,6$ cm. y el la aurícula derecha $3,7 \pm 0,6$ cm. ($p < 0,001$) y el área de la aurícula izquierda de $28,2 \pm 7$ cm.², comparado con $22 \pm 5,2$ cm.² de la aurícula derecha ($p < 0,001$). El área del componente auricular izquierdo del receptor es significativamente mayor que la del donante, tanto en el plano apical de cuatro cámaras $17,1 \pm 5,8$ cm.² vs $11,2 \pm 2,5$ cm.² ($p < 0,001$), como en el de dos cámaras $18,5 \pm 6,1$ cm.². vs $11,4 \pm 2,4$ cm.² ($p < 0,001$). En la aurícula derecha ambos componentes son similares [$10,8 \pm 4,3$ cm.² vs $11,2 \pm 3,3$ cm.² ($p = 0,33$)].

El tamaño auricular no se correlacionó con el pronóstico. **Tabla 19.**

	EXITUS (n=8)	NO EXITUS (n=183)	p
<i>AI 4c Diamlong. (cm.)</i>	$7,45 \pm 0,55$	$7,47 \pm 0,99$	0,93
<i>AI 4c Diamtrans. (cm.)</i>	$4,08 \pm 0,49$	$3,99 \pm 0,61$	0,53
<i>AI 4c Area (cm.²)</i>	$28,4 \pm 4,8$	$28,2 \pm 7,1$	0,71
<i>AI 2 c Area (cm.²)</i>	$32,3 \pm 5,3$	$29,7 \pm 6,8$	0,23
<i>AD 4c Diamlong. (cm.)</i>	$6,82 \pm 1,13$	$6,56 \pm 0,96$	0,5
<i>AD 4c Diamtrans. (cm.)</i>	$3,78 \pm 0,88$	$3,76 \pm 0,64$	0,96
<i>AD 4c Area (cm.²)</i>	$21,8 \pm 6,7$	$22 \pm 5,1$	0,91

Tabla 19. Dimensiones auriculares de los pacientes que fallecieron durante el primer año y de los que sobrevivieron, expresadas como media y desviación típica. N: número de pacientes, AI: aurícula izquierda, AD: aurícula derecha, Diamlong.: diámetro longitudinal, Diamtrans.: diámetro transversal, 4c: plano de cuatro cámaras, 2c: plano de dos cámaras. Diámetros en cm. y áreas en cm.².

2.1.2. Función sistólica del ventrículo izquierdo

Se obtuvo, mediante técnica de Teicholtz, de un ETT realizado dentro del primer mes postrasplante. La fracción de eyección media fue de $66,7 \pm 9,1\%$ (mínima 33% y máxima 89%). Un 9% de los pacientes presentaron disfunción sistólica ventricular izquierda definida por una fracción de eyección $< 55\%$.

2.2. ESTUDIO HEMODINAMICO

En el 85% de los pacientes de nuestra serie se obtuvieron, dentro del primer mes postrasplante, la presión media de la aurícula derecha, la presión arterial pulmonar media, la presión capilar pulmonar y el gasto cardiaco por termodilución. El índice cardiaco se pudo recoger en 171 pacientes. El patrón hemodinámico de los pacientes de nuestra serie se caracteriza por una discreta elevación de precargas derechas e izquierdas con un gasto cardiaco normal. **Tabla 20.**

N=203	Media \pm Desv. típica	Rango	Rango normal
<i>PAD (mm Hg.)</i>	$7,5 \pm 4$	1-20	1 - 8
<i>PAP (mm Hg.)</i>	$20,8 \pm 5,7$	7-35	9 - 19
<i>PCP (mm Hg.)</i>	$12,7 \pm 5,3$	3-31	4 - 12
<i>GC (L/min.)</i>	$5,3 \pm 1,3$	2,9-11	≥ 5
<i>IC (L/min/m.²)</i>	$3 \pm 0,7$	1,7-6,2	$\geq 2,5$

Tabla 20. Parámetros hemodinámicos expresados como media, desviación típica y rango. N: número de pacientes, PAD: presión auricular derecha, PAP: presión arterial pulmonar media, PCP: presión capilar pulmonar, GC: gasto cardiaco, IC: índice cardiaco. Las presiones se expresan en mm de Hg., el gasto cardiaco en L/min. y el índice cardiaco en L/min/m.2.

2.3. BIOPSIA ENDOMIOCARDICA

En el 87% de los pacientes se tuvo información completa en cuanto a la presencia de rechazo. **Tabla 21.** El 66,7% de los pacientes presentaron algún grado de rechazo durante el primer año de evolución postrasplante. Un 22,4% de los pacientes presentaron modificaciones terapéuticas como consecuencia de los episodios de rechazo detectados y un 16,6% presentó algún episodio de rechazo $\geq 3A$.

N=207	Media \pm Desv. típica	Rango
<i>Índice rechazo</i>	0,5 \pm 0,56	0 - 2,66
<i>Nº rechazos que precisaron tto.</i>	0,28 \pm 0,59	0 - 4
<i>Nº rechazos $\geq 3A$</i>	0,24 \pm 0,64	0 - 5

Tabla 21. Parámetros representativos del rechazo durante el primer año postrasplante. Se recogen la media, desviación típica y el rango del índice de rechazo, el número de rechazos que precisaron tratamiento y del número de rechazos $\geq 3A$. N: número de pacientes.

2.4. ECOCARDIOGRAMA TRANSESOFAGICO

2.4.1. Contraste ecocardiográfico en el estudio postoperatorio

Encontramos CEE en el 15,6% de los estudios transesofágicos. En el 90% de los casos se localizó en la aurícula izquierda.

En el **análisis univariante** se ha encontrado una fuerte relación entre el tamaño de la aurícula izquierda y la presencia de CEE. Todas las variables de dimensión auricular izquierda, resultaron significativamente mayores en los pacientes con CEE. **Tabla 22.**

	CEE (n=26)	No CEE (n=154)	p
<i>AI 4c Diamlong. (cm.)</i>	8,3 ± 0,86	7,34 ± 0,95	< 0,001
<i>AI 4c Diamtrans. (cm.)</i>	4,6 ± 0,7	3,89 ± 0,54	< 0,001
<i>AI 4c Area (cm.²)</i>	36,3 ± 7,1	27 ± 6,2	< 0,001
<i>AI 2c Diamlong. (cm.)</i>	8,19 ± 0,7	7,34 ± 0,9	< 0,001
<i>AI 2c Diamtrans. (cm.)</i>	4,85 ± 0,52	4,07 ± 0,58	< 0,001
<i>AI 2c Area (cm.²)</i>	37,4 ± 5,9	28,6 ± 6,3	< 0,001
<i>AI Volumen (cm.³)</i>	145,3 ± 38,9	92,7 ± 28,6	< 0,001
<i>AD 4c Diamlong. (cm.)</i>	6,81 ± 1,2	6,56 ± 0,9	0,033
<i>AD 4c Diamtrans. (cm.)</i>	4,05 ± 0,9	3,71 ± 0,58	0,042
<i>AD 4c Area (cm.²)</i>	24,3 ± 6,3	21,6 ± 4,9	0,07 (ns)

Tabla 22. Dimensiones auriculares de los pacientes con y sin contraste ecocardiográfico espontáneo. N: número de pacientes, CEE: contraste ecocardiográfico espontáneo. Diamlong.: diámetro longitudinal, Diamtrans.: diámetro transversal, 4c: plano de cuatro cámaras, 2c: plano de dos cámaras. Diámetros expresados en cm., área en cm.² y volumen en cm.³. ns: no significativo.

También encontramos asociación entre la presencia de CEE y el sexo masculino (p=0,033), unas presiones medias más elevadas y un índice cardiaco menor en el estudio hemodinámico realizado dentro del primer mes postrasplante. **Tabla 23.** No encontramos asociación con el resto de variables clínicas ni de rechazo analizadas, incluida la presencia de rechazo en la primera biopsia realizada.

	CEE (n=31)	No CEE (n=157)	p
<i>PAD (mm Hg.)</i>	10 ± 4	7 ± 3,8	< 0,001
<i>PAP (mm Hg.)</i>	24,2 ± 0,7	20,4 ± 5,6	0,001
<i>PCP (mm Hg.)</i>	16,8 ± 5,9	11,9 ± 4,9	< 0,001
<i>GC (L/min.)</i>	5,1 ± 1,1	5,4 ± 1,3	0,129 (ns)
<i>IC (L/min/m.²)</i>	2,8 ± 0,9	3 ± 0,6	0,044

Tabla 23. Valores del estudio hemodinámica en los pacientes con y sin CEE en el ETE inicial. N: número de pacientes, PAD: presión auricular derecha, PAP: presión arterial pulmonar media, PCP: presión capilar pulmonar, GC: gasto cardiaco, IC: índice cardiaco. Las presiones se expresan en mm. de Hg., el gasto cardiaco en L/minuto y el índice cardiaco en L/min/m.², ns: no significativo.

En el **análisis multivariante** que incluyó el sexo, el área auricular izquierda en el plano de cuatro cámaras y la presión capilar pulmonar, solamente estas dos últimas alcanzaron significación estadística. Un 40% del riesgo de presentar CEE era atribuible al incremento del área auricular izquierda y de la presión capilar pulmonar encontrados.

Tabla 24.

N=26	OR	IC 95%	p
<i>AI 4c Area</i>	1,19	1,1 - 1,28	< 0,001
<i>PCP</i>	1,12	1,02 - 1,24	0,01

Tabla 24. Resultado del análisis multivariante para la presencia de CEE en el ETE postoperatorio, en el que se muestra el Odds ratio y su intervalo de confianza al 95%. OR= Odds ratio.

2.4.2. Contraste ecocardiográfico en el estudio anual

Se observó CEE en 26 de los estudios (39 %). En 12 casos el CEE ya estaba presente en el estudio inicial, en 14 el CEE apareció en el estudio anual y en 8 casos el CEE desapareció en el estudio anual.

En el **análisis univariante** la presencia de CEE en el estudio anual se asoció a un mayor tamaño de la aurícula izquierda. De los parámetros de aurícula derecha solo el diámetro transversal fue significativamente mayor. **Tabla 25.**

	CEE (n=21)	No CEE (n=33)	p
<i>AI 4c Diamlong. (cm.)</i>	7,93 ± 0,93	6,97 ± 0,77	0,001
<i>AI 4c Diamtrans. (cm.)</i>	4,2 ± 0,86	3,89 ± 0,59	0,25 (ns)
<i>AI 4c Area (cm.²)</i>	31,2 ± 8	25,8 ± 5	0,02
<i>AI 2c Diamlong. (cm.)</i>	7,85 ± 0,76	7,19 ± 0,87	0,013
<i>AI 2c Diamtrans. (cm.)</i>	4,48 ± 0,53	4,38 ± 0,57	0,7 (ns)
<i>AI 2c Area (cm.²)</i>	33,2 ± 6,6	28,9 ± 5,5	0,033
<i>AI Volumen (cm.³)</i>	116,4 ± 42,5	92,5 ± 23,9	0,047
<i>AD 4c Diamlong. (cm.)</i>	6,41 ± 1,23	6,14 ± 0,76	0,068 (ns)
<i>AD 4c Diamtrans. (cm.)</i>	4,13 ± 0,77	3,6 ± 0,57	0,015
<i>AD 4c Area (cm.²)</i>	22,6 ± 5,1	20,7 ± 4,6	0,16 (ns)

Tabla 25. Dimensiones auriculares de los pacientes con y sin CEE en el ETE anual. N: número de pacientes, CEE: contraste ecocardiográfico espontáneo. Diamlong.: diámetro longitudinal, Diamtrans.: diámetro transversal, 4c: plano de cuatro cámaras, 2c: plano de dos cámaras. Diámetros expresados en cm., área en cm.² y volumen en cm.³, ns: no significativo.

También encontramos relación con el sexo masculino ($p=0,008$) y con el antecedente de arritmias auriculares ($p=0,004$). **Tabla 26.**

	CEE	No CEE	Total
<i>Antecedente arritmias auriculares</i>	14 (63,6%)	9 (25,7%)	23 (40%)
<i>No antecedente arritmias auriculares</i>	8 (36,4%)	26 (74,3%)	34 (60%)
Total	22 (100%)	35 (100%)	57 (100%)

Tabla 26. Tabla de contingencia en la que se muestra la relación entre el antecedente de arritmias auriculares y la presencia de CEE en el estudio transesofágico anual. $P=0,004$.

En el **análisis multivariante** que incluyó el sexo, el antecedente de arritmias auriculares y el área de la aurícula izquierda en el plano de cuatro cámaras solamente esta última alcanzó significación estadística. La relación entre el antecedente de arritmias auriculares y la presencia de CEE en el estudio anual estuvo en el límite de la significación estadística. **Tabla 27.**

N=18	OR	IC 95%	P
<i>AI 4c Area</i>	1,18	1,04 - 1,34	0,01
<i>Antecedente arritmias auriculares</i>	4	0,98 - 16,7	0,052 (ns)

Tabla 27. Resultado del análisis multivariante para la presencia de CEE, en el que se muestra el Odds ratio y su intervalo de confianza al 95%. OR= Odds ratio. ns: no significativo.

2.4.3. Trombo auricular en el estudio inicial

Encontramos 14 trombos auriculares en los estudios transesofágicos perioperatorios de 13 pacientes. Su incidencia fue del 6,5%. La presencia de trombo auricular no influyó en la supervivencia durante el primer año de seguimiento ($p=0,1$).

2.4.3.1. Factores relacionados el trombo auricular

Ninguno de los factores clínicos, hemodinámicos, ecocardiográficos o histológicos analizados se relacionaron con la presencia de trombo auricular en el ETE perioperatorio. No se relacionó, con el tamaño auricular, el antecedente de arritmias auriculares en el receptor ($p=0,54$), ni con el tratamiento anticoagulante ($p=0,68$) o la presencia de arritmias auriculares previas al estudio transesofágico ($p=1$). **Tabla 28.**

	Trombo auricular (n=13)	No trombo auricular (n=185)	P
<i>Peso (Kg.)</i>	65,3 ± 14,4	70,6 ± 11,9	0,08 (ns)
<i>AI 4c Area (cm.²)</i>	27,7 ± 9,1	28,4 ± 7	0,4 (ns)
<i>AD 4c Area (cm.²)</i>	21,4 ± 6,4	22,1 ± 5,1	0,86 (ns)
<i>PCP (mm Hg.)</i>	10,9 ± 4,1	12,8 ± 5,4	0,22 (ns)
<i>IC (L/min/m.²)</i>	2,9 ± 0,54	3 ± 0,73	0,95 (ns)
<i>FE. (%)</i>	67 ± 6,9	66,8 ± 9,3	0,68 (ns)
<i>Rechazo precoz</i>	0,38 ± 1,12	0,18 ± 0,61	0,5 (ns)

Tabla 28. Características de los pacientes con y sin trombo auricular en el ETE postoperatorio. N: número de pacientes, AI: aurícula izquierda, AD: aurícula derecha, PCP: presión capilar pulmonar, FE: fracción de eyección, IC: índice cardiaco. Áreas expresadas en cm.², presiones en mm de Hg. e índice cardiaco en L/min/m.². ns: no significativo.

Analizando en conjunto la presencia de trombo auricular y el localizado en los grandes vasos, el diagnóstico de trombo en el estudio transesofágico perioperatorio se relacionó con la aparición de eventos tromboembólicos totales ($p=0,008$) y también con la de trombosis vascular arterial o venosa ($p=0,036$). **Tabla 29.**

	Trombo	No trombo	Total
<i>Trombosis periférica</i>	3 (20%)	7 (4%)	10 (5,3%)
<i>No trombosis periférica</i>	12 (80%)	165 (96%)	177 (94,7%)
<i>Total</i>	15 (100%)	172 (100%)	187 (100%)

Tabla 29. Tabla de contingencia en la que se muestra la relación entre la presencia de trombo en el estudio transesofágico postoperatorio y la aparición de trombosis vascular periférica durante el primer año postrasplante. $P=0,036$.

2.4.3.2. Relación entre la presencia de trombo auricular y CEE.

No se observó relación entre la presencia de trombo auricular y CEE en el ETE perioperatorio. Se observó CEE sólo en uno de los 13 pacientes con trombo. **Tabla 30.**

	Trombo auricular	No trombo auricular	Total
<i>CEE</i>	1 (7,6%)	30 (16,2%)	31 (15,6%)
<i>No CEE</i>	12 (92,4%)	155 (83,8%)	167 (84,4%)
<i>Total</i>	13 (100%)	185 (100%)	198 (100%)

Tabla 30. Tabla de contingencia en la que se muestra la relación entre la presencia de trombo y CEE en el estudio transesofágico postoperatorio. CEE: contraste ecocardiográfico espontáneo. $P=0,7$.

2.4.3.3. Implicaciones terapéuticas

Hemos calculado el porcentaje del tiempo de anticoagulación durante el primer año postrasplante que es debido a el hallazgo de trombos intracardiacos en este estudio transesofágico postoperatorio. Supuso un 45% del tiempo de anticoagulación total que recibieron los pacientes. **Figura 29.**

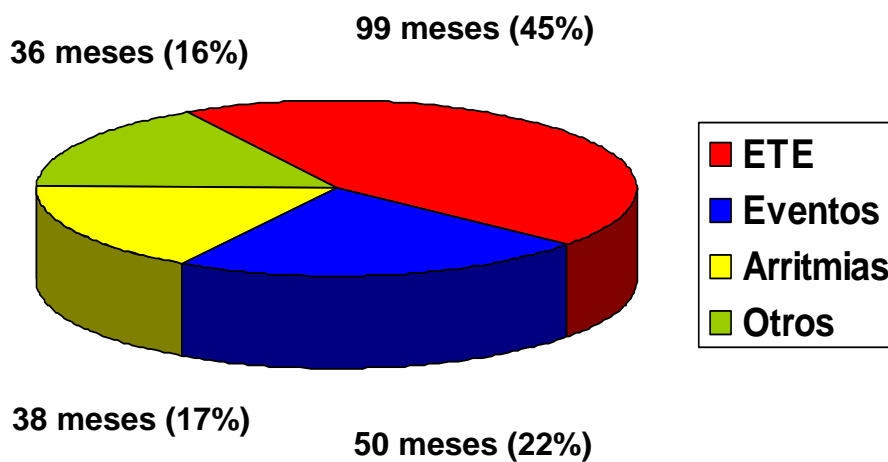


Figura 29. Causas de tratamiento anticoagulante durante el primer año postrasplante y su duración en meses. ETE: anticoagulación secundaria a hallazgos en el estudio transesofágico perioperatorio. Eventos: eventos trombóticos o embólicos. Arritmias: arritmias auriculares. Otras: incluye profilaxis por inmovilización en pacientes con encefalopatía anóxica y trombo ventricular izquierdo secundario a infarto de miocardio postoperatorio.

Además, debido al hallazgo de trombo intraauricular, se realizaron fuera de protocolo 8 estudios transesofágicos entre 4 meses y un año tras el hallazgo del trombo en el estudio inicial. Todos estos pacientes habían estado anticoagulados con acenocumarol y en los 8 casos el trombo intraauricular desapareció en el estudio de control.

2.5. ARRITMIAS AURICULARES

Se ha podido obtener información completa en relación a la presencia de arritmias auriculares durante el primer año postrasplante en el 89% de los pacientes. En 39 pacientes se produjeron arritmias auriculares. Ello muestra una prevalencia del 18% durante este periodo. La prevalencia de disfunción sinusal fue del 38%.

24 pacientes presentaron FA durante el primer año postrasplante (11,3%), 17 flúter auricular (8%) y 7 otras taquicardias supraventriculares (3,3%). 9 pacientes tuvieron varios tipos de arritmias auriculares (4,2%). En total se recogieron 58 episodios de arritmias auriculares. 26 de FA (45,6%), 22 de flúter (38,5%) y 9 de otras taquicardias supraventriculares (15,7%). El primer mes es el periodo de mayor riesgo de aparición de arritmias auriculares en nuestra serie (56%). La mayoría de los episodios de FA tuvieron lugar en el primer mes postrasplante (73%). Por el contrario la mayor parte de los episodios de flúter auricular se produjeron posteriormente (63%) **Figura 30**. Predominaron las formas paroxísticas sobre las persistentes. Fueron paroxísticos el 80% de los episodios de FA y el 59% de los episodios de flúter auricular **Figura 31**.

No encontramos relación entre la aparición de arritmias auriculares y eventos embólicos ($p=0,66$) o un pronóstico vital adverso durante el primer año postrasplante ($p=0,2$).

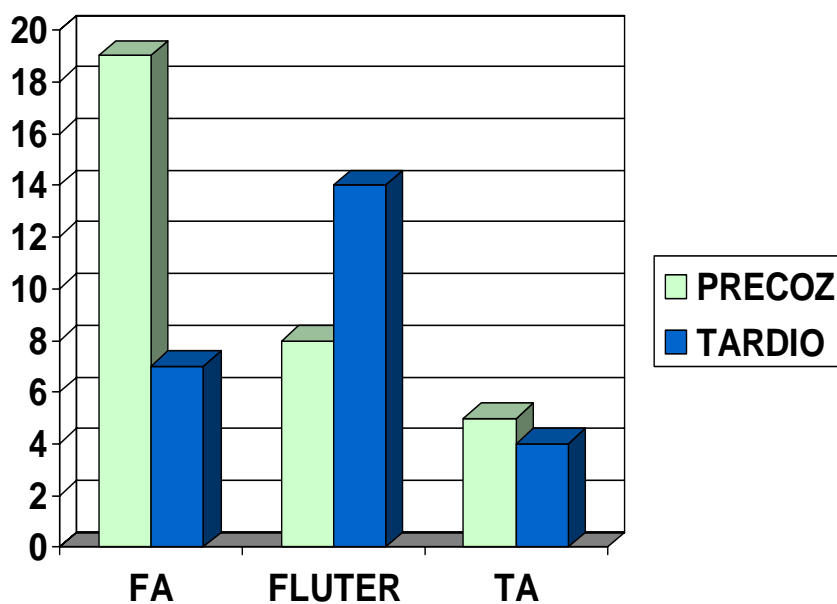


Figura 30. Clasificación de los episodios de arritmias auriculares atendiendo a su tipo y momento de presentación. FA: fibrilación auricular, TA: taquicardia auricular. Se aprecia un predominio de los episodios de fibrilación auricular precoz y de flúter tardío.

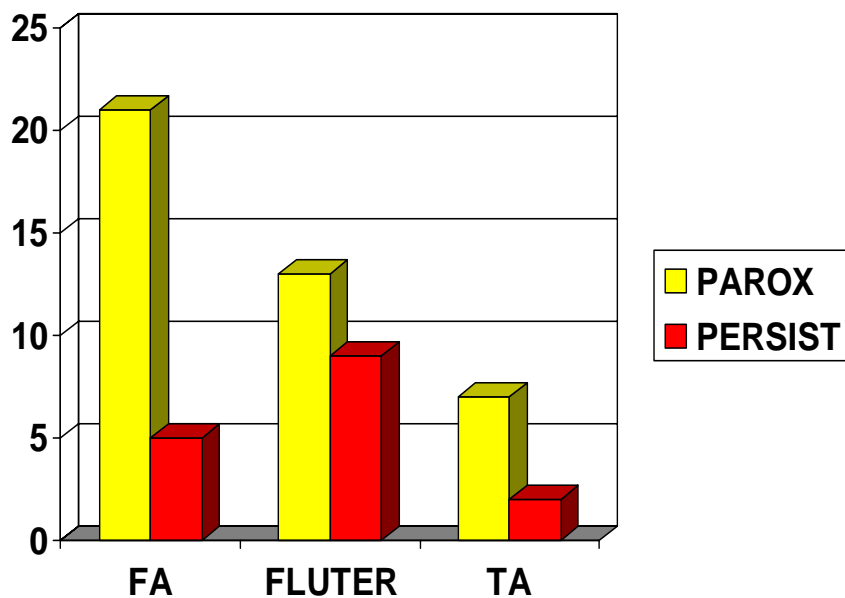


Figura 31. Clasificación de los episodios de arritmias auriculares atendiendo a su tipo y evolución. FA: fibrilación auricular, TA: taquicardia auricular, PAROX: paroxístico, PERSIST: persistente. Se observa un predominio de los episodios de fibrilación y de flúter auricular paroxísticos. Destaca la baja prevalencia de FA persistente.

2.5.1. Flúter auricular

En el **análisis univariante** se encontró una relación estadísticamente significativa con, la presión auricular derecha ($p=0,012$) y el área auricular derecha ($p=0,015$).

Ninguna de las otras variables analizadas alcanzó significación **Tabla 31**.

	Flúter auricular (n=17)	No flúter auricular (n=195)	P
<i>Peso (Kg.)</i>	72,8 ± 13,5	69,3 ± 11,4	0,4 (ns)
<i>AI 4c Area (cm.²)</i>	30,3 ± 6,1	28 ± 7	0,13 (ns)
<i>AD 4c Area (cm.²)</i>	25,1 ± 4,4	21,8 ± 5,2	0,015
<i>PAD (mm Hg.)</i>	9,8 ± 4	7,3 ± 3,9	0,012
<i>PCP (mm Hg.)</i>	13,8 ± 4,4	12,4 ± 5,3	0,22 (ns)
<i>IC (L/min./m.²)</i>	2,9 ± 0,52	3 ± 0,73	0,54 (ns)
<i>FE (%)</i>	64,2 ± 13,2	67 ± 8,5	0,35 (ns)
<i>Índice rechazo</i>	0,42 ± 0,46	0,51 ± 0,57	0,91 (ns)

Tabla 31. Características de los pacientes con y sin flúter auricular en el primer año de seguimiento. N: número de pacientes, AI: aurícula izquierda, AD: aurícula derecha, PCP: presión capilar pulmonar, IC: índice cardiaco, FE: fracción de eyección. Peso expresado en Kg., áreas en cm.², presiones en mm. de Hg. e índice cardiaco en L/min/m². ns: no significativo.

En el **análisis multivariante** que incluyó el área auricular derecha y la presión auricular derecha sólo esta última alcanzó significación estadística. **Tabla 32**.

N=16	OR	IC 95%	p
<i>PAD</i>	1,14	1,01 - 1,29	0,04
<i>AD 4c Area</i>	1,09	0,99 - 1,2	0,1 (ns)

Tabla 32. Análisis multivariante para la presencia de flúter auricular en el primer año postrasplante, en el que se muestra el Odds ratio y su intervalo de confianza al 95%. OR= Odds ratio. ns: no significativo.

2.5.2. Fibrilación auricular

En el **análisis univariante** la aparición de FA se asoció con el diámetro trasversal de la aurícula izquierda en el plano de 4 cámaras ($p=0,021$) y con el número de rechazos de grado histológico $\geq 3A$. Los pacientes con FA presentaron como media $0,64 \pm 1,25$ rechazos $\geq 3A$ durante el primer año, en comparación con los $0,18 \pm 0,48$ rechazos de los pacientes que no tuvieron esta arritmia ($p=0,033$).

En el **análisis multivariante** ambas variables alcanzaron significación estadística.

Tabla 33.

N=19	OR	IC 95%	p
<i>AI 4c Diamtrans.</i>	2,96	1,18 - 7,41	0,02
<i>Rechazo > 3A</i>	2,06	1,08 - 3,92	0,028

Tabla 33. Resultado del análisis multivariante para la presencia de FA en el primer año postrasplante, en el que se muestra el Odds ratio y su intervalo de confianza al 95%. OR= Odds ratio.

2.6. EVENTOS TROMBOTICOS

Se pudo obtener información adecuada acerca de la presencia de eventos tromboticos y embólicos en el 91% de los pacientes. Se produjeron 10 episodios de trombosis intravascular, lo cual muestra una prevalencia del 4,6%. Un paciente presentó un AIT postoperatorio por trombosis aguda de la vena yugular interna derecha. **Tabla 34.**

Paciente	Afectación clínica	Tratamiento
<i>Tx 148</i>	TVP miembro inferior izquierdo	Anticoagulación
<i>Tx 174</i>	TVP braquioaxilar derecha	Anticoagulación
<i>Tx 196</i>	Trombosis arteria femoral izquierda tras BCIAo	Trombectomía
<i>Tx 251</i>	Trombosis retiniana	Antiagregación
<i>Tx 252</i>	Trombosis arteria iliaca común izquierda tras BCIAo	Trombectomía
<i>Tx 261</i>	Trombosis vena yugular interna derecha con AIT perioperatorio secundario	Anticoagulación
<i>Tx 277</i>	Trombosis arteria femoral derecha tras BCIAo	Anticoagulación
<i>Tx 279</i>	Trombosis vena yugular derecha	Anticoagulación
<i>Tx 293</i>	Trombosis coronaria derecha	Doble antiagregación
<i>Tx 312</i>	TVS miembro inferior	Analgesia

Tabla 34 Afectación clínica de los pacientes que han presentado un episodio de trombosis vascular durante el primer año postrasplante. TVP: trombosis venosa profunda, TVS: trombosis venosa superficial,

AIT: ataque cerebral isquémico transitorio, BCIAo: balón de contrapulsación intraaórtico.

2.7. EVENTOS EMBOLICOS

Se han producido 9 eventos tromboembólicos, lo cual supone una incidencia del 4,1%: 7 embolias sistémicas y 2 TEPs. 6 de las embolias sistémicas afectaron al sistema nervioso central y una al miembro inferior izquierdo. Un paciente, no recogido en las tablas, presentó un embolismo pulmonar por la migración de un fragmento abandonado de la sonda de un desfibrilador automático implantable. **Tablas 35 y 36.**

Paciente	Tipo	Tiempo	TC	Enf. Carotídea	Arritmias	Rechazo
<i>Tx 132</i>	SNC	72 horas	CI	Moderada	NO	NO
<i>Tx 143</i>	Pulmón	29 días	CI	Moderada	NO	3A
<i>Tx 193</i>	SNC	21 días	CD	No	FA paroxística	NO
<i>Tx 203</i>	SNC	24 horas	CI	Severa	NO	NO
<i>Tx 214</i>	Pulmón	5 meses	CI	Leve	NO	3A, 1B,1A
<i>Tx 242</i>	SNC	1 año	CD	—	NO	NO
<i>Tx 250</i>	SNC	24 horas	CI	Leve	NO	NO
<i>Tx 340</i>	SNC	7 días	CI	Moderada	NO	NO
<i>Tx 345</i>	MII	165 días	CI	Moderada	FA persistente FL paroxístico	IA

Tabla 35. Características clínicas de los pacientes que han presentado algún evento embólico. SNC: sistema nervioso central, MMI: miembro inferior izquierdo, TC: tipo de cardiopatía, Enf. Carotídea: enfermedad carotídea (de acuerdo con Adair y cols.¹⁶⁸ se consideró severa una estenosis >50%), CI: cardiopatía isquémica, CD: cardiopatía dilatada idiopática, FA: fibrilación auricular, FL: flúter auricular.

Se realizaron 7 estudios transesofágicos inmediatamente tras el evento. En 4 de ellos el estudio fue normal y en tres se observó CEE auricular. Sólo en un caso se observó un

trombo en este estudio. Se trata de un paciente que presentó un TEP en el día 29 tras el trasplante, tras un ETE postoperatorio en el que el único hallazgo fue CEE auricular izquierdo. En el ETE tras el TEP se observó un trombo a nivel del tronco de la arteria pulmonar en su bifurcación e inicio de la arteria pulmonar izquierda.

En los pacientes con embolia sistémica se observó CEE auricular en 2 casos, ausencia de CEE en 3 y no se realizó ETE tras el evento en dos pacientes. En ninguno de los casos se observó trombo en la aurícula izquierda.

Paciente	Tipo	Tiempo	T inicial	CEE inicial	Otros	T anual	CEE anual
<i>Tx 132</i>	SNC	72 horas	NO	AI		NO	AI
<i>Tx 143</i>	Pulmón	29 días	NO	AI		NO	AI
<i>Tx 193</i>	SNC	21 días	NO	NO		NO	AI
<i>Tx 203</i>	SNC	24 horas	NO	AI	CIA	NO	NO
<i>Tx 214</i>	Pulmón	5 meses	NO	NO		NO	NO
<i>Tx 242</i>	SNC	1 año	AD	NO	ASA		
<i>Tx 250</i>	SNC	24 horas	—	—			
<i>Tx 340</i>	SNC	7 días	NO	NO			
<i>Tx 345</i>	MII	165 días	AI	NO			

Tabla 36. Hallazgos en el estudio transesofágico postoperatorio y anual de los pacientes que han presentado algún evento embólico. T/CEE inicial: trombo y contraste ecocardiográfico espontáneo en el estudio postoperatorio, T/CEE anual: trombo y CEE en el estudio anual, Otros: otros hallazgos en el ETE postrasplante, AI: aurícula izquierda, AD: aurícula derecha, AP: arteria pulmonar, CIA: pequeño cortocircuito izquierda-derecha a nivel del septo interauricular, SNC: sistema nervioso central, MII: miembro inferior izquierdo

El territorio vascular más frecuentemente afectado ha sido el de la arteria cerebral media, con igual proporción entre el lado derecho e izquierdo. La mayoría de los eventos neurológicos cursaron sin secuelas permanentes. **Tabla 37.**

Ninguno de los pacientes con embolia falleció durante el primer año de evolución.

Paciente	Arteria	Afectación clínica	Secuelas
<i>Tx 132</i>	ACMD	Monoparesia MSI y parálisis facial izquierda	NO
<i>Tx 193</i>	ACMI	Afasia mixta y parálisis facial derecha	NO
<i>Tx 203</i>	ACMD	Hemiparesia izquierda y paresia bilateral de miembros superiores	NO
<i>Tx 242</i>	ACMI	Hemiparesia derecha	NO
<i>Tx 250</i>	ACMD	Hemiplejia y parálisis facial izquierda	Hemiparesia izquierda, Vejiga neurógena, epilepsia
<i>Tx 340</i>	ACMI	Hemiplejia derecha, afasia	Afasia motora, hemiparesia derecha
<i>Tx 345</i>	API	Afectación isquémica miembro inferior	Claudicación y dolor de reposo

Tabla 37. Afectación clínica y evolución de los pacientes que han presentado un evento embólico sistémico durante el primer año postrasplante. SNC: sistema nervioso central, MSI: miembro superior izquierdo, MMI: miembro inferior izquierdo, ACMD: arteria cerebral media derecha, ACMI: arteria cerebral media izquierda, API: arteria poplítea izquierda.

En el **análisis univariante** realizado, la presencia de eventos embólicos en el primer año postrasplante se asoció con un índice cardiaco más bajo y con la presencia de ateromatosis carotídea significativa (\geq moderada) en el estudio mediante Doppler de troncos supraaórticos realizado en la evaluación preoperatoria **Tablas 38 y 39.**

	Embolia (n=9)	No embolia (n=207)	p
<i>Edad (años)</i>	51,8 ± 15,4	51,1 ± 12,1	0,61 (ns)
<i>AI 4c Area (cm.²)</i>	27,2 ± 6,8	28,3 ± 7	0,87 (ns)
<i>AD 4c Area (cm.²)</i>	20,4 ± 5,8	22,1 ± 5,2	0,42 (ns)
<i>PCP (mm Hg.)</i>	14,5 ± 7,7	12,4 ± 5,2	0,64 (ns)
<i>IC (L/min/m.²)</i>	2,4 ± 0,23	3 ± 0,72	0,002
<i>FE (%)</i>	67,2 ± 4,7	66,7 ± 9,2	0,89 (ns)
<i>Índice de rechazo</i>	0,51 ± 0,54	0,5 ± 0,56	0,91 (ns)

Tabla 38. Características de los pacientes que han presentado algún evento embólico en lo referente a algunas de las variables cuantitativas analizadas, expresadas como media y desviación típica. N: número de pacientes, AI: aurícula izquierda, AD: aurícula derecha, PCP: presión capilar pulmonar, IC: índice cardiaco, FE: fracción de eyección. Edad expresada en años, áreas en cm.², presiones en mm de Hg. e índice cardiaco en L/min/m². ns: no significativo.

	Embolia	No embolia	Total
<i>Ateromatosis ≥ moderada</i>	5 (62,5%)	28 (21%)	33 (23%)
<i>Ateromatosis < moderada</i>	3 (37,5%)	107 (79%)	110 (77%)
<i>Total</i>	8 (100%)	135 (100%)	143 (100%)

Tabla 39. Tabla de contingencia en la que se muestra la relación entre la ateromatosis carotídea evaluada en el estudio preoperatorio y la aparición de eventos embólicos en el primer año de evolución postrasplante. En uno de los pacientes con embolia no se había realizado esta evaluación P=0,016.

Si analizamos sólo los casos de embolia sistémica, se sigue manteniendo una relación significativa con la presencia de ateromatosis carotídea (p=0,026), así como con un índice cardiaco más bajo en el estudio hemodinámico postoperatorio (p=0,015).

Siete de los 9 eventos embólicos se produjeron en pacientes con cardiopatía isquémica, pero esta variable no alcanzó significación estadística ($p=0,092$). No se demostró asociación entre la aparición de eventos embólicos y el antecedente de enfermedad vascular clínica arterial central o periférica ($p=0,32$) o de arritmias auriculares pretrasplante ($p=1$). Tampoco se relacionó con la presencia de arritmias auriculares durante el primer año ($p=0,66$), la presencia de CEE ($p=0,11$) o trombo auricular ($p=0,099$) en el estudio transesofágico postoperatorio, ni con las dimensiones auriculares o las variables de rechazo que fueron analizadas. **Tabla 38.**

DISCUSIÓN

1. POBLACION DEL ESTUDIO Y SEGUIMIENTO CLINICO

La presente Tesis incluye el estudio retrospectivo de 310 pacientes trasplantados de forma consecutiva dentro del programa de trasplante cardiaco del Hospital Universitario 12 de Octubre. En 250 de ellos (80%) se realizó por protocolo un ETE en el periodo perioperatorio y en 118 (38%) también al año. Este trabajo describe la experiencia completa en el Hospital Doce de Octubre con los estudios transesofágicos del protocolo hasta Abril de 2005 y representa la serie más larga de estudios transesofágicos protocolizados descrita en la literatura. Incluye los primeros 52 pacientes del protocolo, recogidos en la serie preliminar publicada por Escribano y cols.¹⁷³.

El tiempo de seguimiento clínico en nuestro trabajo es de un año. Es un tiempo corto para conocer la historia natural de la embolia en el trasplante cardiaco. La media del periodo de seguimiento en las 6 series ecocardiográficas que valoran la aparición de eventos embólicos es de 30 meses^{39,48,49,74,75,173}. Sin embargo, el objetivo principal de este trabajo es conocer la utilidad diagnóstica y en la prevención de eventos embólicos de un protocolo de estudio transesofágico que se realiza en el periodo perioperatorio y para ello el seguimiento clínico de un año parece suficiente, ya que posteriormente otros muchos factores pueden influir en la aparición de eventos, independientemente de los hallazgos ecocardiográficos y las actitudes terapéuticas adoptadas en este periodo postrasplante.

Ningún paciente en nuestra serie recibió tratamiento antiagregante profiláctico. Los pacientes de la mayoría de las series de ecografía transesofágica, concretamente en las series de Polanco y cols.⁵¹, Torrecilla y cols.⁴⁸, Derumeaux y cols.⁴⁹, Bouchart y cols.⁷⁴ y Riberi y cols.⁷⁵, sí recibieron tratamiento antiagregante. Al igual que en el resto de grupos, en los pacientes de nuestro trabajo se decidió anticoagular ante el hallazgo de trombo, pero no se modificó la actitud terapéutica ante la presencia de CEE.

2. RENTABILIDAD DEL PROTOCOLO DE ECOCARDIOGRAMA TRANSESOFAGICO

El ETE es una herramienta diagnóstica útil en el manejo postoperatorio de los pacientes trasplantados cardiacos, que permite valorar la estructura y función del injerto. Sin embargo, el valor diagnóstico y las implicaciones terapéuticas de un programa protocolizado de estudio transesofágico en el periodo perioperatorio han sido poco estudiadas¹⁷³. El Hospital Universitario Doce de Octubre es uno de los centros en los que se realiza por protocolo a todos los pacientes trasplantados cardiacos un ETE en el periodo perioperatorio. Hasta Febrero de 1999 se realizó también un ETE al año del trasplante. Hemos descrito, en nuestra serie completa de 310 pacientes consecutivos realizados desde que se inició el protocolo hasta Abril de 2005, los hallazgos en los estudios transesofágicos postoperatorio y anual, así como los eventos embólicos que se han producido durante el primer año postrasplante.

Los estudios transesofágicos fueron bien tolerados, no habiéndose producido ninguna complicación significativa durante la realización de los procedimientos.

2.1. UTILIDAD DIAGNOSTICA

2.1.1. Trombos cardiacos

Los estudios mediante ETE han incrementado significativamente la sensibilidad en el diagnóstico de trombo intracardiaco. En las series de ecografía transesofágica en pacientes trasplantados se ha descrito una prevalencia de entre el 0%⁵¹ y el 30%⁷⁵. Las alteraciones estructurales y funcionales en la cámara auricular parecen determinar esta alta prevalencia de trombos auriculares, algunos de ellos de gran tamaño¹⁷⁴⁻¹⁷⁶, en el trasplante realizado con la técnica quirúrgica convencional.

Nuestra serie es la única en la que se ha realizado el estudio transesofágico por protocolo, lo cual nos ha permitido analizar la incidencia de trombo en un momento

concreto postrasplante. Hemos encontrado una incidencia significativa de trombos en el estudio transesofágico postoperatorio (9,6%). Se hallaron 21 trombos auriculares en 20 pacientes, lo cual muestra una incidencia de trombo auricular del 8%. Tres pacientes presentaron trombos en más de una localización. Esta alta incidencia de trombo auricular es similar a la observada en otros contextos clínicos con un riesgo embólico bien establecido, como por ejemplo el 7% que se estima en la FA no reumática^{179;180}. Sin embargo es más baja que en otras series de ecocardiografía transesofágica en pacientes trasplantados cardiacos. Hay que destacar sin embargo, que en ellas el estudio transesofágico se realizó muchos meses después del trasplante y que en algunas, concretamente en las de Bouchart y cols.⁷⁴, Derumeaux y cols.⁴⁹ y Riberi y cols.⁷⁵, la presencia de un evento embólico sistémico fue un criterio para la realización del estudio, lo cual pudo ocasionar una sobreestimación de la prevalencia de trombo auricular. **Tabla 40.**

De acuerdo con lo descrito hasta ahora el lugar más frecuente de asiento de trombos intracardiacos es la aurícula izquierda. En la aurícula izquierda se localizaron el 50% de los trombos cardiacos y el 66% de los trombos auriculares en nuestro trabajo. Polanco y cols.⁵¹ describen dos trombos auriculares, uno localizado en la aurícula derecha y otro en la izquierda. En la serie de Escribano y cols.¹⁷³ de los 10 trombos auriculares 9 se encontraban en la aurícula izquierda. El resto de estudios ecocardiográficos describen solamente trombos auriculares izquierdos. **Tabla 40.**

En los 118 estudios transesofágicos realizados al año del trasplante se encontraron 8 trombos auriculares (6,7%). El protocolo de estudio transesofágico anual nos ha permitido conocer el comportamiento evolutivo del trombo auricular. De los 8 pacientes con trombo auricular en el estudio inicial a los que se les realizó por protocolo un

estudio transesofágico anual, el trombo desapareció en 6 de los casos (75%) y permaneció en 2, a pesar de haber sido anticoagulados.

	Angermann ³⁹	Polanco ⁵¹	Torrecilla ⁴⁸	Bouchart ⁷⁴	Derumeaux ⁴⁹	Riberi ⁷⁵	Escribano ¹⁷³
<i>Nº pacientes</i>	20	30	37	65	75	30	52
<i>Nº trombos</i>	3	2	0	17	20	9	10
<i>% trombo</i>	15%	6,6%	0% *	26% *	26% *	30% *	19% **
<i>Tiempo ETE</i>	17,6 m	25 m	27 m	—	8,7 m	> 6 m	15 d y 1 año
<i>Tipo sonda</i>	Biplano 3,75 Hz	Monop 5 MHz	Monop 5 MHz	Biplano Alta Fc	Biplano Alta Fc	—	Biplano 5 MHz
<i>Tto antiagr.</i>	NO	SI	SI	SI	SI	SI	NO

Tabla 40. Tabla descriptiva de los principales series de estudios transesofágicos en pacientes tras un trasplante cardiaco ortotópico convencional. Se recoge la prevalencia de trombos auriculares, el momento en el que se realizó el procedimiento, el tipo de sonda empleada y si se realizó antiagregación profiláctica. El momento evolutivo postrasplante en que se realiza el estudio es distinto según las series. * En la serie de Bouchart, Derumeaux y Riberi la presencia de un evento embólico sistémico es parte del criterio de selección. Estos autores y Torrecilla estudian solamente la aurícula izquierda. **En la serie de Escribano y cols. se realizaron dos estudios, a los 15 días y al año; m= meses, d= días.

A diferencia de otras series, hemos encontrado trombos localizados fuera de la aurículas: 4 en la vena cava superior, uno de ellos adherido a la sonda de un desfibrilador automático implantable, uno en el seno de Valsalva aórtico derecho, uno en la sutura de la arteria pulmonar y otro, en un paciente trasplantado con técnica bicava, en el tronco de la arteria pulmonar sin relación con la sutura. El paciente con el trombo valvular aórtico fue anticoagulado presentando buena evolución y observándose

la desaparición del trombo en un estudio posterior. El paciente con el trombo en la sutura de la arteria pulmonar presentó, a pesar de haberse iniciado anticoagulación en el momento del diagnóstico, un TEP a los tres días más tarde. Tanto la localización en una sigmoidea aórtica como en la sutura de la arteria pulmonar son excepcionales, no habiendo sido descritas en otras series.

Todos los trombos, a excepción del trombo del seno de Valsalva aórtico, fueron diagnosticados mediante abordaje transesofágico, no observándose en el ETT previo.

2.1.2. Trombogenicidad de las suturas

Las suturas auriculares tienen un indudable poder trombogénico. Son frecuentes los informes en la literatura de trombos auriculares adheridos a las suturas tanto de la pared lateral como del septo interauricular. Los exámenes autopsicos describen las alteraciones locales que lo justifican. Wolfsohn y cols.⁵³, de la Universidad de Ottawa, Canadá, en 29 exámenes autopsicos de pacientes trasplantados cardiacos con técnica convencional observaron en la anastomosis auricular izquierda de siete pacientes fragmentos de hilo de sutura visibles en la cavidad auricular, con zonas de endocardio no endotelizado y pequeños desgarros. En 4 pacientes se descubrieron trombos murales adheridos a la sutura auricular izquierda y uno de ellos produjo un extenso infarto de miocardio al embolizar en una arteria coronaria. En la anastomosis auricular derecha también se describen fragmentos de hilos de sutura visibles en la cavidad auricular observándose en tres pacientes un trombo mural adherido a la sutura, aunque sin repercusión clínica conocida.

En las series de ecocardiografía transesofágica con un número significativo de casos el porcentaje de trombos auriculares que se encuentran en las suturas oscila entre el 10⁴⁹ y el 30%¹⁷³. **Tabla 41.** En la serie de Escribano y cols.¹⁷³, tres de los seis trombos (30%) descubiertos en un estudio con ecocardiograma transesofágico perioperatorio asentaban

sobre las suturas. La serie de Derumeaux y cols.⁴⁹ mostró una proporción menor de trombos adheridos a las suturas. De los 20 trombos auriculares izquierdos encontrados con ETE, 2 trombos se hallaban adheridos a la sutura auricular (10%). Encontró además que 7 de los 20 trombos se encontraron en un nicho formado entre la sutura lateral de la aurícula izquierda y la orejuela. En cuanto a las series de menor tamaño, Angermann y cols.³⁹ describen 3 trombos auriculares izquierdos situados también en el nicho formado entre la sutura lateral de la aurícula izquierda y la orejuela, aunque sólo uno de ellos asentaba sobre la sutura. Polanco y cols.⁵¹ identifican con ecocardiografía transesofágica un trombo mural adherido a la sutura auricular derecha en uno de los 30 pacientes de su estudio. Starling y cols.⁵⁰ recogen el hallazgo mediante ecografía transtorácica de 4 trombos murales sobre la sutura auricular izquierda en 4 pacientes que no tuvieron trascendencia clínica. También está descrita la formación de trombos fuera de las anastomosis auriculares. Así Escribano y cols.¹⁷³ describen la formación de un trombo a nivel de la sutura de la arteria pulmonar.

En nuestra serie el 33% de los trombos auriculares asentaban sobre las suturas, 3 de los 14 trombos auriculares izquierdos (21%) y 4 de los 7 trombos auriculares derechos (57%), lo cual confirma el importante papel de las suturas en la formación de trombos tras el trasplante cardiaco convencional.

Uno de los pacientes de nuestra serie presentó, a los diez días del trasplante, una embolia en el miembro superior derecho. Se realizó un ETE que mostró un trombo en la sutura lateral de la aurícula izquierda y otro en la sutura de la arteria pulmonar. Se pautó tratamiento anticoagulante pero tres días más tarde se produjo un tromboembolismo pulmonar. Ello pone de manifiesto la importancia clínica que puede tener la formación de trombos auriculares sobre las suturas.

	Angermann ³⁹	Polanco ⁵¹	Torrecilla ⁴⁸	Bouchart ⁷⁴	Derumeaux ⁴⁹	Riberi ⁷⁵	Escribano ¹⁷³
<i>Nº pacientes</i>	20	30	37	65	75	30	52
<i>Nº trombos</i>	3	2	0	17	20	9	10
<i>% trombo</i>	15%	6,6%	0%	26%	26%	30%	19%
<i>T con CEE</i>	3/3	2/2	0	17/17	20/20	9/9	9/10
<i>%</i>	100%	100%		100%	100%	100%	90%
<i>T en sutura</i>	1/3	1/2	0	3/17	2/20	2/9	3/10
<i>%</i>	33%	50%		17,6%	10%	22%	30%

Tabla 41. Prevalencia de trombos auriculares y su relación con el CEE y las suturas en las principales series de ecografía transesofágica en pacientes tras un trasplante cardiaco ortotópico realizado con la técnica quirúrgica convencional. T: trombo.

2.1.3. Estenosis de las suturas

Existen en la literatura escasas referencias a estenosis hemodinámicamente significativas de las suturas auriculares, con elevación de la presión capilar pulmonar e hipotensión sistémica. Wolfsohn y cols. ⁵³ en sus estudios autópsicos informan de dos casos con estenosis hemodinámicamente significativa de la anastomosis auricular izquierda. Está descrita la estenosis hemodinámicamente significativa de la sutura de la arteria pulmonar que precisó reparación quirúrgica ^{58;59}. En ningún paciente en nuestra serie se observó gradiente hemodinámicamente significativo a través de las suturas auriculares, aórtica o pulmonar. Un paciente, trasplantado con técnica bicava, presentó un síndrome de vena cava superior postquirúrgico y en el estudio transesofágico se observó una estenosis a nivel de la sutura de la vena cava superior que precisó reparación quirúrgica.

2.1.4. Disección aórtica con origen en la sutura

Hemos descrito un caso de una disección aórtica que cursó asintomática y que fue diagnosticada en el estudio transesofágico perioperatorio, no habiéndose observado en el estudio transtorácico previo. Se originó en la sutura entre la aorta del donante y del receptor y afectó también al cayado y a la aorta descendente hasta la unión esófago-gástrica. Se inició tratamiento β -bloqueante y en el TAC torácico realizado al mes se observó trombosis de la falsa luz. El paciente presentó buena evolución clínica durante el año de seguimiento realizado. En la revisión de la literatura realizada no hemos encontrado ninguna otra descripción de este tipo de complicación a nivel de la sutura aórtica.

2.1.5. Fístulas en las suturas laterales

En tres pacientes se encontraron fístulas entre la aurícula izquierda a nivel de su sutura lateral y una rama auricular de la arteria circunfleja. Ninguno de los pacientes presentó manifestaciones clínicas ni repercusión hemodinámica en el año de seguimiento que se realizó. Esta anomalía había sido ya comunicada por Gascueña y cols.⁶² en dos pacientes de nuestra serie. No hemos encontrado referencias a esta alteración en otros trabajos.

2.1.6. Aneurismas del septo interauricular

Cuatro pacientes fueron diagnosticados de aneurisma del septo interauricular (1,6%). En uno de los casos el aneurisma presentaba dos trombos filiformes en su interior. Esta prevalencia es similar a la descrita por Derumeaux y cols.⁴⁹, en su serie de 75 pacientes trasplantados con la técnica quirúrgica convencional a quienes se realizó estudio transesofágico. **Tabla 42.** Otros autores sin embargo han encontrado una incidencia significativamente mayor a pesar de emplear unos criterios diagnósticos similares.

	Angermann ³⁹	Polanco ⁵¹	Torrecilla ⁴⁸	Derumeaux ⁴⁹
<i>Nº pacientes/ Nº aneurismas</i>	20/6	30/6	37/4	75/1
<i>% aneurismas</i>	30%	20%	11%	1,3%

Tabla 42. Prevalencia de ASA en diferentes series de pacientes con trasplante cardiaco convencional estudiados mediante ETE ^{39;48;49;51}.

Angermann y cols. ³⁹, en su serie de pacientes trasplantados estudiados con ETE, describen pequeñas estructuras móviles en el interior de ASAs en 4 pacientes. Su asociación con el CEE sugería que pudiera tratarse de pequeños trombos. En nuestra serie hemos encontrado un paciente con dos trombos filiformes en el interior de una ASA. Fue anticoagulado durante 6 meses objetivándose en un nuevo estudio transesofágico la desaparición de los trombos.

En la revisión de la literatura no hemos encontrado ninguna comunicación de un ASA implicado en un embolismo sistémico tras un trasplante cardiaco. Uno de los pacientes de nuestra serie presentó un accidente cerebrovascular durante un cateterismo izquierdo realizado al año del trasplante, que probablemente no estaba relacionado con el aneurisma. Los otros 3 no presentaron eventos.

2.1.7. Foramen oval permeable

En 9 pacientes se encontró un cortocircuito izquierda a derecha a través de un FOP (3,6%). Derumeaux y cols. ⁴⁹ encuentran FOP en el componente del donante del septo interauricular en 7 de sus 75 pacientes con trasplante ortotópico mediante técnica convencional (9,3%). La incidencia de FOP en nuestra serie es más baja que en la de Derumeaux. En nuestra serie no hemos realizado maniobras específicas para ponerlo de

manifiesto, sin embargo en la de Derumeaux se inyectó contraste durante una maniobra de Valsalva para incrementar la sensibilidad diagnóstica.

Se han descrito casos esporádicos en los que el FOP podría estar implicado en la embolia paradójica de un paciente trasplantado cardiaco. Stahl y cols.¹⁸¹ han comunicado una embolia paradójica en un paciente con FOP e insuficiencia tricúspide severa postbiopsia, que requirió cirugía de reconstrucción valvular y cierre quirúrgico del foramen. En la serie de Adair y cols.¹⁶⁸ se describe el caso de un paciente que presentó un evento isquémico cerebral agudo durante la realización mediante cateterismo derecho de biopsia endomiocárdica. En el estudio transesofágico se observó insuficiencia tricúspide severa y un FOP que probablemente estuvo implicado en la aparición de esta embolia cerebral paradójica. Se realizó valvuloplastia tricúspide y cierre del foramen. En nuestra serie ninguno de los pacientes con foramen oval permeable presentó un cortocircuito hemodinámicamente significativo ni eventos embólicos durante el seguimiento.

2.2. IMPLICACIONES TERAPEUTICAS

De los 20 pacientes a quienes se diagnosticó un trombo auricular en el estudio transesofágico perioperatorio se inició anticoagulación en 18 casos (17 con Acenocumarol y uno con heparinas de bajo peso). En estudios posteriores se observó la desaparición del trombo en 15 pacientes. En 3 casos no se realizaron estudios transesofágicos posteriores. En dos casos, uno con un trombo en el techo de la aurícula izquierda y otro en la orejuela izquierda, el trombo persistió durante un año a pesar de una correcta anticoagulación.

En el subgrupo de 237 pacientes que han entrado a formar parte del estudio de los factores relacionados con la formación de trombo auricular y CEE hemos calculado el porcentaje del tiempo de anticoagulación durante el primer año postrasplante que fue

debido al hallazgo de trombos intracardiacos en este estudio transesofágico perioperatorio. De los 223 meses de anticoagulación total, el 83% se realizó con acenocumarol y el resto con heparinas de bajo peso molecular. La indicación de anticoagulación secundaria al hallazgo de trombo intracardiaco en el estudio transesofágico perioperatorio supuso un porcentaje importante del tiempo de anticoagulación total que recibieron los pacientes (45%). El tratamiento anticoagulante fue en general bien tolerado. Tuvo que ser suspendido en dos casos; en uno de ellos por una hemorragia digestiva baja en el seno de una afectación gástrica y duodenal por Citomegalovirus y en el otro por un episodio de rectorragia en un paciente diagnosticado de trombo auricular izquierdo. En este último caso tras suspenderse la anticoagulación se produjo una embolia en el miembro inferior izquierdo.

Además, debido al hallazgo de trombo intraauricular, se realizaron fuera de protocolo en este subgrupo, 8 estudios transesofágicos entre 4 meses y un año tras el hallazgo del trombo en el estudio inicial. Todos estos pacientes habían estado anticoagulados con acenocumarol y en los 8 casos el trombo intraauricular desapareció en el estudio de control.

2.3. REPERCUSION EN LA INCIDENCIA DE EVENTOS EMBOLICOS EN NUESTRA SERIE

Se ha publicado una alta tasa de eventos tromboembólicos tras el trasplante cardiaco. Forrat y cols.¹⁵⁴ recogen en 285 pacientes con trasplante cardiaco ortotópico realizado con la técnica quirúrgica convencional una incidencia de eventos tromboembólicos de 4,88 por 100 pacientes/año. Las series autópsicas han encontrado una prevalencia muy elevada (16-80%) de cambios isquémicos y/o anóxicos en el parénquima cerebral de pacientes trasplantados.

Los datos en la literatura apoyan el hecho de que la embolia de origen cardiaco es responsable de una importante parte de la morbi-mortalidad atribuible a estos eventos tromboembólicos que complican la evolución postrasplante. Los estudios de ecografía transesofágica tras el trasplante cardiaco realizado con la técnica quirúrgica convencional han mostrado una alta prevalencia de trombos auriculares (hasta del 30%⁷⁵). En algunas series se observa una muy elevada incidencia de trombo auricular izquierdo y CEE entre los pacientes que han presentado una embolia sistémica^{39;74;75}. Además, la formación de trombos y la aparición de embolias disminuyen notablemente cuando se emplean técnicas quirúrgicas que preservan la normal anatomía y función auricular. Así Riberi y cols.⁷⁵ observan 11 embolias en sus 72 pacientes trasplantados con técnica convencional y ninguna en los 106 trasplantados con técnica bicava. Derumeaux y cols.⁴⁹ describen 11 embolias en su serie de 75 pacientes trasplantados con técnica convencional y ninguna en sus 20 con técnica bicava. Por último la importancia relativa de la embolia como causa de morbi-mortalidad disminuye en algunas series conforme aumenta el tiempo postrasplante. En el registro de trasplante cardiaco de la Universidad de Stanford la mortalidad secundaria a embolia fue del 8% en el primer mes, frente al 3,5% de mortalidad secundaria a embolia en el seguimiento completo^{159;160}. En la serie de Derumeaux y cols.⁴⁹, 5 de las 11 embolias documentadas ocurrieron en los seis primeros meses. Esto podría estar en relación con que las alteraciones estructurales y funcionales de las cámaras auriculares que favorecen la aparición de trombos están presentes desde los primeros momentos tras el trasplante y los fenómenos embólicos de origen cardiaco se producirían en general precozmente en la evolución.

Con objeto de conocer la utilidad de nuestro protocolo de estudio transesofágico perioperatorio en lo referente a la prevención de eventos embólicos en el primer año de

evolución postrasplante, hemos analizado su incidencia durante este periodo. Se han producido 10 embolias sistémicas durante el primer año desde que se inició el protocolo de estudios transesofágicos (3,4%). Ocho de ellas afectaron al sistema nervioso central (2,7%), una al miembro superior derecho y otro al miembro inferior izquierdo. Si excluimos los dos casos que se produjeron durante la realización de cateterismo izquierdo anual y los tres casos del periodo postoperatorio inmediato, la prevalencia de embolismo sistémico de probable etiología cardioembólica es del 1,7% en el primer año. La prevalencia de ACVA de probable etiología cardioembólica es del 1% en esta serie.

Es importante destacar que un número significativo de eventos se producen de manera precoz. Cinco de los 10 pacientes (50%) presentaron el evento embólico antes del ETE, que por protocolo se realiza en el decimocuarto día postrasplante.

El tratamiento anticoagulante, sin embargo, cuando fue prescrito a raíz del hallazgo de trombo auricular parece haber protegido a los pacientes de nuestra serie de presentar eventos embólicos. Solamente se produjo una embolia tras el diagnóstico de un trombo auricular. Ocurrió en un paciente con un trombo auricular izquierdo diagnosticado en el estudio perioperatorio a quien, tras tres meses de anticoagulación con acenocumarol, se le retiró el tratamiento por presentar un episodio de rectorragia con anemización. A los dos meses y medio de suspender el tratamiento se produjo una embolia en el miembro inferior izquierdo.

Es complicado comparar nuestros resultados de seguimiento durante el primer año postrasplante con otras series, ya que no siempre se especifica el momento en el que se producen los eventos y a que es necesario distinguir los posibles eventos embólicos de otras alteraciones neurológicas que se pueden producir en cualquier momento de la evolución postrasplante. Las series más amplias y con eventos mejor documentados, de

las que podemos extraer datos con un periodo de seguimiento similar al nuestro, son las clínicas y clínico-patológicas de Andrews y cols.¹⁶⁷, Adair y cols.¹⁶⁸ y Cemillán y cols.¹⁷² y las ecocardiográficas de Derumeaux y cols.⁴⁹, Bouchart y cols.⁷⁴ y Riberi y cols.⁷⁵.

En las series ecocardiográficas podemos obtener información acerca de la incidencia de eventos embólicos sistémicos totales. En ninguna de estas series se recogieron los eventos que aparecen en el periodo postoperatorio precoz, ya que el primer evento descrito ocurre en la serie de Riberi y cols.⁷⁵ a los 21 días de la intervención. Derumeaux y cols.⁴⁹, en su serie de 122 pacientes trasplantados con la técnica convencional, encuentran 5 embolias en los 6 primeros meses (4%) y 8 en los primeros 24 meses postrasplante (6,5%). Bouchart y cols.⁷⁴ recogen 9 embolias, entre los 6 y 36 meses de evolución postrasplante, de entre sus 100 pacientes trasplantados (9%). En la serie de Riberi y cols.⁷⁵ de 72 pacientes trasplantados con la técnica convencional, 3 pacientes presentaron un evento embólico durante el primer año postrasplante (4,1%); uno a los 21 días, otro a los 28 y el último a los 3 meses. En estas tres series se empleó un tratamiento antiagregante profiláctico con ácido acetil salicílico o dipiridamol. Nuestra prevalencia del 1,7% de eventos embólicos sistémicos de probable etiología cardioembólica es claramente inferior a la de las tres series.

De las series clínicas y clínico-patológicas podemos obtener información detallada en relación a la incidencia de eventos embólicos cerebrales de probable etiología cardioembólica. Andrews y cols.¹⁶⁷ en 90 pacientes, con un seguimiento de 2 meses, encuentran 2 infartos cerebrales de origen embólico (2,2%) en el 5º y 21º día de evolución. En la serie clínico-patológica de Adair y cols.¹⁶⁸ de 263 pacientes trasplantados cardiacos seguidos durante 18,5 meses, 24 pacientes presentaron alteraciones cerebrovasculares. Nueve casos se consideraron de origen tromboembólico

(3,4%). Estos episodios se produjeron entre los días 7 y 976 (6 de ellos en los primeros 70 días)¹⁶⁸. Cemillán y cols.¹⁷², de la clínica Puerta de Hierro, realizan un seguimiento medio de 23 meses en 198 pacientes con trasplante cardiaco ortotópico realizado con la técnica quirúrgica convencional. Recogen 24 accidentes cerebrovasculares, 19 de ellos isquémicos (79%). Once de ellos debidos a la cirugía cardiaca. Los posiblemente secundarios a embolia son 5 (2,5%) [3 de causa desconocida (1,5%) y 2 durante un cateterismo cardiaco].

Nuestra prevalencia del 1% de eventos embólicos cerebrales de probable origen cardioembólico es inferior a la de Andrews y cols.¹⁶⁷ (2,2%), Adair y cols. (3,4%)¹⁶⁸ y Cemillán y cols. (1,5%)¹⁷².

En nuestra serie no hemos encontrado ningún caso en el que el fallecimiento del paciente durante el primer año estuviera provocado por un evento embólico. El registro de la Sociedad Internacional de Trasplante Cardiaco y Pulmonar, sobre mortalidad en pacientes trasplantados cardiacos durante el periodo comprendido entre Enero de 1992 y Junio de 2006, muestra que de los 2.722 fallecimientos entre el día 30 y el año postrasplante, el 4,1% se debieron a mortalidad cerebrovascular¹⁵⁵. Las series autópsicas muestran un porcentaje de muertes atribuibles a embolia de entre un 2,5 y un 15%. **Tabla 43.** En el hospital de Groote Schuur en Cape Town (Sudáfrica) el análisis autópsico de 81 pacientes fallecidos determinó que la embolia fue la causa principal de muerte en el 9 % de los fallecimientos ocurridos entre el cuarto mes y el año³⁸. Hay también informes aislados de fallecimientos de etiología embólica. Así Fernández de Soria y cols.¹⁸² describen el fallecimiento de un paciente trasplantado con la técnica convencional por embolias múltiples que provenían de un trombo libre en la aurícula izquierda. Clark y cols.¹⁸³ informan de una obstrucción aguda del tracto de salida ventricular izquierdo causada por un trombo originado en la aurícula izquierda que

produjo el fallecimiento de un paciente a los 38 meses del trasplante. Riberi y cols.⁷⁵ comunican una embolia cerebral que ocasionó la muerte del paciente a los 8 años del trasplante. En la serie de 285 pacientes de Forrat y cols.¹⁵⁴, 2 pacientes fallecieron debido a un TEP y uno a causa de un ACVA. Todos estos pacientes habían recibido un trasplante cardiaco realizado con la técnica quirúrgica convencional.

	Pennock ¹⁵⁹	Pomerance ¹⁵⁶	Kirklin ¹⁵⁷	Rose ³⁸	Walley ¹⁵⁸	Sarris ¹⁶⁰
Periodo Tx	1968-80	1979-84	1981-85	1976-89	1984-91	1981-93
Nº Autopsias	131	55	29	81	27	201
% Embolia	3%	9%	10%	2,5%	15%	3,5%

Tabla 43. Porcentaje de muertes atribuibles a embolias en las principales series autópsicas.

Por último señalar que la incidencia de eventos en relación con la propia cirugía y los cateterismos izquierdos en nuestra serie es similar a lo descrito en la literatura. Su incidencia, lógicamente, no se ha visto afectada por el protocolo de estudios transesofágicos:

1. De manera similar a los 3 casos descritos por Adair y cols.¹⁶⁸ en su serie de 263 pacientes y a los 2 informados por Cemillán y cols.¹⁷² en la suya de 198, dos pacientes en nuestra serie han presentado un evento embólico en relación con un cateterismo cardiaco izquierdo.
2. Se han producido 5 embolias, todas ellas con afectación del sistema nervioso central, en relación con la intervención quirúrgica. Dos de ellas (Tx 6, Tx 11) no fueron incluidas en nuestra serie por haberse producido antes de que se iniciara el protocolo de estudio transesofágico. Considerando la serie completa de 348

pacientes trasplantados hasta Abril de 2005 en nuestro centro, la incidencia de accidentes cerebrovasculares en el periodo postoperatorio fue del 1,5%. Esta incidencia es similar a la descrita tras la cirugía cardiaca con circulación extracorpórea ¹⁸⁴⁻¹⁸⁶ y a la descrita por Hotson y cols. ¹⁸⁷ tras el trasplante cardiaco que oscila entre el 1 y el 4%.

Todos estos datos sugieren la utilidad de nuestro protocolo de estudio transesofágico perioperatorio en la prevención de eventos embólicos durante el primer año postrasplante. Por ello pensamos que el ETE debería formar parte del protocolo de evaluación postoperatoria tras un trasplante cardiaco realizado con la técnica quirúrgica convencional.

3. ESTUDIO DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON LA FORMACION DE TROMBO AURICULAR Y CONTRASTE

En un subgrupo de pacientes trasplantados consecutivos hemos analizado factores clínicos, ecocardiográficos, hemodinámicos e histológicos para estudiar su relación con la presencia de trombos auriculares y CEE.

3.1. EL TAMAÑO AURICULAR

Durante la técnica quirúrgica de trasplante cardiaco convencional, descrita por Lower y Shumway se suturan las aurículas del donante y receptor. La evaluación mediante ecocardiografía transtorácica del tamaño auricular de pacientes trasplantados con la técnica convencional ha mostrado que las aurículas resultantes son significativamente más grandes que las nativas y con una morfología característica en reloj de arena. En la **tabla 44** se muestran las dimensiones de la aurícula izquierda en tres de estas series.

	Gorcsan y cols. ¹⁸⁸ (n=34)	Escribano y cols. ¹⁷³ (n=52)	Torrecilla y cols. ⁴⁸ (n=37)
<i>Long AI (cm.)</i>	7,4 ± 0,7	7,45 ± 1	6,3 ± 1,19
<i>Diamtrans. AI (cm.)</i>	4,6 ± 0,5	3,65 ± 0,76	4,3 ± 0,88
<i>Area AI (cm.²)</i>	26,9 ± 0,4	25,9 ± 6,7	29,1 ± 8,2

Tabla 44. Dimensiones auriculares izquierdas evaluadas mediante ETT en el plano apical de 4 cámaras en tres series de trasplante cardiaco convencional.

Gorcsan y cols.¹⁸⁸ compararon las dimensiones auriculares de 34 pacientes trasplantados mediante técnica convencional con las de 2 grupos control, uno formado por 15 pacientes de la misma edad que los donantes y un segundo por 15 pacientes de la misma edad que los receptores. Observaron que las aurículas de los pacientes trasplantados

eran significativamente mayores en su diámetro transversal, longitudinal y área ($p < 0,001$) que las de ambos grupos control.

El tamaño auricular no parece variar de manera significativa en la evolución postrasplante. Así Torrecilla y cols.⁴⁸ no encontraron en su serie de 37 pacientes trasplantados mediante técnica convencional una diferencia significativa en el área auricular izquierda de los pacientes con tiempo postrasplante menor y mayor de 4 meses ($29,5 \pm 7,8 \text{ cm.}^2$ vs $28,8 \pm 8,8 \text{ cm.}^2$, $p = \text{NS}$). Escribano y cols.¹⁷³ tampoco encontraron diferencias significativas en el área auricular izquierda valorada por ETT a los 15 días y al año del trasplante.

Cuando se emplea la técnica bicava el tamaño auricular es significativamente menor. Derumeaux y cols.⁴⁹ obtuvieron un diámetro auricular izquierdo significativamente menor en los trasplantes con técnica bicava que en los convencionales (41 ± 4 vs $58 \pm \text{mm.}$). Delezue y cols.⁴⁶ en un grupo de 81 pacientes, 40 con la técnica convencional y 41 con bicava, demostraron un área de la aurícula izquierda de $24 \pm 4,5 \text{ cm.}^2$ en los primeros y de $20 \pm 5 \text{ cm.}^2$ en los segundos ($p = 0,01$).

Las dimensiones de la aurícula izquierda en nuestra serie en el plano transtorácico apical de cuatro cámaras, diámetro longitudinal ($7,4 \pm 0,9 \text{ cm.}$), diámetro transversal ($4 \pm 0,6 \text{ cm.}$) y área ($28,2 \pm 7 \text{ cm.}^2$), son similares a las descritas en otras series y claramente mayores de lo normal. Gorcsan y cols.¹⁸⁸ encuentran un área auricular izquierda de $14,4 \pm 4 \text{ cm.}^2$ en su grupo control de pacientes no trasplantados.

Atendiendo a los valores de referencia publicados en documentos de consenso, el 90,6% de nuestros pacientes presentaban una aurícula izquierda grande. En un 33,3% de los casos la dilatación auricular izquierda fue moderada o severa¹¹⁰. **Figura 32.**

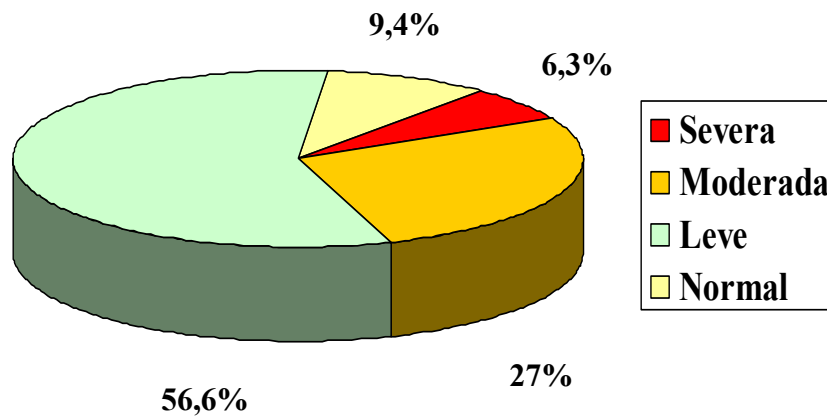


Figura 32. Grado de dilatación auricular izquierda en nuestra serie, atendiendo a el área planimetrada en el plano auricular de cuatro cámaras, respecto a los valores de referencia ¹¹⁰.

El área auricular derecha es también similar a lo descrito. Hemos planimetrado un área auricular derecha en el plano de cuatro cámaras de $22 \pm 5,2 \text{ cm.}^2$, frente a los $20,7 \pm 3 \text{ cm.}^2$ de Gorcsan y cols. ¹⁸⁸. Esta área es significativamente mayor que en la población normal. Gorcsan y cols. ¹⁸⁸ describen un área auricular derecha en el corazón nativo de $12,6 \pm 3 \text{ cm.}^2$ ($p < 0,001$).

El área del componente auricular izquierdo del receptor es significativamente mayor que la del donante ($p < 0,001$) con una relación 3:2. Estos resultados son iguales a los obtenidos por Cresci y cols. ¹⁸⁹ en su estudio de planimetría auricular realizado mediante detección automática de bordes en ecocardiogramas transtorácicos de pacientes trasplantados con la técnica quirúrgica convencional.

En nuestra serie este incremento del tamaño auricular, si bien no ha tenido implicaciones pronósticas durante el primer año postrasplante, sí ha tenido

trascendencia en la aparición de CEE. Todas las variables de dimensión auricular izquierda, resultaron significativamente mayores en los pacientes con contraste ecocardiográfico espontáneo. Encontramos además una relación estadísticamente significativa entre la aparición de flúter auricular y el área auricular derecha ($p=0,015$).

3.2. CONTRASTE ECOCARDIOGRAFICO ESPONTANEO

El término CEE hace referencia a los ecos dinámicos, con apariencia de humo, que se observan en el interior de las cavidades cardiacas y grandes vasos en situaciones de estasis sanguíneo. La prevalencia de CEE auricular, en el subgrupo de pacientes de nuestra serie incluidos en el estudio de los factores relacionados con la presencia de trombo y CEE, fue del 15,6% en el estudio transesofágico perioperatorio y del 39% en el estudio anual. Ello pone de manifiesto que la aparición de CEE es un proceso dinámico cuya incidencia puede incrementarse de forma sustancial a medida que se incrementa el tiempo de evolución postrasplante. Este comportamiento dinámico fue ya descrito por Escribano y cols.¹⁷³ en su serie de ecografía transesofágica de pacientes trasplantados en el Hospital Doce de Octubre.

La incidencia de CEE en el corazón trasplantado con la técnica convencional varía entre el 25 - 57% en las distintas series. Los diferentes transductores utilizados (3,5 a 7 MHz.) y los diferentes momentos evolutivos postrasplante en que se realizan los estudios, además del sesgo de selección en algunas series al incluir en el estudio a todos los pacientes que presentan eventos embólicos, pueden explicar esta variabilidad. **Tabla 45.**

	Angermann ³⁹	Polanco ⁵¹	Torrecilla ⁴⁸	Bouchart ⁷⁴	Derumeaux ⁴⁹	Riberi ⁷⁵	Escribano ¹⁷³
<i>Nº pacientes</i>	20	30	37	65	75	30	52
<i>% contraste</i>	25	47	43*	49%*	57*	56*	52**
<i>Tiempo ETE</i>	17,6 m	25 m	27 m	—	8,7 m	> 6 m	15 d y 1 año
<i>Tipo sonda</i>	Biplano 3,75 Hz	Monop 5 MHz	Monop 5 MHz	Biplano Alta Fc	Biplano Alta Fc	—	Biplano 5 MHz

Tabla 45. Prevalencia de contraste ecocardiográfico espontáneo auricular evaluado con ETE en las principales series de trasplante cardiaco ortotópico realizado con la técnica quirúrgica convencional. El momento evolutivo postrasplante en que se realiza el estudio es distinto según las series. * En las serie de Bouchart, Derumeaux y Riberi la presencia de un evento embólico es parte del criterio de inclusión en el estudio. Estos autores y Torrecilla analizan solamente la aurícula izquierda. **En la serie de Escribano y cols. se realizaron dos estudios, a los 15 días y al año.

La serie de Escribano y cols. ¹⁷³ es la única en la que se realizó por protocolo el estudio transesofágico a toda la serie de pacientes trasplantados en un momento evolutivo concreto. Estos pacientes entraron a formar parte del estudio descriptivo de la presente tesis. Observó sin embargo, una incidencia de CEE notablemente superior a la de nuestra serie de pacientes incluidos en el estudio analítico; 40% en el estudio perioperatorio y 52% en el estudio anual. Estas diferencias pueden deberse a aspectos metodológicos, ya que en el trabajo de Escribano y cols. ¹⁷³ el CEE fue valorada en tiempo real durante la realización del estudio ecocardiográfico y en nuestra serie lo fue de manera retrospectiva, mediante el visionado de las grabaciones en cinta de vídeo de los estudios. Aunque la metodología que hemos empleado para el análisis de CEE ya ha sido empleada anteriormente en otros trabajos ^{115;116;190}, es probable que con ella hayamos diagnosticado fundamentalmente los casos con CEE más importante. A favor

de ello, nuestra incidencia de CEE es similar a la de CEE severo que encuentran Polanco y cols.⁵¹ (15,6 vs 10%). Al igual que Polanco, hemos encontrado en este grupo de pacientes datos hemodinámicos indicativos de disfunción tanto sistólica como diastólica. Los 3 casos de Polanco y cols.⁵¹ con CEE severo tenían una presión capilar pulmonar significativamente mayor y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo significativamente menor en comparación tanto con los pacientes con CEE leve como con aquellos que no tenían CEE. Estos resultados, sin embargo, no han sido confirmados por otros autores; así Derumeaux y cols.⁴⁹ también gradúan el CEE sin observar diferencias entre los datos hemodinámicos de los pacientes sin CEE, con CEE leve o severo.

Hemos encontrado una clara asociación entre un mayor tamaño auricular izquierdo y la aparición de CEE, tanto en el estudio transesofágico inicial como en el anual. La relación con el tamaño auricular derecho es menos fuerte, observándose sólo en algunas de las dimensiones estudiadas. Estos resultados coinciden con los obtenidos por otros autores. González Torrecilla y cols.⁴⁸ observaron CEE auricular izquierdo en el 47% de los pacientes y unas dimensiones de aurícula izquierda significativamente mayores en los casos con CEE: diámetros longitudinal ($7,2 \pm 1,2$ frente a $5,69 \pm 5,9$ cm.), transversal ($4,83 \pm 7,1$ frente a $3,9 \pm 7,9$ cm.) y área ($35,4 \pm 7,1$ frente a $24,4 \pm 5,2$ cm².); $p < 0,001$ para todos ellos. En el análisis multivariante de la serie de Escribano y cols.¹⁷³, las áreas auricular derecha e izquierda fueron los únicos predictores independientes de la formación de CEE. No influyendo la fracción de eyección, la presión capilar pulmonar, el gasto cardiaco o el número de rechazos. Derumeaux y cols.⁴⁹ no encontraron tampoco diferencias en los parámetros hemodinámicos ni en el número de rechazos entre sus pacientes con y sin CEE.

Nosotros sin embargo, sí hemos encontrado un patrón hemodinámico característico en los pacientes con CEE en el estudio transesofágico inicial. Estos pacientes presentaban un índice cardiaco significativamente menor, así como unas presiones pulmonares y auriculares mayores. Ello podría deberse a una menor contribución al gasto cardiaco de la aurículas que muestran CEE y que como sabemos son más grandes y ectásicas. Esta relación entre el tamaño y función auricular y la función ventricular tiene su apoyo fisiopatológico en numerosas investigaciones. La contracción auricular telediastólica desempeña un papel importante en el llenado ventrículo izquierdo, estimándose que es responsable del 15% del llenado ventricular. Midei y cols.¹⁹¹ encuentran, en pacientes en el décimo día postrasplante realizado con la técnica quirúrgica convencional, un descenso significativo del gasto cardiaco durante la estimulación ventricular derecha comparada con la estimulación auricular. Esto pone de manifiesto la importante contribución de la contracción auricular al llenado y la función sistólica ventricular en el paciente trasplantado. Cresci y cols.¹⁸⁹ observan, en un estudio ecocardiográfico con detección automática de bordes realizado en pacientes trasplantados con la técnica quirúrgica convencional, una disminución en la fracción de eyección auricular izquierda comparada con la de su grupo control. Esta disminución de la función sistólica auricular depende principalmente de la falta de contracción efectiva de la porción auricular del receptor. Por otro lado sabemos que la técnica de trasplante bicava, al preservar la morfología y función auricular proporciona una mejor función sistólica auricular⁷⁰⁻⁷², unos mejores parámetros hemodinámicos de funcionamiento ventricular derecho⁴² así como una menor prevalencia de CEE y trombos auriculares^{49;74}. El-Gamel y cols.⁷⁰ observan una diferencia significativa en el gasto cardiaco entre la estimulación auricular y ventricular en los pacientes trasplantados con la técnica bicava respecto de los trasplantados con la técnica convencional (1,42 L/min. vs 0,32 L/min.; p=0,001),

expresión de la mayor contribución de la dinámica auricular al gasto cardiaco con la técnica bicava.

La presencia de CEE en el estudio anual no se relacionó con los parámetros del estudio hemodinámico realizado en la segunda semana postrasplante. Sin embargo, sí encontramos una fuerte asociación con un mayor tamaño auricular izquierdo y una relación en el límite de la significación estadística con otro parámetro relacionado con la función sistólica auricular, como es el antecedente de arritmias auriculares en el componente auricular del receptor ($p=0,052$).

3.3. TROMBO AURICULAR

Factores tanto sistémicos como derivados de la propia técnica quirúrgica influyen en la formación de trombos tras el trasplante cardiaco realizado mediante técnica convencional. Por un lado se ha descrito un estado de procoagulabilidad después del trasplante con incremento en los niveles séricos de fibrinógeno y los factores VII y VIII de la coagulación ¹⁹². Los episodios de rechazo y el tratamiento con ciclosporina podrían aumentar este estado de procoagulabilidad. Por otro lado la técnica de trasplante convencional produce alteraciones en la anatomía y función auricular que favorecen la formación de trombos. La disminución en la función sistólica auricular, el aumento del volumen auricular, la mayor incidencia de arritmias auriculares y la presencia de las suturas que protruyen hacia el interior de las aurículas favorecen la formación de trombos.

En nuestro trabajo ninguno de los factores clínicos, hemodinámicos, ecocardiográficos o histológicos analizados se relacionaron con la presencia de trombo auricular en el ETE perioperatorio. No se relacionó con las dimensiones auriculares ni con la presencia de rechazo ($p=0,62$) o su severidad ($p=0,5$) en la primera biopsia endomiocárdica. Tampoco influyeron en su aparición las arritmias auriculares ($p=1$) o el uso de

tratamiento anticoagulante ($p=0,68$) previos al estudio transesofágico. El hallazgo de trombo auricular en el estudio perioperatorio no se relacionó con el pronóstico ni con la aparición de eventos embólicos ($p=0,1$) o de trombosis vascular arterial o venosa durante el primer año de evolución ($p=0,14$). En otros estudios de ecografía transesofágica, sí se han identificado algunos factores que pueden influir en la formación de trombos intracardiacos. En el subgrupo de pacientes trasplantados con técnica convencional de la serie de Derumeaux y cols.⁴⁹, se observó un índice cardiaco inferior en los pacientes con trombo ($2,7 \pm 0,5$ frente $3,1 \pm 0,6$ L/min/m.², $p<0,5$) y un tiempo tras el trasplante mayor (34 ± 26 meses frente a 24 ± 16 meses, $p<0,05$). No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con y sin trombo en la edad, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, el diámetro de aurícula izquierda, la presión pulmonar y capilar media o el número de rechazos. En la serie de Escribano y cols.¹⁷³ la presencia de CEE ($p=0,00035$) y las áreas auricular izquierda ($p=0,0072$) y derecha ($p=0,033$) fueron factores de riesgo en la aparición de trombo auricular. No se encontró relación con la edad, fracción de eyección, la presión capilar pulmonar, el gasto cardiaco o el número de rechazos.

3.3.1. Tamaño auricular

El incremento en el volumen de la cámara resultante tras la técnica de trasplante cardiaco convencional y el nicho formado entre la pared lateral de la aurícula izquierda y el velo mitral posterior pueden ocasionar estasis sanguíneo auricular y podría estar relacionado con la formación de trombos auriculares¹⁷⁷. No hemos encontrado relación entre el tamaño auricular izquierdo en ninguna de las dimensiones analizadas y la presencia de trombo auricular. En la literatura existen datos discordantes. Derumeaux y cols.⁴⁹ no encuentran diferencias significativas en el diámetro auricular en los pacientes con y sin trombo auricular ($5,7 \pm 0,5$ cm. vs $5,8 \pm 0,6$ cm.). En su trabajo no se

especifica qué sistemática se empleó ni en qué proyección ecocardiográfica se obtuvo esta medida. Sin embargo Escribano y cols.¹⁷³ encuentran que tanto el área auricular izquierda ($p=0,0072$) como derecha ($p=0,033$) son significativamente mayores en sus pacientes con trombo auricular. Conviene destacar que este análisis incluyó tanto los trombos diagnosticados en el estudio postoperatorio como en el estudio anual.

3.3.2. Arritmias

Las alteraciones hemodinámicas intraauriculares causadas por la contracción asíncrona entre las porciones auricular del donante y el receptor y la presencia de arritmias predisponen al estasis sanguíneo y pueden incrementar la tendencia en la formación de trombos^{75;168;177;193}. Se ha especulado con que las arritmias, en concreto la FA, en el componente auricular del receptor pudieran incrementar el riesgo embólico^{49;194}, sin que esto se haya quedado demostrado en estudios clínicos. En la serie de Riberi y cols.⁷⁵, que incluyó 76 pacientes trasplantados cardiacos con la técnica convencional, ninguno de los 11 pacientes con embolismo sistémico ni de los 9 con trombo auricular tenían fibrilación en el componente atrial del receptor. Nosotros tampoco hemos encontrado relación entre la aparición de trombo en el estudio transesofágico inicial y el antecedente de arritmias auriculares previas al trasplante ($p=0,54$).

3.3.3. Disfunción sistólica y diastólica

En nuestra serie no hemos encontrado un patrón hemodinámico característico en los pacientes con trombo auricular. Se ha sugerido sin embargo que la presencia de disfunción sistólica o diastólica podría asociarse a la formación de trombos intracardiacos^{75;177}. En el trabajo de Polanco y cols.⁵¹, 3 pacientes presentaban CEE severo, definido como aquel ecocontraste denso y que ocupaba $>40\%$ de la cavidad auricular. Dos de ellos tenían un trombo auricular y uno tuvo una embolia. Los pacientes con CEE severo tenían una presión capilar significativamente mayor y una

fracción de eyección del ventrículo izquierdo significativamente más baja que los que presentaron CEE leve o que aquellos que no tenía CEE. Derumeaux y cols.⁴⁹, en su grupo de pacientes trasplantados con técnica convencional, observaron un índice cardiaco inferior en los pacientes con trombo ($2,7 \pm 0,5$ frente $3,1 \pm 0,6$ L/min/m.², $p < 0,5$).

3.3.4. El rechazo

Existen en la literatura informes aislados de formación de trombos intracardiacos en el seno de episodios de rechazo agudo. Los episodios de rechazo ocasionan un incremento en la trombogenicidad sanguínea. Los que cursan con infiltrado celular están asociados a un descenso en la producción endotelial de trombomodulina y los de rechazo vascular a la desaparición de antitrombina III endotelial¹⁹⁵. La disfunción sistólica y dilatación ventricular izquierda, la presencia de áreas disquinéticas ventriculares¹⁸³, así como las arritmias auriculares secundarias a episodios de rechazo agudo o crónico pueden asociarse a la formación de trombos. En los estudios realizados no se ha podido demostrar una relación definitiva entre los episodios de rechazo y la presencia de trombosis o embolia. Clark y cols.¹⁸³ describen el caso de un paciente que falleció en el 38 mes postrasplante por un trombo que causó una obstrucción en el tracto de salida ventricular izquierdo. El paciente había tenido dos episodios de rechazo leve-moderado y presentaba una región de leve hipoquinesia ventricular izquierda. En nuestra serie ninguno de los parámetros de rechazo analizados, en especial la presencia ($p=0,62$) y severidad ($p=0,5$) de los episodios de rechazo en la primera biopsia realizada, se han relacionado con la presencia de trombo auricular en el estudio transesofágico postoperatorio.

3.3.5. Relación con el contraste ecocardiográfico espontáneo

En diferentes series de pacientes con estenosis mitral y/o fibrilación auricular estudiados mediante ecografía transesofágica se ha encontrado una incidencia significativamente mayor de CEE en aquellos con trombos auriculares y con antecedentes de tromboembolismo arterial ^{115;116;120;179;196-199}. Entre los pocos datos discordantes en la literatura destaca el trabajo de Castello y cols. ¹⁸⁰ en el que sólo el 58% de los pacientes con trombo auricular presentan CEE asociado. Ninguno de los 3 trombos auriculares derechos se asociaba a la presencia de CEE. Al igual que en estos contextos clínicos, se ha descrito una importante asociación entre la formación de trombos auriculares y la presencia de CEE en el paciente trasplantado cardiaco. En la mayoría de las series de ecografía transesofágica todos los trombos auriculares se asociaron a la presencia de CEE. En la de Escribano y cols. ¹⁷³, en la que se siguió el mismo protocolo de estudios transesofágicos que se ha seguido en nuestra serie, el 90% de los trombos auriculares presentaron CEE asociado. La presencia de CEE ($p=0,00035$) se asoció de manera significativa con la aparición de trombo auricular.

Contrariamente a lo descrito hasta ahora, en nuestra serie sólo se observó CEE en uno de los 13 pacientes con trombo auricular encontrado en el estudio transesofágico perioperatorio (7,6%) ($p=0,7$). Este porcentaje subió significativamente al analizar los estudios transesofágicos anuales, ya que 3 de los 5 casos con trombo auricular presentaban también CEE (60%), aunque tampoco se observó una relación estadísticamente significativa entre ellos ($p=0,29$).

3.3.6. Relación con la aparición de eventos tromboembólicos

Si incluimos en el análisis, no sólo el trombo auricular, sino también el encontrado en otras localizaciones, el hallazgo de trombo en el estudio transesofágico perioperatorio se relacionó con la aparición de eventos tromboembólicos totales ($p=0,008$) y también con

la de trombosis vascular arterial o venosa ($p=0,036$). El diagnóstico de trombo en el estudio anual se relacionó con la aparición de trombosis vascular periférica ($p=0,005$).

En resumen, no hemos encontrado ningún factor entre los analizados, incluida la presencia de CEE, que se asocie a la formación de trombo auricular en el ETE perioperatorio. Según nuestros datos la asociación con el CEE podría ser mayor al aumentar el tiempo de evolución postrasplante. En la formación de trombo cardiaco o en los grandes vasos durante el primer año tras el trasplante sí podrían tener influencia factores sistémicos, que no han sido analizados en el presente trabajo, como lo sugiere su asociación con la presencia de eventos tromboembólicos totales y de trombosis vascular periférica. Algunos de estos factores sistémicos han sido ya descritos en la literatura. Conocemos que la circulación extracorpórea ocasiona un desbalance hemostático con aumento de fibrinógeno, factor VII, factor Von Willebrand, descenso de antitrombina III, proteína C y S y disminución de la actividad fibrinolítica¹⁵³. Se ha descrito un estado de hiperagregabilidad postrasplante que se observa también en el trasplante renal y en el que pueden estar involucrados el daño endotelial mediado por el sistema inmunológico y por los fármacos inmunosupresores. La ciclosporina incrementa el riesgo de hipertensión arterial y además produce un estado de hiperagregabilidad plaquetaria al reducir la producción endotelial de prostaciclina^{200;201}. La trascendencia clínica de esta relación no ha sido suficientemente demostrada. Así en la serie de 702 pacientes trasplantados en Stanford se ha observado una incidencia de embolia como causa de muerte de 3% en la fase inicial del programa (1968 - 80) (3%) y del 3,5% en la etapa de la ciclosporina^{159;160}. Por último existe un informe de la formación de un trombo auricular derecho tras el inicio de tratamiento inmunosupresor con sirolimus²⁰². En la localización de los trombos sí parecen influir las alteraciones anatómicas debidas a la técnica quirúrgica de trasplante cardiaco convencional, como lo demuestran el

elevado porcentaje de trombos adheridos a las suturas y el hallazgo de dos trombos en el interior de un aneurisma del septo interauricular y en el interior de una plicatura de la pared posterior de la aurícula izquierda.

3.4. ARRITMIAS AURICULARES

En nuestra serie la prevalencia de taquiarritmias auriculares fue del 18% durante el primer año postrasplante y un 38% de los pacientes presentaron disfunción sinusal significativa, que habitualmente se resolvió tras el periodo postoperatorio. Acorde con lo descrito en la literatura, predominaron las formas paroxísticas sobre las persistentes. Fueron paroxísticos el 80% de los episodios de FA y el 59% de los episodios de flúter auricular. El primer mes es el periodo de mayor riesgo de aparición de arritmias auriculares en nuestra serie (56%).

Las arritmias auriculares son frecuentes tras el trasplante cardiaco realizado con la técnica convencional. Su incidencia es variable en las distintas series (20-50%) debido al método diagnóstico utilizado (seguimiento clínico, Holter, telemetría continua) y al periodo de seguimiento realizado. Se ha descrito una menor prevalencia de bradiarritmias ⁷³ y de arritmias auriculares ⁴³ al emplear técnicas quirúrgicas que preservan la normal anatomía y función auricular. Las taquiarritmias más frecuentes son la FA y el flúter auricular.

3.4.1. Fibrilación auricular

La prevalencia de FA en nuestro estudio fue de 11,3%, similar a la incidencia que comunica otros trabajos (entre 10-24% de los pacientes trasplantados ²⁰³⁻²⁰⁵). Está descrito que la mayoría de los episodios de FA ocurren en las dos primeras semanas postrasplante. En la serie de Cui y cols. ²⁰⁶ el 60% de los episodios de FA se produjeron en las dos primeras semanas postrasplante. La FA que aparece posteriormente parece ser un factor de mal pronóstico ²⁰³. En nuestra serie la mayoría de los episodios de FA

se produjeron en el primer mes postrasplante (73%) y no tuvieron trascendencia en el pronóstico vital del paciente durante el primer año ($p=0,1$).

En cuanto a su etiología distintos factores han sido estudiados, sin haberse encontrado ninguno claramente involucrado en la aparición de FA. En la serie de 88 pacientes trasplantados cardiacos estudiados con telemetría continua de Pavri y cols.²⁰³, la prevalencia de arritmias auriculares fue del 50%. 26 pacientes presentaron flúter auricular (29%), 21 FA (23,8%) y 11 otras taquicardias supraventriculares (12,5%). No encontró relación significativa entre la aparición de FA y el diámetro auricular, la insuficiencia tricúspide, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo ni la presión sistólica pulmonar. Distintos trabajos han sugerido que la presencia de rechazo podría influir en la aparición de arritmias auriculares^{207;208}. El infiltrado inflamatorio y la necrosis celular que acompañan al rechazo agudo y el aumento de fibrosis intersticial asociado a episodios repetidos de rechazo severo pueden modificar las propiedades de conducción auricular y favorecer el desarrollo de arritmias auriculares. En nuestro estudio la aparición de FA en el análisis multivariante se asoció con un mayor diámetro transversal de la aurícula izquierda en el plano de 4 cámaras ($p=0,02$) y con el número de rechazos de grado histológico $\geq 3A$ durante el primer año postrasplante ($p=0,028$). Los pacientes con FA presentaron como media $0,64 \pm 1,25$ rechazos $\geq 3A$ en comparación con los $0,18 \pm 0,48$ rechazos de los pacientes que no tuvieron esta arritmia.

La relación entre el rechazo y la FA parece ser baja en los trabajos realizados hasta la fecha^{204;207}. Sí se ha encontrado una mayor asociación con el flúter auricular^{204;206-208}, tanto con el rechazo agudo²⁰⁸, como con el efecto acumulativo de distintos episodios de rechazo²⁰⁴.

3.4.2. Flúter auricular

El flúter que ocurre en ausencia de rechazo agudo es un circuito de macro reentrada antihorario alrededor del anillo tricúspide que involucra al istmo cavo-tricuspídeo, igual que el flúter típico en el corazón normal ²⁰⁹. Tiene la particularidad de que la barrera posterior del circuito a nivel del istmo es la sutura interauricular, no el orificio de la vena cava inferior como en el corazón nativo ²¹⁰

Nuestra prevalencia de flúter auricular fue del 8% durante el primer año. La incidencia descrita es de entre 12 a 15% ^{204:208}. Al igual que en otros trabajos, el flúter auricular es en nuestra serie una arritmia más tardía que la FA, ocurriendo la mayor parte de los episodios después del primer mes postrasplante (63%).

En el análisis univariante se encontró una relación estadísticamente significativa entre la aparición de flúter auricular y una mayor presión auricular derecha ($p=0,012$) y un mayor área auricular derecha ($p=0,015$). En el análisis multivariante sólo el incremento en la presión auricular derecha alcanzó significación estadística ($p=0,04$). Conocemos que el incremento de presión y la dilatación de una cámara cardiaca pueden favorecer la aparición y la estabilidad de arritmias cardiacas de reentrada, debido a que ocasionan disminución en la velocidad de conducción e incremento en la longitud del circuito. Se ha comprobado en modelos experimentales que la dilatación auricular, ocasionada tras provocar insuficiencia valvular mitral o tricúspide, se asocia con el desarrollo de flúter auricular ²¹¹. Todo ello tiene también su correlato clínico, por ejemplo en el aumento de incidencia de flúter auricular en pacientes con enfermedades pulmonares y dilatación auricular derecha o en el de arritmias ventriculares en pacientes con miocardiopatía dilatada. En el contexto del trasplante cardiaco los pacientes en la serie de Ahmari y cols. ²⁰⁴ que desarrollaron flúter o FA tenían un mayor volumen auricular derecho que los que no ($43,2 \pm 12,3$ ml. vs $35 \pm 5,3$ ml; $p < 0,03$).

3.5. EVENTOS TROMBOTICOS

La prevalencia de trombosis vascular durante el primer año postrasplante ha sido alta (4,6%) en el subgrupo de pacientes que han entrado a formar parte del estudio de correlación de resultados. Se produjeron 6 episodios de trombosis venosa (2,7%) y 4 de trombosis arterial (1,8%). García-Herrera y cols.¹⁵³, en su serie de 164 pacientes con trasplante cardiaco ortotópico tienen 8 episodios de trombosis venosa (4,8%) durante los 8 años de seguimiento realizados. Más de la mitad de los casos en nuestra serie (60%), se han relacionado con procedimientos invasivos diagnósticos y terapéuticos. Todos los casos de trombosis arterial se relacionaron con procedimientos diagnósticos o terapéuticos. Tres pacientes presentaron una trombosis arterial femoral tras el implante, previo al trasplante, de un BCIAo y uno una trombosis arterial coronaria durante la realización de una coronariografía diagnóstica.

3.6. LA EMBOLIA

La embolia en el paciente trasplantado cardiaco es un problema multifactorial en el que intervienen tanto factores sistémicos como propios del procedimiento quirúrgico con circulación extracorpórea y las alteraciones anatómicas y funcionales que presenta el corazón trasplantado con la técnica convencional. Del estudio de las diferentes series no podemos extraer un factor de riesgo que claramente se asocie con la embolia postrasplante. En la nuestra, el análisis univariante realizado, muestra asociación entre la presencia de eventos embólicos en el primer año postrasplante y la presencia de ateromatosis carotídea significativa en la evaluación pretrasplante con Doppler de troncos supraaórticos ($p=0,016$). También encontramos un índice cardiaco significativamente más bajo en los paciente que presentaron eventos embólicos ($p=0,002$). García-Herrera y cols.¹⁵³ encontraron una mayor edad en los pacientes con embolia. En la serie de Adair y cols.¹⁶⁸ los pacientes que presentaron un ACVA

tromboembólico tendían también a ser mayores y 8 de 9 presentaban cardiopatía isquémica. En el análisis de casos-contróles tras ajustar la edad y el tipo de cardiopatía, mostraron ser factores de riesgo el antecedente ACVA previo al trasplante y de estenosis carotídea en el estudio pretrasplante. En nuestra serie no hemos encontrado relación con la edad o el antecedente de enfermedad arterial clínica o de cardiopatía isquémica. Derumeaux y cols.⁴⁹ no encontraron diferencias significativas en el diámetro de aurícula izquierda, la presión pulmonar y capilar, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y el número de rechazos entre los pacientes con embolia y sin ella. Riberi y cols.⁷⁵ no observaron relación con la edad, la situación de aterosclerosis vascular periférica, la disfunción sistólica o diastólica ventricular izquierda ni con la presencia de FA previa al trasplante.

Hasta donde conocemos, es la primera vez que se describe una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de eventos embólicos y un índice cardiaco reducido. En nuestra serie los pacientes con embolia tenía un índice cardiaco ligeramente inferior al normal y significativamente menor al de los pacientes sin embolia ($2,4 \pm 0,23$ vs $3 \pm 0,72$ L/min/m.², $p=0,002$). En el trabajo de Derumeaux y cols.⁴⁹ el índice cardiaco fue también inferior en los pacientes con eventos embólicos, pero esta relación no fue significativa ($2,65 \pm 1,1$ vs $3 \pm 0,5$ L/min/m.², $p=NS$). Sí encontró sin embargo, un índice cardiaco significativamente menor en los pacientes en los que se encontró un trombo auricular izquierdo ($2,7 \pm 0,5$ vs $3,1 \pm 0,6$ L/min/m.², $p<0,05$). Ello podría ofrecer un apoyo fisiopatológico a nuestro hallazgo de un índice cardiaco menor en los pacientes con eventos embólicos.

4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Hemos realizado un estudio retrospectivo, con las limitaciones propias de este tipo de trabajos. Las principales son:

1. Los hallazgos en los ecocardiogramas transesofágicos han sido valorados a través de la revisión de las grabaciones en vídeo de los estudios y de los informes clínicos y ecocardiográficos. Aunque esta metodología ya ha sido superada en la era digital y ha podido infraestimar la prevalencia de ciertos hallazgos, en particular la de CEE, ha sido empleada en investigaciones previas.
2. El seguimiento clínico que se ha realizado a los pacientes tras el trasplante es minucioso y afecta a todos los pacientes, pero en aproximadamente un 10% de ellos, no hemos tenido acceso a una información suficiente como para evaluar con rigor ciertos aspectos clínicos. No creemos sin embargo que ello haya alterado de manera significativa los resultados del estudio.
3. El pequeño número de eventos embólicos que se han producido en esta serie puede limitar el valor de las conclusiones acerca de los factores relacionados con su aparición.
4. La ausencia de eventos embólicos está referida a los pacientes que han sobrevivido al postoperatorio inmediato, ya que en los pacientes que han fallecido en este periodo no disponemos de suficiente información.
5. Por último no hemos analizado en nuestro trabajo factores sistémicos implicados en los procesos de coagulación sanguínea ni quirúrgicos, como el tiempo de circulación extracorpórea, que podrían tener importancia en la formación de trombos cardiacos y de eventos embólicos.

CONCLUSIONES

Las conclusiones de la presente Tesis son las siguientes:

1. El protocolo de ecocardiograma transesofágico en el periodo perioperatorio tras el trasplante cardiaco realizado con la técnica quirúrgica convencional es bien tolerado y ha aportado información clínicamente relevante en un 10% de los pacientes. El hallazgo más frecuente ha sido el de trombo intracardiaco, que ha pasado inadvertido en el estudio transtorácico en la gran mayoría de casos.
2. El diagnóstico de trombo intracardiaco en este estudio perioperatorio ha supuesto un importante porcentaje del tiempo de anticoagulación que han recibido los pacientes durante el primer año postrasplante y ello parece haber redundado en una menor incidencia de eventos embólicos en comparación con otras series.
3. Hemos encontrado algunos factores que podrían incrementar el riesgo de presentar eventos embólicos durante el primer año de evolución, como la presencia de ateromatosis carotídea o un índice cardiaco postrasplante reducido.
4. El incremento en el tamaño auricular izquierdo, que se produce como consecuencia de la técnica quirúrgica convencional, está claramente relacionado con la aparición de contraste ecocardiográfico espontáneo en el estudio transesofágico perioperatorio y anual. Hemos encontrado también relación entre el tamaño auricular derecho y la presencia de flúter auricular.
5. La incidencia de trombo intracardiaco en el periodo perioperatorio es del 10%. Factores sistémicos e inherentes a la cirugía podrían tener mayor importancia en la formación precoz de trombos que el tamaño auricular o la presencia de contraste ecocardiográfico espontáneo o de arritmias auriculares.

6. El ecocardiograma transesofágico en el periodo perioperatorio del trasplante cardiaco realizado con la técnica quirúrgica convencional es una herramienta diagnóstica útil, por lo que aconsejamos su realización protocolizada.

BIBLIOGRAFIA

1. Carrel A. The surgery of blood vessels. Johns Hopkins Hospital Bull. 18: 18, 1907.
2. Carrel A, Guthrie C. The transplantation of veins and organs. Am J Med. 10: 1105, 1905.
3. Shumway NE, Lower RR, Stofer RC. Transplantation of the heart. Adv.Surg. 1966;2:265-84.
4. Lower RR, Shumway NE. Studies on orthotopic homotransplantation of the canine heart. Surg.Forum 1960;11:18-19.
5. Lower RR, Dong E Jr, Shumway NE. Long-term survival of cardiac homografts. 1965;58:110-19.
6. Dong E Jr, Lower RR, Hurley EJ, Shumway NE. Transplantation of the heart. Dis.Chest 1965;48:455-57.
7. Lower RR, Stofer RC, Hurley EJ, Dong E Jr, Cohn RB, Shumway NE. Successful homotransplantation of the canine heart after anoxic preservation for seven hours. Am.J.Surg. 1962;104:302-06.
8. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. S.Afr.Med.J. 1967;41:1271-74.
9. Figuera AD. [The history of the heart transplant in Spain]. Rev.Esp.Cardiol. 1995;48 Suppl 7:7-10.
10. The world Health report 1995.Bringing the gaps. World Health Statistics, World Health Organization.
11. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N.Engl.J.Med. 2005;352:225-37.
12. Taylor DO, Edwards LB, Aurora P, Christie JD, Dobbels F, Kirk R et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult heart transplant report--2008. J.Heart Lung Transplant. 2008;27:943-56.
13. 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;61:1178-90.
14. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. N.Engl.J.Med. 1987;316:1429-35.

15. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N.Engl.J.Med.* 1991;325:293-302.
16. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N.Engl.J.Med.* 2001;344:1651-58.
17. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-90.
18. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759-66.
19. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N.Engl.J.Med.* 2001;345:1667-75.
20. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N.Engl.J.Med.* 1999;341:709-17.
21. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N.Engl.J.Med.* 2005;352:1539-49.
22. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman SN et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003;289:730-40.
23. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N.Engl.J.Med.* 2001;344:1659-67.
24. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De MT et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N.Engl.J.Med.* 2004;350:2140-50.
25. Butler J, Khadim G, Paul KM, Davis SF, Kronenberg MW, Chomsky DB et al. Selection of patients for heart transplantation in the current era of heart failure therapy. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2004;43:787-93.
26. Gómez de Diego JJ, et.al. Terapias para pacientes con IC terminal: Trasplante cardiaco. Asisitencias Ventriculares. En Pascual D, Asociación para el estudio y tratamiento de la insuficiencia cardiaca (eds.). *Manual de Insuficiencia Cardiaca.* 2004.289-332.

27. Costanzo MR, Augustine S, Bourge R, Bristow M, O'Connell JB, Driscoll D et al. Selection and treatment of candidates for heart transplantation. A statement for health professionals from the Committee on Heart Failure and Cardiac Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:3593-612.
28. Hansen A, Haass M, Zugck C, Krueger C, Unnebrink K, Zimmermann R et al. Prognostic value of Doppler echocardiographic mitral inflow patterns: implications for risk stratification in patients with chronic congestive heart failure. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2001;37:1049-55.
29. Di Salvo TG, Mathier M, Semigran MJ, Dec GW. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1995;25:1143-53.
30. Gitt AK, Wasserman K, Kilkowski C, Kleemann T, Kilkowski A, Bangert M et al. Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. *Circulation* 2002;106:3079-84.
31. Chang JA, Froelicher VF. Clinical and exercise test markers of prognosis in patients with stable coronary artery disease. *Curr.Probl.Cardiol.* 1994;19:533-87.
32. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Jr., Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;83:778-86.
33. Francis DP, Shamim W, Davies LC, Piepoli MF, Ponikowski P, Anker SD et al. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO(2)slope and peak VO(2). *Eur.Heart J.* 2000;21:154-61.
34. Rickenbacher PR, Lewis NP, Valantine HA, Luikart H, Stinson EB, Hunt SA. Heart transplantation in patients over 54 years of age. Mortality, morbidity and quality of life. *Eur.Heart J.* 1997;18:870-78.
35. Borkon AM, Muehlebach GF, Jones PG, Bresnahan DR, Jr., Genton RE, Gorton ME et al. An analysis of the effect of age on survival after heart transplant. *J.Heart Lung Transplant.* 1999;18:668-74.
36. Givertz MM, Hare JM, Loh E, Gauthier DF, Colucci WS. Effect of bolus milrinone on hemodynamic variables and pulmonary vascular resistance in patients with severe left ventricular dysfunction: a rapid test for reversibility of pulmonary hypertension. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1996;28:1775-80.
37. Adajar FL, Lawless CE, Malinowska K. Outcome of heart transplant in patients with renal insufficiency. *J.Heart Lung Transplant.* 2001;20:248.
38. Rose AG, Viviers L, Odell JA. Autopsy-determined causes of death following cardiac transplantation. A study of 81 patients and literature review. *Arch.Pathol.Lab Med.* 1992;116:1137-41.

39. Angermann CE, Spes CH, Tammen A, Stempfle HU, Schutz A, Kemkes BM et al. Anatomic characteristics and valvular function of the transplanted heart: transthoracic versus transesophageal echocardiographic findings. *J.Heart Transplant.* 1990;9:331-38.
40. Stevenson LW, Dadourian BJ, Kobashigawa J, Child JS, Clark SH, Laks H. Mitral regurgitation after cardiac transplantation. *Am.J.Cardiol.* 1987;60:119-22.
41. Sievers HH, Leyh R, Jahnke A, Petry A, Kraatz EG, Herrmann G et al. Bicaval versus atrial anastomoses in cardiac transplantation. Right atrial dimension and tricuspid valve function at rest and during exercise up to thirty-six months after transplantation. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1994;108:780-84.
42. Leyh RG, Jahnke AW, Kraatz EG, Sievers HH. Cardiovascular dynamics and dimensions after bicaval and standard cardiac transplantation. *Ann.Thorac.Surg.* 1995;59:1495-500.
43. Morgan JA, Edwards NM. Orthotopic cardiac transplantation: comparison of outcome using biatrial, bicaval, and total techniques. *J.Card Surg.* 2005;20:102-06.
44. Trento A, Czer LS, Blanche C. Surgical techniques for cardiac transplantation. *Semin.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1996;8:126-32.
45. Forni A, Faggian G, Luciani GB, Chiominto B, Perini GP, Zanini M et al. Reduced incidence of cardiac arrhythmias after orthotopic heart transplantation with direct bicaval anastomosis. *Transplant.Proc.* 1996;28:289-92.
46. Deleuze PH, Benvenuti C, Mazzucotelli JP, Perdrix C, Le BP, Mourtada A et al. Orthotopic cardiac transplantation with direct caval anastomosis: is it the optimal procedure? *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1995;109:731-37.
47. Derumeaux G, Mouton-Schleifer D, Soyer R, Saoudi N, Cribier A, Letac B. High incidence of left atrial thrombus detected by transoesophageal echocardiography in heart transplant recipients. *Eur.Heart J.* 1995;16:120-25.
48. Gonzalez TE, Garcia Fernandez MA, San RD, Munoz R, Palomo J, Echevarria T et al. [Transesophageal echocardiography study of the left atrium and the mitral valve plane after heart transplantation]. *Rev.Esp.Cardiol.* 1992;45:447-55.
49. Derumeaux G, Habib G, Schleifer DM, Ambrosi P, Bessou JP, Metras D et al. Standard orthotopic heart transplantation versus total orthotopic heart transplantation. A transesophageal echocardiography study of the incidence of left atrial thrombosis. *Circulation* 1995;92:II196-II201.
50. Starling RC, Baker PB, Hirsch SC, Myerowitz PD, Galbraith TA, Binkley PF. An echocardiographic and anatomic description of the donor-recipient atrial anastomosis after orthotopic cardiac transplantation. *Am.J.Cardiol.* 1989;64:109-11.

51. Polanco G, Jafri SM, Alam M, Levine TB. Transesophageal echocardiographic findings in patients with orthotopic heart transplantation. *Chest* 1992;101:599-602.
52. Henry DA, Corcoran HL, Lewis TD, Barnhart GR, Szentpetery S, Lower RR. Orthotopic cardiac transplantation: evaluation with CT. *Radiology* 1989;170:343-50.
53. Wolfsohn AL, Walley VM, Masters RG, Davies RA, Boone SA, Keon WJ. The surgical anastomoses after orthotopic heart transplantation: clinical complications and morphologic observations. *J.Heart Lung Transplant.* 1994;13:455-65.
54. Jessen ME, Meyer DM, Moncrief CL, Wait MA, Melamed NB, Ring WS. Reducing neurological complications after cardiac transplantation: technical considerations. *J.Card Surg.* 1993;8:546-53.
55. Fagan LF, Jr., Penick DR, Williams GA, Labovitz AJ, Pearson AC. Two-dimensional, spectral Doppler, and color flow imaging in adults with acquired and congenital cor triatriatum. *J.Am.Soc.Echocardiogr.* 1991;4:177-84.
56. Bjerke RJ, Ziady GM, Matesic C, Marrone G. Early diagnosis and follow-up by echocardiography of acquired cor triatriatum after orthotopic heart transplantation. *J.Heart Lung Transplant.* 1992;11:1073-77.
57. Ulstad V, Braunlin E, Bass J, Shumway S, Molina E, Homans D. Hemodynamically significant suture line obstruction immediately after heart transplantation. *J.Heart Lung Transplant.* 1992;11:834-36.
58. Dreyfus G, Jebara VA, Couetil JP, Carpentier A. Kinking of the pulmonary artery: a treatable cause of acute right ventricular failure after heart transplantation. *J.Heart Transplant.* 1990;9:575-76.
59. Gieraerts R, Schertz C, Ghignone M. Right ventricular failure after heart transplantation caused by a kink in the pulmonary artery anastomosis. *J.Cardiothorac.Anesth.* 1989;3:470-72.
60. Pearson AC, Nagelhout D, Castello R, Gomez CR, Labovitz AJ. Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiographic study. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1991;18:1223-29.
61. Silver MD, Dorsey JS. Aneurysms of the septum primum in adults. *Arch.Pathol.Lab Med.* 1978;102:62-65.
62. Gascueña R, Lombera F, Fernández S, Santos M, Delgado J, Escribano P et al. Left circumflex coronary artery-to-left atrium fistulas detected by transesophageal echocardiography in heart transplant recipients. *Echocardiography.* 2000;17:443-45.
63. Somers JM, Verney GI. Coronary cameral fistulae following heart transplantation. *Clin.Radiol.* 1991;44:419-21.

64. Yacoub M, Mankad P, Ledingham S. Donor procurement and surgical techniques for cardiac transplantation. *Semin.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1990;2:153-61.
65. Sievers HH, Weyand M, Kraatz EG, Bernhard A. An alternative technique for orthotopic cardiac transplantation, with preservation of the normal anatomy of the right atrium. *Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1991;39:70-72.
66. Dreyfus G, Jebara V, Mihaileanu S, Carpentier AF. Total orthotopic heart transplantation: an alternative to the standard technique. *Ann.Thorac.Surg.* 1991;52:1181-84.
67. Sarsam MA, Campbell CS, Yonan NA, Deiraniya AK, Rahman AN. An alternative surgical technique in orthotopic cardiac transplantation. *J.Card Surg.* 1993;8:344-49.
68. Blanche C, Valenza M, Czer LS, Barath P, Admon D, Harasty D et al. Orthotopic heart transplantation with bicaval and pulmonary venous anastomoses. *Ann.Thorac.Surg.* 1994;58:1505-09.
69. Koch A, Remppis A, Dengler TJ, Schnabel PA, Hagl S, Sack FU. Influence of different implantation techniques on AV valve competence after orthotopic heart transplantation. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 2005;28:717-23.
70. El-Gamel A, Deiraniya AK, Rahman AN, Campbell CS, Yonan NA. Orthotopic heart transplantation hemodynamics: does atrial preservation improve cardiac output after transplantation? *J.Heart Lung Transplant.* 1996;15:564-71.
71. Freimark D, Czer LS, Aleksic I, Barthold C, Admon D, Trento A et al. Improved left atrial transport and function with orthotopic heart transplantation by bicaval and pulmonary venous anastomoses. *Am.Heart J.* 1995;130:121-26.
72. Traversi E, Pozzoli M, Grande A, Forni G, Assandri J, Vigano M et al. The bicaval anastomosis technique for orthotopic heart transplantation yields better atrial function than the standard technique: an echocardiographic automatic boundary detection study. *J.Heart Lung Transplant.* 1998;17:1065-74.
73. Meyer SR, Modry DL, Bainey K, Koshal A, Mullen JC, Rebeyka IM et al. Declining need for permanent pacemaker insertion with the bicaval technique of orthotopic heart transplantation. *Can.J.Cardiol.* 2005;21:159-63.
74. Bouchart F, Derumeaux G, Mouton-Schleifer D, Bessou JP, Redonnet M, Soyer R. Conventional and total orthotopic cardiac transplantation: a comparative clinical and echocardiographical study. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 1997;12:555-59.
75. Riberi A, Ambrosi P, Habib G, Kreitmann B, Yao JG, Gaudart J et al. Systemic embolism: a serious complication after cardiac transplantation avoidable by bicaval technique. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 2001;19:307-11.

76. Aziz TM, Burgess MI, El-Gamel A, Campbell CS, Rahman AN, Deiraniya AK et al. Orthotopic cardiac transplantation technique: a survey of current practice. *Ann.Thorac.Surg.* 1999;68:1242-46.
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)]. 2006. p. 1283-91.
78. Miller LW, Wolford T, McBride LR, Peigh P, Pennington DG. Successful withdrawal of corticosteroids in heart transplantation. *J.Heart Lung Transplant.* 1992;11:431-34.
79. Kahan BD. Cyclosporine. *N.Engl.J.Med.* 1989;321:1725-38.
80. Caves PK, Stinson EB, Billingham M, Shumway NE. Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy in human heart recipients. Experience with a new technique. *Ann.Thorac.Surg.* 1973;16:325-36.
81. Sibley RK, Olivari MT, Ring WS, Bolman RM. Endomyocardial biopsy in the cardiac allograft recipient. A review of 570 biopsies. *Ann.Surg.* 1986;203:177-87.
82. Mason JW, O'Connell JB. Clinical merit of endomyocardial biopsy. *Circulation* 1989;79:971-79.
83. Sutton DC, Sutton GC. Needle biopsy of the human ventricular myocardium: review of 54 consecutive cases. *Am.Heart J.* 1960;60:364-70.
84. Shirey EK, Hawk WA, Mukerji D, Effler DB. Percutaneous myocardial biopsy of the left ventricle. Experience in 198 patients. *Circulation* 1972;46:112-22.
85. Sakakibara S, Konno S. Endomyocardial biopsy. *Jpn.Heart J.* 1962;3:537-43.
86. Caves PK, Stinson EB, Billingham ME, Shumway NE. Serial transvenous biopsy of the transplanted human heart. Improved management of acute rejection episodes. *Lancet* 1974;1:821-26.
87. Fowles RE, Mason JW. Myocardial biopsy. *Mayo Clin.Proc.* 1982;57:459-61.
88. Delgado JF, Sánchez V, Sáenz de la Calzada C. Acute rejection after heart transplantation. *Expert.Opin.Pharmacother.* 2006;7:1139-49.
89. White JA, Guiraudon C, Pflugfelder PW, Kostuk WJ. Routine surveillance myocardial biopsies are unnecessary beyond one year after heart transplantation. *J.Heart Lung Transplant.* 1995;14:1052-56.
90. Sethi GK, Kosaraju S, Arabia FA, Roasdo LJ, McCarthy MS, Copeland JG. Is it necessary to perform surveillance endomyocardial biopsies in heart transplant recipients? *J.Heart Lung Transplant.* 1995;14:1047-51.

91. Warnecke H, Muller J, Cohnert T, Hummel M, Spiegelsberger S, Siniawski HK et al. Clinical heart transplantation without routine endomyocardial biopsy. *J.Heart Lung Transplant.* 1992;11:1093-102.
92. Vázquez de Prada JA. [A critical review of the role of endomyocardial biopsy in heart transplantation]. *Rev.Esp.Cardiol.* 1995;48 Suppl 7:86-91.
93. Winters GL, Hauptman PJ, Jarcho JA, Schoen FJ. Immediate evaluation of endomyocardial biopsies for clinically suspected rejection after heart transplantation. *Circulation* 1994;89:2079-84.
94. 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;12:355-66.
95. Billingham ME, Cary NR, Hammond ME, Kemnitz J, Marboe C, McCallister HA et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group. The International Society for Heart Transplantation. *J.Heart Transplant.* 1990;9:587-93.
96. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J.Heart Lung Transplant.* 2005;24:1710-20.
97. Miller LW. Treatment of cardiac allograft rejection with intravenous corticosteroids. *J.Heart Transplant.* 1990;9:283-87.
98. Delgado JF, Pombo M, Dalmau R, Gómez-Sánchez MA, Escribano P, Lázaro M et al. Low-dose oral prednisone in the treatment of acute cardiac allograft rejection. *Transplant.Proc.* 2002;34:117.
99. Miller LW, Schlant RC, Kobashigawa J, Kubo S, Renlund DG. 24th Bethesda conference: Cardiac transplantation. Task Force 5: Complications. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1993;22:41-54.
100. Cardiogenic brain embolism. The second report of the Cerebral Embolism Task Force. *Arch.Neurol.* 1989;46:727-43.
101. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann.Neurol.* 2005;58:688-97.
102. Schabelman S, Schiller NB, Silverman NH, Ports TA. Left atrial volume estimation by two-dimensional echocardiography. *Cathet.Cardiovasc.Diagn.* 1981;7:165-78.
103. Lester SJ, Ryan EW, Schiller NB, Foster E. Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. *Am.J.Cardiol.* 1999;84:829-32.

104. Wade MR, Chandraratna PA, Reid CL, Lin SL, Rahimtoola SH. Accuracy of nondirected and directed M-mode echocardiography as an estimate of left atrial size. *Am.J.Cardiol.* 1987;60:1208-11.
105. Loperfido F, Pennestri F, Digaetano A, Scabbia E, Santarelli P, Mongiardo R et al. Assessment of left atrial dimensions by cross sectional echocardiography in patients with mitral valve disease. *Br.Heart J.* 1983;50:570-78.
106. Pritchett AM, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Rodeheffer RJ, Bailey KR, Redfield MM. Left atrial volume as an index of left atrial size: a population-based study. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2003;41:1036-43.
107. Kircher B, Abbott JA, Pau S, Gould RG, Himelman RB, Higgins CB et al. Left atrial volume determination by biplane two-dimensional echocardiography: validation by cine computed tomography. *Am.Heart J.* 1991;121:864-71.
108. Rodevan O, Bjornerheim R, Ljosland M, Maehle J, Smith HJ, Ihlen H. Left atrial volumes assessed by three- and two-dimensional echocardiography compared to MRI estimates. *Int.J.Card Imaging* 1999;15:397-410.
109. Vandenberg BF, Weiss RM, Kinzey J, Acker M, Stark CA, Stanford W et al. Comparison of left atrial volume by two-dimensional echocardiography and cine-computed tomography. *Am.J.Cardiol.* 1995;75:754-57.
110. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur.J.Echocardiogr.* 2006;7:79-108.
111. Wang Y, Gutman JM, Heilbron D, Wahr D, Schiller NB. Atrial volume in a normal adult population by two-dimensional echocardiography. *Chest* 1984;86:595-601.
112. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiological expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am.J.Cardiol.* 2002;90:1284-89.
113. Gutman J, Wang YS, Wahr D, Schiller NB. Normal left atrial function determined by 2-dimensional echocardiography. *Am.J.Cardiol.* 1983;51:336-40.
114. Thomas L, Levett K, Boyd A, Leung DY, Schiller NB, Ross DL. Compensatory changes in atrial volumes with normal aging: is atrial enlargement inevitable? *J.Am.Coll.Cardiol.* 2002;40:1630-35.
115. Black IW, Hopkins AP, Lee LC, Walsh WF. Left atrial spontaneous echo contrast: a clinical and echocardiographic analysis. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1991;18:398-404.
116. Giménez DM, Torres F, Franco M, Vivancos R, Anguita M, Granados AL et al. [An analysis of the factors and phenomena associated with the formation of a spontaneous echo contrast in the left atrium]. *Rev.Esp.Cardiol.* 1994;47:181-86.

117. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. *Ann.Intern.Med.* 1998;128:639-47.
118. Manning WJ, Silverman DI, Keighley CS, Oettgen P, Douglas PS. Transesophageal echocardiographically facilitated early cardioversion from atrial fibrillation using short-term anticoagulation: final results of a prospective 4.5-year study. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1995;25:1354-61.
119. Manning WJ, Silverman DI, Gordon SP, Krumholz HM, Douglas PS. Cardioversion from atrial fibrillation without prolonged anticoagulation with use of transesophageal echocardiography to exclude the presence of atrial thrombi. *N.Engl.J.Med.* 1993;328:750-55.
120. Vigna C, de R, V, Criconia GM, Russo A, Testa M, Fanelli R et al. Left atrial thrombus and spontaneous echo-contrast in nonanticoagulated mitral stenosis. A transesophageal echocardiographic study. *Chest* 1993;103:348-52.
121. Manning WJ, Weintraub RM, Waksmonski CA, Haering JM, Rooney PS, Maslow AD et al. Accuracy of transesophageal echocardiography for identifying left atrial thrombi. A prospective, intraoperative study. *Ann.Intern.Med.* 1995;123:817-22.
122. San Román D., García Fernández MA., Torrecilla E.: Eco-transesofágico en la detección de las masas cardiacas. In: García Fernandez MA,ed. *Ecocardiografía transesofágica.* Madrid: Mc Graw Hill Interamericana de España, 1991: 25-32.
123. García Fernández MA., San Román D., Torrecilla E., Moreno M.: Diagnóstico de los trombos intrauriculares izquierdos. In: García Fernández MA,ed. *Ecocardiografía transesofágica.* Madrid: Mc Graw Hill Interamericana de España, 1991: 17-24.
124. Seward JB.: Cardiac tumors and thrombus: Transesophageal echocardiographic experience. In: Erbel R., Khandheria B., Brennecke R., Meyer J., de: *Transesophageal echocardiography: A new window to the heart.* Berlin, Springer-verlag 1989: 120-128.
125. Labovitz AJ., Pearson AC.: Masas cardiacas y focos embolígenos cardiacos. In: Labovitz AJ, ed: *Ecocardiografía Transesofágica.* Barcelona: Doyma, 1994: 103-112.
126. Klein AL, Murray RD, Grimm RA. Role of transesophageal echocardiography-guided cardioversion of patients with atrial fibrillation. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2001;37:691-704.
127. Shrestha NK, Moreno FL, Narciso FV, Torres L, Calleja HB. Two-dimensional echocardiographic diagnosis of left-atrial thrombus in rheumatic heart disease. A clinicopathologic study. *Circulation* 1983;67:341-47.
128. Schweizer P, Bardos P, Erbel R, Meyer J, Merx W, Messmer BJ et al. Detection of left atrial thrombi by echocardiography. *Br.Heart J.* 1981;45:148-56.

129. DePace NL, Soulen RL, Kotler MN, Mintz GS. Two dimensional echocardiographic detection of intraatrial masses. *Am.J.Cardiol.* 1981;48:954-60.
130. Albers GW, Comess KA, DeRook FA, Bracci P, Atwood JE, Bolger A et al. Transesophageal echocardiographic findings in stroke subtypes. *Stroke* 1994;25:23-28.
131. Hausmann D, Mugge A, Becht I, Daniel WG. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and association with cerebral and peripheral embolic events. *Am.J.Cardiol.* 1992;70:668-72.
132. Hanley PC, Tajik AJ, Hynes JK, Edwards WD, Reeder GS, Hagler DJ et al. Diagnosis and classification of atrial septal aneurysm by two-dimensional echocardiography: report of 80 consecutive cases. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1985;6:1370-82.
133. Schneider B, Hofmann T, Meinertz T, Hanrath P. Diagnostic value of transesophageal echocardiography in atrial septal aneurysm. *Int.J.Card Imaging* 1992;8:143-52.
134. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Gentile F, Whisnant JP, Sicks JD et al. Frequency of atrial septal aneurysms in patients with cerebral ischemic events. *Circulation* 1999;99:1942-44.
135. Pearson AC, Labovitz AJ, Tatineni S, Gomez CR. Superiority of transesophageal echocardiography in detecting cardiac source of embolism in patients with cerebral ischemia of uncertain etiology. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1991;17:66-72.
136. Mikell FL, Asinger RW, Elspeger KJ, Anderson WR, Hodges M. Regional stasis of blood in the dysfunctional left ventricle: echocardiographic detection and differentiation from early thrombosis. *Circulation* 1982;66:755-63.
137. Visser CA, Kan G, David GK, Lie KI, Durrer D. Two dimensional echocardiography in the diagnosis of left ventricular thrombus. A prospective study of 67 patients with anatomic validation. *Chest* 1983;83:228-32.
138. Panidis IP, Kotler MN, Mintz GS, Ross J. Clinical and echocardiographic features of right atrial masses. *Am.Heart J.* 1984;107:745-58.
139. Armstrong WF, Feigenbaum H, Dillon JC. Echocardiographic detection of right atrial thromboembolism. *Chest* 1985;87:801-06.
140. de Divitiis M, Omran H, Rabahieh R, Rang B, Illien S, Schimpf R et al. Right atrial appendage thrombosis in atrial fibrillation: its frequency and its clinical predictors. *Am.J.Cardiol.* 1999;84:1023-28.
141. Chakko S, Richards F, III. Right-sided cardiac thrombi and pulmonary embolism. *Am.J.Cardiol.* 1987;59:195-96.

142. Schwartzbard AZ, Tunick PA, Rosenzweig BP, Kronzon I. The role of transesophageal echocardiography in the diagnosis and treatment of right atrial thrombi. *J.Am.Soc.Echocardiogr.* 1999;12:64-69.
143. Chartier L, Bera J, Delomez M, Asseman P, Beregi JP, Bauchart JJ et al. Free-floating thrombi in the right heart: diagnosis, management, and prognostic indexes in 38 consecutive patients. *Circulation* 1999;99:2779-83.
144. Wittlich N, Erbel R, Eichler A, Schuster S, Jakob H, Iversen S et al. Detection of central pulmonary artery thromboemboli by transesophageal echocardiography in patients with severe pulmonary embolism. *J.Am.Soc.Echocardiogr.* 1992;5:515-24.
145. Goldhaber SZ, Visani L, De RM. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-89.
146. Mancuso L, Marchi S, Mizio G, Iacona MA, Celona G. Echocardiographic detection of right-sided cardiac thrombi in pulmonary embolism. *Chest* 1987;92:23-26.
147. Rittoo D, Sutherland GR, Samuel L, Flapan AD, Shaw TR. Role of transesophageal echocardiography in diagnosis and management of central pulmonary artery thromboembolism. *Am.J.Cardiol.* 1993;71:1115-18.
148. Klein AL, Stewart WC, Cosgrove DM, III, Mick MJ, Salcedo E. Visualization of acute pulmonary emboli by transesophageal echocardiography. *J.Am.Soc.Echocardiogr.* 1990;3:412-15.
149. Cerel A, Burger AJ. The diagnosis of a pulmonary artery thrombus by transesophageal echocardiography. *Chest* 1993;103:944-45.
150. Lengyel M. The role of transesophageal echocardiography in the management of patients with acute and chronic pulmonary thromboembolism. *Echocardiography.* 1995;12:359-66.
151. Rittoo D, Sutherland GR. Acute pulmonary artery thromboembolism treated with thrombolysis: diagnostic and monitoring uses of transoesophageal echocardiography. *Br.Heart J.* 1993;69:457-59.
152. Chan RK, Johns JA, Calafiore P. Clinical implications of the morphological features of central pulmonary artery thromboemboli shown by transoesophageal echocardiography. *Br.Heart J.* 1994;72:58-62.
153. García-Herrera JM, Rabago G, Herreros J, Páramo JA. [Peripheral thromboembolic complications in heart transplantation: prevalence and review of the literature]. *Rev.Med.Univ Navarra* 2001;45:11-19.
154. Forrat R, Ferrera R, Boissonnat P, Adeleine P, Dureau G, Ninet J et al. High prevalence of thromboembolic complications in heart transplant recipients. Which preventive strategy.? *Transplantation* 1996;61:757-62.

155. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Waltz DA, Keck BM et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult heart transplantation report--2006. *J.Heart Lung Transplant.* 2006;25:869-79.
156. Pomerance A, Stovin PG. Heart transplant pathology: the British experience. *J.Clin.Pathol.* 1985;38:146-59.
157. Kirklin JK, Naftel DC, McGiffin DC, McVay RF, Blackstone EH, Karp RB. Analysis of morbid events and risk factors for death after cardiac transplantation. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1988;11:917-24.
158. Walley VM, Masters RG, Boone SA, Wolfsohn AL, Davies RA, Hendry PJ et al. Analysis of deaths after heart transplantation: the University of Ottawa Heart Institute experience. *J.Heart Lung Transplant.* 1993;12:790-801.
159. Pennock JL, Oyer PE, Reitz BA, Jamieson SW, Bieber CP, Wallwork J et al. Cardiac transplantation in perspective for the future. Survival, complications, rehabilitation, and cost. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1982;83:168-77.
160. Sarris GE, Moore KA, Schroeder JS, Hunt SA, Fowler MB, Valentine HB et al. Cardiac transplantation: the Stanford experience in the cyclosporine era. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1994;108:240-51.
161. Montero CG, Martínez AJ. Neuropathology of heart transplantation: 23 cases. *Neurology* 1986;36:1149-54.
162. Sila CA. Spectrum of neurologic events following cardiac transplantation. *Stroke* 1989;20:1586-89.
163. Schober R, Herman MM. Neuropathology of cardiac transplantation. Survey of 31 cases. *Lancet* 1973;1:962-67.
164. Hotson JR, Pedley TA. The neurological complications of cardiac transplantation. *Brain* 1976;99:673-94.
165. Martínez AJ, Puglia J. The neuropathology of liver, heart, and heart-lung transplantation. *Transplant.Proc.* 1988;20:806-09.
166. Ang LC, Gillett JM, Kaufmann JC. Neuropathology of heart transplantation. *Can.J.Neurol.Sci.* 1989;16:291-98.
167. Andrews BT, Hershon JJ, Calanchini P, Avery GJ, Hill JD. Neurologic complications of cardiac transplantation. *West J.Med.* 1990;153:146-48.
168. Adair JC, Call GK, O'Connell JB, Baringer JR. Cerebrovascular syndromes following cardiac transplantation. *Neurology* 1992;42:819-23.
169. Prayson RA, Estes ML. The neuropathology of cardiac allograft transplantation. An autopsy series of 18 patients. *Arch.Pathol.Lab Med.* 1995;119:59-63.

170. Jarquin-Valdivia AA, Wijdicks EF, McGregor C. Neurologic complications following heart transplantation in the modern era: decreased incidence, but postoperative stroke remains prevalent. *Transplant.Proc.* 1999;31:2161-62.
171. Malheiros SM, Almeida DR, Massaro AR, Castelo A, Diniz RV, Branco JN et al. Neurologic complications after heart transplantation. *Arq Neuropsiquiatr.* 2002;60:192-97.
172. Cemillán CA,onso-Pulpon L, Burgos-Lazaro R, Millan-Hernandez I, del ST, Liano-Martínez H. [Neurological complications in a series of 205 orthotopic heart transplant patients]. *Rev.Neurol.* 2004;38:906-12.
173. Escribano SP, Gómez-Sánchez MA, Fernández CS, Lombera RF, gado Jiménez JF, García PJ et al. [Incidence and dynamic behavior of spontaneous echocardiographic contrast and atrial thrombi in the transplanted heart]. *Rev.Esp.Cardiol.* 2001;54:1055-60.
174. Ambrosi P, Ghez O, Riberi A, Metras D. Giant left atrial thrombus in a transplanted heart. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 2006;30:192.
175. Sezer O, Welp HA, Ozgun M, Maintz D, Scheld HH, Hoffmeier A. Huge right atrial thrombus 6 years after heart transplantation. *Ann.Thorac.Surg.* 2008;85:343.
176. Yin HL, Yip HK, Wang CY, Chen WH. Sudden cardiac death associates with a large right atrium thrombus in a late survivor of heart transplantation. *J.Clin.Forensic Med.* 2006;13:366-70.
177. Fernández-González AL, Llorens R, Herreros JM, Di SS, Barba J, Olavide I et al. Intracardiac thrombi after orthotopic heart transplantation: clinical significance and etiologic factors. *J.Heart Lung Transplant.* 1994;13:236-40.
178. Kobashigawa JA, Miller L, Yeung A, Hauptman P, Ventura H, Wilensky R et al. Does acute rejection correlate with the development of transplant coronary artery disease? A multicenter study using intravascular ultrasound. Sandoz/CVIS Investigators. *J.Heart Lung Transplant.* 1995;14:S221-S226.
179. Leung DY, Black IW, Cranney GB, Hopkins AP, Walsh WF. Prognostic implications of left atrial spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1994;24:755-62.
180. Castello R, Pearson AC, Labovitz AJ. Prevalence and clinical implications of atrial spontaneous contrast in patients undergoing transesophageal echocardiography. *Am.J.Cardiol.* 1990;65:1149-53.
181. Stahl RD, Karwande SV, Olsen SL, Taylor DO, Hawkins JA, Renlund DG. Tricuspid valve dysfunction in the transplanted heart. *Ann.Thorac.Surg.* 1995;59:477-80.
182. Fernández de SR, García de Andoain JM, López JR, Vera A, Cobos MA, Fernández G et al. Left atrial free-floating thrombus with multiple systemic emboli in orthotopic heart transplantation. *Am.Heart J.* 1992;124:1090-93.

183. Clark VL, Levine TB. Thrombus causing fatal left ventricular outflow tract obstruction in a heart transplant patient. *Cathet.Cardiovasc.Diagn.* 1992;25:132-34.
184. Mills SA. Risk factors for cerebral injury and cardiac surgery. *Ann.Thorac.Surg.* 1995;59:1296-99.
185. Clark RE, Brillman J, Davis DA, Lovell MR, Price TR, Magovern GJ. Microemboli during coronary artery bypass grafting. Genesis and effect on outcome. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1995;109:249-57.
186. Blauth CI. Macroemboli and microemboli during cardiopulmonary bypass. *Ann.Thorac.Surg.* 1995;59:1300-03.
187. Hotson JR, Enzmann DR. Neurologic complications of cardiac transplantation. *Neurol.Clin.* 1988;6:349-65.
188. Gorcsan J, III, Snow FR, Paulsen W, Arrowood JA, Thompson JA, Nixon JV. Echocardiographic profile of the transplanted human heart in clinically well recipients. *J.Heart Lung Transplant.* 1992;11:80-89.
189. Cresci S, Goldstein JA, Cardona H, Waggoner AD, Perez JE. Impaired left atrial function after heart transplantation: disparate contribution of donor and recipient atrial components studied on-line with quantitative echocardiography. *J.Heart Lung Transplant.* 1995;14:647-53.
190. Sadanandan S, Sherrid MV. Clinical and echocardiographic characteristics of left atrial spontaneous echo contrast in sinus rhythm. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2000;35:1932-38.
191. Midei MG, Baughman KL, Achuff SC, Walford GD, Baumgartner W, Brinker JA. Is atrial activation beneficial in heart transplant recipients? *J.Am.Coll.Cardiol.* 1990;16:1201-04.
192. Hunt BJ, Segal H, Yacoub M. Haemostatic changes after heart transplantation and their relationship to accelerated coronary sclerosis. *Transplant.Proc.* 1991;23:1233-35.
193. Stinson EB, Schroeder JS, Griep RB, Shumway NE, DONG E Jr. Observations on the behavior of recipient atria after cardiac transplantation in man. *Am.J.Cardiol.* 1972;30:615-22.
194. Torrecilla EG, García-Fernández MA, San Román D, Muñoz R, Palomo J, Delcán JL. Left atrial spontaneous echocardiographic contrast after heart transplantation. *Am.J.Cardiol.* 1992;69:817-18.
195. Labarrere CA, Pitts D, Halbrook H, Faulk WP. Natural anticoagulant pathways in normal and transplanted human hearts. *J.Heart Lung Transplant.* 1992;11:342-47.

196. Bernstein NE, Demopoulos LA, Tunick PA, Rosenzweig BP, Kronzon I. Correlates of spontaneous echo contrast in patients with mitral stenosis and normal sinus rhythm. *Am.Heart J.* 1994;128:287-92.
197. Hwang JJ, Kuan P, Chen JJ, Ko YL, Cheng JJ, Lin JL et al. Significance of left atrial spontaneous echo contrast in rheumatic mitral valve disease as a predictor of systemic arterial embolization: a transesophageal echocardiographic study. *Am.Heart J.* 1994;127:880-85.
198. Chimowitz MI, DeGeorgia MA, Poole RM, Hepner A, Armstrong WM. Left atrial spontaneous echo contrast is highly associated with previous stroke in patients with atrial fibrillation or mitral stenosis. *Stroke* 1993;24:1015-19.
199. Daniel WG, Nellessen U, Schroder E, Nonnast-Daniel B, Bednarski P, Nikutta P et al. Left atrial spontaneous echo contrast in mitral valve disease: an indicator for an increased thromboembolic risk. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1988;11:1204-11.
200. Bordet JC, de LM, Durbin S, Boissonnat P, Renaud S, Dureau G et al. Systemic but not renal production of prostacyclin is highly reduced in cyclosporin-treated heart transplant recipients. *Am.J.Cardiol.* 1993;72:486-87.
201. Voss BL, Hamilton KK, Samara EN, McKee PA. Cyclosporine suppression of endothelial prostacyclin generation. A possible mechanism for nephrotoxicity. *Transplantation* 1988;45:793-96.
202. Vanderheyden M, Goethals M, Wellens F. Right atrial thrombosis in a heart transplant recipient after initiation of sirolimus. *Acta Cardiol.* 2005;60:229-32.
203. Pavri BB, O'Nunain SS, Newell JB, Ruskin JN, William G. Prevalence and prognostic significance of atrial arrhythmias after orthotopic cardiac transplantation. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1995;25:1673-80.
204. Ahmari SA, Bunch TJ, Chandra A, Chandra V, Ujino K, Daly RC et al. Prevalence, pathophysiology, and clinical significance of post-heart transplant atrial fibrillation and atrial flutter. *J.Heart Lung Transplant.* 2006;25:53-60.
205. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann.Thorac.Surg.* 1993;56:539-49.
206. Cui G, Tung T, Kobashigawa J, Laks H, Sen L. Increased incidence of atrial flutter associated with the rejection of heart transplantation. *Am.J.Cardiol.* 2001;88:280-84.
207. Collins KK, Thiagarajan RR, Chin C, Dubin AM, Van Hare GF, Robbins RC et al. Atrial tachyarrhythmias and permanent pacing after pediatric heart transplantation. *J.Heart Lung Transplant.* 2003;22:1126-33.
208. Scott CD, Dark JH, McComb JM. Arrhythmias after cardiac transplantation. *Am.J.Cardiol.* 1992;70:1061-63.

209. Arenal A, Almendral J, Muñoz R, Villacastín J, Merino JL, Palomo J et al. Mechanism and location of atrial flutter in transplanted hearts: observations during transient entrainment from distant sites. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1997;30:539-46.
210. Marine JE, Schuger CD, Bogun F, Kalahasty G, Arnaldo F, Czerska B et al. Mechanism of atrial flutter occurring late after orthotopic heart transplantation with atrio-atrial anastomosis. *Pacing Clin.Electrophysiol.* 2005;28:412-20.
211. Boyden PA, Hoffman BF. The effects on atrial electrophysiology and structure of surgically induced right atrial enlargement in dogs. *Circ.Res.* 1981;49:1319-31.