



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Colinesterasa plasmática en el

Trasplante Cardíaco: relación con morbimortalidad.

Alumno: Carmen M^a González de la Portilla-Concha

Tutor: Vicente Arrarte Esteban

Curso: 2018/2019

ÍNDICE

1. Resumen y palabras clave (castellano e inglés)	1
2. Introducción	3
3. Hipótesis y Objetivos	6
4. Metodología	7
Diseño	7
Población a estudio	7
Variables a estudio	8
Análisis de los datos	8
Dificultades y limitaciones del estudio	9
5. Aspectos éticos	10
6. Plan de trabajo	10
7. Marco estratégico	11
8. Resultados	12
9. Consideraciones finales. Discusión.	17
10. Conclusiones	19
11. Recomendaciones para futuras investigaciones	19
12. Bibliografía	20

1. Resumen y palabras clave (castellano e inglés)

Introducción. El estado nutricional del paciente en insuficiencia cardiaca avanzada en el momento del trasplante cardiaco tiene implicación pronóstica, siendo indicadores del dicho estado nutricional la colinesterasa, el índice de riesgo nutricional o la albúmina. Analizamos la relación entre niveles de colinesterasa peritrasplante como marcador de desnutrición crónica o fallo hepático, con los resultados del trasplante cardiaco.

Métodos. Estudio unicéntrico, observacional y retrospectivo de pacientes trasplantados cardiacos de forma consecutiva en nuestro centro entre Enero de 2013 y Diciembre de 2017 con determinaciones de colinesterasa previas y posteriores al trasplante. Analizamos características basales y situación clínica en el momento del trasplante, y seguimiento posterior hasta Diciembre de 2018.

Resultados. Se analizan 64 pacientes con edad media 49.1 ± 11.6 años y 68.8% varones. Las causas más frecuentes de la insuficiencia cardiaca son cardiopatía isquémica (32.8%), miocardiopatía dilatada idiopática (23.4%), miocarditis (7.8%), hipertrófica “burned out” (6.3%) y otras (29.7%). La mediana de tiempo en lista de espera es de 77 días [10-197] con un 57.8% de trasplantes electivos y 42.2% urgentes (32.8% del total en Alarma 0 con soporte circulatorio mecánico con asistencias de corta duración en 81.5%). La mediana de colinesterasa pretrasplante es 4316 (3011-6884) y al alta hospitalaria 3604 (2661-4717). La supervivencia media es de 29.7 ± 19.6 años con mortalidad del 23.4%. Los pacientes trasplantados de forma urgente presentan ingresos más prolongados ($p < 0.001$), lo cual se relaciona con los niveles de colinesterasa pretrasplante ($p = 0.005$) y postrasplante ($p = 0.015$). Esta relación se mantiene al establecer punto de corte de colinesterasa postrasplante inferior a 4000 como marcador de desnutrición significativa ($p = 0.05$). Cifras de colinesterasa pretrasplante < 4000 (45.3% del total) se relacionan con mayor tiempo en lista de espera ($p = 0.004$) y trasplante urgente ($p = 0.007$). No se encontró relación estadísticamente significativa entre colinesterasa y supervivencia.

Conclusiones. En nuestra muestra, un valor reducido de colinesterasa plasmática se relaciona con mayores tiempos en lista de espera e ingreso hospitalario peritrasplante más prolongado, así como realización del trasplante de forma urgente. En base a estos resultados, proponemos la colinesterasa como marcador analítico de la situación

nutricional del paciente y predictor de resultados y necesidades asistenciales en el trasplante cardiaco.

Palabras clave: Trasplante cardiaco. Insuficiencia cardiaca. Estado nutricional. Colinesterasas.

Introduction. Nutritional state of advanced heart failure (HFa) patients at the heart transplantation has prognostic implications. Several nutritional state markers have been described, like plasmatic cholinesterase, nutritional risk index or albumin. We analyse the relationship between plasmatic cholinesterase levels and heart transplantation results, considering plasmatic cholinesterase as a marker of nutritional state in patients with advanced heart failure.

Methods. We realized an unicentric, observational and retrospective study about heart transplanted patients in our hospital since January of 2013 with plasmatic cholinesterase analysis before and after heart transplantation. We analysed basal characteristics and clinical situation at the transplantation and realized a follow up to December 2018.

Results. Sixty-four patients were analysed, median age 49.1 ± 11.6 years and 68.8% male, consecutively underwent heart transplantation. The principal aetiologies of HFa are ischemic heart disease (32.8%), idiopathic dilated cardiomyopathy (23.4%), myocarditis (7.8%), hypertrophic cardiomyopathy “burned out” (6.3%) and others (29.7%). Median time in waiting list is 77 days [10-197], 57.8% are elective heart transplantation and 42.2% are urgent procedures (32.8% of total are like alarm 0 code with mechanic support as left ventricular assist devices bridge to heart transplantation in 81.5%). Plasmatic cholinesterase median levels before the surgery are 4316 (3011-6884) and at the discharge are 3604 (2661-4717). Median survival is 29.7 ± 19.6 years with mortality of 23.4%. Urgent heart transplantations have longer hospitalizations ($p < 0.001$). Cholinesterase levels are related with longer time of hospitalization (before surgery $p = 0.005$ and post-surgery $p = 0.015$), even with a cut point of cholinesterase levels lower than 4000 as significant malnutrition indicator after procedure ($p = 0.05$). On the other hand, cholinesterase levels lower than 4000 before heart transplantation (45.3% of the group) are related with longer waiting list time ($p = 0.004$) and urgent procedure ($p = 0.007$). Cholinesterase is not statically related with survival.

Conclusions. In our hospital group, lower levels of cholinesterase levels are related with longer waiting list time and longer peri-procedure hospitalization, furthermore urgent transplantation. Thus we propose plasmatic cholinesterase as analytic indicator of patient nutritional state and results predictor, so it could help us to identify patients with special needs during heart transplantation procedure.

Keywords: Heart transplantation. Heart failure. Nutritional status. Cholinesterases.

2. Introducción

Gracias a los múltiples y recientes avances terapéuticos en el manejo de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica se han podido mejorar los resultados de supervivencia a largo plazo, sin embargo son muchos los pacientes que a pesar de mejorar su supervivencia, presentan un empeoramiento progresivo de la cardiopatía de base llegando a un estadio de insuficiencia cardíaca avanzada. Esta situación de insuficiencia cardíaca avanzada es cada vez más prevalente, alcanzando hasta el 10% del total de pacientes con insuficiencia cardíaca. (1)

La insuficiencia cardíaca avanzada se ha redefinido recientemente en un consenso de la Heart Failure Association de la Sociedad Europea de Cardiología, en la que establecen los criterios diagnósticos de esta entidad así como marcadores pronósticos y una guía integral del manejo y seguimiento multidisciplinar de estos pacientes. En este consenso, se establecen un conjunto de criterios diagnósticos para la insuficiencia cardíaca avanzada, debiendo estar todos presentes a pesar de un tratamiento médico optimizado. Estos criterios son los siguientes:

1. Síntomas severos y persistentes de insuficiencia cardíaca, es decir, situación de clase funcional III-IV de la NYHA.
2. Disfunción cardíaca severa definida como una fracción de eyección del ventrículo izquierdo o FEVI igual o inferior al 30%, disfunción ventricular derecha aislada o valvulopatías severas o cardiopatías congénitas no operables, así como valores elevados de forma persistente de péptidos natriuréticos con datos de disfunción diastólica severa o anomalías estructurales del ventrículo izquierdo acordes con las descritas por la Sociedad Europea de Cardiología

compatibles con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada o mid-range.

3. Episodios de congestión pulmonar o sistémica con necesidad de altas dosis de diuréticos intravenosos o episodios de bajo gasto cardiaco con necesidad de inotropos, o arritmias malignas, ocasionando al menos una hospitalización no programada en el último año.
4. Severa disminución de la capacidad de ejercicio o incapacidad para el mismo, con empeoramiento del test de los 6 minutos o disminución del consumo de oxígeno por debajo de 12-14 ml/Kg/min, de presumible origen cardiaco.

Además de estos criterios, y aunque no se consideran necesarios para llegar al diagnóstico de insuficiencia cardiaca avanzada, estos pacientes pueden presentar hipertensión pulmonar tipo 2 (originada por cardiopatía estructural izquierda) o disfunción orgánica extracardiaca a consecuencia de la insuficiencia cardiaca, como podría ser disfunción hepática, renal o caquexia cardiaca. (1)

En resumen, se trata de pacientes con una calidad de vida muy limitada a consecuencia de los síntomas de insuficiencia cardiaca, que se pueden ver además potenciados por otras comorbilidades como enfermedad pulmonar crónica severa, cirrosis hepática de origen no cardiaco o enfermedad renal crónica de otra etiología entre otras. Esto hace que sean pacientes con necesidades muy diversas que requieren un abordaje multidisciplinar, lo cual hace aún más complejo su manejo clínico.

Es ampliamente conocido en la literatura el deterioro del estado nutricional de los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, más llamativo aún en aquellos en situación de insuficiencia cardiaca avanzada, debido a múltiples factores que concurren en estos pacientes, como son la interacción de sistemas neurohormonales, malabsorción de diversos nutrientes, deficiencias dietéticas y la evolución de la propia enfermedad cardiaca con afectación y disfunción de órganos extracardiacos. Se ha encontrado en este grupo de pacientes correlación entre datos de malnutrición y mayores tasas de reingreso, estancias hospitalarias más prolongadas y menor supervivencia (2). Así mismo, la desnutrición es una causa reconocida de inmunodeficiencia, incrementando el riesgo de infecciones postoperatorias por diversos mecanismos, y predisponiendo por otro lado a la disfunción de la musculatura respiratoria que dificulta el destete ventilatorio de estos pacientes. (2,3)

Otro dato que pone de manifiesto la importancia del estado nutricional en este subgrupo de pacientes es el hecho de que el estado nutricional sea uno de los aspectos valorados a la hora de incluir a los pacientes en lista de espera o decidir la prioridad en la misma, así como para estratificar la situación clínica en la que se encuentra el paciente en el momento de la inclusión, siendo uno de los aspectos recogidos en la escala INTERMACS, que define los diferentes perfiles clínicos dentro de la insuficiencia cardiaca avanzada. (1)

En diversos estudios, se ha valorado el estado nutricional de pacientes con insuficiencia cardiaca estable mediante cuestionarios validados para este fin, hallando una relación significativa entre la malnutrición establecida o riesgo de desnutrición significativa con peores resultados clínicos en el seguimiento. Si bien, dichos hallazgos no han podido ser extrapolados a pacientes más deteriorados como podrían ser aquellos en situación de insuficiencia cardiaca avanzada incluidos en lista de espera de trasplante cardiaco o portadores de dispositivos de soporte circulatorio mecánico, en los que al deficiente estado nutricional basal (propio de la insuficiencia cardiaca crónica) habría que añadir la desnutrición secundaria a complicaciones quirúrgicas o derivada de los múltiples y prolongados ingresos hospitalarios a los que se ven sometidos. (3)

Se han descrito en la literatura diversos indicadores relacionados con el estado nutricional del paciente como pueden ser el índice de masa corporal, el colesterol total, el recuento linfocitario o la albúmina como importantes marcadores pronósticos en la insuficiencia cardiaca crónica (3,4). Históricamente se ha utilizado la albúmina sérica como marcador nutricional en enfermedades crónicas como la enfermedad renal o el cáncer, asociándose niveles disminuidos de albúmina a peores resultados clínicos en el seguimiento; si bien, su utilidad en insuficiencia cardiaca es limitada ya que puede verse modificada por condiciones inherentes a la propia insuficiencia cardiaca como el estado inflamatorio crónico, la sobrecarga hídrica, la congestión hepática y las pérdidas renales (2). Por ello, buscamos nuevos marcadores serológicos que, junto a los cuestionarios validados descritos previamente (con mayor utilidad en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica estable), permitan valorar el estado nutricional del paciente en situación de insuficiencia cardiaca avanzada en espera de trasplante cardiaco.

La colinesterasa es una enzima de síntesis hepática encargada de la hidrólisis de los ésteres de la colina, cuyos niveles caen al progresar la disfunción hepática. La

colinesterasa plasmática se ha identificado en estudios previos como marcador analítico de malnutrición y disfunción hepática en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada, perfilándose incluso como predictor de eventos clínicos adversos en la evolución (3,4). En algunos trabajos, se llega a establecer un punto de corte con valor pronóstico, de forma que niveles de colinesterasa plasmática inferiores a 240 U/L conllevan un mayor riesgo de eventos cardiacos adversos en el seguimiento. (4)

Por ello, consideramos este estudio de importancia e interés clínico ya que las intervenciones nutricionales pueden ser una forma sencilla, disponible en prácticamente todos los medios y de fácil acceso, para modificar en cierta medida la evolución clínica de pacientes incluidos en lista de espera de trasplante cardiaco con datos de desnutrición significativa. Sin embargo, necesitamos ensayos clínicos aleatorizados y robustos, que permitan establecer y resumir las recomendaciones nutricionales en este subgrupo de pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada sometidos a trasplante cardiaco. (5)

3. Hipótesis y Objetivos.

Planteamos nuestra hipótesis acerca de la utilidad de la colinesterasa plasmática como marcador nutricional en pacientes en situación de insuficiencia cardiaca avanzada sometidos de forma reglada/urgente a trasplante cardiaco y como predictor de peores resultados clínicos a corto/medio plazo. Con ello pretendemos identificar a aquellos pacientes que se podrían beneficiar de actividades dirigidas a mejorar su estado nutricional previo al trasplante y optimizar así la situación clínica en la que se enfrentan a dicho procedimiento.

El objetivo principal del proyecto es determinar la utilidad de la colinesterasa plasmática como marcador nutricional de pacientes en insuficiencia cardiaca avanzada sometidos a trasplante cardiaco y su influencia en los resultados del trasplante.

Como objetivos específicos se contempla:

- Analizar la mortalidad a corto y medio plazo (intrahospitalaria y en los primeros 90 días, respectivamente) en pacientes sometidos a trasplante cardiaco que presentan niveles reducidos de colinesterasa plasmática, comparando dichos datos

con aquellos pacientes que presentan niveles de colinesterasa en rango de normalidad para nuestro laboratorio.

- Analizar las características basales de los pacientes sometidos a trasplante cardiaco en nuestro centro, así como los factores que se asocian a la morbimortalidad en nuestro medio.

4. Metodología.

Diseño

Se realizará un estudio observacional analítico y unicéntrico mediante el análisis retrospectivo de las historias clínicas de pacientes sometidos a Trasplante Cardiaco de forma consecutiva en nuestro centro hospitalario (Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla) desde enero de 2013 hasta diciembre de 2017, con determinación de niveles de colinesterasa plasmática previos y posteriores al trasplante.

Población a estudio

Fueron incluidos todos aquellos pacientes en situación de insuficiencia cardiaca avanzada sometidos a trasplante cardiaco de forma consecutiva entre enero de 2013 y diciembre de 2017 en la Unidad de Insuficiencia Cardiaca Avanzada y Trasplante Cardiaco del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, llegando a analizar un total de 64 pacientes.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que debido a mejoría clínica o por presentar contraindicaciones absolutas para el trasplante cardiaco, salieron de lista de espera del mismo.

Para realizar la selección de los pacientes incluidos en la muestra se realiza un muestreo no probabilístico consecutivo, seleccionando por tanto a toda la población elegible aplicando los criterios de inclusión y exclusión definidos.

Variables a estudio

La variable principal del estudio es la colinesterasa plasmática, recogiendo el valor de la misma en dos momentos del proceso clínico estudiado. Por un lado se recoge el valor al ingreso hospitalario para el trasplante cardíaco (colinesterasa plasmática pretrasplante) y por otro, una determinación recogida en los primeros treinta días tras el trasplante o al alta hospitalaria (colinesterasa postrasplante).

Las características basales de la población incluida en el estudio que se recogen son: edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular modificables (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, tabaquismo), así como valores de hemoglobina glicosilada en pacientes diabéticos y el filtrado glomerular (por la fórmula de CKD-EPI) como indicador de enfermedad renal crónica, y como marcadores de función hepática las transaminasas (GPT, GOT y GGT), la bilirrubinemia total y la lactato deshidrogenasa.

Así mismo, se recogen datos sobre la cardiopatía subyacente incluyendo diagnóstico etiológico de la cardiopatía que lleva al paciente a la indicación de trasplante, cuándo es incluido en lista de espera electiva y cuánto tiempo pasa en la misma hasta la realización del trasplante. Se recoge también la fecha del trasplante y en qué código se realiza (de forma electiva, urgente o en situación de alarma cero), así como la necesidad de dispositivos de soporte mecánico circulatorio en forma de asistencia ventricular izquierda de corta o media duración y días de ingreso hospitalario perioperatorio.

Por último, se recogen datos de mortalidad (cualitativa nominal –sí/no) y causas de la misma (cardiovascular o de otra causa), así como hospitalizaciones posteriores al trasplante, con un seguimiento posterior de entre 12 y 70 meses en consultas especializadas de Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco de nuestro centro (definido como tiempo transcurrido entre la fecha del trasplante y la última revisión en consultas de la Unidad).

Análisis de los datos

Para la recogida y análisis de los datos detallados previamente, se utiliza el programa estadístico SPSS.

En primer lugar, se realizará una descripción de las características de la muestra de pacientes recogida, definiendo las variables cuantitativas a través de media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico en función de su grado de dispersión, y las variables cualitativas como porcentaje de cada uno de los grupos.

A continuación, se realiza un análisis estadístico bivariante entre cada una de las variables y la variable a estudio (colinesterasa plasmática). En el caso de que la variable independiente sea cualitativa categórica se utilizará prueba de T de Student cuando sea dicotómica (como el sexo o los factores de riesgo cardiovascular) o bien ANOVA cuando presenta más grupos (como el código de trasplante o la etiología de la cardiopatía subyacente). Por otro lado, si la variable independiente es cuantitativa continua, como la edad, se estudia la correlación entre ambas entre el coeficiente de Pearson o el test de Spearman según corresponda.

Posteriormente, se realiza un análisis multivariante mediante regresión logística binaria, con el fin de detectar y controlar posibles factores de confusión y determinar la implicación de la colinesterasa en los hallazgos encontrados en función de otras variables. En ambos casos, se consideró una relación estadísticamente significativa aquella que alcanzó un valor de p inferior a 0.05.

Para el análisis de supervivencia se utiliza la curva de Kaplan Meier, realizando una curva de supervivencia global y otra en función de los niveles de colinesterasa plasmática.

Los resultados serán expresados mediante gráficas y tablas explicativas cuando proceda.

Dificultades y limitaciones del estudio

En primer lugar, e inherente al proceso clínico que estudiamos, nos encontramos con la limitación de poblaciones a estudio de pequeño tamaño, dado que en los últimos años se ha estabilizado el número de trasplantes cardíacos realizados y los órganos son cada vez menos óptimos. Esto hace que el número de pacientes que se trasplantan sea menor y puede limitar la potencia estadística del estudio actual.

Así mismo, se trata de un estudio observacional de carácter retrospectivo, con todas las limitaciones que conlleva dicho diseño como posibles sesgos de selección e información

debido a que engloba una cohorte histórica, y el hecho de que sea un estudio unicéntrico hace que estos resultados puedan no ser extrapolables a otras poblaciones.

Por otro lado, no se ha validado por el momento la colinesterasa plasmática como marcador nutricional en este subgrupo de pacientes, por lo que tendremos que valorar posibles sesgos de confusión como la disfunción hepática u otros marcadores que influyan en la reducción de los niveles de colinesterasa o los resultados del trasplante.

5. Aspectos éticos

Para realizar el estudio, era necesario recopilar la información clínica de los pacientes incluidos en lista de espera de trasplante y sometidos al mismo, recogiendo datos analíticos y clínicos a partir de su historia. Por ello, siguiendo las normas éticas establecidas por nuestro centro hospitalario, se presentó el protocolo de investigación al Comité de Ética del Hospital Universitario Virgen del Rocío, siendo aprobada su realización e iniciándose la recogida de datos. Todos los pacientes, firmaron el consentimiento informado para la realización del procedimiento así como el consentimiento para la obtención de sus datos clínico/analíticos para la ulterior realización de estudios de investigación.

6. Plan de trabajo

Para la realización del estudio se ha llevado a cabo una recogida de datos de forma retrospectiva, utilizando la base de datos de pacientes trasplantados de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco del Hospital Universitario Virgen del Rocío, incluyendo a todos aquellos pacientes que se sometieron a trasplante cardíaco de forma consecutiva entre enero de 2013 y diciembre de 2017.

En cuanto al plan de trabajo, en primer lugar, se solicitó autorización al Comité de Ética e Investigación de nuestro centro (Junio de 2018). Una vez obtenida la aprobación, se revisó la base de datos previamente nombrada para recoger todas las variables de los pacientes trasplantados dentro del periodo establecido (20 Febrero-20 Marzo de 2019).

A continuación, se procedió a la construcción de la base de datos y posterior análisis descriptivo y estadístico bivariante y multivariante de las diferentes variables incluidas en el estudio mediante el paquete de procesamiento estadístico SPSS (Abril de 2019) para poder presentar los resultados obtenidos así como la discusión de los mismos teniendo en cuenta la literatura actual al respecto y las posibles conclusiones a extraer del estudio realizado (1 al 15 de Mayo de 2019).

En cuanto a mi participación en el estudio, me he encargado personalmente de la recogida de datos para la construcción de la base, así como del posterior análisis estadístico mediante el programa SPSS e interpretación de los resultados del mismo, siendo todo ello supervisado y dirigido por los Facultativos Especialistas de Área de la nombrada Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco del Hospital Universitario Virgen del Rocío, quienes colaboraron también en la concepción y diseño del estudio.

Los datos recogidos en el estudio se obtuvieron a través de la revisión de las historias clínicas digitales de los pacientes a través de los resultados de análisis de laboratorio extraídos antes y después del trasplante para la obtención de los niveles de colinesterasa y mediante la revisión de los informes clínicos de consulta de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco y de los compañeros de la Unidad de Cuidados Intensivos en el perioperatorio inmediato del trasplante cardíaco, se obtuvo información acerca de los eventos clínicos adversos acontecidos así como de la morbimortalidad tras el alta hospitalaria y hasta la fecha de seguimiento establecida, diciembre de 2018.

7. Marco estratégico

El presente trabajo intenta aportar nuevas dianas que completen la información sobre la situación clínica del paciente en insuficiencia cardíaca avanzada pendiente de trasplante cardíaco, para optimizar su llegada al trasplante e implementar medidas que mejoren su situación global. En la actualidad únicamente se dispone de cuestionarios sobre el estado nutricional que se han validado en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, pero no en pacientes en situación de enfermedad más evolucionada que precisan de medidas más avanzadas e invasivas (como soporte circulatorio mecánico o trasplante

cardiaco), por ello buscamos añadir nuevos elementos analíticos, más objetivos, que permitan complementar la información sobre el estado nutricional del paciente y ofrecer medidas para la mejora de dicho estado en aquellos que lo precisen durante su estancia en lista de espera de trasplante.

En cuanto a la financiación del estudio, dado que se enmarca en el procedimiento habitual del paciente incluido en el programa de Trasplante Cardiaco, salvo por la determinación analítica de la colinesterasa plasmática, se utilizaron los medios hospitalarios del centro donde se ha llevado a cabo el estudio, sin necesidad de medios económicos o logísticos adicionales. En cuanto al personal al cargo del estudio, me he encargado personalmente de la recogida de datos y posterior análisis estadístico de los mismos así como de la interpretación de los resultados y redacción del estudio, contando con la ayuda de los Facultativos Especialistas de Área de la Unidad para la concepción del estudio y revisión posterior del mismo.

8. Resultados

Se analizan un total de 64 pacientes trasplantados cardiacos de forma consecutiva entre enero de 2013 y diciembre de 2017. La edad media es de 49.1 ± 11.6 años y el 68.8% de los pacientes incluidos son varones. En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular modificables, el 32.8% de los pacientes son hipertensos, el 20.3% son diabéticos (con cifras de HbA1c media de $6.95 \pm 0.95\%$, es decir, con un control metabólico aceptable), el 40.6% son dislipémicos y en cuanto al hábito tabáquico, el 17.2% son fumadores activos en el momento del trasplante y el 35.9% son exfumadores.

Las causas que llevaron a la insuficiencia cardiaca avanzada y motivaron la inclusión en lista de espera de trasplante se encuentran representadas en la figura 1 y son por orden de frecuencia: cardiopatía isquémica evolucionada (32.8%), miocardiopatía dilatada idiopática (23.4%), miocarditis (7.8%), miocardiopatía hipertrófica en fase “burned out” (6.3%) y otras menos frecuentes como cardiopatías congénitas (4.7%), valvulopatía, toxicidad, miocardiopatía dilatada enólica, amiloidosis, miocardiopatía no compactada y miocardiopatías familiares (en un 3.1% cada una de ellas, $n=2$ pacientes), y por último, miocardiopatía restrictiva, taquimiocardiopatía, enfermedad de Chagas y otras (en un 1.6%, un paciente, respectivamente).

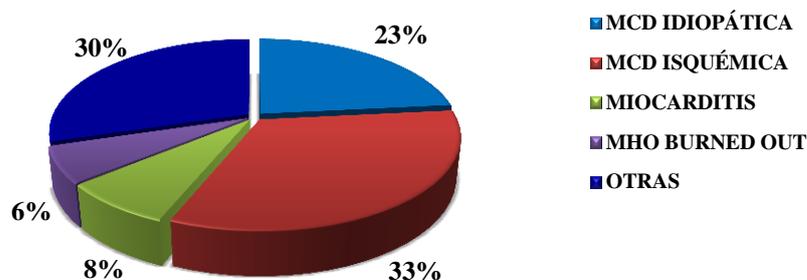
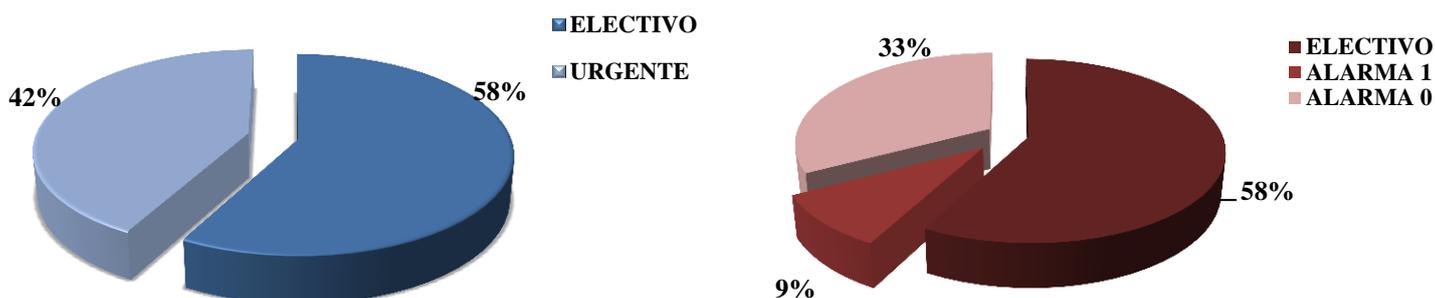


Figura 1. Cardiopatía subyacente de la insuficiencia cardiaca avanzada que lleva a la indicación de trasplante cardiaco en nuestro medio.

La mediana de tiempo en lista de espera es de 77 días [10-197 días] con un 57.8% de trasplantes realizados de forma electiva y un 42.2% de trasplantes realizados de forma urgente, porcentaje que se ha ido incrementando progresivamente en los años recogidos.

Del total de los trasplantes realizados en el periodo de tiempo recogido, hasta el 32.8% de los pacientes se trasplantaron en código de Alarma 0 con soporte circulatorio mecánico con dispositivos de asistencia ventricular de corta duración en el 81.5% de los pacientes trasplantados en este contexto.

El tiempo en lista de espera para los pacientes trasplantados de forma urgente es de una mediana de 14 días [5-73 días], mientras que en los pacientes trasplantados de forma electiva, dicho tiempo es mucho mayor, mediana de 126 días [20.5-220.5 días].



Figuras 2 y 3. Gráficos del carácter electivo/urgente del Trasplante Cardiaco en nuestro medio.

La mediana de colinesterasa pretrasplante es de 4316 UI/L (3011-6884) y al alta hospitalaria de 3604 UI/L (2661-4717), según los valores de referencia de nuestro laboratorio, y están representadas en la figura 4. Los niveles de colinesterasa previo y posteriores al trasplante cardiaco no se relacionaron con los valores de bioquímica

hepática estudiados mediante los niveles de transaminasas (valores medios de GPT 81.9 ± 186.2 UI/L, GOT 61.8 ± 183.6 UI/L y GGT 93.8 ± 90.9 UI/L) ni con el diagnóstico de hepatopatía por pruebas de imagen dentro del estudio pretrasplante realizado de forma protocolaria, por lo que la posible disfunción hepática que puede aparecer en estos pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada y disfunción de órgano extracardiaco, no se relaciona con los niveles de colinesterasa plasmática. No se pudieron extraer resultados de los niveles de bilirrubinemia o lactato deshidrogenasa por no estar presentes en un número significativo de los pacientes estudiados.

Los pacientes trasplantados de forma urgente son por definición pacientes que se encuentran en una situación de gravedad extrema en el momento del trasplante con ingresos hospitalarios para trasplante más prolongados que aquellos que se intervienen de forma electiva ($p < 0.001$). Así mismo, se observa que los pacientes trasplantados de forma urgente presentan niveles de colinesterasa previos significativamente más bajos ($p < 0.001$) y una tendencia a valores postrasplante también menores, pero sin alcanzar la significación estadística ($p = 0.104$), todo ello probablemente relacionado con la situación de mayor gravedad y estrés fisiológico intenso al que estos pacientes se ven sometidos, con progresiva desnutrición y caquexia.

Así mismo, si establecemos un punto de corte de colinesterasa pretrasplante inferior a 4000 UI/L como marcador de desnutrición significativa en estos pacientes (presente en el 45.3% del total de pacientes estudiados), esto se relaciona con un mayor tiempo en lista de espera ($p = 0.021$) y con la realización del trasplante finalmente de forma urgente (OR 0.22, IC95% 0.076-0.641, $p = 0.004$), lo cual se podría relacionar con un progresivo deterioro de la situación clínica durante su prolongada estancia en lista de espera llegando a una situación clínica muy deteriorada asociada a una desnutrición muy significativa, que como hemos visto va ligado a la realización del trasplante de forma urgente.

Tras realizar un análisis multivariante ajustado por otras variables mediante regresión logística lineal, se mantiene una relación estadísticamente significativa entre los valores de colinesterasa plasmática pretrasplante y la realización de trasplante de forma urgente ($p = 0.004$), si bien se pierde la significación con el tiempo en lista de espera de trasplante ($p = 0.19$).

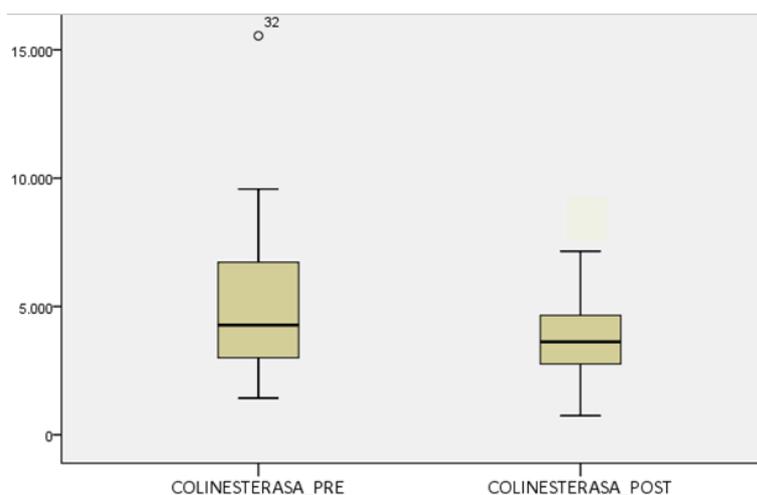


Figura 4. Mediana de Colinesterasa plasmática previa y posterior al trasplante en nuestro grupo.

	COLINESTERASA PRETx ≤4000	COLINESTERASA PRETx >4000
Edad (media ±DE)	48,61 ± 11,19	49,53± 12,32
Sexo		
Hombres	71,4%	70,6%
Mujeres	28,6%	29,4%
Diagnóstico al Trasplante		
MCD Idiopática	21,4%	26,5%
MCD Isquémica	35,7%	29,4%
Miocarditis	10,7%	5,9%
MHO Burned Out	7,1%	5,9%
Amiloidosis	3,6%	2,9%
Otras	21,5%	29,4%
Tiempo lista de espera (días)	71,61 ± 101,26	130,59 ±104,53
Días de Ingreso hospitalario	48,75 ±33,79	36,5 ± 43,49
Carácter del Trasplante		
Electivo	39,3%	73,5%
Urgente	7,1%	11,8%
Alarma Cero	53,6%	14,7%
Mortalidad	21,4%	26,5%

Tabla 1. Características basales de nuestro grupo según niveles de Colinesterasa.

La supervivencia media de nuestro grupo de pacientes trasplantados es de 887.79 ± 596.29 días tras una mediana de seguimiento de 38 meses [21.25-49.75 meses], con una mortalidad del 23.4% de los pacientes durante dicho seguimiento, lo que correspondería a 15 pacientes de la serie estudiada. De ellos, el 20% (n=3) fallecieron en la primera semana del trasplante, siendo dos de ellos trasplantados de forma urgente en situación de Alarma 0 con soporte circulatorio mecánico y el otro trasplantado de forma electiva.

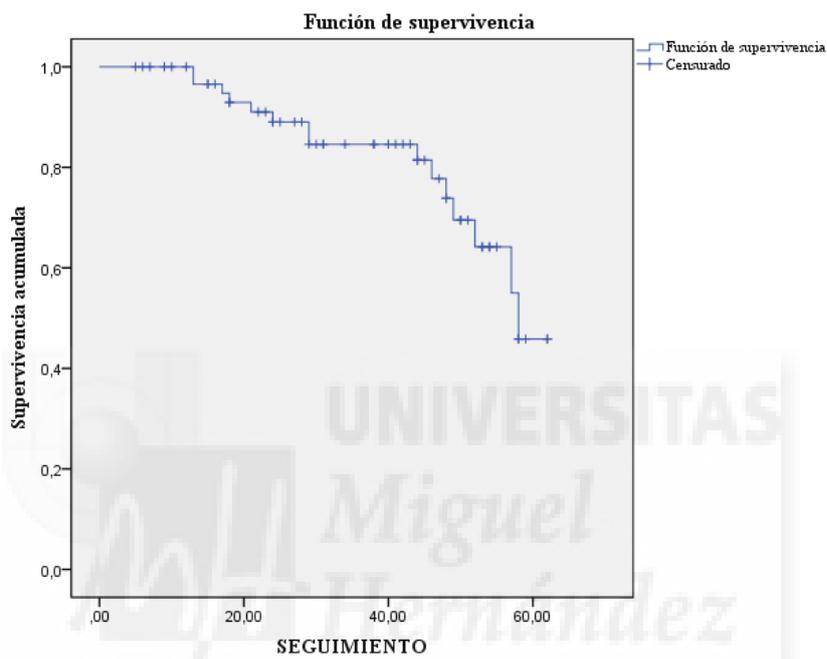
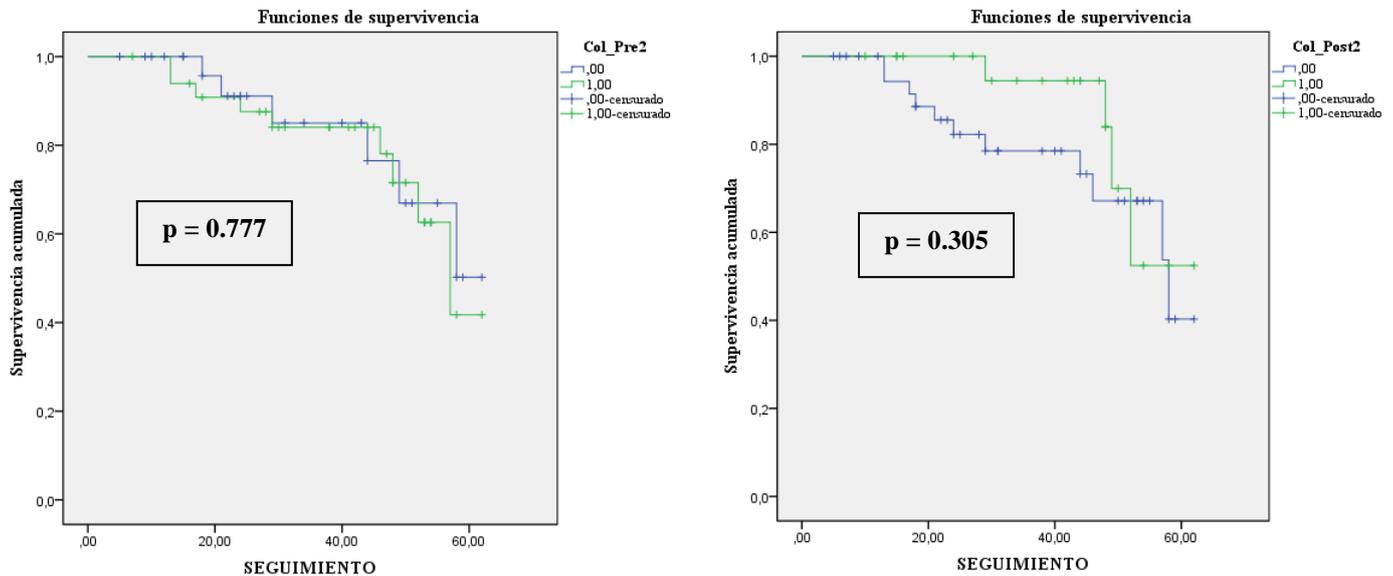


Figura 5. Curva de supervivencia de Kaplan Meier de pacientes trasplantados cardiacos en nuestro centro tras seguimiento mediano de 38 meses [21.25-49.75 meses].

No se encontró una relación estadísticamente significativa entre los niveles de colinesterasa peritrasplante y la supervivencia en el seguimiento realizado, así como con ninguna de las otras variables estudiadas. En las siguientes figuras, se recoge la gráfica de supervivencia con la curva de Kaplan Meier para la población a estudio global, y posteriormente la estratificada según niveles de colinesterasa previos y posteriores al trasplante (con el punto de corte establecido previamente en 4000 UI/L), sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas como se acaba de comentar.



Figuras 6 y 7. Curvas de supervivencia de Kaplan Meier de pacientes trasplantados cardiacos en nuestro centro tras seguimiento mediano de 38 meses [21.25-49.75 meses], según niveles de Colinesterasa plasmática previas y posteriores al trasplante con punto de corte de 4000UI/L.

Así mismo, no se observa un aumento de mortalidad en aquellos pacientes que se trasplantan de forma urgente versus aquellos trasplantados de forma electiva ($p=0.427$).

9. Consideraciones finales. Discusión.

Es ampliamente conocido que el estado nutricional de los pacientes en insuficiencia cardiaca avanzada se relaciona con el pronóstico y resultados clínicos a corto/medio plazo de los pacientes que se someten a trasplante cardiaco.

A partir de nuestros resultados, observamos que más del 40% de los trasplantados cardiacos, presentan niveles de colinesterasa plasmática sugestivos de desnutrición establecida en el momento del trasplante (siguiendo valores recogidos en otros estudios y puntos de corte del laboratorio de nuestro centro). Esto se ha relacionado en nuestro estudio con tiempos de lista de espera de trasplante más prolongados con el consiguiente deterioro clínico progresivo así como de su estado nutricional por los diversos mecanismos fisiopatológicos expuestos previamente. Este progresivo deterioro lleva a un aumento significativo de los trasplantes realizados de forma urgente en nuestro grupo.

Los trasplantes cardiacos realizados de forma urgente han ido aumentando progresivamente a lo largo de los años en los que se ha enmarcado nuestro estudio (38.5% de trasplantes urgentes en nuestro centro en el año 2013, un 22% en 2014, 60% en 2015, 46% en 2016 y 60% en 2017), de forma paralela a lo recogido en el Registro Español de Trasplante Cardíaco publicado en el año 2018 y en el que se recogen los datos de los centros trasplantadores españoles hasta el año 2017 (entre 2011-2013 hubo un 41.1% de trasplantes urgentes, entre 2013-2016 un 46.3% y en el año 2017 el 44.4% de los trasplantes realizados). Por otro lado, y también en consonancia con los datos recogidos en dicho Registro, no se ha observado una mortalidad global mayor en los pacientes trasplantados de forma urgente en comparación con aquellos que se intervienen de forma electiva. (6)

Aquellos pacientes que se trasplantan de forma urgente presentan ingresos hospitalarios de trasplante más prolongados, como es de esperar dado que suelen ser pacientes de mayor complejidad y en peor situación clínica en el momento del trasplante debido a un deterioro de su situación clínica y funcional mayor. Esto se ha relacionado de forma significativa con niveles de colinesterasa plasmática reducidos, probablemente debido a un deterioro progresivo de la situación nutricional de estos pacientes a medida que la enfermedad progresa o bien en relación a situaciones clínicas de extrema gravedad con ingresos prolongados en UCI (como sería aquellos pacientes que requieren soporte circulatorio mecánico previo al trasplante).

Si bien, los niveles de colinesterasa plasmática han permitido identificar un subgrupo de pacientes de mayor fragilidad por una situación nutricional y clínica global más precaria, con estancias hospitalarias más prolongadas y morbilidades asociadas, no se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de colinesterasa plasmática y la mortalidad a corto/medio plazo en el grupo de pacientes estudiado en nuestro centro.

En cualquier caso, estos resultados deben ser tomados con cautela y como motivadores para el inicio de nuevos estudios que nos permitan validar la colinesterasa plasmática como un marcador nutricional fiable y de utilidad clínica y pronóstica en este grupo de pacientes de tan alta complejidad, con el fin de implementar medidas dirigidas a mejorar su situación nutricional, lo cual podría mejorar sustancialmente la calidad de vida de nuestros pacientes.

10. Conclusiones

- En base a estos resultados, confirmamos la utilidad de la colinesterasa plasmática como marcador analítico de la situación nutricional del paciente en insuficiencia cardiaca avanzada sometido a trasplante cardiaco.
- Los pacientes trasplantados de forma urgente presentan niveles de colinesterasa plasmática inferiores, así como ingresos hospitalarios más prolongados.
- Los niveles de colinesterasa plasmática se relacionan con tiempos en lista de espera más prolongados y realización del trasplante de forma urgente.
- La colinesterasa plasmática podría ser un factor predictor de resultados y necesidades asistenciales especiales en el trasplantado cardiaco.
- Se pone de manifiesto la necesidad de futuros estudios que permitan evaluar el potencial beneficio clínico de intervenciones dirigidas a mejorar el estado nutricional de los pacientes candidatos a trasplante cardiaco, y su implicación pronóstica en este grupo.

11. Recomendaciones para futuras investigaciones.

Tras obtener resultados preliminares prometedores en cuanto al uso de la colinesterasa plasmática como marcador del estado nutricional de pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada candidatos a trasplante cardiaco, serán necesarios estudios que permitan su validación como marcador de utilidad clínica e independiente para poder predecir el pronóstico de estos pacientes o guiar intervenciones específicas dirigidas a mejorar el estado nutricional de este grupo de pacientes mientras se encuentren en lista de espera.

Para ello, se podrían realizar estudios que comparen los niveles de colinesterasa plasmática con otros indicadores nutricionales ya establecidos en esta población como serían los cuestionarios nutricionales ya validados en este grupo.

12. Bibliografía

1. M.G. Crespo-Leiro et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20: 1505–1535. doi:10.1002/ejhf.1236.
2. E. Barge-Caballero et al. Valor pronóstico del índice de riesgo nutricional en receptores de trasplante cardiaco. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(8):639–645. <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.11.015>.
3. Aggarwal A, Kumar A, Gregory MP, Blair C, Pauwaa S, Tatoes AJ, Pappas PS, Bhat G. Nutrition assessment in advanced heart failure patients evaluated for ventricular assist devices or cardiac transplantation. *Nutr Clin Pract*. 2013;28(1):112-9.
4. Sato T et al. Serum cholinesterase is an important prognostic factor in chronic heart failure. *Heart Vessels*. 2015;30(2):204-10. DOI 10.1007/s00380-014-0469-8.
5. Carro A, Panisello JM, Coats AJS. Nutritional Status in Advanced Heart Failure and Heart Transplant Patients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(8):626-628.
6. Registro Español de Trasplante Cardiaco. XXIX Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardiaca de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2017) F. González-Vílchez et al. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71(11):952–960. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.07.020>.
7. Kitagaki K, Nakanishi M, Ono R, Yamamoto K, Suzuki Y, Fukui N, Yanagi H, Konishi H, Yanase M, Fukushima N. Cholinesterase levels predict exercise capacity in cardiac recipients early after transplantation. *Clin Transplant*. 2018;32(2). doi: 10.1111/ctr.13170. Epub 2018 Jan 29.
8. Amarelli C, et al. Nutritional issues in heart transplant candidates and recipients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(8):626-628.