TROVARE
Repositorio Institucional
Instituto Universitario y Hospital Italiano de Buenos Aires

Bianco, Juan Carlos

Trasplante cardiaco ortotópico en pacientes ≥ 60 años: importancia de los parámetros perioperatorios en la sobrevida a mediano plazo

Maestría en Investigación Clínica

Tesis 2017

Cita sugerida (Vancouver): *Bianco JC. Trasplante cardiaco ortotópico en pacientes ≥ 60 años: importancia de los parámetros perioperatorios en la sobrevida a mediano plazo. [tesis de maestría] [Internet]. [Buenos Aires]: Instituto Universitario Hospital Italiano; 2017 [citado AAAA MM DD]. 38 p. Disponible en: http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/descargas/tesisytr/20180824113114/tesis-bianco.pdf*

HOSPITAL ITALIANO
de Buenos Aires

Este documento integra la colección Tesis y trabajos finales de Trovare Repositorio Institucional del Instituto Universitario Hospital Italiano y del Hospital Italiano de Buenos Aires. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.
Para más información visite el sitio http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/

Esta obra está bajo licencia 2.5 de Creative Commons Argentina
Acceda a la licencia completa:
http://creativecommong.org/licenses/legal.htm

Instituto Universitario del
Hospital Italiano de Buenos Aires

Maestría en Investigación Clínica

Tesis de Maestría

"Trasplante cardiaco ortotópico en pacientes ≥ 60 años: importancia de los parámetros perioperatorios en la sobrevida a mediano plazo".

Maestrando: Dr. Juan Carlos Bianco

Director de tesis: Dr. Francisco Carlos Bonofiglio

Tutor de Tesis: Dr. Juan Ignacio Rojas

Mayo 2017, Ciudad de Buenos Aires

Índice

1. Título 3
2. Resumen 3
3. Palabras claves 4
4. Introducción 5
5. Materiales y métodos 5
6. Resultados 7
7. Discusión 8
8. Conclusiones 12
9. Referencias 13
10. Figuras
    1. Diagrama de flujo del estudio 17
    2. Diagnóstico primario de la insuficiencia cardiaca terminal 18
    3. Curva de Kaplan-Meier según grupo etario 19
11. Tablas
    1. Datos preoperatorio de los receptores 20
    2. Características de los donantes 22
    3. Variable preoperatorias hemodinámicas de los receptores 23
    4. Características intra y postoperatorias de los receptores 24
    5. Regresión de riesgos proporcionales de Cox 26
12. Anexos
    Anexo 1. Análisis univariado de los factores de riesgos perioperatorios de mortalidad 27
    Anexo 2. Modelos multivariados analizados 32
    Anexo 3. Aprobación Comité de Ética Institucional 35

Título

Trasplante cardiaco ortotópico en pacientes ≥ 60 años: importancia de los parámetros perioperatorios en la sobrevida a mediano plazo.

Resumen

Introducción: El trasplante cardiaco continúa siendo el tratamiento de elección para la insuficiencia cardiaca terminal. Con el incremento de la expectativa de vida y la mejoría en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, hay candidatos más añosos para el trasplante cardiaco. Este estudio fue diseñado para evaluar los efectos de la edad avanzada (≥ 60 años) y las variables perioperatorias en la sobrevida a mediano término del trasplante cardiaco ortotópico. Los hipótesis de los autores es que los receptores de ≥ 60 años presentan mayor mortalidad a mediano plazo que los pacientes de menor edad.

Métodos: Se estudió retrospectivamente pacientes adultos consecutivos que fueron sometidos a trasplante cardiaco ortotópico entre enero 2009 y diciembre 2015 en un hospital universitario de tercer nivel con seguimiento hasta junio 2016. Los pacientes fueron divididos en dos grupos de acuerdo a la edad del receptor al momento del trasplante: grupo adultos mayores (≥ 60 años) y grupo adultos jóvenes (18 a 59 años). La demografía del donante y receptor, el perfil hemodinámico y los datos perioperatorios fueron analizados.

Resultados: La tasa de sobrevida de todos los paciente trasplantados fue de 88,1%, 78,6% y 72,2% a 30 días, 1 año y luego de una mediana de seguimiento de 18,9 (29,2) meses (sobrevida a mediano plazo), respectivamente. En el análisis no ajustado, el grupo de adultos mayores tuvo una mortalidad a 1 año incrementada (p=0,005) y una tendencia hacia una peor sobrevida a mediano plazo (p=0,087). En el análisis multivariado de regresión de riesgos proporcionales de Cox, los factores independientes relacionados con mortalidad a mediano plazo tras el trasplante cardiaco fueron la hipertensión pulmonar relativa (presión arterial media/presión arterial pulmonar media ≤3) preoperatoria (hazard ratio [HR]: 5,18; 95% Intervalo de Confianza [IC 95%] 1,63-16,42; p=0,005), la insuficiencia renal crónica preoperatoria (HR: 2,23; IC 95% 1,08-4,58; p=0,029), la duración de circulación extracorpórea (por incremento de 1 minuto) (HR: 1,01; IC 95% 1,01-1,02; p<0,001) y la disfunción del ventrículo derecho postoperatoria (HR: 2,77; IC 95% 1,18-6,49; p=0,019). La edad ≥ 60 años (HR: 2,05; IC 95% 0,96-4,40; p=0,064) no fue un factor de riesgo independientes asociados a la mortalidad a mediano plazo.

Conclusión: Los pacientes sometidos a trasplante cardiaco de 60 años o mayores no se relacionaron con una mayor mortalidad a mediano plazo. La sobrevida estuvo principalmente relacionada a variables perioperatorias como la hipertensión pulmonar relativa y la insuficiencia renal crónica preoperatorias, la duración de circulación extracorpórea y la disfunción del ventrículo derecho post-trasplante. Por lo tanto, la edad avanzada no debe ser considerada como un criterio de exclusión para el trasplante cardiaco. Los pacientes adultos mayores deberían ser cuidadosamente

seleccionados teniendo en cuenta no sólo la edad per se, sino principalmente los factores de riesgos perioperatorios.

Palabras claves: trasplante cardiaco, sobrevida, perioperatorio, ancianos, hipertensión pulmonar, factores de riesgo.

Introducción

El trasplante cardiaco continúa siendo el tratamiento de elección para la insuficiencia cardiaca terminal a pesar de los avances en los tratamientos médicos y quirúrgicos, incluyendo la utilización de la asistencia circulatorio mecánica.
Con el incremento de la expectativa de vida y la mejoría en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, existen candidatos más añosos para el trasplante cardiaco, y los centros de salud están aceptando pacientes de mayor riesgo.(1) La International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) advierte que en las últimas décadas, el porcentaje de trasplantes cardiacos en pacientes mayores de 60 años se ha incrementado de forma persistente,(2) en consonancia con los registros de la United Network for Organ Sharing (UNOS).(3)
Debido a la disponibilidad limitada de órganos y la preocupación por el incremento de la mortalidad, la edad avanzada había sido considerada una contraindicación relativa al trasplante. Esta justificación estuvo basada en el aumento de las comorbilidades en los mayores, reducción de la reserva fisiológica, incremento de la fragilidad, capacidad disminuida de recuperación de una cirugía cardiaca e incremento de las complicaciones relacionadas con la terapia inmunomoduladora. Los estudios que investigaron los trasplantes cardiacos en los pacientes de mayor edad han tenido resultados contradictorios, con algunas publicaciones que no muestran diferencias en la sobrevida(4-8) y otras que presentan incremento de la mortalidad entre los pacientes de mayor edad.(9-11)
Es todavía un problema de gran debate conocer si los pacientes de mayor edad deben ser considerados equitativamente para el trasplante cardiaco. El límite superior de edad permanece pobremente definido, en parte debido a la alta demanda de trasplantes y a la crítica escasez de órganos. Las guías de la ISHLT sobre los criterios de inclusión de pacientes en lista de espera, recomiendan que los pacientes ancianos deben ser minuciosamente seleccionados, porque no es sólo cuestión de la edad del paciente per se, sino que hay muchos factores de riesgos que deben ser considerados más allá de la edad cronológica, incluyendo los riesgos perioperatorios.
Este estudio fue diseñado para evaluar los efectos de la edad avanzada (≥ 60 años) y las variables perioperatorios en la sobrevida a mediano término del trasplante cardiaco ortotópico. Los autores hipotetizan que los receptores de ≥ 60 años presentan mayor mortalidad a mediano plazo que los pacientes de menor edad.

Materiales y métodos

Población de pacientes

Después de obtener la aprobación del Comité de Ética, se estudiaron retrospectivamente pacientes adultos consecutivos que fueron sometidos a trasplante cardiaco ortotópico entre enero 2009 y diciembre 2015 en un hospital universitario de tercer nivel y con seguimiento hasta junio 2016. Se siguieron todos los pacientes hasta

su muerte o finalización de período de seguimiento pre-establecido. Los pacientes incluidos en el estudio fueron aquellos sometidos a trasplante cardiaco ortotópico, con 18 años de edad o mayores. Los receptores de trasplantes multiorgánicos fueron excluídos. Los pacientes fueron divididos en dos grupos de acuerdo a la edad del receptor al momento del trasplante: grupo adultos mayores (≥ 60 años) y grupo adultos jóvenes (18 a 59 años). Los criterios para ingresar a lista de espera de trasplante fue la misma para todos los pacientes. Nuestro programa no utiliza una lista alternativa o también llamada de "donantes marginales" (donantes cardiacos considerados no estándares por comorbilidades o edad avanzada) para pacientes de mayor edad.

Recolección de datos

Las historias clínicas fueron revisadas para recopilar datos preoperatorios, que incluyeron edad, género, altura y peso del donante y receptor. Área de superficie corporal e índice de masa corporal se calcularon con las fórmulas estándares. También se recabaron la presencia o antecedentes de insuficiencia renal o hepática, diabetes mellitus, hipotiroidismo y estados de malnutrición (obesidad o caquexia). Otros datos relevantes, incluyendo hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, historia de accidente cerebrovascular, tratamiento con anticoagulantes, cirugía cardiaca previa o retrasplante fueron documentados. Entre los datos propios de la intervención se obtuvo información sobre la prioridad en la lista de espera del receptor (electivo, urgencia o emergencia) al momento del trasplante y los tiempos de isquemia del corazón donado y de circulación extracorpórea. También se registraron el tiempo de estadía hospitalaria y en Unidad de Terapia Intensiva, valoración ecocardiográfica post-trasplante, complicaciones asociadas al trasplante y la mortalidad.

Parámetros hemodinámicos perioperatorios

Un catéter de termodilución para arteria pulmonar (Edwards Lifesciences LLC, Irvine, California, Estados Unidos) fue introducido para obtener un perfil hemodinámico completo como parte de la evaluación pre-trasplante. Las medidas incluidas fueron las presiones pulmonares sistólicas, diastólicas y medias. La resistencias vasculares pulmonares fueron calculadas como unidades Wood utilizando las fórmulas convencionales.

Hipertensión pulmonar relativa es definida como el cociente relacionando la presión arterial media y la presión arterial pulmonar media (PAM/PAPM). Este ratio fue calculado en todos los pacientes. Dado que la relación PAM/PAPM ≥ 4 es considerada normal(12) y de acuerdo a estudios previos en cirugía cardiaca,(13) consideramos receptores en riesgo aquellos con PAM/PAPM ≤ 3.

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la función del ventrículo derecho se evaluaron con ecocardiografía perioperatoria. También se registraron la necesidad de dispositivos de asistencia ventricular y balón de contrapulsación aórtico perioperatorio.

Estadística

Se presentan las variables categóricas como número de pacientes (porcentaje) y las variables continuas como media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartil) según distribución observada. Test *t* de Student o test de Mann-Whitney fueron utilizados para analizar variable continuas y el test exacto de Fisher o χ^2 de Pearson para variables categóricas comparando los datos de pacientes adultos mayores versus jóvenes. Se estimó la sobrevida con el método de Kaplan Meier, se presentan las curvas de tiempo libre de evento. Se calcularon los Hazard Ratios (HR) crudos y sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%) utilizando un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox univariado con cada variable explicativa. El análisis multivariado fue realizado utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Se ajustó dicho modelo con la variable edad ≥60 años y se agregaron las variables significativas en el análisis univariado y las consideradas clínicamente relevantes. Se construyeron modelos alternativos que se compararon con el criterio de información de Akaike y el test de razón de verosimilitud. Se seleccionó el modelo de mejor ajuste utilizando ambos criterios. Se consideró estadísticamente significativa p<0,05. El análisis estadístico se realizó con Stata versión 14.1.

Resultados

Durante el período analizado, 133 pacientes fueron sometidos a trasplante cardiaco ortotópico. Fueron excluidos los pacientes sometidos a trasplante cardio-renal (n=6) y trasplante cardio-pulmonar (n=1). Un total de 126 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Entre los pacientes incluidos, 30 (23,8%) tenían ≥60 años (rango 60-72 años) (Figura 1). La edad mediana de los receptores fue de 52 (15) años. Las características preoperatorias de los receptores se presentan en Tabla 1. El diagnóstico primario de la insuficiencia cardiaca terminal en los receptores de trasplante cardiaco fue diferente según el grupo etario (Figura 2). En la tabla 2 se presentan los rasgos distintivos de los donantes. El perfil hemodinámico preoperatorio de los pacientes son mostrados en Tabla 3 y las principales características y eventos relacionados al intra y postoperatorio se exhiben en Tabla 4.
La tasa de sobrevida de todos los paciente trasplantados fue de 88,1%, 78,6% y 72,2% a 30 días, 1 año y luego de una mediana de seguimiento de 18,9 (29,2) meses (sobrevida a mediano plazo), respectivamente. En el análisis no ajustado, el grupo de adultos mayores tuvo una mortalidad a 1 año incrementada (p=0,005) y una tendencia hacia una peor sobrevida a mediano plazo (p=0,087) (Figura 3). Se presentan los hazard ratios crudos con sus intervalos de confianza del 95% de los factores perioperatorios para mortalidad durante el período de seguimiento en el Anexo 1.
En el análisis multivariado, los factores independientes relacionados con mortalidad a mediano plazo tras el trasplante cardiaco fueron hipertensión pulmonar relativa (PAM/PAPM ≤3) preoperatoria, insuficiencia renal crónica preoperatoria, duración de

circulación extracorpórea y disfunción del ventrículo derecho postoperatorio. Los receptores ≥ 60 años de edad y la relación de área de superficie corporal donante/receptor no fueron factores de riesgos independientes asociados a la mortalidad a mediano plazo (Tabla 5).

Discusión

En este estudio de pacientes sometidos a trasplante cardiaco ortotópico con un seguimiento a mediano plazo, se observó que distintas variables presentes antes, durante y después del procedimiento estuvieron relacionadas a los receptores de 60 años o mayores. Estas incluyeron hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, dislipidemia y tabaquismo. Además, la miocardiopatía isquémica fue el diagnóstico primario de insuficiencia cardiaca terminal más frecuente en el grupo de mayor edad. Estos hallazgos fueron similares a datos informados por otros autores.(2, 3) Asimismo, el mayor índice cardiaco preoperatorio, la mayor cantidad de sangre transfundida y la hemodiálisis postoperatoria estuvieron relacionados con los receptores de mayor edad.

En el análisis no ajustado, el grupo de adultos mayores tuvo un incremento de la mortalidad a 1 año y una tendencia a una menor sobrevida a mediano plazo. Sin embargo, en el análisis multivariado, los pacientes ≥ 60 años no se asociaron a una peor sobrevida, sugiriendo que la edad per se no es un factor de riesgo. En la ancianidad hay un incremento de riesgo de padecer comorbilidades y fragilidad, disminución de las reservas fisiológicas y pueden tener capacidad reducida para recuperarse de cirugías complejas.(14) Por lo tanto, estos pacientes deberían ser cuidadosamente seleccionados para mejorar la sobrevida de estos candidatos sometidos a trasplante cardiaco.

Los informes de la ISHLT muestran claramente que el número de trasplantes cardiacos está aumentando en los pacientes adultos mayores.(2) Dado que la población anciana sigue creciendo y los tratamientos médicos y quirúrgicos de la insuficiencia cardiaca continúan mejorando, es esperable que la demanda de trasplante cardiaco en la ancianidad continúe incrementándose. Al mismo tiempo, el advenimiento de los dispositivos de asistencia ventricular como terapia definitiva para la insuficiencia cardiaca terminal hace que la determinación de la opción terapéutica óptima en pacientes de 60 años y mayores con insuficiencia cardiaca congestiva avanzada sea un gran desafío.

Al haber una expansión en el número de pacientes ancianos con cuantiosas comorbilidades candidatos al trasplante cardiaco y una escasez de órganos, algunos centros utilizan listas alternativas formales o informales aceptando donantes de mayor edad y riesgos.(15, 16) A pesar de que el concepto de lista alternativa y el uso de donantes marginales puede parecer racional basado en la escasez del suministro de corazones donantes, el asunto continúa siendo controvertido. Pacientes ancianos en dichas listas pueden tener mayor tasa de mortalidad porque están recibiendo corazones de donantes de mayor riesgo. Por otro lado, la lista alternativa puede ser

una desventaja para receptores jóvenes si ellos se deterioran esperando mayor tiempo el órgano donado en la lista convencional de trasplante. El organismo coordinador de ablación y trasplante en nuestro país no utiliza un programa con listas alternativas para pacientes de mayor riesgo o añosos. En nuestro hospital, el trasplante cardiaco fue ofrecido a pacientes seleccionados de 60 años o mayores si los pacientes eran candidatos aceptables para trasplante utilizando los mismos criterios de selección que a los candidatos jóvenes. Por consiguiente, nuestro estudio mostró que las comorbilidades y la edad de los donantes no difirieron significativamente para receptores de mayor edad. La profilaxis de infecciones, el protocolo de inmunosupresión, el manejo perioperatorio y el monitoreo de los rechazos fueron iguales en ambos grupos.

El límite superior de edad para seleccionar potenciales candidatos al trasplante cardiaco ha ido cambiando durante las últimas décadas, y este tema es todavía objeto de debate. Los resultados de los estudios están lejos de ser concluyentes y este asunto continúa siendo controvertido. Weiss et al revisaron la base de datos de la United Network for Organ Sharing (UNOS) e identificaron 14.401 pacientes sometidos a trasplante cardiaco ortotópico. Los receptores ≥ 60 años tuvieron una mortalidad mayor a los 5 años, aunque la sobrevida acumulada a 5 años solamente difería por el 6% con los más jóvenes.(3) El registro de la ISHLT todavía presenta a los receptores de mayor edad como un factor de riesgo importante para mortalidad a corto y largo plazo luego de un trasplante cardiaco.(2) Otras experiencias de instituciones individuales han probado que con una selección cuidadosa de pacientes, el trasplante cardiaco puede ser realizado en ancianos con índices de sobrevida similar a pacientes jóvenes.(4, 8, 17, 18) Daneshvar D. et al examinaron 519 pacientes con trasplante cardiaco desde 1988 a 2009. No encontraron diferencias significativas entre ≥ 70 años, 60 a 69 años y ≤ 60 años en los primeros 10 años post-trasplante.(8) Demmers et al estudiaron 81 pacientes entre 60 y 70 años de edad sometidos a trasplante cardiaco ortotópico con hasta 10 años de seguimiento y hallaron índices de sobrevida similares entre grupo de pacientes jóvenes y ancianos.(4) Una publicación de Radovancevic et al focalizada en la mortalidad a largo plazo luego del trasplante cardiaco ortotópico no encontró a la edad del receptor como predictor de mortalidad.(18) Nagendran y colegas estudiaron 50 paciente mayores de 60 años de edad en la Universidad de Alberta. También observaron tasas similares de sobrevida entre grupo de pacientes jóvenes y ancianos.(5) Estas investigaciones están en sintonía con nuestros resultados, mostrando que pacientes de mayor edad no están asociados a un incremento de la mortalidad a mediano plazo.

En nuestro estudio, observamos que la hipertensión pulmonar relativa utilizando la relación entre presión arterial media y presión arterial pulmonar media menos o igual a 3 (PAM/PAPM ≤ 3) es un predictor independiente de mortalidad a mediano plazo. El ratio PAM/PAPM es un parámetro hemodinámico simple y útil que puede tener valor pronóstico en el trasplante cardiaco, como lo muestra nuestro estudio, aunque el estudio no fue diseñado para evaluar el valor pronóstico de esta medida.

La hipertensión pulmonar es un factor de riesgo importante de morbi-mortalidad en el trasplante cardiaco.(19) En pacientes sometidos a trasplante cardiaco, valores absolutos de presión arterial pulmonar sistólica > 50 mmHg(20) y presión arterial pulmonar media > 35 mmHg(21) han sido predictores de malos resultados. En un

estudio de Robitaille et al sobre pacientes sometidos a cirugía cardiaca, el cociente PAM/PAPM fue identificado como el mejor predictor de complicaciones hemodinámicas, las cuales incluía el uso del balón de contrapulsación aórtico, uso de drogas vasopresoras mayor a 24 hs después de la cirugía, paro cardiaco resucitado o muerte.(13) Carricart M. et al mostraron que el ratio PAM/PAPM fue superior al flujo de venas hepáticas como predictor independiente de separación dificultosa de circulación extracorpórea.(22) Sin embargo, en estos estudios, los pacientes fueron seguidos sólo durante la estadía hospitalaria. En un estudio de pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico con un seguimiento a 5 años, los autores fueron capaces de demostrar que el valor pronóstico del PAM/PAPM permanece válido hasta 5 años postoperatorios.(23) Sin embargo, la relación PAM/PAPM nunca ha sido estudiada como un factor de riesgo de sobrevida en trasplantes cardiacos. La hipertensión pulmonar está presente en la mayoría de pacientes con insuficiencia cardiaca terminal. La cuantificación de la hipertensión pulmonar como un cociente entre las presiones arteriales sistémicas y pulmonar tiene la ventaja de tomar en consideración la estrecha relación de los dos sistemas circulatorios y el impacto de la hipertensión pulmonar en las presiones sistémicas. Esta noción de hipertensión pulmonar relativa ha sido utilizada en enfermedad cardiaca congénita para estratificar la severidad de la hipertensión pulmonar.(24) La hipertensión pulmonar relativa es relevante en pacientes bajo anestesia general o sedación, durante las cuales la reducción de la PAM y la PAPM es a menudo evidenciada. A pesar de la reducción del valor absoluto, la relación PAM/PAPM permanecerá sin variaciones. Para la misma presión arterial pulmonar, pacientes con presiones arteriales sistémicas menores tendrán una hipertensión pulmonar relativa de mayor severidad.

La hipertensión pulmonar puede ser causada por diferentes condiciones subyacentes, más comúnmente asociada a la disfunción del ventrículo izquierdo en los candidatos al trasplante cardiaco. La hipertensión arterial pulmonar puede llevar a la falla del ventrículo derecho, que es la principal causa de muerte en pacientes con hipertensión arterial pulmonar. La importancia del ventrículo derecho en la hipertensión arterial pulmonar ha sido identificada en varios estudios.(25, 26) La disfunción del ventrículo derecho continua representando un número significativo de complicaciones prematuras y muertes precoces.(27) En nuestro estudio, mostramos que los receptores que padecen disfunción del ventrículo derecho en el postoperatorio, tienen 2,77 veces más riesgo de morir que los que no la padecen.

En los receptores del trasplante cardiaco, hay un riesgo aumentado de falla del ventrículo derecho debido a múltiples causas. Además de la hipertensión pulmonar pre-existente, la isquemia del corazón del donante, la lesión por isquemia-reperfusión pulmonar, la desproporción significativa entre donante y receptor con donantes pequeños (> 20% de discordancia en tamaño), pérdida de la sincronía aurículo-ventricular o arritmias auriculares son causas bien definidas de falla del ventrículo derecho. Igualmente, la isquemia o infarto del ventrículo derecho causado por embolia aérea coronaria, la excesiva carga de volumen al ventrículo derecho, la disfunción del ventrículo izquierdo, la regurgitación tricuspídea severa y la hipertensión pulmonar inducida por protamina pueden afectar la función del ventrículo derecho en el intraoperatorio. Asimismo, la depresión cardiaca asociada a la sepsis postoperatoria y el rechazo del aloinjerto también pueden llevar a la disfunción del ventrículo

derecho.(28-30) La capacidad del ventrículo derecho a adaptarse al progresivo incremento de la presión arterial pulmonar en la insuficiencia cardiaca avanzada es el principal determinante de la sobrevida del candidato a trasplante cardiaco.(31) El corazón implantado del donante en un receptor con las resistencias pulmonares aumentadas puede resultar en una disfunción aguda del ventrículo derecho atribuida principalmente a la falla del ventrículo derecho del donante en adaptarse a un incremento súbito de la postcarga. Es crucial el tratamiento intensivo intra y post-operatorio del ventrículo derecho con inotrópicos, vasodilatadores pulmonares intravenosos o inhalatorios y cuando el tratamiento farmacológico es insuficiente, el soporte circulatorio mecánico ha sido utilizado para sostener al ventrículo derecho, tratando de evitar las complicaciones tempranas y la muerte.

La disfunción renal es una complicación frecuente luego del trasplante cardiaco y continúa jugando un rol importante en su resultado. Identificar y definir la insuficiencia renal irreversible en los candidatos a trasplante cardiaco puede ser un desafío. La presencia de disfunción renal irreversible (índice de filtración glomerular < 30 ml/min/1,73 m^2) es considerada una contraindicación relativa para el trasplante cardiaco sólo. Exámenes adicionales se llevan a cabo para tomar la decisión de realizar un trasplante cardiaco o un trasplante cardio-renal combinado al momento que el trasplante es realizado.(32) En el análisis no ajustado, encontramos que la insuficiencia renal pre y postoperatoria y la hemodiálisis postoperatoria se asociaron significativamente a los pacientes adultos mayores. La disfunción renal en pacientes trasplantados cardiacos tiene una fisiopatología multifactorial y varios factores de riesgos han sido asociados, como mayor edad, inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y ciclosporina), antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus y tabaquismo.(33-35) En este estudio, mostramos que la disfunción renal preoperatoria es un factor de riesgo independiente de mortalidad a mediano plazo luego del trasplante cardiaco, en concordancia con diferentes estudios que muestran que un menor índice de filtración glomerular pre-trasplante y una reducción del filtrado glomerular post-trasplante está asociados a una peor sobrevida post-trasplante.(33, 36)

La circulación extracorpórea ha sido relacionada con la mortalidad perioperatoria en cirugía cardiaca.(37) El efecto perjudicial de la circulación extracorpórea ha sido asociado a la respuesta inflamatoria,(38) la presencia de microembolias gaseosa o de partículas y el material extraño en el circuito de la circulación extracorpórea(39) y la hipertermia luego del recalentamiento rápido durante el período final de la circulación extracorpórea. Además, la circulación extracorpórea activa la cascada de coagulación y el sistema fibrinolítico,(40) y sumado a la hemodilución e hipotermia, provoca un incremento del sangrado perioperatorio, reoperaciones y necesidad de transfusiones.(41) Asimismo, la reinfusión de sangre de succión de la cardiotomía, así como la hiperglucemia podrían jugar un rol dentro de efectos nocivos de la circulación extracorpórea en cirugía cardiaca.(42) De este modo, es razonable que mientras mayor sea la duración de circulación extracorpórea, peor sean los resultados luego del trasplante cardiaco. La circulación extracorpórea prolongada generalmente indica dificultades quirúrgicas o puede denotar dificultad en la separación de circulación extracorpórea por razones hemodinámicas, principalmente por disfunción del ventrículo derecho o izquierdo del aloinjerto que puede llevar a retornar a circulación

extracorpórea, adicionar drogas inotrópicas o vascoactivas o implantar dispositivos de asistencia mecánica.(43) Por estas razones, consideramos pertinente incluir el tiempo de circulación extracorpórea en el análisis de regresión multivariado. Hay relativamente pocos estudios que específicamente examinan la duración de circulación extracorpórea en trasplante cardiaco y su relación con la sobrevida del paciente.(44) De Maria R et al publicaron en 1996 una serie retrospectiva multicéntrica de 645 receptores de trasplantes cardiacos. El estudio mostró que el tiempo prolongado de circulación extracorpórea fue un factor de riesgo independiente en la mortalidad a 6 meses.(45) A pesar de distintas estrategias que intentaron reducir las complicaciones asociadas a la circulación extracorpórea en las últimas décadas, nuestro estudio mostró que el tiempo de circulación extracorpórea todavía es un predictor de mortalidad independiente en el trasplante cardiaco.

Limitaciones

Este estudio representa la experiencia de una única institución y por lo tanto puede no representar otras prácticas. Este estudio fue llevado a cabo de forma retrospectiva, con las limitaciones que esto conlleva. A pesar de que los criterios de accesibilidad al trasplante cardiaco aplicados fueron los mismos para todos los pacientes, un sesgo de selección subjetivo puede haber estado presente en la evaluación de los pacientes de mayor edad para evitar seleccionar receptores con diversos factores de riesgos aparte de la edad avanzada. La cuantificación de este sesgo fue dificultosa a causa de la falta de datos de rechazos a potenciales candidatos a trasplante cardiaco. La ausencia de algunas asociaciones estadísticas pueden estar relacionadas con el reducido número de pacientes analizados y la duración del seguimiento.

A pesar de las limitaciones, el estudio analiza pacientes consecutivos con un seguimiento a mediano plazo y sin pérdida de los sujetos participantes en el seguimiento. Además refleja la práctica médica habitual pudiendo representar la praxis diaria de otros profesionales.

Conclusión

En resumen, los autores observaron que los pacientes sometidos a trasplante cardiaco de 60 años o mayores no se relacionaron con mortalidad a mediano plazo. La sobrevida estuvo principalmente relacionada con la hipertensión pulmonar relativa e insuficiencia renal crónica preoperatoria, la duración de circulación extracorpórea y disfunción del ventrículo derecho post-trasplante. Por lo tanto, la edad avanzada no debería ser considerada como un criterio de exclusión para el trasplante cardiaco. Los pacientes mayores deberían ser cuidadosamente seleccionados teniendo en cuenta sus factores de riesgos perioperatorios y no sólo la edad.

Referencias bibliográficas

1. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Benden C, Christie JD, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report--2013; focus theme: age. J Heart Lung Transplant. 2013;32(10):951-64.
2. Lund LH, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Heart Transplantation Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. J Heart Lung Transplant. 2016;35(10):1158-69.
3. Weiss ES, Nwakanma LU, Patel ND, Yuh DD. Outcomes in patients older than 60 years of age undergoing orthotopic heart transplantation: an analysis of the UNOS database. J Heart Lung Transplant. 2008;27(2):184-91.
4. Demers P, Moffatt S, Oyer PE, Hunt SA, Reitz BA, Robbins RC. Long-term results of heart transplantation in patients older than 60 years. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003;126(1):224-31.
5. Nagendran J, Wildhirt SM, Modry D, Mullen J, Koshal A, Wang SH. A comparative analysis of outcome after heart transplantation in patients aged 60 years and older: the University of Alberta experience. J Card Surg. 2004;19(6):559-62.
6. Grigioni F, Potena L, Barbieri A, Bianchi G, Reggianini L, Russo A, et al. Age and heart transplantation: results from a heart failure management unit. Clin Transplant. 2008;22(2):150-5.
7. Marelli D, Kobashigawa J, Hamilton MA, Moriguchi JD, Kermani R, Ardehali A, et al. Long-term outcomes of heart transplantation in older recipients. J Heart Lung Transplant. 2008;27(8):830-4.
8. Daneshvar D, Czer LS, Phan A, Schwarz ER, De Robertis M, Mirocha J, et al. Heart transplantation in patients aged 70 years and older: a two-decade experience. Transplant Proc. 2011;43(10):3851-6.
9. Favaloro R, Diez M, Bertolotti A, Gomez C, Favaloro L, Abud J, et al. Orthotopic heart transplantation in elderly patients: a 10-year experience at a single center. Transplant Proc. 2004;36(6):1692-4.
10. Kilic A, Weiss ES, George TJ, Arnaoutakis GJ, Yuh DD, Shah AS, et al. What predicts long-term survival after heart transplantation? An analysis of 9,400 ten-year survivors. Ann Thorac Surg. 2012;93(3):699-704.
11. Tjang YS, van der Heijden GJ, Tenderich G, Korfer R, Grobbee DE. Impact of recipient's age on heart transplantation outcome. Ann Thorac Surg. 2008;85(6):2051-5.
12. Gomez CM, Palazzo MG. Pulmonary artery catheterization in anaesthesia and intensive care. Br J Anaesth. 1998;81(6):945-56.
13. Robitaille A, Denault AY, Couture P, Belisle S, Fortier A, Guertin MC, et al. Importance of relative pulmonary hypertension in cardiac surgery: the mean systemic-to-pulmonary artery pressure ratio. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2006;20(3):331-9.
14. Jha SR, Hannu MK, Chang S, Montgomery E, Harkess M, Wilhelm K, et al. The Prevalence and Prognostic Significance of Frailty in Patients With Advanced Heart Failure Referred for Heart Transplantation. Transplantation. 2016;100(2):429-36.

15. Kilic A, Weiss ES, Allen JG, George TJ, Yuh DD, Shah AS, et al. Should orthotopic heart transplantation using marginal donors be limited to higher volume centers? Ann Thorac Surg. 2012;94(3):695-702.
16. Laks H, Marelli D. The alternate recipient list for heart transplantation: a model for expansion of the donor pool. Adv Card Surg. 1999;11:233-44.
17. Prieto D, Correia P, Batista M, Antunes Mde J. Heart Transplantation in Patients Older than 65 Years: Worthwhile or Wastage of Organs? Thorac Cardiovasc Surg. 2015;63(8):684-91.
18. Radovancevic B, Konuralp C, Vrtovec B, Radovancevic R, Thomas CD, Zaqqa M, et al. Factors predicting 10-year survival after heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2005;24(2):156-9.
19. Delgado JF, Gomez-Sanchez MA, Saenz de la Calzada C, Sanchez V, Escribano P, Hernandez-Afonso J, et al. Impact of mild pulmonary hypertension on mortality and pulmonary artery pressure profile after heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2001;20(9):942-8.
20. Sobieszczanska-Malek M, Zielinski T, Piotrowski W, Korewicki J, Of Polkard-Hf OB. Prognostic value of pulmonary hemodynamic parameters in cardiac transplant candidates. Cardiol J. 2014;21(5):532-8.
21. Chen JM, Levin HR, Michler RE, Prusmack CJ, Rose EA, Aaronson KD. Reevaluating the significance of pulmonary hypertension before cardiac transplantation: determination of optimal thresholds and quantification of the effect of reversibility on perioperative mortality. J Thorac Cardiovasc Surg. 1997;114(4):627-34.
22. Carricart M, Denault AY, Couture P, Limoges P, Babin D, Levesque S, et al. Incidence and significance of abnormal hepatic venous Doppler flow velocities before cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2005;19(6):751-8.
23. Bianco JC, Qizilbash B, Carrier M, Couture P, Fortier A, Tardif JC, et al. Is patient-prosthesis mismatch a perioperative predictor of long-term mortality after aortic valve replacement? J Cardiothorac Vasc Anesth. 2013;27(4):647-53.
24. Silversides CK, Marelli A, Beauchesne L, Dore A, Kiess M, Salehian O, et al. Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the management of adults with congenital heart disease: executive summary. Can J Cardiol. 2010;26(3):143-50.
25. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). Circulation. 2010;122(2):164-72.
26. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. Ann Intern Med. 1991;115(5):343-9.
27. Bozbas H, Karacaglar E, Ozkan M, Bozbas SS, Eyuboglu FO, Sade E, et al. The prevalence and course of pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction in patients undergoing orthotopic heart transplantation. Transplant Proc. 2013;45(10):3538-41.
28. Haddad F, Couture P, Tousignant C, Denault AY. The right ventricle in cardiac surgery, a perioperative perspective: II. Pathophysiology, clinical importance, and management. Anesth Analg. 2009;108(2):422-33.

29. Stobierska-Dzierzek B, Awad H, Michler RE. The evolving management of acute right-sided heart failure in cardiac transplant recipients. J Am Coll Cardiol. 2001;38(4):923-31.
30. Haddad F, Peterson T, Fuh E, Kudelko KT, de Jesus Perez V, Skhiri M, et al. Characteristics and outcome after hospitalization for acute right heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. Circ Heart Fail. 2011;4(6):692-9.
31. Chin KM, Kim NH, Rubin LJ. The right ventricle in pulmonary hypertension. Coron Artery Dis. 2005;16(1):13-8.
32. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. J Heart Lung Transplant. 2016;35(1):1-23.
33. Janus N, Launay-Vacher V, Sebbag L, Despins P, Epailly E, Pavie A, et al. Renal insufficiency, mortality, and drug management in heart transplant. Results of the CARIN study. Transpl Int. 2014;27(9):931-8.
34. Gonzalez-Vilchez F, Vazquez de Prada JA. Chronic renal insufficiency in heart transplant recipients: risk factors and management options. Drugs. 2014;74(13):1481-94.
35. Thomas HL, Banner NR, Murphy CL, Steenkamp R, Birch R, Fogarty DG, et al. Incidence, determinants, and outcome of chronic kidney disease after adult heart transplantation in the United Kingdom. Transplantation. 2012;93(11):1151-7.
36. Hong KN, Merlo A, Chauhan D, Davies RR, Iribarne A, Johnson E, et al. Evidence supports severe renal insufficiency as a relative contraindication to heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2016;35(7):893-900.
37. Murphy GJ, Angelini GD. Side effects of cardiopulmonary bypass: what is the reality? J Card Surg. 2004;19(6):481-8.
38. Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T, et al. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. Ann Thorac Surg. 1996;61(6):1714-20.
39. Djaiani G, Fedorko L, Borger M, Mikulis D, Carroll J, Cheng D, et al. Mild to moderate atheromatous disease of the thoracic aorta and new ischemic brain lesions after conventional coronary artery bypass graft surgery. Stroke. 2004;35(9):e356-8.
40. Hunt BJ, Parratt RN, Segal HC, Sheikh S, Kallis P, Yacoub M. Activation of coagulation and fibrinolysis during cardiothoracic operations. Ann Thorac Surg. 1998;65(3):712-8.
41. Salis S, Mazzanti VV, Merli G, Salvi L, Tedesco CC, Veglia F, et al. Cardiopulmonary bypass duration is an independent predictor of morbidity and mortality after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2008;22(6):814-22.
42. Jewell AE, Akowuah EF, Suvarna SK, Braidley P, Hopkinson D, Cooper G. A prospective randomised comparison of cardiotomy suction and cell saver for recycling shed blood during cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2003;23(4):633-6.
43. Denault AY, Tardif JC, Mazer CD, Lambert J, Investigators B. Difficult and complex separation from cardiopulmonary bypass in high-risk cardiac surgical patients: a multicenter study. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2012;26(4):608-16.
44. Bianco JC, Rossi PI, Belziti CA, Garcia Fornari G, Marenchino RG. Intraoperative use of several inotropes is associated with increased mid-term mortality

in patients undergoing orthotopic heart transplantation. Transplant Proc. 2014;46(9):3054-9.
45. De Maria R, Minoli L, Parolini M, Gavazzeni G, Gentile M, Grossi P, et al. Prognostic determinants of six-month morbidity and mortality in heart transplant recipients. The Italian Study Group on Infection in Heart Transplantation. J Heart Lung Transplant. 1996;15(2):124-35.

Figuras y tablas

Figura 1. Diagrama de flujo del estudio

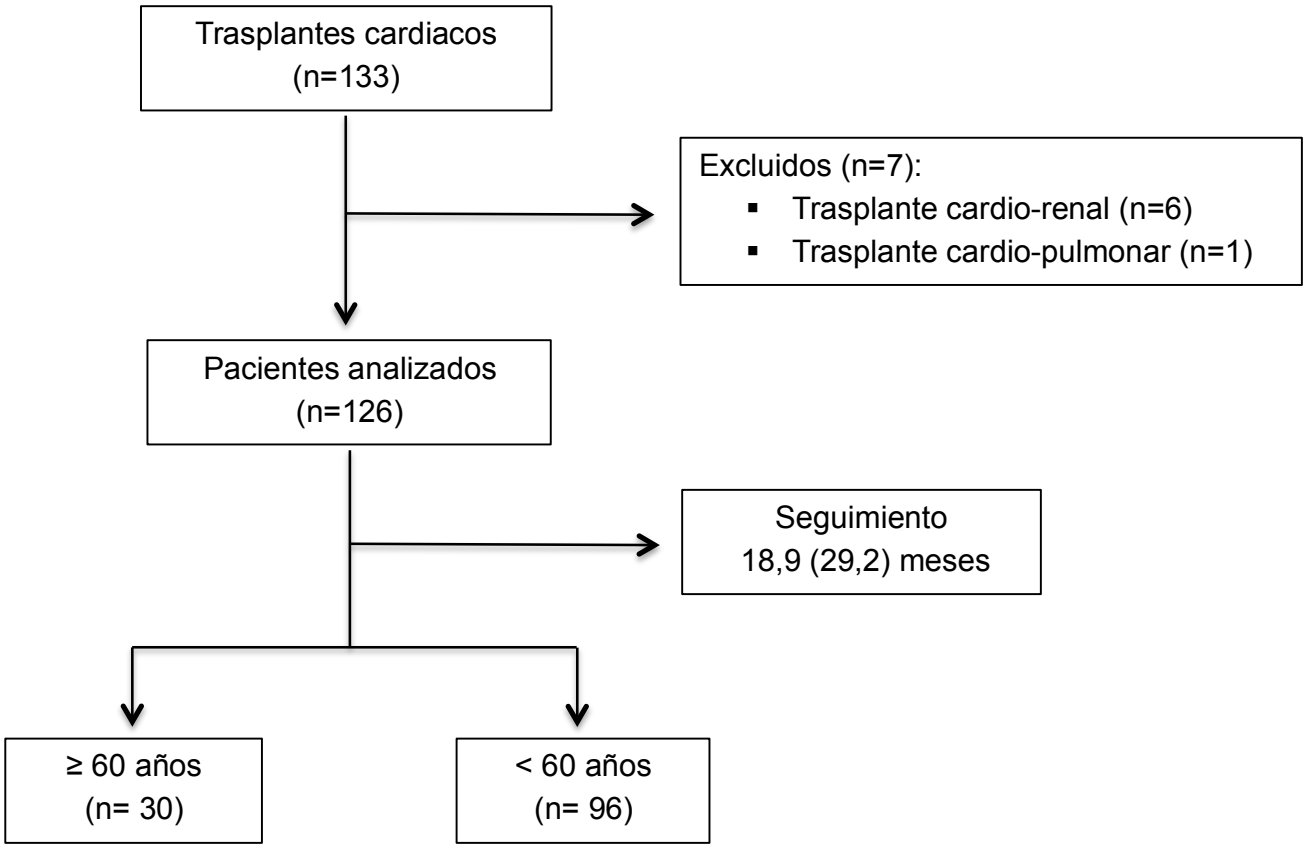
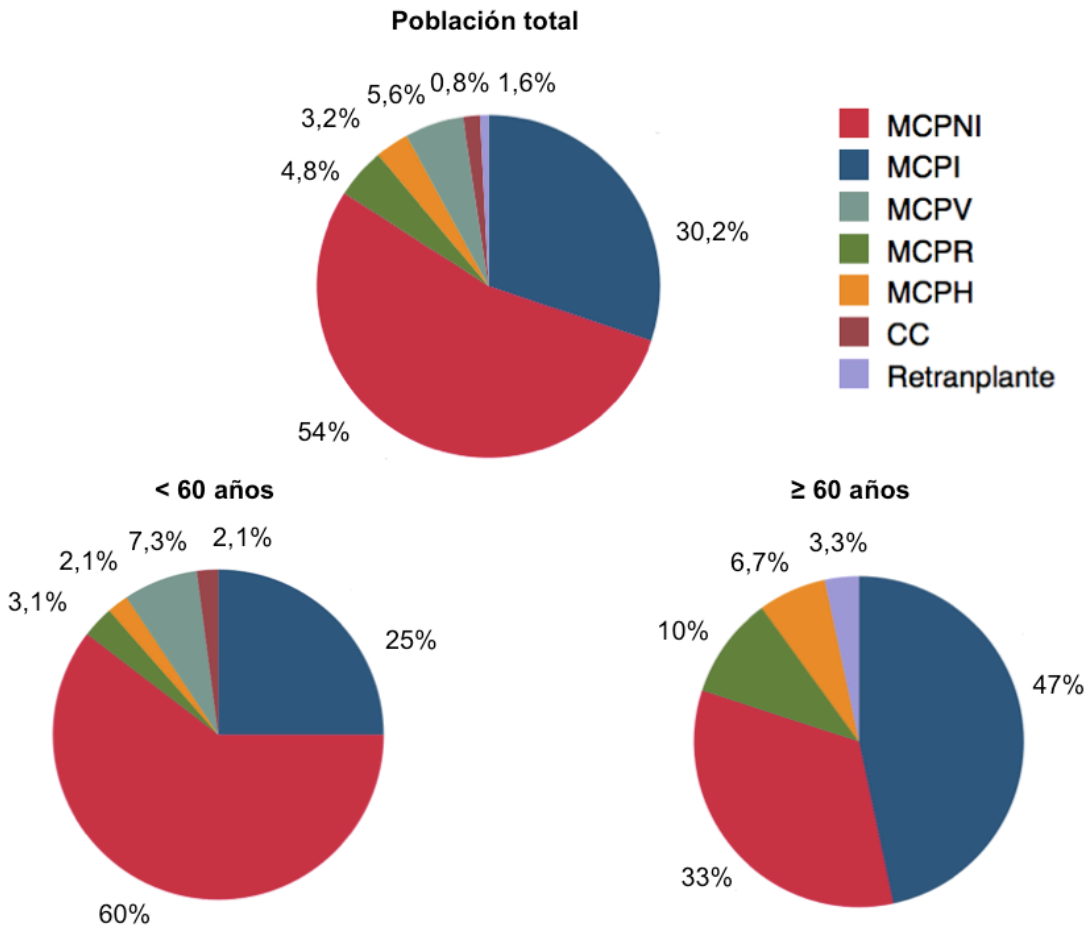
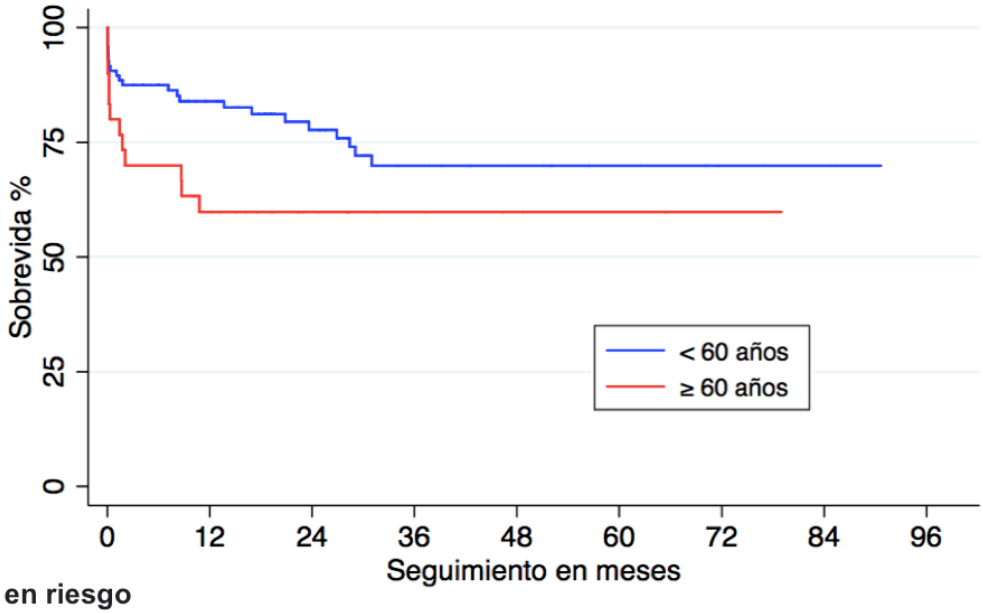


Figura 2. Diagnóstico primario de la insuficiencia cardiaca terminal en el total de la población estudiada y dividida según grupo etario.



Abreviaturas: MCPNI, miocardiopatía no isquémica; MCPI, miocardiopatía isquémica; MCPV, miocardiopatía valvular; MCPR, miocardiopatía restrictiva; MCPH, miocardiopatía hipertrófica; CC, cardiopatía congénita.

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier en pacientes sometidos a trasplante cardiaco ortotópico según grupo etario.



Pacientes en riesgo

<60 años	96	48	24	11	3	0
≥60 años	30	11	4	2	0	0

Tabla 1. Datos preoperatorio de los receptores.

Variables	Población total n=126	< 60 años n=96	≥ 60 años n=30	Valor p
Datos demographicos				
Edad† (años)	52 (15)	49 (15)	64 (3)	<0.001
Sexo (femenino)	35 (27,8%)	27 (28,1%)	8 (26,7%)	0,876
Peso* (kg)	71,5 (14)	71,6 (13,8)	71,2 (14,7)	0,878
Altura* (m)	1,68 (0,09)	1,68 (0,08)	1,67 (0,11)	0,654
IMC† (kg/m^2)	24,4 (5,4)	24,3 (5,1)	24,3 (6,0)	0,904
ASC* (m^2)	1,80 (0,20)	1,81 (0,20)	1,80 (0,22)	0,763
Comorbidilidades				
HTA	47 (37,3%)	26 (27,1%)	21 (70%)	<0,001
Diabetes mellitus	16 (12,7%)	8 (8,3%)	8 (26,7%)	0,008
Dislipidemia	41 (32,5%)	25 (26%)	16 (53,3%)	0,005
Insuficiencia renal crónica	25 (19,8%)	15 (15,6%)	10 (33,3%)	0,034
Insuficiencia hepática	5 (4%)	4 (4,2%)	1 (3,3%)	0,838
Hipotiroidismo	27 (21,4%)	19 (19,8%)	8 (26,7%)	0,423
ACV	6 (4,8%)	5 (5,2%)	1 (3,3%)	0,674
Arritmias ventriculares	35 (27,8%)	23 (24%)	12 (40%)	0,087
Pacientes anticoagulados	40 (31,8%)	31 (32,3%)	9 (30%)	0,814
Tabaquismo	53 (42,1%)	35 (36,5%)	18 (60%)	0,023
Obesidad	16 (12,7%)	12 (12,5%)	4 (13,3%)	0,905
Caquexia	7 (5,6%)	5 (5,2%)	2 (6,7%)	0,671
Laboratorio				
Creatinina sérica† (mg/dl)	1,1 (0,4)	1,04 (0,4)	1,27 (0,3)	0,018
Clearence de creatinina † (ml/min)	64 (31)	69,5 (31,5)	56 (23)	0,002
Diagnóstico				0,006
MCP isquémica	38 (30,2%)	24 (25%)	14 (46,7%)	
MCP no isquémica	68 (54%)	58 (60,4%)	10 (33,3%)	
MCP restrictiva	6 (4,8%)	3 (3,1%)	3 (10%)	
MCP hipertrófica	4 (3,2%)	2 (2,1%)	2 (6,7%)	
MCP valvular	7 (5,6%)	7 (7,3%)	0 (0%)	
Cardiopatía congenita	2 (1,6%)	2 (2,1%)	0 (0%)	
Retrasplante	1 (0,8%)	0 (0%)	1 (3,3%)	
Reoperación	29 (23,0%)	21 (21,9%)	8 (26,7%)	0,586
Estado lista de espera				
Electiva	22 (17,5%)	15 (15,6%)	7 (23,3%)	0,332
Urgente	71 (56,4%)	53 (55,2%)	18 (60%)	0,644
Emergencia	33 (26,2%)	28 (29,2%)	5 (16,7%)	0,174

Variables expresadas como número de pacientes (porcentaje)
† Variables mencionadas como mediana (intervalo intercuartil) debido a su distribución asimétrica.
* Variables con distribución normal expuestas como media (desvío estandard)

Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal; ASC, área de superficie corporal; HTA, hipertensión arterial; ACV, accidente cerebrovascular; MCP, miocardiopatía

Tabla 2. Características de los donantes.

Variables	Población Total n=126	< 60 años n=96	≥ 60 años n=30	Valor p
Datos Demográficos				
Edad† (años)	27 (21)	27 (23)	27 (15)	0,647
≥ 50 años	10 (7,9%)	8 (8,3%)	2 (6,7%)	0,768
Sexo (fememino)	37 (29,4%)	30 (31,3%)	7 (23,3%)	0,406
Discrepancia de sexo D/R	16 (12,7%)	11 (11,5%)	5 (16,7%)	0,531
Altura* (m)	1,69 (0,8)	1,69 (0,08)	1,70 (0,08)	0,525
Peso† (kg)	70 (12)	70 (12)	75 (10)	0,761
IMC† (kg/m^2)	25,4 (4,3)	25,6 (4,3)	24,9 (4,3)	0,748
ASC* (m^2)	1,85 (0,16)	1,84 (0,15)	1,86 (0,17)	0,685
Antropometría D/R				
Peso D/R† (%)	5,8 (0,25)	4,9 (0,25)	6,5 (0,17)	0,555
Altura D/R† (%)	0,9 (0,09)	0 (0,08)	2,9 (0,11)	0,465
IMC D/R† (%)	1,9 (0,26)	1,72 (0,23)	4,21 (0,33)	0,945
ASC D/R† (%)	1,7 (0,15)	1,22 (0,15)	3,7 (0,13)	0,464
Causa de muerte				0,230
Trauma	67 (53,2%)	51 (53,1%)	16 (53,3%)	
ACV	44 (34,9%)	36 (37,5%)	8 (26,6%)	
Otros	15 (11,9%)	9 (9,4%)	6 (20%)	
Laboratorio				
Hematocrito* (%)	31,9 (7,2)	32,1 (7)	31,4 (7,9)	0,645
Glucemia† (mg/dl)	132 (8)	135 (73)	122 (55)	0,062
Creatinina sérica† (mg/dl)	0,84 (0,42)	0,84 (0,5)	0,84 (0,38)	0,785
GOT† (IU/L)	38 (36)	40 (40)	33 (26)	0,060
GPT† (IU/L)	26 (25)	26 (28)	25 (18)	0,140
Bilirubina total† (mg/dl)	0,6 (0,6)	0,6 (0,6)	0,5 (0,6)	0,364
FAL† (IU/L)	99 (98)	97 (98)	125 (92)	0,666
Adicciones				
Abuso de drogas	6 (4,8%)	4 (4,2%)	2 (6,7%)	0,629
Abuso de alcohol	6 (4,8%)	4 (4,2%)	2 (6,7%)	0,629

Variables presentadas como número de pacientes (porcentaje)
† Variables expresadas como mediana (intervalo intercuartil) debido a su distribución no normal.
* Variables mencionadas como media (desvío estandard)

Abreviaturas: D/R, relación donante/receptor; IMC, índice de masa corporal; ASC, área de superficie corporal; ACV, accidente cerebrovascular; GOT, transaminasa glutámico oxalacética; GPT, transaminasa glutámico-pirúvica; FAL, fosfatasa alcalina

Tabla 3. Variable preoperatorias hemodinámicas de los receptores.

Variables	Población total n=126	< 60 años n=96	≥ 60 años n=30	Valor p
PAS† (mmHg)	104 (16)	103 (14)	107 (19)	0,364
PAD* (mmHg)	65,6 (12,5)	64,9 (12,6)	67,7 (12,1)	0,296
PAM† (mmHg)	75 (16)	75 (14)	78 (16)	0,232
IC† (L/min/m2)	2,1 (0,9)	2,1 (0,8)	2,4 (0,9)	0,040
PVC† (mmHg)	11,5 (8)	11 (8)	12 (8)	0,336
PAPS† (mmHg)	50 (25)	48 (23)	54 (22)	0,276
PAPD* (mmHg)	25,3 (8,6)	25,2 (8,8)	25,7 (8,1)	0,086
PAPM† (mmHg)	34 (16)	33 (17)	36 (15)	0,461
Wegde* (mmHg)	20,5 (7,8)	20,3 (8,2)	21,0 (6,8)	0,709
RVP† (unidades Wood)	2,9 (2,2)	3,1 (2,2)	2,4 (2,1)	0,227
RVSI† (dynes. sec.cm-5/m2)	716 (455)	738 (459)	675 (308)	0,206
RVPI† (dynes. sec.cm-5/m2)	123 (111)	138 (190)	100 (93)	0,213
PAM/PAPM ≤ 3	89 (70,6%)	68 (70,8%)	21 (70%)	0,930

Variables expuestas como número de pacientes (porcentaje)
† Variables expresadas como mediana (intervalo intercuartil) debido a su distribución no normal.
* Variables mencionadas como media (desvío estandard) por su distribución normal.

Abreviaturas: PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; PAM, presión arterial media; IC, índice cardiaco; PVC, presión venosa central; PAPS, presión arterial pulmonar sistólica; PAPD, presión arterial pulmonar diastólica; PAPM, presión arterial pulmonar media; RVP, resistencia vascular pulmonar; RVSI, resistencia vascular sistémica indexada; RVPI, resistencia vascular pulmonar indexada.

Tabla 4. Características intra y postoperatorias de los receptores.

Variables	Población total n=126	< 60 años n=96	≥ 60 años n=30	Valor p
Intraoperatorio				
Duración CEC † (min)	111 (31)	111 (30)	112 (31)	0,843
Tiempo isquemia aloinjerto† (min)	183 (90)	179 (93)	189 (87)	0,376
Re-entrada CEC	5 (4%)	3 (3,1%)	2 (6,7%)	0,592
>2 inotrópicos	25 (19,8%)	18 (18,8%)	7 (23,3%)	0,583
Asistencia circulatoria mecánica				
BCPA	23 (18,3%)	18 (18,8%)	5 (16,7%)	0,797
DAV	5 (4%)	5 (5,2%)	0 (0%)	0,337
Transfusiones				
GRS† (unidades)	2 (4)	2 (4)	3 (2)	0,219
PFC† (unidades)	3 (4)	2 (4)	3 (4)	0,067
Plaquetas† (unidades)	0 (8)	0 (7)	6 (10)	0,035
Crioprecipitados† (unidades)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,950
> 10 unidades transfundidadas	55 (43,7%)	37 (38,5%)	18 (60%)	0,039
Postoperatorio				
Complicaciones				
Sangrado† (ml)	370 (470)	340 (510)	410 (360)	0,407
Insuficiencia hepática	14 (11,1%)	8 (8,3%)	6 (20%)	0,097
Insuficiencia renal	62 (49,2%)	42 (43,8%)	20 (66,7%)	0,028
Hemodialisis	23 (18,3%)	13 (13,5%)	10 (33,3%)	0,014
Infecciones	23 (18,3%)	17 (17,7%)	6 (20%)	0,777
Sepsis	12 (9,5%)	9 (9,4%)	3 (10%)	0,919
Disfunción primaria del injerto	26 (20,6%)	18 (18,8%)	8 (26,7%)	0,350
ETE				
Disfunción VD	15 (11,9%)	12 (12,5%)	3 (10%)	0,712
FSVI† (%)	60 (2)	60 (6,8)	60 (10,8)	0,772
IM moderada/severa	7 (5,6%)	5 (5,2%)	2 (6,7%)	0,675
Datos de resultados				
Estadía hospitalaria† (días)	26 (24)	27 (27)	21 (23)	0,239
Seguimiento† (meses)	18,9 (29,2)	20,2 (31,6)	14,2 (26,3)	0,090
Mortalidad a 30 días	15 (11,9%)	9 (9,4%)	6 (20%)	0,192
Mortalidad a 1 año	27 (21,4%)	15 (15,6%)	12 (40%)	0,005
Mortalidad total	35 (27,8%)	23 (24%)	12 (40%)	0,087

Variables presentadas como número de pacientes (porcentaje)
† Variables mencionadas como mediana (intervalo intercuartil) debido a su distribución no normal.

Abreviaturas: CEC, circulación extracorpórea; BCPA, balón de contrapulsación aórtica; DAV, dispositivo de asistencia ventricular; GRS, glóbulos rojos sedimentados;

PFC, plasma fresco congelado; ETE, ecocardiograma transesofágico; VD, ventrículo derecho; FSVI, función sistólica de ventrículo izquierdo; IM, insuficiencia mitral.

Tabla 5. Análisis multivariado de regresión de riesgos proporcionales de Cox.

Variables	Hazard ratio	IC 95%	Valor p
≥ 60 años	2,05	0,96 - 4,40	0,064
PAM/PAPM ≤ 3	5,18	1,63 - 16,42	0,005
Disfunción VD postoperatoria	2,77	1,18 - 6,49	0,019
IRC preoperatoria	2,23	1,08 - 4,58	0,029
Duración CEC (incremento de 1 min)	1,01	1,01 - 1,02	<0,001
ASC D/R (%)	1,01	0,98 - 1,04	0,385

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; PAM, presión arterial media; PAPM, presión arterial pulmonar media; VD, ventrículo derecho; IRC, insuficiencia renal crónica; CEC, circulación extracorpórea; ASC, área de superficie corporal; D/R, relación donante/receptor

Anexo 1

Análisis univariado de regresión de riesgos proporcionales de Cox para mortalidad durante el seguimiento

Tabla 1. Hazard ratios crudos de los factores preoperatorio de los receptores para mortalidad durante el período de seguimiento.

Variables	HR crudo	IC 95%	Valor p
Datos demographicos			
Edad	1,03	1,00 - 1,06	0,096
Edad ≥60 años	1,94	0,96 - 3,91	0,064
Sexo (femenino)	1,34	0,66 - 2,74	0,423
Peso (kg)	0,98	0,96 - 1,01	0,179
Altura (m)	0,05	0,01 - 2,03	0,113
IMC (kg/m^2)	0,96	0,88 - 1,05	0,393
ASC (m^2)	0,24	0,04 - 1,34	0,104
Comorbidilidades			
HTA	1,69	0,87 - 3,29	0,121
Diabetes mellitus	1,60	0,66 - 3,85	0,297
Dislipidemia	1,61	0,82 - 3,15	0,162
Insuficiencia renal crónica	3,13	1,57 - 6,24	0,001
Insuficiencia hepática	2,98	0,91 - 9,77	0,072
Hipotiroidismo	1,61	0,77 - 3,37	0,202
Arritmias ventriculares	1,39	0,69 - 2,81	0,351
Pacientes anticoagulados	1,10	0,54 - 2,25	0,787
Tabaquismo	1,34	0,69 - 2,62	0,389
Obesidad	1,06	0,41 - 2,72	0,912
Caquexia	1,86	0,57 - 6,08	0,304
Laboratorio			
Creatinina sérica (mg/dl)	2,43	1,27 - 4,69	0,008
Clearence de creatinina (ml/min)	0,98	0,97 - 1,00	0,047
Diagnóstico			
MCP isquémica	1,22	0,61 - 2,46	1,220
MCP no isquémica	0,69	0,35 - 1,34	0,274
MCP restrictiva	2,02	0,62 - 6,59	0,245
MCP valvular	1,62	0,50 - 5,29	0,426
Cardiopatía congenita	4,89	0,65 - 36,56	0,122
Reoperación	2,71	1,36 - 5,41	0,005
Estado lista de espera			
Electiva	0,67	0,26 - 1,73	0,407
Urgente	0,92	0,47 - 1,79	0,807
Emergencia	1,47	0,72 - 3,02	0,288

Abreviaturas: HR, hazard ratio; 95% IC, intervalos de confianza del 95%; IMC, índice de masa corporal; ASC, área de superficie corporal; HTA, hipertensión arterial; ACV, accidente cerebrovascular; MCP, miocardiopatía

Tabla 2. Hazard ratios crudos de la característica de los donantes para mortalidad de los receptores durante el seguimiento.

Variables	HR crudo	IC 95%	Valor p
Datos Demográficos			
Edad (años)	1,01	0,98 - 1,03	0,654
≥ 50 años	0,67	0,16 - 2,80	0,586
Sexo (fememino)	1,14	0,56 - 2,33	0,718
Discrepancia de sexo D/R			
Altura (m)	0,20	0,00 - 13,11	0,452
Peso (kg)	1,01	0,98 - 1,04	0,373
IMC (kg/m^2)	1,06	0,98 - 1,15	0,145
ASC (m^2)	1,45	0,17 - 12,41	0,735
Antropometría D/R			
Peso D/R (%)	1,02	1,01 - 1,03	0,004
Altura D/R (%)	1,02	0,97 - 1,08	0,370
IMC D/R (%)	1,02	1,00 - 1,03	0,026
ASC D/R (%)	1,03	1,01 - 1,06	0,013
Causa de muerte	0,90	0,56 - 1,44	0,662
Trauma	0,91	0,47 - 1,77	0,913
ACV	1,43	0,73 - 2,79	0,297
Laboratorio			
Hematocrito (%)	0,97	0,92 - 1,02	0,205
Glucemia (mg/dl)	1,00	0,99 - 1,00	0,399
Creatinina sérica (mg/dl)	0,62	0,27 - 1,45	0,274
GOT (IU/L)	1,00	1,00 - 1,01	0,252
GPT (IU/L)	1,00	0,99 - 1,00	0,508
Bilirubina total (mg/dl)	1,11	0,84 - 1,46	0,475
FAL (IU/L)	1,00	0,99 - 1,00	0,195
Adicciones			
Abuse de alcohol	1,01	0,24 - 4,23	0,987

Abreviaturas: HR, hazard ratio; 95% IC, intervalos de confianza del 95%; D/R, relación donante/receptor; IMC, índice de masa corporal; ASC, área de superficie corporal; ACV, accidente cerebrovascular; GOT, transaminasa glutámico oxalacética; GPT, transaminasa glutámico-pirúvica; FAL, fosfatasa alcalina

Tabla 3. Análisis univariado de regresión de riesgos proporcionales de la asociación entre los parámetros hemodinámicos preoperatorios de los receptores y mortalidad durante el período de seguimiento.

Variables	HR crudo	IC 95%	Valor p
PAS (mmHg)	0,99	0,96 - 1,01	0,261
PAD (mmHg)	0,98	0,95 - 1,00	0,086
PAM (mmHg)	0,99	0,96 - 1,01	0,257
IC (L/min/m2)	1,03	0,67 - 1,60	0,888
PVC (mmHg)	1,02	0,96 - 1,09	0,547
PAPS (mmHg)	1,01	0,99 - 1,03	0,351
PAPD (mmHg)	1,00	0,96 - 1,04	0,843
PAPM (mmHg)	1,01	0,98 - 1,04	0,719
Wegde (mmHg)	1,02	0,97 - 1,06	0,473
RVP (unidades Wood)	1,01	0,84 - 1,21	0,953
RVSI (dynes. sec.cm-5/m2)	1,00	1,00 - 1,00	0,831
RVPI (dynes. sec.cm-5/m2)	1,00	1,00 - 1,00	0,490
PAM/PAPM ≤ 3	2,27	0,94 - 5,46	0,068

Abreviaturas: HR, hazard ratio; 95% IC, intervalos de confianza del 95%; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; PAM, presión arterial media; IC, índice cardiaco; PVC, presión venosa central; PAPS, presión arterial pulmonar sistólica; PAPD, presión arterial pulmonar diastólica; PAPM, presión arterial pulmonar media; RVP, resistencia vascular pulmonar; RVSI, resistencia vascular sistémica indexada; RVPI, resistencia vascular pulmonar indexada.

Tabla 4. Hazard ratios crudos de las características intra y post-operatorias de los receptores para mortalidad durante el período de seguimiento.

Variables	HR crudo	IC 95%	Valor p
Intraoperatorio			
Duración CEC (min)	1,01	1,01 - 1,02	<0,001
Tiempo isquemia aloinjerto (min)	1,00	1,00 - 1,01	0,361
Re-entrada CEC	2,99	0,91 - 9,78	0,070
>2 inotrópicos	1,81	0,87 - 3,76	0,115
Asistencia circulatoria mecánica			
BCPA	1,16	0,50 - 2,65	0,730
DAV	2,01	0,48 - 8,40	0,338
Transfusiones			
GRS (unidades)	1,04	0,97 - 1,11	0,327
PFC (unidades)	1,07	0,95 - 1,19	0,253
Plaquetas (unidades)	1,03	1,01 - 1,05	0,004
Crioprecipitados (unidades)	1,13	1,04 - 1,23	0,003
> 10 unidades transfundidadas	1,09	0,55 - 2,13	0,812
Postoperatorio			
Complicaciones			
Sangrado (ml)	1,00	0,99 - 1,00	0,108
Insuficiencia hepática	2,85	1,24 - 6,58	0,014
Insuficiencia renal	1,31	0,89 - 1,99	0,196
Hemodialisis	1,98	0,95 - 4,13	0,070
Infecciones	2,84	1,41 - 5,73	0,004
Sepsis	4,56	2,03 - 10,20	<0,001
Disfunción primaria del injerto	4,17	2,14 - 8,13	<0,001
ETE			
Disfunción VD	3,19	1,44 - 7,05	0,004
FSVI (%)	0,89	0,86 - 0,92	<0,001
IM moderada/severa	1,93	0,45 - 8,29	0,376

Abreviaturas: HR, hazard ratio; 95% IC, intervalos de confianza del 95%; CEC, circulación extracorpórea; BCPA, balón de contrapulsación aórtica; DAV, dispositivo de asistencia ventricular; GRS, glóbulos rojos sedimentados; PFC, plasma fresco congelado; ETE, ecocardiograma transesofágico; VD, ventrículo derecho; FSVI, función sistólica de ventrículo izquierdo; IM, insuficiencia mitral.

Anexo 2

Modelos multivariados anilizados con sus respectivos criterio de información de Akaike (AIC) y Likelihood ratio (LR)

Modelo utilizado

a)
Log likelihood = -139,8088
LR chi2(6) = 37,94
Prob > chi2 = 0,0000
AIC = 291,6176

Variables	Hazard ratio	IC 95%	Valor p
Edad ≥ 60 años	2,05	0,96 - 4,40	0,064
PAM/PAPM ≤ 3	5,18	1,63 - 16,42	0,005
Disfunción VD postoperatoria	2,77	1,18 - 6,49	0,019
IRC preoperatoria	2,23	1,08 - 4,58	0,029
Duración CEC (incremento de 1 min)	1,01	1,01 - 1,02	<0,001
ASC D/R (%)	1,01	0,98 - 1,04	0,385

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; PAM, presión arterial media; PAPM, presión arterial pulmonar media; VD, ventrículo derecho; IRC, insuficiencia renal crónica; CEC, circulación extracorpórea; ASC, área de superficie corporal; D/R, relación donante/receptor.

Modelos alternativos analizados

b)
Log likelihood = -145,06589
LR chi2(5) = 27,42
Prob > chi2 = 0,0000
AIC = 300,13

Variables	Hazard ratio	IC 95%	Valor p
Edad ≥ 60 años	1,56	0,75 - 3,28	0,236
Disfunción VD postoperatoria	2,47	1,06 - 5,77	0,037
IRC preoperatoria	2,28	1,10 - 4,72	0,026
Duración CEC (incremento de 1 min)	1,01	1,00 - 1,01	0,001
ASC D/R (%)	1,02	0,99 - 1,05	0,142

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; VD, ventrículo derecho; IRC, insuficiencia renal crónica; CEC, circulación extracorpórea; ASC, área de superficie corporal; D/R, relación donante/receptor.

c)
Log likelihood = -142,50815
LR chi2(4) = 32,54
Prob > chi2 = 0,0000
AIC = 293,01

Variables	Hazard ratio	IC 95%	Valor p
≥ 60 años	1,87	0,91 - 3,85	0,090
PAM/PAPM ≤ 3	4,52	1,57 - 13,00	0,005
IRC preoperatoria	2,68	1,33 - 5,37	0,006
Duración CEC (incremento de 1 min)	1,01	1,01 - 1,02	<0,001

Abreviaturas: PAM, presión arterial media; PAPM, presión arterial pulmonar media; IRC, insuficiencia renal crónica; CEC, circulación extracorpórea.

d)
Log likelihood = -148,51206
LR chi2(4) = 20,53
Prob > chi2 = 0,0004
AIC = 305,02

Variables	Hazard ratio	IC 95%	Valor p
Edad ≥ 60 años	2,05	0,96 - 4,40	0,064
Creatinina sérica preop	1,93	1,04 - 3,59	0,036
Duración CEC (incremento de 1 min)	1,01	1,00 - 1,01	0,005
Reoperación	1,63	0,72 - 3,66	0,239

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; CEC, circulación extracorpórea

e)
Log likelihood = -152,94683
LR chi2(4) = 11,14
Prob > chi2 = 0,0250
AIC = 313,89

Variables	Hazard ratio	IC 95%	Valor p
Edad ≥ 60 años	2,03	0,99 - 4,16	0,052
PAPS (incremento de 1mmHg)	1,01	0,99 - 1,03	0,561
Tiempo de isquemia (incremento de 1 min)	1,00	0,99 - 1,01	0,571
Disfunción de VD postop	3,38	1,51 - 7,56	0,003

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; PAPS, presión arterial pulmonar sistólica; VD, ventrículo derecho; postop, postoperatorio.

INSTITUTO UNIVERSITARIO DEL HOSPITAL ITALIANO

HOSPITAL ITALIANO
de Buenos Aires

Comité de Ética de Protocolos de Investigación

MIEMBROS DEL COMITE

Coordinador:

DR. GUSTAVO IZBIZKY
Médico

DR. ANIBAL ARIAS
Médico

DR. CARLOS BURGER
Abogado

DRA. PAULA CAMBIASO
Bioquímica

DRA. PAOLA CASCIATO
Médica

DR. LEONARDO GARFI
Médico

DR. OSCAR MAZZA
Médico

DR. AUGUSTO PÉREZ
Médico

DRA. LUCRECIA PIÑEIRO
Dra. en Química

SRA. MARIA E. SAHORES
Lego

DRA. DEBORA SZEINMAN
Médica

APROBACIÓN DEL PROTOCOLO Nº 2691

Buenos Aires, 7 de enero de 2016.

El Comité de Ética de Protocolos de Investigación* del Hospital Italiano de Buenos Aires ha evaluado y aprobado el protocolo **"FACTORES DE RIESGOS PERIOPERATORIOS Y PRONÓSTICO A MEDIANO PLAZO EN PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS SOMETIDOS A TRASPLANTE CARDIACO ORTOTÓPICO"**. Se aprueba la realización del estudio en este Hospital a cargo del Dr. Juan Carlos Bianco, no requiere la aprobación de ANMAT.----------

[APROBADO EN REUNIÓN DEL 7 DE ENERO DE 2016, SEGÚN CONSTA EN LIBRO DE ACTAS Nº 7, FOLIO 351]

**Este Comité funciona de acuerdo con las normativas establecidas por el I.C.H. (F.D.A., -EEUU, Comunidad Europea, Japón)*

IRB00010193

**El Consentimiento que se adjunta, con firma y sello de este Comité, es el que corresponderá fotocopiar para entregar a los pacientes enrolados en el Hospital Italiano.
***No se podrá enrolar pacientes en el estudio hasta que este Comité no reciba la aprobación de ANMAT del Protocolo, del Centro y del Consentimiento Informado (si lo hubiera).

IMPORTANTE[1]:
Los investigadores deberán presentar a este Comité los formularios adjuntos, en el caso que corresponda:
1- Copia de la aprobación del protocolo por la ANMAT
2- Comunicación de inicio de la investigación (reclutamiento del 1º paciente)
3- Informe sobre la marcha del protocolo dentro del año de inicio del mismo:
- ✓ El progreso del protocolo con los pacientes reclutados y datos parciales si los hubiese, una vez por año, (salvo que este Comité decida que el informe deba ser más frecuente).
- ✓ Los eventos adversos informados por el patrocinante o detectados por Uds. mismos.
- ✓ Otras modificaciones al protocolo no se podrán aplicar sin ser antes evaluadas por este Comité, salvo en casos de riesgo de vida para el paciente.
- ✓ En caso de suspensión del protocolo, la comunicación deberá ser inmediata.

4- Comunicación de finalización de la investigación

De este documento se emiten tres copias: una para el archivo del Comité otra para el investigador y otra para el patrocinante (en el caso que corresponda).

[1] Ver Plan de seguimiento de protocolo en página 3 de este documento

APROBACIÓN PROTOCOLO Nº 2691

Fecha: 7 de enero de 2016.

Este Comité **no halla objeciones éticas** al protocolo presentado. Sin embargo, se sugiere la siguiente observación:

- Este Comité sugiere incorporar al equipo de investigadores a miembros del Servicio de Cardiología.

Desde ya, muchas gracias.

CEPI
Comité de Ética de Protocolos de Investigación

PLAN DE SEGUIMIENTO

El Comité de Ética de Protocolos de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires, de acuerdo con la disposición 6677/10 de ANMAT, vigente desde el 1 día hábil del año 2011 realizará un seguimiento de este protocolo de investigación, a través de dos mecanismos:

1. El centro deberá remitir, siempre y en el caso que corresponda, completando los formularios adjuntos a la aprobación

    a. El formulario de aprobación de ANMAT, con la fotocopia de la disposición correspondiente en el caso del protocolo y del centro, enmiendas y consentimientos informados.

    b. informe de inicio de la investigación, completando correctamente el formulario de incorporación del Primer paciente

    c. El formulario de Remito de droga o dispositivo, debidamente acompañado del remito de la droga / dispositivo

    d. Informes periódicos (cada 6 meses) e informe final, completando el formulario de este comité correctamente,

    e. Informando sobre las inspecciones a realizarse en el centro a este comité, con el formulario correspondiente

    f. Informe de desviaciones, en el formulario de este comité.

    g. informe final con el formulario de este comité debidamente completo

    h. informes de eventos adversos enviados al investigador en formato electrónico de acuerdo a normativa del mismo.

    En caso de que de la documentación arriba mencionada se desprenda un alto reclutamiento de pacientes, un alto número de eventos adversos, y numerosas desviaciones, se procederá a realizar monitoreo y/o al menos una vez mientras este dure revisando, además de la documentación arriba mencionada, las historias clínicas de los pacientes, los consentimientos informados y toda otra documentación pertinente.

2. Y, acorde con la Disposición de ANMAT 690/05, (Guía de Inspecciones a Investigadores Clínicos)

    a. Por involucrar el estudio Población vulnerable,

    b. Por la Fase de investigación,

    c. Por ser la Investigación con riesgo mayor,

    d. Criterios de Selección de Centro,

    e. Alto reclutamiento,

    f. Por bajo/alto número de reportes de seguridad;

    g. Antecedentes del investigador;

    h. Elevado número de estudios por parte del investigador;

    i. Cualquier información relevante recibida en los reportes de seguridad, y/o en los informes de avance, que a criterio de este Comité amerite un monitoreo

Este Comité, por cumplir con las normas de GCP para actuar como Comité Independiente, no acepta ingerencia de otro comité independiente para este protocolo.

INSTITUTO UNIVERSITARIO
DEL HOSPITAL ITALIANO

HOSPITAL ITALIANO
de Buenos Aires

Comité de Ética de Protocolos de Investigación

APROBACION DEL PROTOCOLO Nº 2691

MIEMBROS DEL COMITÉ

NOMBRE Y APELLIDO	CARGO	SEXO	FIRMA
Dr. Aníbal **ARIAS**	Médico de planta del Servicio de Cardiología	Masculino	
Srta., Laura **AVENDAÑO PÉREZ**	Lego suplente	Femenino	
Dr. Carlos **BURGER**	Abogado Doctor en Ciencias Jurídicas y Sociales Prof. Jefe de Trabajos Prácticos Fac. Medicina UBA Prof. en Bioética Universidad Nacional Jauretche Director Maestría en Bioética UMSA Ex Prof. Adjunto Fac. de Derecho UBA	Masculino	
Bioq. Paula **CAMBIASO**	Investigadora. Supervisora Laboratorios ICBME Profesora Asistente de Inmunología, Instituto Universitario Escuela de Medicina Hospital Italiano de Buenos Aires	Femenino	
Dra. Paola **CASCIATO**	Médico Adscripto del Servicio de Clínica Médica, Sección Hepatología	Femenino	
Dr. Leonardo **GARFI**	Médico de planta del Servicio de Clínica Medica. Prof. Adjunto del Dpto. de Salud Pública Instituto Universitario Escuela de Medicina, Hospital Italiano de Buenos Aires	Masculino	
Dr. Gustavo **IZBIZKY**	Subjefe del Servicio de Obstetricia Médico de planta del Servicio de Obstetricia Profesor Adjunto de Obstetricia - Instituto Universitario Escuela de Medicina, Hospital Italiano de Buenos Aires Magister en Efectividad Clínica	Masculino	
Dr. Oscar **MAZZA**	Médico de Planta del Servicio de Cirugía General - Cirugía de hígado, vía biliar y páncreas Coordinador del Departamento Quirúrgico del Hospital Italiano de Buenos Aires	Masculino	
Dr. Augusto **PÉREZ**	Jefe Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos Médico de Planta Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos	Masculino	
Dra. Lucrecia **PIÑEIRO**	Dra. en Ciencias Químicas Profesor Titular Universidad Favaloro Investigador asociado al Laboratorio Proteoglicanos y Matriz Extracelular, IBYME-CONICET	Femenino	NO PARTICIPÓ DE LA EVALUACIÓN NI DE LA APROBACIÓN
Dra. Débora **SZEINMAN**	Médico Asociado del Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria	Femenino	