

Cirujano General

Volumen 27
Volume

Número 3
Number

Julio-Septiembre 2005
July-September

Artículo:

Programa de trasplante cardiaco del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”. ISSSTE: Sobrevida de pacientes trasplantados *versus* no trasplantados

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Asociación Mexicana de Cirugía General, A. C.

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com

Programa de trasplante cardiaco del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”. ISSSTE: Sobrevida de pacientes transplantados versus no transplantados

Cardiac transplantation program at the National Medical Center “20 de Noviembre”. ISSSTE: Survival of transplanted versus non-transplanted patients

Dr. Abel Archundia García, Dr. Guillermo Díaz, Dr. Eduardo González, Dr. Javier Pérez Mejía,
Dr. Rafael Vilchis, Dr. José Luis Aceves

Resumen

Objetivo: Evaluar la sobrevida entre pacientes que recibieron un trasplante y aquellos pacientes que sólo recibieron tratamiento médico o alguna otra alternativa quirúrgica.

Sede: Hospital de tercer nivel de atención.

Diseño: Estudio retrolectivo, observacional, comparativo.

Análisis estadístico: Se empleó el programa estadístico SPSS12.0 para Windows. La sobrevida se determinó por el método de Kaplan-Meier y las variables cualitativas con chi-cuadrada.

Pacientes y métodos: Estudiamos una cohorte de pacientes admitidos en nuestro programa de trasplante entre enero de 1987 a julio del 2001. Incluimos 60 pacientes y los dividimos en tres grupos: Grupo 1 pacientes transplantados ($n = 20$); grupo 2^a: Pacientes no transplantados con fracción de eyección (FE) < 20%, ($n = 20$); grupo 2^b: Pacientes no transplantados con FE > 20%, ($n = 20$). Registramos la edad, género, etiología de la cardiopatía, FE, clase funcional (NYHA), reintegro a su actividad laboral, tiempo de isquemia fría del órgano transplantado, hallazgos de biopsias endocárdicas, sobrevida, esquema inmunosupresor, fecha y causa de defunción. La sobrevida fue determinada por el método de Kaplan-Meier.

Resultados: No hubo diferencias en las variables registradas en los grupos de estudio. La sobrevida en los pacientes del grupo 1 fue de 70 y 50% a 1 y 8 años

Abstract

Objective: To assess survival in patients subjected to cardiac transplantation as compared to those that received only medical treatment or some other surgical alternative.

Setting: Third level health care hospital.

Design: Retrospective, observational, comparative study.

Statistical analysis: The SPSS12.0 statistical software for Windows was used. Survival was determined by the Kaplan-Meier method and the qualitative variables by means of chi-square.

Patients and methods: We studied a cohort of patients admitted to our transplantation program between January 1987 and July 2001. We included 60 patients and divided them in three groups: Group 1, transplanted patients ($n = 20$); Group 2a, non-transplanted patients with a < 20% ejection fraction (EF) ($n = 20$); Group 2b, non-transplanted patients with an EF > 20%, ($n = 20$). We recorded age, gender, etiology of the cardiopathy, EF, functional class (NYHA), return to working activity, time of cold ischemia of the transplanted organ, endocardial biopsy findings, immunosuppressor scheme, date and cause of death. Survival was determined by the Kaplan-Meier method.

Results: There were no differences in the recorded variables among the studied groups. Survival in Group 1 patients was of 70 and 50% at 1 and 8 years, respectively; there were no survivors in group 2a at 1 year; in group 2b, survival was of 25% at 2 years

División de Cardiocirugía y Servicio de Cirugía Cardiovascular del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, del Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado. México, D.F.

Recibido para publicación: 1 de agosto de 2005.

Aceptado para publicación: 30 de agosto de 2005.

Correspondencia: Dr. Abel Archundia García. Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” Félix Cuevas Núm. 540, Colonia Del Valle, 03100 México, D.F. Tel 5200-5003 ext. 14271

respectivamente; en el grupo 2^a no hubo sobrevivientes al año y en el grupo 2^b fue de 25% a los 2 años ($p < 0.001$). Los pacientes trasplantados se mantuvieron en clase funcional I de la NYHA, reintegrándose todos a sus actividades sociales y de trabajo.

Conclusión: El trasplante cardiaco, como tratamiento de la insuficiencia cardiaca terminal, sigue siendo mejor que el manejo médico y procedimientos quirúrgicos y tecnológicos paliativos en términos de sobrevida y calidad de vida.

Palabras clave: Trasplante cardiaco, corazón, sobrevida.
Cir Gen 2005;27:193-198

Introducción

Los avances en el tratamiento médico de la insuficiencia cardiaca en fase terminal han permitido mayor sobrevida, sin embargo, el trasplante cardiaco continúa siendo superior.¹⁻⁷ En el mundo se han realizado 62,851 trasplantes de corazón en 330 centros hospitalarios hasta el año 2001, alcanzando el mayor número de 1990 a 1997, disminuyendo progresivamente de 1998 al 2004.⁸

En países desarrollados se informa una mortalidad del 35% en pacientes en espera de un órgano, y del 4% anual en pacientes trasplantados.⁹⁻¹³ Para disminuir la mortalidad en pacientes en espera de un órgano, se han utilizado diferentes sistemas de asistencia ventricular, mejorando temporalmente la sobrevida, funcionando en la actualidad como puente a trasplante.⁹⁻¹³

En comparación con Estados Unidos y Europa, en los países en vías de desarrollo, el número de órganos donados es importantemente menor y, en la última década, la cantidad de trasplantes que se realizan anualmente también se ha reducido.⁸ No obstante, los programas de trasplante cardiaco persisten con grandes esfuerzos, intentando ofrecer esta alternativa de tratamiento a pacientes con falla cardiaca terminal.

En México, los programas de trasplante cardiaco se desarrollan a nivel institucional, con apoyo del Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA), principalmente en la ciudad de México, Monterrey, Guadalajara, haciendo esfuerzos importantes por mantenerse a la vanguardia médica y tecnológica.

En este documento, describimos la experiencia del programa de trasplante cardiaco en nuestra institución, y hacemos un análisis comparativo de la sobrevida de los pacientes que fueron trasplantados y los que permanecieron con tratamiento médico y recibieron algunas alternativas quirúrgicas, sin llegar a ser trasplantados.

Pacientes y métodos

Establecimos una cohorte retrolectiva de pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca en fase terminal que ingresaron al Programa de Trasplante Cardiaco del CMN "20 de Noviembre" del Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) entre enero de 1987 a julio del 2001. Incluimos a 60 pacientes, veinte pacientes trasplantados y 40 pacientes no tras-

($p < 0.001$). Transplanted patients remained in functional class I of NYHA, returning all of them to their social and working activities.

Conclusion: Cardiac transplantation, as treatment for end-stage cardiac failure remains to be better than medical management and than palliative surgical and technological procedures in terms of survival and quality of life.

Key words: Cardiac transplantation, heart, survival.
Cir Gen 2005;27:193-198

plantados. Al grupo de pacientes no trasplantados los dividimos de acuerdo a la estratificación de riesgo de mortalidad propuesto por Aaronson.^{14,15} Así, formamos tres grupos:

Grupo 1: Pacientes con trasplante cardiaco ($n = 20$)

Grupo 2^a: Pacientes no trasplantados, con fracción de expulsión (FE) menor de 20%, con posibilidades de sobrevida menor de un año ($n = 20$)

Grupo 2^b: Pacientes no trasplantados, con FE mayor de 20%, con posibilidades de sobrevida mayor de un año ($n = 20$)

La clase funcional se determinó utilizando la clasificación propuesta por la New York Heart Association (NYHA).¹⁶

Clase 1: Pacientes asintomáticos al realizar sus actividades cotidianas

Clase 2: Pacientes sintomáticos al realizar sus actividades cotidianas, con limitación ligera de las mismas.

Clase 3: Pacientes sintomáticos con ligera actividad cotidiana y limitación marcada de sus actividades

Clase 4: Pacientes sintomáticos con cualquier actividad física o en reposo

Registraremos la edad, el género, la etiología de la cardiopatía, la FE, la clase funcional (NYHA), el reingreso a su actividad laboral, el tiempo de isquemia fría del órgano transplantado, la ciudad en donde se realizó la procuración del órgano, los hallazgos histopatológicos de las biopsias endocárdicas, la sobrevida a partir de la fecha del trasplante para el grupo 1 y a partir de la fecha de ingreso al programa para los grupos 2^a y 2^b, la fecha y causa de la defunción y el esquema inmunosupresor utilizado en los pacientes trasplantados.

La evaluación clínica fue permanente durante los primeros 30 días, cada 3 meses durante el primer año y cada 6 meses después del primer año. Las biopsias endocárdicas se realizaron cada 6 meses como rutina del seguimiento del programa o cuando se observó deterioro del cuadro clínico del paciente. La evaluación histopatológica de rechazo inmunológico se realizó de acuerdo con la clasificación propuesta por la International Society of Heart and Lung Transplantation. El regreso a la actividad social y de trabajo se determinó mediante comunicación telefónica y comunicación verbal en la consulta externa de nuestra institución

Utilizamos el programa estadístico SPSS 12.0 para Windows. El análisis descriptivo lo realizamos mediante medidas de tendencia central y de dispersión, mostrando los datos en cuadros. La sobrevida fue determinada por el método de Kaplan-Meier y las variables cualitativas las analizamos con chi cuadrada y regresión logística múltiple, considerando significancia estadística con IC⁹⁵ y p < 0.05.

Resultados

No se observaron diferencias significativas en las variables registradas en los grupos de estudio, excepto en la clase funcional III del grupo 2^a puesto que todos los pacientes se encontraron en clase funcional IV (**Cuadro I**); la fracción de expulsión en el grupo de pacientes trasplantados fue menor del 20% en 16 pacientes y entre 20 y 35% en 4 pacientes. En los pacientes de los grupos 2^a y 2^b se realizaron siete procedimientos paliativos como puente a trasplante, sin llegar a ser trasplantados (**Cuadro II**).

En el grupo de pacientes trasplantados, el tiempo máximo de isquemia fría de los órganos procurados en el Distrito Federal y área metropolitana fue de 4 h, contrastando con los órganos procurados en las ciudades de Guadalajara, Monterrey y Puebla con tiempo máximo de isquemia fría entre 5 y 5.30 h.

La mortalidad en el grupo 1 fue del 30% (n = 8), el 75% ocurrió en los primeros 30 días postoperatorios,

por falla primaria del injerto (n = 4) que coincidió con los corazones procurados a distancia, con tiempos de isquemia fría entre 5 y 5.30 h; por pancreatitis aguda (n = 1) y por insuficiencia respiratoria (n = 1); un paciente falleció a 4 años y ocho meses por *Toxoplasma gondii* y otro a 2 años 3 meses por rechazo crónico. Todos los pacientes del grupo 2^a fallecieron por falla cardiaca y los del grupo 2^b por falla cardiaca en 18 pacientes (90%), leucemia en uno y suicidio en otro (20%) (**Cuadro III**).

La sobrevida en los pacientes transplantados (grupo 1) fue de 70 y 50% a 1 y 8 años respectivamente; en los pacientes no transplantados del grupo 2^a fue nula al año y en los del grupo 2^b fue de 50% a un año y 25% a 2 años (**Figura 1**). Los pacientes transplantados se mantuvieron en clase funcional I de la NYHA, reintegrándose el 100% a sus actividades sociales y laborales, contrastando con los pacientes no transplantados que permanecieron en su domicilio en clase funcional III y IV, sin poder reintegrarse a sus actividades sociales y laborales.

Las biopsias endocárdicas mostraron cuatro cuadros de rechazo leve con infiltrado focal sin necrosis y dos de rechazo moderado con histólisis focal; estos pacientes recibieron pulsos de esteroides con prednisona (1.5 mg/kg/día por 5 días), respondiendo adecuadamente en las biopsias endocárdicas de control (**Cuadro IV**).

Cuadro I.
Variables de los pacientes incluidos en el programa de trasplante cardiaco enero 1987-julio 2001.

Variable	Grupo 1 n = 20	Grupo 2 ^a n = 20	Grupo 2 ^b n = 20	p
Edad promedio en años	45 ± 10	46 ± 9	47 ± 7	0.94
Masculino	16	16	18	0.94
Femenino	4	4	2	0.90
Cardiopatía isquémica	7	10	8	0.92
Cardiomiopatía dilatada idiopática	11	9	10	0.77
Otra etiología	2	1	2	0.91
Clase funcional NYHA III	6		8	0.80
Clase funcional NYHA IV	14	20	12	0.81

NYHA clasificación de la New York Heart Association

Cuadro II.

Procedimientos paliativos como puentes a trasplante cardiaco.

Procedimiento	Grupo 2 ^a	Grupo 2 ^b
Marcapaso bicameral	2	
Revascularización miocárdica		1
Cambio valvular mitral		1
Procedimiento de Batista	2	1

Cuadro III.
Mortalidad de los pacientes incluidos en el programa de trasplante cardiaco.

	Grupo 1	Grupo 2 ^a	Grupo 2 ^b
Falla cardiaca	4 (30 días)	20	18
Leucemia			1
Suicidio			1
Pancreatitis aguda	1 (30 días)		
Insuficiencia respiratoria	1 (30 días)		
Rechazo crónico	1 (2.3 años)		
<i>Toxoplasma gondii</i>	1 (4.8 años)		
Total	8	20	20

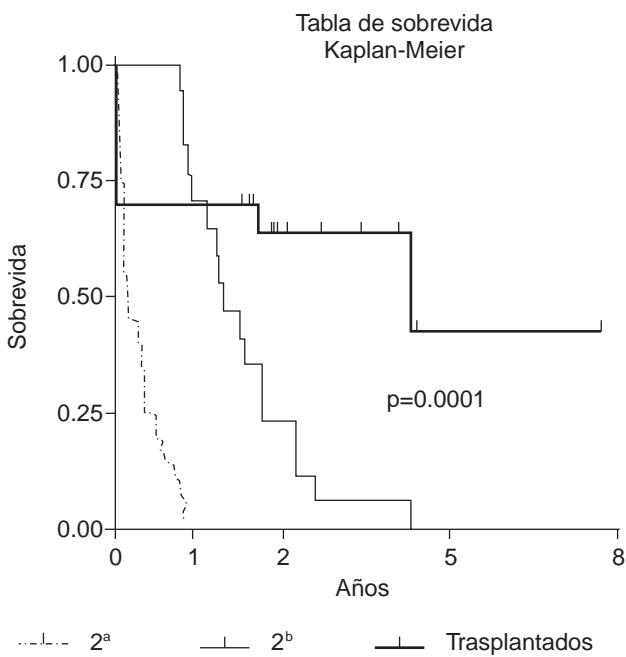


Fig. 1. Sobrevida de los pacientes incluidos en el programa de trasplante cardiaco.

El tratamiento de inmunosupresión se realizó en dos etapas: Inducción con globulina antilitifocito y mantenimiento con ciclosporina, azatioprina y prednisona. A partir del 2000 se sustituyó la etapa de inducción con basiliximab y la etapa de sostén con esteroides, micofenolato de mofetilo y tacrolimus.

El análisis de sobrevida con el método de Kaplan-Meier mostró una diferencia significativa entre los grupos de estudio a favor del trasplante cardiaco ($p < 0.001$). El riesgo de mortalidad (OR) de los pacientes que no son transplantados es de 7.42 (IC⁹⁵ de 2.7-12, $p < 0.001$). El análisis de regresión logística múltiple mostró a la procuración a distancia con tiempo prolongado de isquemia fría del órgano donado con impacto importante en la mortalidad temprana ($p < 0.001$).

Discusión

El trasplante cardiaco sigue siendo el mejor tratamiento que se puede ofrecer a pacientes con falla cardiaca terminal.¹⁻³ En este estudio encontramos una mejor sobrevida en el grupo de pacientes transplantados, en comparación con los grupos de pacientes no transplantados, observándose en éstos, un riesgo de fallecimiento de 7.42 veces mayor (IC⁹⁵ de 2.7-12, $p < 0.001$). En el grupo de pacientes con pocas posibilidades de sobrevivir a un año (Grupo 2^a con FE < 20%), la mortalidad fue del 100% a un año y en el grupo de pacientes con fracción de expulsión mayor del 20% (Grupo 2^b), la sobrevida fue de 50% a un año y de 25% a 2 años (**Figura 1**).

Los criterios de estratificación de riesgo de mortalidad propuestos por Aaronson son útiles para clasificar a los pacientes que ingresan a los programas de trasplan-

Cuadro IV.
Cuadros de rechazo inmunológico en pacientes trasplantados.

Pacientes	Dx. Histopatología	ISHLT	Resp. Tx
1	Infiltrado focal	1a	Éxito
2	Infiltrado focal	1a	Éxito
3	Infiltrado focal	1b	Éxito
4	Infiltrado focal	1b	Éxito
5	Histólisis focal	2	Éxito
6	Histólisis focal	2	Éxito

ISHLT: Clasificación de rechazo inmunológico de la Asociación Internacional de Corazón y Pulmón

Resp. Tx.: Respuesta al tratamiento médico con pulsos de esteroides.

te cardiaco.^{14,15} En nuestro estudio, los pacientes con pocas posibilidades de sobrevida a un año (Grupo 2^a) fallecieron por falla cardiaca, en espera de un órgano, por lo que consideramos que estos pacientes deben permanecer con prioridad dentro de los programas de trasplante cardiaco, en observación estrecha y con manejo médico intenso para evitar el deterioro de otros órganos de la economía corporal, como consecuencia de la falla cardiaca.^{4-7,17,18}

En países desarrollados, la disponibilidad de órganos es importantemente menor que la demanda.^{1-7,17-20} Esta discrepancia se intensifica aún más en países en vías de desarrollo como el nuestro, en donde los programas de trasplantes son percibidos con escepticismo por la población.^{21,22} Esta situación afectó significativamente los inicios de nuestro programa de trasplante, realizándose 1 ó 2 trasplantes por año. En los últimos años, con el apoyo del Centro Nacional de Trasplantes, el número de pacientes transplantados ha mejorado, pero aún estamos muy lejos de cubrir la demanda de órganos para trasplante. En este estudio, de 60 pacientes incluidos en el programa de trasplante cardiaco, sólo se trasplantó al 33% de los pacientes, del resto, la mayoría falleció a los 2 años de haber sido incluidos en el programa, en espera de ser transplantados.

Considerando la poca disponibilidad de órganos, hemos tenido que recurrir a la procuración de órganos fuera del área metropolitana, que en nuestro programa la denominamos como procuración a distancia, incrementándose consecuentemente el tiempo de isquemia fría al que se expone el corazón donado para trasplante, ocasionando esto mayor daño celular. El análisis estadístico mostró a esta variable con un impacto significativo sobre la mortalidad temprana ($p < 0.001$), coincidiendo con lo informado por Mullen, quien indica un aumento en la mortalidad cuando los tiempos de isquemia fría son mayores de 4 h.²³

Aunque el tratamiento médico de la insuficiencia cardiaca ha progresado con la inclusión de los medicamentos inhibidores de la angiotensina y beta bloqueadores,²⁴⁻²⁷ el trasplante cardiaco se sigue considerando como una mejor alternativa, en términos de sobrevida y calidad

de vida.^{1-7,18,20,21} En nuestros pacientes trasplantados, observamos una rehabilitación física importante, permaneciendo en clase funcional I de la NYHA, se reintegraron el 100% a sus actividades sociales y de trabajo. En contraste, los pacientes no trasplantados permanecieron confinados en sus domicilios en clase funcional III y IV de la NYHA, sin poderse restituir a sus actividades sociales y de trabajo.

Por otro lado, a la fecha se han utilizado alternativas tecnológicas y quirúrgicas, en un intento por prolongar el tiempo de espera de un órgano, funcionando como puentes a trasplante, con informes de buenos resultados en la literatura médica.⁸⁻¹³ Nosotros utilizamos la resección quirúrgica del volumen ventricular (ventriculoplastia de Batista), implantación de marcapasos bicamerales, cirugía de válvula mitral y revascularización, sin embargo, resultaron ser poco útiles, falleciendo estos pacientes antes de recibir un órgano (**Cuadro II**).

En países desarrollados se informa como causas de mortalidad, la falla temprana del injerto, infecciones y rechazo crónico entre 1 y 4 años posttrasplante.¹⁻⁷ En nuestro grupo de pacientes trasplantados, la principal causa de muerte temprana fue la falla primaria del injerto, siendo afectada principalmente por la procuración a distancia, con tiempos prolongados de isquemia fría ($p < 0.001$). A largo plazo, se presentaron dos defunciones, una por infección con *Toxoplasma gondii* y una por rechazo crónico (**Cuadro III**).

Nuestro esquema inmunosupresor es similar al utilizado en centros hospitalarios de países desarrollados y sólo se presentaron seis cuadros de rechazo leve-moderado que respondieron adecuadamente a los pulsos con esteroides, en tanto que, como se mencionó, un paciente falleció por rechazo crónico. En este sentido, consideramos que el esquema inmunosupresor que utilizamos es adecuado, pues la sobrevida que hemos obtenido en nuestro programa es similar a la publicada en otros medios y mejor que la de países con recursos económicos parecidos al nuestro.¹⁷⁻²¹ Estos hallazgos sugieren que nuestros conocimientos médico-quirúrgicos y nuestra capacidad tecnológica es adecuada para continuar desarrollando el programa de trasplante.

Conclusión

El trasplante cardiaco, en nuestro país y nuestro medio, es un procedimiento que se puede realizar dentro de los estándares de calidad establecidos por la Organización Mundial de la Salud y por los países líderes en cirugía cardiaca. Esta alternativa de tratamiento de la insuficiencia cardiaca sigue siendo mejor que el tratamiento médico y procedimientos quirúrgicos paliativos en términos de sobrevida y calidad de vida.

Referencias

1. Ranjit J, Hiranya H, Chen JM, Weinberg AD, Sinha PE, Itescu M. Impact of current management practices on early and late death in more than 500 consecutive cardiac transplant recipients. *Ann Thorac Surg* 2000; 232: 302-11.
2. Hunt SA. Current status of cardiac transplantation. *JAMA* 1998; 280: 1692-8.
3. Hunt SA, Schroeder JS, Billingham ME. Cardiac transplantation. In: Hurts JW, Schlant RC, Alexander RW: *The Heart*. 8º edition. McGraw Hill Editorial, Inc. Editorial 1994: 629-58.
4. Kirklin JK, Naftel DC, Bourge RC, McGiffin DC, Hill JA, Rodeheffer RJ. Evolving trends in risk profiles and causes of death after heart transplantation: A ten-year multi-institutional study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 881-90.
5. Bourge RC, Kirklin JK, Naftel DC, McGiffin DC. Predicting outcome after cardiac transplants: lessons from the Cardiac Transplant Research Database. *Curr Opin Cardiol* 1997; 12: 136-45.
6. Smits JM, De Meester J, Deng MC, Scheld HH, Hummel M, Schoendube F. Mortality rates after heart transplantation: How to compare center-specific outcome data? *Circulation* 2003; 75: 90-6.
7. Enochard R, De Gevigney G. Fair comparison of mortality data following cardiac surgery. *Heart* 2000; 84: 5-6.
8. Taylor OD, Edwards BL, Boucek MM, Trulock PE, Keck MB, Hertz IM. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 21th official adult transplant report. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 796-803.
9. Bond A, Nelson K, Germany CL, Smart AN. The Left Ventricular Assist Device: A surgically implanted pump acts as a 'bridge to transplantation' for patients with heart failure. Also recently approved as long-term therapy, the LVAD may soon be used in thousands more patients. *Am J Nursing* 2003; 103: 32-40.
10. Arrowsmith J, Dunning J, Gray S, McNeil K, Meggs N, Parameshwar J, et al. Surgical management of severe heart failure with thoratech ventricular assist devices. *Heart* 2000; 83(Suppl I): 58.
11. Forster F, Kaufmann R, Reul H, Rau G. A small pulsatile blood pump for ventricular support during end-stage heart failure. *Artificial Organs*. 2000; 24: 373-37.
12. Camp D. The left ventricular assist device (LVAD): a bridge to heart transplantation. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2000; 12: 61-8.
13. Christensen DM. The ventricular assist device: an overview. *Nurs Clin North Am* 2000; 35: 945-59.
14. Schmid C, Hammel D, Deng, Mario C, Weyand M, Baba HT, et al. Ambulatory care of patients with left ventricular assist devices. *Circulation* 2000; 100(Suppl II): 224-II-228.
15. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Going JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997; 95: 2660-7.
16. Mancini D, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds L, Wilson J. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991; 83: 778-86.
17. Robert A. Introduction to the general evaluation of the patient. In: Hurts JW, Schlant RC, Alexander RW. *The Heart*. 8º edición. McGraw Hill, Inc. Editorial. 1994: 201-3.
18. Young JB. Cardiac transplantation. *Curr Opinion Cardiol* 2003; 18: 127-8.
19. Ventura HG, Muhammed K. Historical perspectives on cardiac transplantation: the past as prologue to challenges for the 21st century. *Curr Opinion Cardiol* 2001; 16: 118-23.
20. Tokarczyk TR. Cardiac transplantation as a treatment option for the heart failure patient. *Crit Care Nurs Quarterly* 2003; 26: 61-68.
21. Hosenpud JD, Bennett LE, Berkeley MK, Boucek MM, Novik JR, Keck BM, et al. The Registry of the International Society

- for Heart and Lung Transplantation: Seventeenth Official Report-2000. *J Heart Lung Transplant* 2000; 10: 909-31.
22. Bocci EA, Fiorelli A. The Brazilian experience with heart transplantation: a multicenter report. *J Heart Lung Transplant* 2002; 20: 637-45.
 23. Palacios MJ, Palacios MA, Maulén RX, Martínez GE. Trasplante de corazón: experiencia en México. *Cir Gen* 1994; 16: 247-52.
 24. Mullen JC, Bentley MJ, Modry DL, Kosai A. Extended donor ischemic times and recipient outcome after orthotopic cardiac transplantation. *Can J Cardiol* 2001; 17: 421-6.
 25. Reiken S, Wehrens HT, Vest JA, Barbone A, Klotz S, Mancini D, et al. [beta]-Blockers restore calcium release channel function and improve cardiac muscle performance in human heart failure. *Circulation* 2003; 107: 2459-66.
 26. Packer M, Colucci W, Sackner-Bernstein J, Liang Ch, Goldschner D, Freeman I, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure: The precise trial. *Circulation* 1996; 94: 2793-9.
 27. CIBIS-II. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
 28. Lowes BD, Gilbert EM, Abraham WT, Minobe WA, Larrabee PF, Debra W, et al. Myocardial gene expression in dilated cardiomyopathy treated with beta-blocking agents. *N Engl J Med* 2002; 346: 1357-65.

