

Complicaciones tromboembólicas periféricas en el trasplante cardíaco: prevalencia y revisión de la literatura

J.M. García-Herrera*, G Rábago**, J. Herreros**, J.A. Páramo***

Facultad de Medicina*, Cirugía Cardiovascular** y Hematología***. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra

RESUMEN: Se han analizado retrospectivamente las complicaciones trombóticas periféricas en 164 pacientes consecutivos sometidos a trasplante cardíaco (TC) ortotópico intervenidos en la Clínica Universitaria de Navarra entre 1984 y 1999. La supervivencia global de la serie en el 1º año postrasplante fue 82%. Todos los pacientes recibieron tratamiento antiagregante durante el postoperatorio además del tratamiento inmunosupresor. La prevalencia de trombosis fue del 18% (29 eventos en 25 pacientes), de las que 21 (13%) fueron arteriales, fundamentalmente cerebrovasculares, y 8 (5%) venosas. El tiempo transcurrido entre el TC y la trombosis fue de $2 \pm 1,8$ años. La mortalidad de estos pacientes fue 82% al 1º año y 73% al 5 año postTC. El análisis de la correlación con factores de riesgo vascular solo fue significativo para los pacientes con edad más avanzada ($p=0,02$). Los resultados de nuestro estudio indican una alta prevalencia de complicaciones trombóticas periféricas en pacientes sometidos a TC a pesar del tratamiento antitrombótico instaurado. La falta de correlación con diversos factores de riesgo coronario sugiere mecanismos adicionales en la génesis de los fenómenos trombóticos a nivel de la circulación periférica.

SUMMARY: Peripheral thrombotic complications were retrospectively analyzed in a series of 164 consecutive patients undergoing orthotopic cardiac transplantation (CT) at the University Clinic of Navarra from 1984 to 1999. The overall survival during the first year after CT was 82%. All patients, besides the immunosuppressive regimen, received antiplatelet treatment postoperatively. The prevalence of thrombotic complications was 18% (29 events in 25 patients): 21(13%) corresponded to arterial thrombosis, mainly cerebrovascular, whereas 8 (5%) were venous thrombosis. The time

between the CT and the onset of thrombosis was $2 \pm 1,8$ years. Mortality in patients with thrombosis did not differ significantly from the global mortality. The analysis in relation to the presence of cardiovascular risk factors only showed statistical significant differences for the age (older in the group with thrombosis, $p=0.02$). In conclusion, there is a high prevalence of peripheral thrombotic complications in patients undergoing CT despite the antithrombotic regimen administered. The lack of correlation with the traditional cardiovascular risk factors suggest additional mechanisms for thrombosis in these patients.

Palabras clave

Trasplante cardíaco; Trombosis arterial; Trombosis venosa; Factores de riesgo vascular; Tratamiento antitrombótico

Key words

Cardiac Transplant; Arterial thrombosis; Venous thrombosis; Cardiovascular risk factors; Anti-thrombotic therapy.

Correspondencia

Dr. José A. Páramo
Hematología. Clínica Universitaria
Pamplona
Tel.: 948 296 397
Fax: 948 296 500
E-mail: japaramo@unav.es

Introducción

El trasplante cardíaco (TC) constituye en la actualidad la actitud terapéutica de elección para pacientes con cardiopatía avanzada en estado terminal. El registro más reciente de pacientes sometidos a TC en

nuestro país (1) ofrecía los siguientes resultados: supervivencia actuarial total del 73% el 1º año para todos los grupos, del 60% a los 5 años y del 46% a los 10 años, siendo la mortalidad precoz (primeros 30 días) del 15,5%. La patología que motivó el TC con más frecuencia fue la cardiopatía isquémica, seguida por la miocardiopatía dilatada (entre ambas un 76% del total) y valvulopatías (11%). La principal causa de mortalidad considerada globalmente fue el rechazo (19%), seguido del fallo primario del injerto (17%), infección (14%), fallo multiorgánico (8%) y enfermedad vascular del injerto (5%), mientras que el fallo primario del injerto (37%), la infección (11%) y el fallo multiorgánico (11%) fueron los determinantes de la mortalidad precoz (1). Los resultados del registro de la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar (ISHLT) son superponibles, tanto en tasas de supervivencia (79% al primer año y 65% a los cinco años) como en el tipo y prevalencia de complicaciones postoperatorias y causa de fallecimiento (2,3).

Es conocido que los pacientes con TC tienen un mayor riesgo para la aparición de complicaciones tromboembólicas, las cuales pueden producir un aumento de la morbi-mortalidad relacionada con el TC (4-6). Sin embargo, el análisis las complicaciones vasculares a nivel periférico no ha sido suficientemente valorado. En un trabajo reciente, la incidencia de fenómenos tromboembólicos en pacientes con un TC fue del 10%, con un 4% de complicaciones no fatales y una tasa de mortalidad por tromboembolismo de 5% al 1º año, y del 73% al 5º año postrasplante (6).

Mecanismos patogenéticos de trombosis en TC

Si bien la trombosis es un proceso multifactorial, en la mayoría de los pacientes sometidos a TC la aterosclerosis constituye el sustrato fisiopatológico más relevante para la aparición de complicaciones tromboembólicas. La ruptura o erosión de una placa de ateroma han sido reconocidas como precipitantes para la formación trombosis y aparición de un síndrome isquémico agudo (7,8). Desde un punto de vista cronológico, los mecanismos que pueden contribuir a la aparición de trombosis en los pacientes que reciben un TC, pueden dividirse en preoperatorios, e intra y postoperatorios.

Preoperatorios

Diversos factores de riesgo cardiovascular, principalmente hipertensión arterial, tabaquismo, dislipem-

ia, diabetes mellitus y obesidad se han asociado con un riesgo elevado de coronariopatía y otras complicaciones tromboembólicas (9-11).

Intra y postoperatorios **Activación de la hemostasia**

Se han detectado diversas alteraciones hemostáticas intra y postoperatorias en pacientes sometidos a TC. Tras la circulación extracorpórea se produce un desbalance en la hemostasia, con desequilibrio entre coagulación y fibrinólisis, hecho que favorece un estado protrombótico caracterizado por aumento de fibrinógeno, factor VIII, factor von Willebrand, descenso de antitrombina III y de proteínas C y S, así como reducción de la actividad fibrinolítica (12-17).

Finalmente, se ha observado que, tras un TC, el fibrinógeno plasmático y la actividad fibrinolítica total correlacionan con el grado de engrosamiento de la íntima en las arterias coronarias, medido con angiografía y ultrasonografía intravascular (18).

Enfermedad vascular del injerto

La vasculopatía del injerto cardíaco o rechazo crónico es un proceso de etiología multifactorial y no bien conocida, que se ha asociado a enfermedad coronaria, y representa una forma acelerada de aterosclerosis que obliga, a veces, a efectuar un nuevo TC por la pérdida del injerto (19-24).

Otros factores

Hiperhomocisteinemia. Algunos trabajos han demostrado una relación entre niveles de homocisteinemia y complicaciones aterotromboembólicas en pacientes trasplantados y la posible contribución del déficit de vitamina B6 en un aumento de dichas complicaciones (25,26).

Ciclosporina A. En muchos pacientes trasplantados cardíacos es inevitable la aparición de hipertensión arterial o el agravamiento de la ya existente por la utilización de inmunosupresores, sobre todo de ciclosporina A (27,28).

Teniendo en cuenta estos antecedentes se planteó en el presente trabajo un doble objetivo:

1. Analizar la prevalencia de fenómenos tromboembólicos periféricos en los pacientes sometidos a TC en la Clínica Universitaria de Navarra (CUN), diferenciando entre tromboembolia venosa y arterial, haciendo referencia al momento en el que han tenido lugar -corto, medio o largo plazo- desde el TC, y su localización.

2. Determinar el grado de correlación entre los episodios tromboembólicos periféricos y distintas variables clínicas y factores de riesgo cardiovascular, así como su influencia sobre la supervivencia.

Material y métodos

Pacientes

Se ha estudiado una muestra agrupada de 164 pacientes de ambos sexos (143 varones y 21 mujeres) a los que se realizó un TC en la CUN entre julio de 1984 y noviembre de 1999. La edad media en el momento del trasplante fue de 51 años (1-70 años). Se realizaron 171 TC ortotópicos, de los cuales 7 fueron retrasplantes. Se incluyeron en el estudio pacientes que presentaban miocardiopatía dilatada e isquémica con disfunción ventricular severa, enfermedad valvular terminal, pacientes con arritmias ventriculares graves no susceptibles de otros tratamientos alternativos, cardiopatías congénitas, tumores cardíacos primarios benignos y pacientes previamente trasplantados con vasculopatía del injerto o rechazo hiperagudo. Se excluyeron del análisis los pacientes con mortalidad precoz (n=13; 7%), es decir, los que fallecieron en el curso de los 30 días posteriores al TC.

Los datos clínicos más relevantes, las principales causas que indicaron el TC y los distintos factores de riesgo analizados de los pacientes se muestran en la Tabla 1.

Todos los pacientes fueron tratados postoperatoriamente con triple terapia estándar inmunosupresora consistente en ciclosporina, prednisona y azatioprina. La dosis de ciclosporina fue adaptada de acuerdo con los niveles sanguíneos y la función renal. Todos ellos recibieron tratamiento antiagregante en el postoperatorio: el 80% ticlopidina (500mg/día) y el 20% aspirina (250 mg/día).

Métodos

Se realizó un seguimiento de los pacientes hasta el noviembre de 1999, mediante el análisis de las historias clínicas y en revisiones programadas cada 2-4 meses. El período medio de seguimiento fue de 8 años.

Para el análisis de los datos, se consideró hiperlipidemia cuando la concentración de colesterol total era ≥ 220 mg/dl o la de LDL-colesterol ≥ 135 mg/dl. Se estableció el diagnóstico de hipertensión arterial con cifras de presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg ó diastólica ≥ 90 mmHg, de obesidad con un índice de

Tabla 1

Características clínicas, indicación de trasplante y factores de riesgo cardiovascular en los pacientes sometidos a TC

- Nº total TC = 171
- Retrasplante = 7
- Edad media (años) = 51 ± 13
- Sexo (V/M) = 143/21
- Indicación TC
 - Miocardiopatía isquémica = 83 (48%)
 - Miocardiopatía dilatada idiopática = 47 (27%)
 - Enfermedades valvulares = 12 (7%)
 - Miscelánea = 22 (18%)
- Factores preoperatorios de riesgo cardiovascular
 - Hipertensión arterial = 60 (36%)
 - Hiperlipidemia = 76 (46%)
 - Tabaquismo = 105 (64%)
 - Obesidad = 67 (41%)
 - Diabetes = 53 (32%)

masa corporal (BMI) mayor de 25 kg/m² y diabetes mellitus con glucemia en ayunas ≥ 140 mg/dl en dos ocasiones diferentes, o entre 140 y 200 mg/dl a las dos horas tras prueba de sobrecarga oral de glucosa.

Diagnóstico de trombosis

Clínicos

Se analizaron cuidadosamente los datos pre y postoperatorios obtenidos de las historias clínicas individuales y mediante la base de datos PATS 6.0.

Se incluyeron los siguientes signos y síntomas para el diagnóstico de trombosis venosa (TV): Signo de Hommans positivo, edema y dolor en extremidades inferiores o torácico.

Se incluyeron los siguientes signos y síntomas para el diagnóstico de trombosis arterial (TA): Ausencia de pulso, dolor, frialdad, hemiparesia y desorientación témporo-espacial,

Se consideró disminución de la agudeza visual en caso de TV y/o TA oftálmicas.

Radiológicos

El diagnóstico de confirmación de los episodios de TV se realizó mediante ultrasonografía doppler y/o

TRABAJOS ORIGINALES

flebografía de extremidades inferiores y gammagrafía de ventilación /perfusión.

El diagnóstico de confirmación de los episodios de TA se realizó mediante tomografía axial computarizada y/o arteriografía.

Se realizó oftalmoscopia y angiografía fluoresceínica para el diagnóstico de oclusiones trombóticas a nivel del territorio oftálmico.

En 2 pacientes el diagnóstico de trombosis se confirmó tras la realización del estudio necrópsico.

Se excluyeron del estudio otras posibles causas de trombosis no periféricas como muerte súbita, infarto agudo de miocardio, trombos intracavitarios cardíacos y trombosis coronaria en el contexto de cardiopatía del injerto.

Se determinó en todos los casos el tiempo medio ocurrido entre la fecha del TC y la complicación tromboembólica periférica.

Análisis estadístico

Se trata de un estudio observacional, transversal, de cohortes y retrospectivo. Se realizó un estudio de estadística básica con el programa Excel, analizándose la media y la desviación estándar (DS). Las curvas de supervivencia fueron construidas por el método de Kaplan-Meier. Se aplicaron los siguientes tests estadísticos con el programa SPSS 6.0:

- Variables cuantitativas: comparación de medias con la prueba t-Student para muestras independientes.
- Variables cualitativas: creación de tablas de contingencia, aplicación de la prueba χ^2 y test de Fisher. Se consideraron significativos valores de $p < 0.05$.

Resultados

Se realizó seguimiento durante un tiempo medio de 8 años de una muestra de 164 pacientes sometidos a TC en la CUN. La miocardiopatía isquémica fue la causa más frecuente que indicó el TC (48%), seguida por la miocardiopatía dilatada (27%). La mortalidad global fue de 82% en el 1º año y del 72% al 5º año, con una tasa de mortalidad precoz del 7%.

Complicaciones tromboembólicas periféricas

La prevalencia de complicaciones tromboembólicas periféricas tras el TC fue del 18%. En 25 pacientes se diagnosticaron 29 eventos, de los cuales 21 (13%) fueron TA, siendo 15 (71,4%) de localización cerebrovascular, 4 (19%) en extremidades, 1 (4,8%)

en región mesentérica y 1 (4,8%) a nivel de la retina. Se diagnosticaron 8 (5%) TV de las cuales 4 (50%) fueron trombosis retinianas y 4 (50%) correspondieron a TV en extremidades inferiores (Tabla 2 y Figura 1).

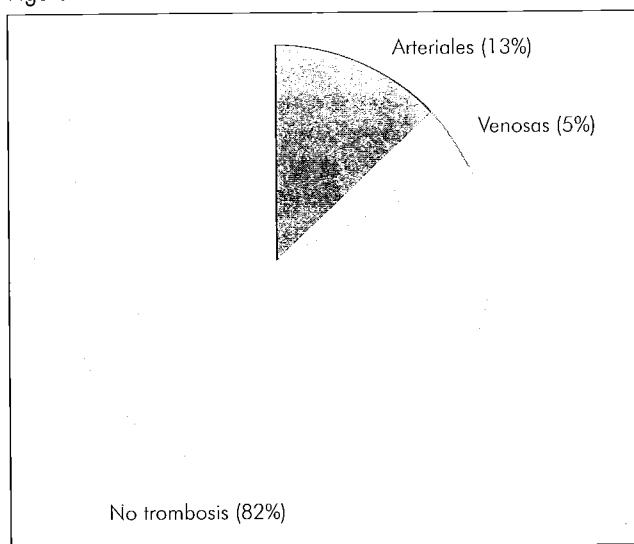
El tiempo medio transcurrido entre el TC y la complicación fue de $2 \pm 1,8$ años, oscilando entre el 2º mes del postoperatorio y el 5º año. El mayor número de complicaciones tuvo lugar en el primer año tras el TC.

Tabla 2

Características y localización de los fenómenos tromboembólicos periféricos

| | |
|---------------------------------|-------------------|
| Arteriales | 21 (13%) |
| • Cerebrovascular | 15 (71,4%) |
| • Extremidades inferiores | 4 (19%) |
| • Mesentérica | 1 (4,8%) |
| • Retina | 1 (4,8%) |
| Venosos | 8 (5%) |
| • Retina | 4 (50%) |
| • Extremidades inferiores | 4 (50%) |

Figura 1



Prevalencia de complicaciones tromboembólicas en pacientes sometidos a TC

La mortalidad de los pacientes con complicación tromboembólica fue del 92% al 1º mes, 81% al 1º año y 71% al 5º año. La mortalidad de los pacientes sin complicación tromboembólica fue 94% al 1º mes, del 83% al 1º año y del 73% al 5º año. No existieron diferencias estadísticamente significativas en el período de seguimiento analizado entre los grupos con y sin trombosis periféricas (Tabla 3). Entre los primeros se constató hipertensión arterial en el 38%, dislipemia en 43%, diabetes en 34%, obesidad en 42% y tabaquismo en 65%. Tampoco existieron diferencias estadísticamente significativas entre grupos para la presencia de los diferentes factores de riesgo analizados, si bien la edad media (54 vs 49 años, $p=0.022$) y los niveles de colesterol (205 vs 184 mg/dL, $p=NS$) de los pacientes con trombosis periférica fueron más elevados que en aquellos sin dicha complicación.

En 2 de los pacientes con trombosis (8%) se produjo recurrencia trombótica a nivel arterial en el mismo o distinto territorio vascular. Por tanto, el tratamiento anticoagulante previno en el 92% (23 casos) la recidiva tromboembólica en pacientes sometidos a TC.

Discusión

El trasplante de órganos constituye uno de los mayores avances terapéuticos y la única alternativa eficaz en la fase terminal de patologías que afectan órganos vitales como hígado, riñón, corazón y pulmones. En la actualidad se asume que la supervivencia el primer año de un TC se acerca al 80%, siendo del 65% a los 5 años (1-3). Estos datos son similares a los encontrados en el presente estudio en una serie de 164 pacientes sometidos a TC en la CUN, que fueron seguidos durante una media de 8 años (supervivencia del 82% al 1º año y 72% al 5º año).

Uno de los principales problemas que complica el curso evolutivo del TC lo constituye la vasculopatía crónica del injerto que afecta a un 6% de los pacientes en el primer año progresando hasta una prevalencia del 17% después de 3 años del TC, obligando a la realización de un retrasplante (5), hecho que se produjo en 7 pacientes de nuestra serie.

Menos estudiado, aunque de trascendencia clínica relevante, lo constituye la prevalencia de complicaciones tromboembólicas periféricas en estos pacientes, que oscila en las diferentes series entre 9 y 16% (6,29), siendo de 18% en el presente trabajo la cual es similar a la de estudios que han analizado la incidencia de complicaciones tromboembólicas tras tras-

plante de corazón artificial (29). De ellas, 13% fueron complicaciones arteriales, fundamentalmente cerebrovasculares, y 5% venosas, con igualdad de casos a nivel de las extremidades inferiores y de la retina (debiendo enfatizarse la alta incidencia de trombosis en el territorio oftálmico). Esta prevalencia es algo superior a la observada en otras series de pacientes sometidos a TC, si bien en nuestro caso no sólo se han tenido en cuenta los datos clínicos, sino la confirmación diagnóstica del fenómeno trombótico mediante una prueba objetiva, lo que potencia la validez de nuestros resultados.

Son varios los mecanismos propuestos para explicar la alta incidencia de complicaciones tromboembólicas en pacientes sometidos a TC (Figura 2). Algunos de ellos están en relación con la patología de base aterosclerótica (30,31), viéndose exacerbados por la coexistencia de los tradicionales factores de riesgo coronario (fundamentalmente hipertensión y dislipemia), que estuvieron presentes en una alta proporción de los pacientes de nuestra serie (hipertensión arterial 36%, dislipemia 46%, obesidad 41%, tabaco 64%), pero cuya presencia no fue suficiente para explicar por sí solos la elevada incidencia de tromboembolismo. Únicamente la edad avanzada constituyó un factor más prevalente en los sujetos con complicaciones tromboembólicas. Tampoco los factores quirúrgicos parecen ser decisivos, si bien es conocido que el bypass cardiopulmonar induce importantes alteraciones hemostáticas afectando la hemostasia primaria y

Tabla 3

Diferencias entre pacientes con y sin complicaciones tromboembólicas periféricas

| | Trombosis (n=21) | No trombosis (n=143) |
|-----------------------|---------------------|-------------------------|
| Edad | 54 ± 10 * | 49 ± 13 |
| HiperTA (%) | 38 | 35 |
| Dislipemia (%) | 43 | 49 |
| Obesidad (%) | 42 | 38 |
| Diabetes (%) | 34 | 30 |
| Tabaquismo (%) | 65 | 63 |
| Mortalidad 1º año (%) | 81 | 83 |
| Mortalidad 5º año (%) | 71 | 73 |

* $p=0.022$

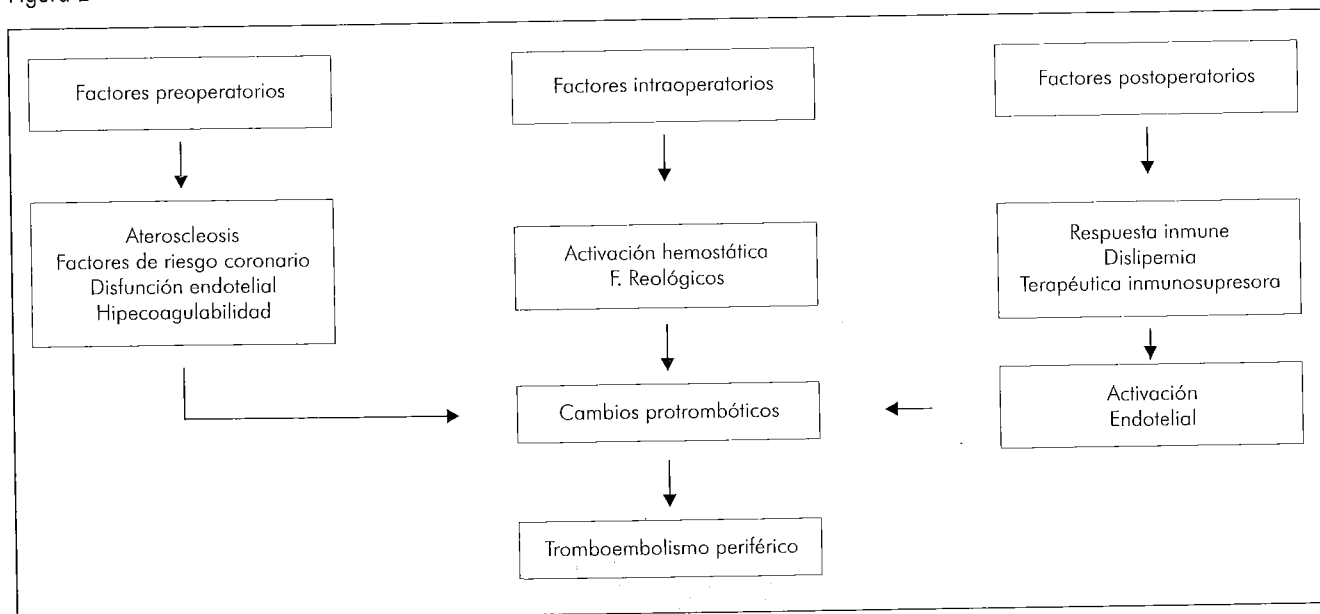
TRABAJOS ORIGINALES

los mecanismos de coagulación y fibrinólisis (12-15), pero estas alteraciones operatorias inducirían principalmente complicaciones hemorrágicas (4). El tipo de respuesta inmune así como el uso de terapéutica inmunosupresora (corticoides y ciclosporina A, etc) se ha asociado asimismo con una importante activación endotelial y con cambios hemostáticos (aumento del fibrinógeno y factor von Willebrand, hipofibrinólisis, hiperactividad plaquetar, etc) que contribuyen a la aterosclerosis coronaria acelerada a nivel del injerto y que también podrían favorecer la aparición de complicaciones tromboembólicas a nivel periférico en una proporción importante de pacientes sometidos a TC, como consecuencia de un estado protrombótico (32-36). Sin embargo, todos los pacientes analizados siguieron protocolos similares en cuanto a los aspectos técnicos relacionados con el trasplante y recibieron un esquema similar de inmunosupresión, por lo que no pueden establecerse conclusiones definitivas acerca de su papel trombogénico a nivel de áreas alejadas del territorio coronario. Finalmente, es posible que un número importante de los receptores de un TC tengan un estado pre y/o trombótico preexistente antes de la cirugía no detectado con los exámenes rutinarios, hecho que también podría explicar

la alta incidencia de complicaciones tromboembólicas observadas en nuestra serie (37). Finalmente, un aspecto poco estudiado pero quizás relevante, sea la técnica quirúrgica empleada. Durante 25 años se empleó la descrita por Lower y Shumway (38) en la que se preservan gran parte de las aurículas tanto en el receptor como en el donante, creándose una situación de turbulencia, con una asincronía de la contracción en la zona auricular donante-receptor que favorece el desarrollo de trombos en la línea de sutura. Esta situación ha forzado a algunos grupos a modificar la técnica quirúrgica (técnica bicava), con la que se consigue mejor dinámica auricular, con disminución de turbulencias y, por consiguiente, una disminución de las zonas con predilección para la formación de trombos (39).

Un aspecto importante de este estudio es que el tratamiento antitrombótico instaurado, que consistió en antiagregación a largo plazo en todos los casos (de los que aproximadamente un 80% recibieron ticlopidina y el 20% aspirina), no consiguió evitar la presencia de los fenómenos tromboembólicos, lo que sugiere que en un porcentaje no despreciable de pacientes sometidos a un TC esta terapéutica podría ser insuficiente para prevenir las complicaciones trombo-

Figura 2



Posibles mecanismos de trombogénesis en TC

TRABAJOS ORIGINALES

embólicas. De hecho, algunos estudios han enfatizado la importancia de una prevención enérgica con fármacos hipolipemiantes del tipo de las estatinas y moduladores de la hemostasia como los fibratos que reducen los niveles de fibrinógeno y disminuyen la viscosidad sanguínea (40,41). De igual forma, no existen estudios randomizados que hayan evaluado el papel de otros agentes antitrombóticos (anticoagulantes orales, heparinas de bajo peso molecular, antagonistas de los receptores plaquetarios IIb/IIIa, etc) en el tratamiento a largo plazo de los receptores de un TC. Se ha demostrado experimentalmente que la adición de heparina de bajo peso molecular a la terapéutica inmunosupresora reduce la severidad de la coronariopatía acelerada y la extensión del daño ocasionado por el rechazo en ratas sometidas a TC heterotópico (42), hecho que sugiere que podría estar indicada la utilización de un tratamiento antitrombótico más agresivo, especialmente en sujetos de edad avanzada, que el administrado convencionalmente, si bien debería individualizarse en relación al riesgo/beneficio, considerando posibles complicaciones hemorrágicas. La importancia de este hecho deriva de que si bien la mortalidad en los pacientes con complicaciones tromboembólicas no fue superior a la de los restantes sujetos, es indiscutible la alta morbilidad deri-

vada de las mismas, con el consiguiente coste en términos socio-sanitarios. Es importante señalar asimismo que tras el diagnóstico de trombosis todos los pacientes recibieron anticoagulación oral con acenocumarol de forma prolongada (> 6 meses; INR 2-3), habiéndose mantenido dicha medicación de forma indefinida en 25 pacientes, 2 de los cuales experimentaron recidiva de tromboembolismo arterial en el mismo o distinto territorio vascular.

En conclusión, existe una alta prevalencia de complicaciones tromboembólicas en pacientes sometidos a TC (18% en nuestra serie), sin correlación precisa con los factores tradicionales de riesgo cardiovascular ni con el tratamiento inmunosupresor. Dichas complicaciones estuvieron presentes a pesar de la profilaxis antitrombótica realizada. Por consiguiente, si bien existen limitaciones derivadas de un estudio retrospectivo como el presentado, los resultados del mismo son relevantes por un doble motivo: en primer lugar, por la necesidad de identificar nuevos factores de riesgo pre, intra y postoperatorios que pueden favorecer el desarrollo de complicaciones tromboembólicas en pacientes sometidos a TC y, en segundo lugar, por la necesidad de realizar estudios prospectivos y randomizados utilizando estrategias antitrombóticas más agresivas en pacientes seleccionados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bonet LA. Registro Nacional de Trasplante Cardíaco. IX Informe Oficial (1984-1997) Rev Esp Cardiol 1999; 52: 153-158.

2. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiol B, Bouceck MM, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Sixteenth Official Report-1999. J Heart Lung Transplant 1999; 17: 611-26.

3. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiol B, Bouceck MM, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Fifteenth Official Report-1998. J Heart Lung Transplant 1998;17; 656-68.

4. Hunt BJ, Kushwaha SS, Yacoub MH. Hemostasis and solid organ

transplantation. En: Cardiovascular thrombosis: thrombocardiology and thromboneurology, 2nd edition, Verstraete M, Fuster V, Topol EJ (eds). Lippincott-Raven Publishers Philadelphia 1998; 745-757.

5. Brann WM, Bennett LE, Keck BM, Hosenpud JD. Morbidity, functional status, and immunosuppressive therapy after heart transplantation: an analysis of the joint international society of heart and lung transplantation/ united network for organ sharing thoracic registry. J Heart Lung Transplant 1998; 17: 374-82.

6. Forrat R, Ferrera R, Boissonnat P, Adeleine P, Dureau G, Ninet J, De Lorgeril M: High prevalence of thromboembolic complications in heart transplant recipients. Transplantation 1996;61:757-762.

7. Fuster V, Stein B, Ambrose JA, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis: evolving concepts. Circulation 1990;82(Suppl. II): 47-59.

8. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. Circulation 1995; 92:657-71

9. Stamler J, Dyer AR, Shekelle RB, Neaton J, Stamler R. Relationship of baseline major risk factors to coronary and all- cause mortality and to longevity: findings from long-term follow-up of Chicago cohorts. Cardiology 1993;82:191-222.

10. Tervahauta M, Pekkanen, Nissinen A. Risk factors of coronary artery heart and total mortality among elderly men with and without preexisting coronary heart disease.

TRABAJOS ORIGINALES

Finnish cohorts of the Seven Countries Study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1623-9.

11. Gensini GF, Comeglio M, Colella A. Classical risk factors and emerging elements in the risk profile for coronary artery disease. *Eur Heart J*; 1998;19: 53-61.

12. Páramo JA, Arcas R, Herreros J, Cuesta B, Llorens R, Rocha E. Fibrinolysis after heart transplantation. *Thromb Haemost* 1988; 59: 123.

13. Rifón J, Fernández J, Páramo JA, Cuesta B, Rocha E. Fibrinogen and fibrin degradation products in patients undergoing open-heart surgery. *Blood Coag Fibrinol* 1990, 1: 509-512.

14. Páramo JA, Rifón J, Llorens R, Casares J, Paloma MJ, Rocha E. Intra- and postoperative fibrinolysis in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *Haemostasis* 1991;21: 58-64.

15. Hunt BJ, Segal H, Yacoub M. Hemostatic changes in heart transplant recipients and their relationship to accelerated coronary sclerosis. *Transplantation* 1993; 55: 309-315.

16. Mammen E, Koets M, Washington B. Hemostasis changes during cardiopulmonary bypass surgery. *Sem Thromb Haemos* 1985; 11: 281-92.

17. Meckel CR, Anderson TJ, Mudge GH, Mitchell RN, Yeung AC, Selwyn AP, et al. Hemostatic/fibrinolytic predictors of allograft coronary artery disease after cardiac transplantation. *Vasc Med* 1997;2:306-12.

18. Handa K, Kono S, Saku K, Sasaki J, Kawano T, Sasaki Y, et al. Plasma fibrinogen levels as an independent indicator of severity of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1989; 77: 209-13

19. Uretsky BF, Murali S, Reddy PS, Rabin B, Lee A, Griffith BP, et al. Development of coronary artery disease in cardiac transplant patients receiving immunosuppressive therapy with cyclosporine and prednisone. *Circulation* 1987;76:827-33.

20. Keogh AM, Valantine HA, Hunt SA, Schoroeder JS, McIntosh N, Oyer PE, et al. Impact of proximal or mid-vessel discrete coronary artery stenosis on survival after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:892-901.

21. Lorgeril M, Loire R, Guidollet J, Boissonnat P, Dureau G, Renaud S. Accelerated coronary artery disease after heart transplantation: the role of enhanced platelet aggregation and thrombosis. *J Int Med* 1993; 233:343-350.

22. Dong C, Redenbach D, Wood S, Battistini B, Wilson JE, McManus BM. The pathogenesis of cardiac allograft vasculopathy. *Curr Opin Cardiol* 1996;11:183-190.

23. Arbustini E, Dal Bello B, Morbini P, Gavazzi A, Specchia G, Viganò M. Multiple coronary thrombosis and allograft vascular disease. *Transplant Proc* 1998;30:1992-94.

24. Sartori TM, Maurizio PG, Sara P, Ugalino L, Annalisa A, Panagiotis T, et al. Relation between long-term steroid treatment after heart transplantation, hypofibrinolysis and myocardial microthrombi generation. *J Heart Lung Transplant*. 1999 Jul;18(7):693-700.

25. Wahlers T, Fieguth HG, Jurmann M, Albes J, Hausen B, Demertzis S, et al. Graft coronary vasculopathy in cardiac transplantation-evaluation of risk factors by multivariate analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1996; 10:1-5

26. Robinson K. Homocysteine, B vitamins, and risk of cardiovascular disease. *Heart* 2000;83:127-130.

27. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic and cardiovascular risk. *Arch Intern Med* 1993; 153: 598-615.

28. Ventura HO, Malik FS, Mehra MR, Stapleton DD, Smart FW. Mechanisms of hypertension in cardiac transplantation and the role of cyclosporine. *Curr Opin Cardiol* 1997;12:375-381.

29. Copeland JG, Tsau PH, Arabia FA, Xie TX. Correlation of clinical embolic events with coagulability in a patient with a total artificial heart. *J Heart Lung Transplantation* 1995;14:990-8

30. Johnson DE, Alderman EL, Schroeder JS, Gao SZ, Hunt S, DeCampli WM, et al. Transplant artery coronary disease: Histopathologic correlations with angiographic morphology. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:449.

31. Mehra MR, Ventura HO, Stapleton DD, Smart FFW, Collins TC, Ramee SR. Presence of severe intimal thickening by intravascular ultrasonography predicts cardiac events in cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:632-9.

32. Hunt BJ, Parrat R, Rose M, Yacoub M. Does cyclosporin affect lipoprotein(a) concentrations? *Lancet* 1994; 343: 119-120.

33. Labarrete CA, Pitts D, Halbrook H, Faulk WP. Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor 1 and fibrin as indexes of clinical course in cardiac allograft recipients: an immunocytochemical study. *Circulation* 1994; 89: 1599-1608.

34. De Lorgeril M, Dureau G, Boissonnat P, Ovize M, Monnez C, Monjaud I, et al. Increased platelet aggregation after heart transplantation: influence of aspirin. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 600-603.

TRABAJOS ORIGINALES

35. De Logeril M, Durean G, Boissonat P, Guidollet J, Juhan-Vague I, Bizollou C, et al. Platelet function and composition on heart transplant recipients compared with non transplanted coronary patients. *Atheroscler Thromb* 1992; 12: 222-230.

36. Collins P, Wilkie M, Razak K, Abbot S, Harley S, Bax C, et al. Cyclosporine and cremaphor modulate von Willebrand factor release from cultured human endothelial cells. *Transplantation* 1993; 56 : 1218-1223.

37. Lip GY, Gibbs CR. Does heart failure confer a hypercoagulable state?

Virchow's triad revisited. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1424-26.

38. Lower RR, Shumway EN. Studies on orthotopic homotransplantation of the canine heart. *Surg Forum*. 1960;11:18

39. Blanche C, Valenza M, Czer LS, Barath P, Admon D, Harasty D, et al. Orthotopic heart transplantation with bicaval and pulmonary venous anastomosis. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1505-9.

40. Farmer JA, Ballantyne LM, Frazier OH, Radovancevic B, Payton-Ross C, Pathsch W, et al. Lipopro-

tein(a) and apolipoprotein changes after cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:926-930.

41. Rosenson RS, Tangney CC. Anti-atherotrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998;279:1643-1650.

42. Aziz S, Tada Y, Gordon D, McDonald TO, Fareed J, et al. A reduction in accelerated graft coronary disease and improvement in cardiac allograft survival using low molecular weight heparin in combination with cyclosporine. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12:634-643.