

## Influencia del sexo en la mortalidad por trasplante cardiaco: subanálisis del Registro Español de Trasplante Cardiaco

Luis Almenar, en representación de los Grupos Españoles de Trasplante Cardiaco

Hospital La Fe. Valencia. España.

Muchas enfermedades cardiacas presentan distinta incidencia según el sexo del paciente. También la evolución, el número y el tipo de complicaciones y el pronóstico pueden ser muy distintos. El objetivo de este estudio fue analizar si hay diferencias por sexo en los trasplantes cardiacos realizados en España. Se comparó a 762 mujeres con 3.646 varones trasplantados en España desde mayo de 1984 a diciembre de 2005. Se analizaron 100 variables que incluían características del receptor y del donante, quirúrgicas, inmunosupresión y complicaciones del seguimiento. Se comparó por sexos mediante un análisis univariable y de supervivencia. Se realizó un análisis multivariable de cada sexo. La relación varones:mujeres trasplantados fue 5:1. Las mujeres suelen ser más jóvenes ( $45 \pm 18$  frente a  $51 \pm 14$  años;  $p < 0,05$ ), con mayor incidencia de miocardiopatía dilatada idiopática (el 39,8 frente al 31,3%;  $p < 0,05$ ) y menos factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, el 16,2 frente al 23,1%;  $p < 0,05$ ; dislipemia, el 25 frente al 36%;  $p < 0,05$ ). Las mujeres se trasplantan más en situación urgente (el 26,8 frente al 23,4%;  $p < 0,05$ ) y desarrollan fallo agudo del injerto con más frecuencia (el 17,4 frente al 13,5%;  $p < 0,05$ ). Durante el seguimiento presentan mayor incidencia de complicaciones óseas (el 15,5 frente al 10,9%;  $p < 0,05$ ) y menor de dislipemia (el 38 frente al 45%;  $p < 0,05$ ), hipertensión (el 36 frente al 49%;  $p < 0,05$ ), complicaciones digestivas (el 12 frente al 16%;  $p < 0,05$ ) y tumores (el 9 frente al 12,5%;  $p < 0,05$ ). La probabilidad de supervivencia fue menor a corto plazo ( $p < 0,05$ ), pero similar a la del varón a medio y largo plazo ( $p = 0,6$ ). El análisis multivariable mostró 14 variables relacionadas con mortalidad en el varón, por tan sólo 5 en la mujer. En conclusión, hay diferencias importantes entre los varones y las mujeres que se trasplantan en España, pero la probabilidad de supervivencia, a excepción de la etapa precoz, es similar en ambos sexos.

**Palabras clave:** *Trasplante cardiaco. Diferencias de sexo. Mortalidad.*

### Influence of Sex on Heart Transplantation Mortality: Data From the Spanish National Heart Transplantation Registry

The incidence of many heart diseases differs between men and women. In addition, the disease course, the number and type of complications and the prognosis can also be very different. The objective of this study was to determine whether sex differences can be observed in heart transplantations performed in Spain. Outcomes in 762 women who underwent heart transplantations in the country between May 1984 and December 2005 were compared with those in 3646 men. The analysis looked at 100 variables, including characteristics of the recipient, the donor, surgery, immunosuppression and the complications occurring during follow-up. The two sexes were compared using univariate and survival analysis. In addition, multivariate analysis was performed for each sex individually. The ratio of men to women who underwent transplantation was 5:1. Typically, women were younger than men ( $45 \pm 18$  years vs.  $51 \pm 14$  years;  $P < .05$ ), had a higher incidence of idiopathic dilated cardiomyopathy (39.8% vs. 31.3%;  $P < .05$ ) and had fewer cardiovascular risk factors (hypertension 16.2% vs. 23.1%;  $P < .05$ , and dyslipidemia 25% vs. 36%;  $P < .05$ ). Women had more emergency transplants (26.8% vs. 23.4%;  $P < .05$ ) and developed acute graft failure more frequently (17.4% vs. 13.5%;  $P < .05$ ). During follow-up, women had a higher incidence of bone complications (15.5% vs. 10.9%;  $P < .05$ ) and lower incidences of dyslipidemia (38% vs. 45%;  $P < .05$ ), hypertension (36% vs. 49%;  $P < .05$ ), gastrointestinal complications (12% vs. 16%;  $P < .05$ ) and malignancy (9% vs. 12.5%;  $P < .05$ ). The probability of survival was lower in the short term ( $P < .05$ ), but similar to that in men in the medium and long term ( $P = .6$ ). Multivariate analysis identified 14 variables associated with mortality in men, compared with only five in women. In conclusion, important differences were found between men and women who underwent heart transplantation in Spain, but the probability of survival was similar in the two sexes, except in the early stages.

**Key words:** *Heart transplantation. Sex differences. Mortality.*

Correspondencia: Dr. L. Almenar.  
Sección de Insuficiencia Cardíaca, Trasplante y Otras Alternativas  
Terapéuticas. Sociedad Española de Cardiología.  
Nuestra Señora de Guadalupe, 5-7. 28028 Madrid. España.  
Correo electrónico: lu.almenarb5@comv.es

**TABLA 1. Centros participantes**

Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau. Barcelona
Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona
Clínica Puerta de Hierro. Madrid
Hospital Marqués de Valdecilla. Santander
Hospital Reina Sofía. Córdoba
Hospital La Fe. Valencia
Hospital Gregorio Marañón. Madrid
Fundación Jiménez Díaz. Madrid
Hospital Virgen del Rocío. Sevilla
Hospital 12 de Octubre. Madrid
Hospital Juan Canalejo. La Coruña
Hospital de Bellvitge. L'Hospitalet
Hospital La Paz. Madrid
Hospital Central de Asturias. Oviedo
Hospital Clínic. Barcelona
Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia
Hospital Miguel Servet. Zaragoza
Hospital Clínico. Valladolid

## INTRODUCCIÓN

Es conocido que las enfermedades cardíacas poseen distinta incidencia en la población dependiendo del sexo del individuo. Además, las complicaciones, la evolución y el pronóstico pueden ser muy distintos. Por ello, últimamente se está insistiendo en realizar los análisis comparativos en función del sexo. El trasplante cardiaco es el tratamiento de elección para el subgrupo de pacientes con cardiopatías evolucionadas, situación funcional avanzada con tratamiento médico óptimo y sin posibilidades quirúrgicas convencionales. Algunos artículos, experimentales y clínicos, señalan que las mujeres que se trasplantan desarrollan más complicaciones que los varones y, por lo tanto, tendrán peor pronóstico. El sexo femenino se ha relacionado con mayor incidencia de infecciones, rechazos fatales, disfunción renal, enfermedad vascular del injerto y peor supervivencia<sup>1-7</sup>.

El objetivo de este estudio ha sido analizar, en los pacientes trasplantados en España, las diferencias existentes entre varones y mujeres y el impacto en la supervivencia.

## MÉTODOS

Para el análisis se ha utilizado la práctica totalidad de los pacientes trasplantados en España desde el inicio de la actividad trasplantadora (mayo de 1984) hasta diciembre de 2005. El análisis incluye 4.408 trasplantes (762 mujeres y 3.646 varones) realizados en los centros reflejados en la tabla 1. Se compararon 762 trasplantes cardíacos realizados en mujeres con 3.646 trasplantes realizados en varones. Se realizó un análisis univariable de las características de los pacientes y

**TABLA 2. Análisis univariable de las características del receptor**

VARIABLES	Mujeres	Varones
Edad (años)*	45 ± 18	51 ± 14
Enfermedad de base*		
Cardiopatía isquémica	19,9	47,5
Miocardiopatía dilatada idiopática	39,8	31,3
Valvulopatías	11,8	8,6
Otras	28,5	12,6
Estado funcional (New York Heart Association)		
III o menor	43,5	43,9
IV	56,5	56,1
Índice de masa corporal*	23,3 ± 5,4	25,1 ± 4,1
Inotrópicos intravenosos	37,5	34,4
Resistencias valvulares pulmonares (UW)	2,44 ± 1,74	2,31 ± 1,53
Hipertransaminasemia	23,4	22,6
Diabetes mellitus insulino dependiente	11,1	12,9
Hipertensión arterial*	16,2	23,1
Dislipemia*	25	36
Cirugía cardiovascular previa	26,7	27,1
Dispositivo automático implantable*	4,6	7,5

Los valores se expresan como media ± desviación estándar o como porcentajes.

\*p < 0,05.

los donantes, quirúrgicas, de inmunosupresión, complicaciones del seguimiento y supervivencia. Posteriormente, se compararon las curvas de supervivencia y los factores relacionados con mortalidad precoz (primer mes) y a 1, 5 y 10 años. Los valores se expresan como media ± desviación estándar y como porcentajes. Las comparaciones univariadas se han realizado con un análisis de la varianza y prueba de la  $\chi^2$ . Los valores multivariados se expresan mediante la razón de riesgos (HR) e intervalo de confianza (IC) del 95%. Se consideró significativo un valor de p < 0,05.

## RESULTADOS

La relación varones:mujeres que se trasplantan en España es aproximadamente 5:1. Las mujeres suelen ser más jóvenes, con diagnóstico de miocardiopatía dilatada idiopática y menos factores de riesgo cardiovascular. Se trasplantan más en situación urgente y suelen hacerlo con varones de menor edad e índice de masa corporal similar al suyo (tablas 2 y 3). Existen diferencias estadísticamente significativas en las variables quirúrgicas analizadas, pero no son relevantes desde el punto de vista clínico. La utilización de ciclosporina y esteroides es menor en las mujeres (tabla 4). Las mujeres desarrollan fallo agudo del injerto con más frecuencia. En el seguimiento presentan mayor incidencia de complicaciones óseas y menor de dislipemia, hipertensión arterial, complicaciones digestivas y tumores (tabla 5).

**TABLA 3. Análisis univariable de las características del donante**

Variables	Mujeres	Varones
Edad (años)*	29 ± 14	31,9 ± 12,5
Varones*	59,2	76,2
Índice de masa corporal*	23,3 ± 4	24,6 ± 3,5
Días en UCI	2,9 ± 10	2,7 ± 6
Causa de muerte*		
Traumatismo craneoencefálico	42,4	46,8
Accidente cerebrovascular	41,9	37,6
Otras	15,7	15,6

Los valores se expresan como media ± desviación estándar o como porcentajes.

\*p < 0,05.

**TABLA 4. Análisis univariable de las características quirúrgicas e inmunosupresión**

Variables	Mujeres	Varones
Tiempo de isquémica (min)*	185 ± 65	179 ± 64
Tiempo de cirugía (min)*	131 ± 63	126 ± 51
Técnica quirúrgica*		
Estándar	72	76
Bicava	28	24
Trasplante urgente*	26,8	23,4
Inducción	74,5	74
Ciclosporina*	71,9	85,2
Azatioprina	57,7	60,6
Esteroides*	93,4	95,3

Los valores se expresan como media ± desviación estándar o como porcentajes.

\*p < 0,05.

**TABLA 5. Análisis univariable de las complicaciones durante el seguimiento**

Variables	Mujeres	Varones
Fallo agudo del injerto*	17,4	13,5
Número de rechazos por paciente	1,1 ± 1,5	1 ± 1,4
Enfermedad vascular del injerto*	6,9	10,7
Infección	0,79	0,82
Hipertensión arterial*	36,1	49,3
Diabetes mellitus insulínica*	19,9	23,2
Necesidad de diálisis	5,1	5
Necesidad de marcapasos	4,2	5,2
Complicaciones óseas*	15,5	10,9
Complicaciones neurológicas	16,1	14,8
Complicaciones digestivas*	12,1	16
Dislipemia*	38	45,4
Tumores*	9	12,5

Los valores se expresan como media ± desviación estándar o como porcentajes.

\*p < 0,05.

## Análisis de supervivencia

Las mujeres presentaron una supervivencia menor inicialmente y hasta el primer año, pero se equipara a la de los varones a los 5 y los 10 años (figs. 1-4). Encontramos muchas variables significativas en el análisis multivariable. No obstante, al realizar el análisis por sexos observamos que el número de variables asociadas a mortalidad fue claramente menor en la mujer (tablas 6 y 7).

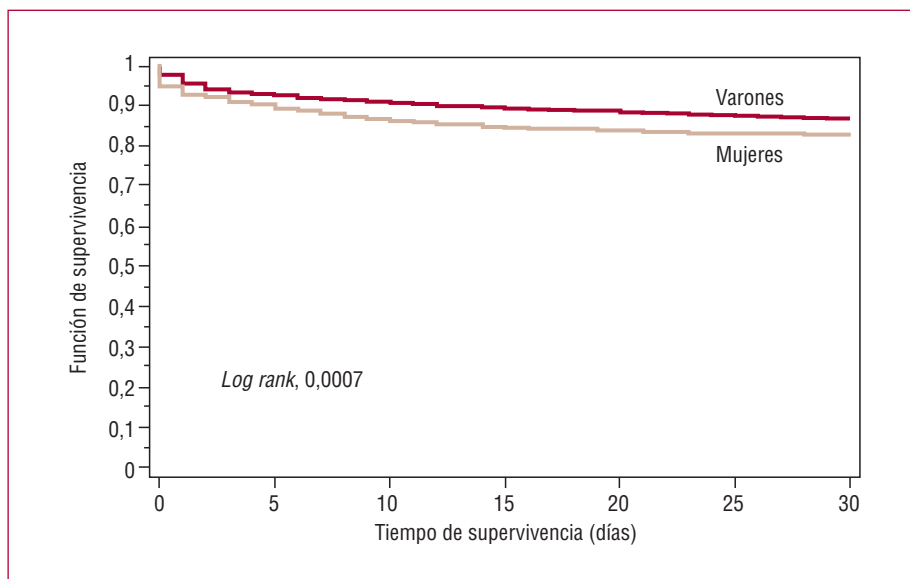
## DISCUSIÓN

Observar las complicaciones cardiovasculares y de la cirugía cardiaca según el sexo del paciente es un concepto relativamente nuevo. Probablemente, se inició a partir de las observaciones de que en grandes ensayos multicéntricos determinados fármacos actuaban exclusivamente en un sexo. Este hecho ha llevado a

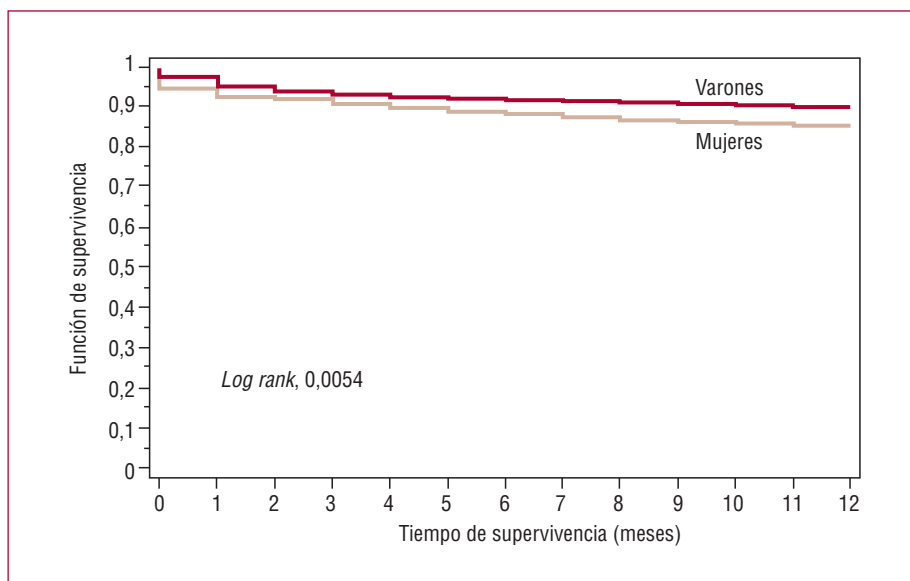
**TABLA 6. Factores relacionados con la mortalidad en el varón**

	HR (IC del 95%)	p
Precoz		
Enfermedad de base (respecto a otras)	0,5 (0,3-0,7)	0,001
Causa de muerte del donante (respecto a otras)	0,4 (0,2-0,9)	0,01
Situación extrahospitalaria del paciente	0,5 (0,4-0,7)	0,0001
Fallo agudo del injerto	4,8 (3,3-6,7)	0,0001
Enfermedad vascular periférica	0,1 (0,1-0,9)	0,04
Tiempo de cirugía (min)	1.005 (1.002-1.007)	0,0001
A los 10 años		
Disfunción renal	1,3 (1,1-1,6)	0,01
Diabetes mellitus previa	1,3 (1,1-1,7)	0,008
Inducción	0,8 (0,7-0,9)	0,03
Ciclosporina	0,6 (0,5-0,8)	0,0001
Azatioprina	1,7 (1,4-2,0)	0,0001
Esteroides	0,3 (0,2-0,5)	0,0001
Diálisis	2 (1,5-2,8)	0,0001
Complicaciones neurológicas	1,5 (1,2-1,8)	0,0001

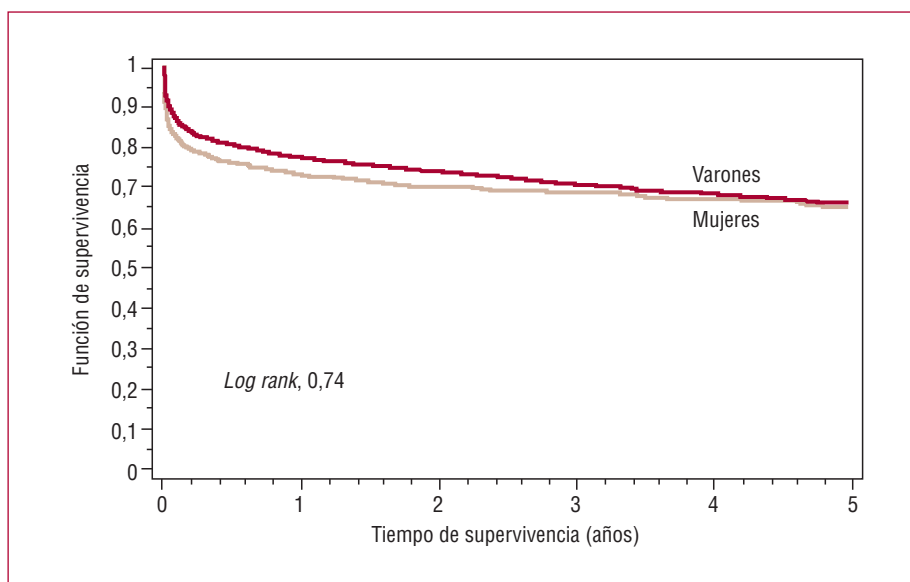
HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.



**Fig. 1.** Curva de supervivencia actuarial al día 30.



**Fig. 2.** Curva de supervivencia actuarial al primer año.



**Fig. 3.** Curva de supervivencia actuarial al quinto año.

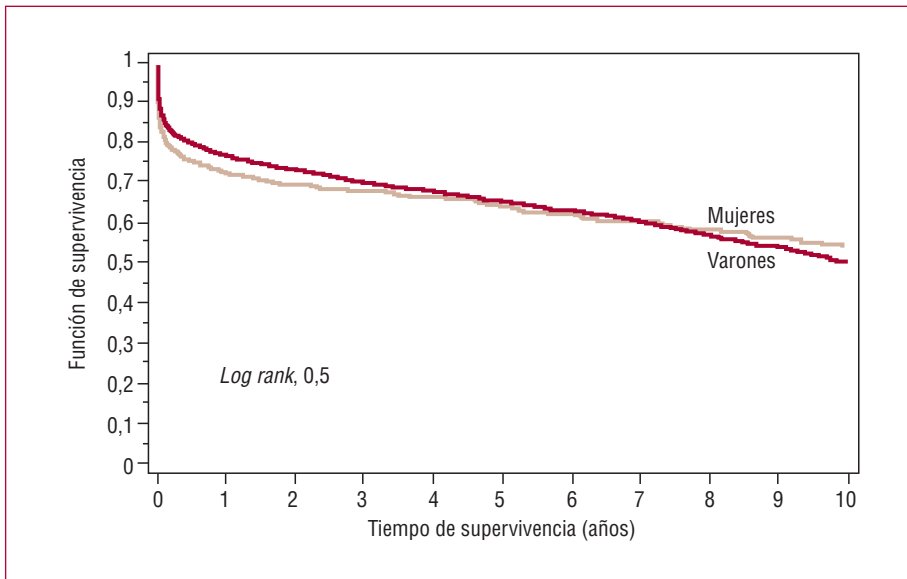


Fig. 4. Curva de supervivencia actuarial al décimo año.

TABLA 7. Factores relacionados con la mortalidad en la mujer

	HR (IC del 95%)	p
Precoz		
Ventilación mecánica	2,9 (1,6-5,1)	0,0004
Fallo agudo del injerto	3,9 (2,2-7,0)	0,0001
A los 10 años		
Inducción	0,6 (0,4-0,9)	0,003
Infecciones micóticas	2 (1,1-3,9)	0,03
Diálisis	2,3 (1,1-4,9)	0,03

analizar, en todos los aspectos relacionados con la cardiología, la respuesta terapéutica en varones y mujeres. En el trasplante cardiaco, en series cortas de estudios no aleatorizados y por lo tanto en pacientes con diferencias importantes en sus características basales, se ha descrito que los corazones procedentes de mujeres podrían desarrollar más enfermedad vascular del injerto y otras complicaciones que tendrían un impacto negativo en la supervivencia<sup>1-7</sup>. En los registros con un gran número de pacientes las ideas son confusas. Por un lado, en el Registro Internacional de Trasplante Cardiaco de adultos, el sexo femenino se asocia a mayor mortalidad, pero sólo en el análisis realizado a partir de 1999, ya que antes no se encontró esa asociación<sup>8</sup>; en el Registro Internacional de Trasplante Cardiaco Pediátrico se encuentra peor supervivencia a 1 año y a los 5 años en el sexo femenino<sup>9</sup>. Por otro lado, otros registros internacionales no encuentran diferencias entre los sexos<sup>10-12</sup>.

En los análisis multivariantes que se publican bianualmente con los resultados de los Grupos Españoles de Trasplante Cardiaco, nunca ha habido correlación

significativa entre el sexo y la mortalidad<sup>13-16</sup>. Por ello, el motivo de este análisis fue determinar este aspecto realizando un análisis teniendo en cuenta el sexo para dar a conocer la experiencia española. Al analizar los datos obtenidos, resulta difícil hacer valoraciones concluyentes. No obstante, podemos apreciar que el perfil clínico de la mujer es, en general, mejor que el del varón, y si la supervivencia inicial es menor, se debe a la mayor incidencia de fallo agudo del injerto, de causa desconocida aunque favorecida por una mayor proporción de mujeres trasplantadas de forma urgente. Al analizar las curvas de supervivencia, se aprecia que tras este descenso inicial postoperatorio la curva de la mujer se mantiene bastante estable y se iguala, e incluso supera, a la del varón porque en éste la pendiente media de caída es mayor, tal vez en relación con la mayor incidencia de factores de riesgo que ya tienen basalmente y se potencian con los inmunosupresores.

En el análisis multivariable, tanto de la mortalidad precoz como a los 10 años, hay muchas diferencias entre varones y mujeres. Se han encontrado 14 variables significativas en el varón y tan sólo 5 en las mujeres. Este hecho puede deberse al sexo, pero también a que el número de casos es mucho menor en las mujeres, lo que influye de forma muy importante en los análisis multivariantes. Las únicas variables significativas comunes a ambos sexos son el fallo agudo del injerto y la necesidad de diálisis en el seguimiento como factores de riesgo y la utilización de inmunosupresión de inducción como factor protector de mortalidad.

## CONCLUSIONES

Hay diferencias importantes entre los varones y las mujeres que se trasplantan, pero la mortalidad, a excepción de la etapa precoz, es similar en ambos sexos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Banchs HL, González V, González Canmcel I, Quintana C, Calderón R, Altieri PI. Heart transplantation in females: the experience in Puerto Rico. *Bol Asoc Med P R*. 2005;97:248-56.
2. Takami H, Backer CL, Crawford SE, Zales VR, Mavroudis C. Influence of gender on allograft rejection in rat heart transplant model. *J Heart Lung Transplant*. 1995;14:529-36.
3. Predergast TW, Furukawa S, Beyer AJ 3rd, Browne BJ, Eisen HJ, Jeevanandam V. The role of gender in heart transplantation. *Ann Thorac Surg*. 1998;65:88-94.
4. Yamani MH, Erinc SK, McNeill A, Ratliff NB, Dendrey D, Zhou L, et al. The impact of donor gender on cardiac peritransplantation ischemia injury. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1741-4.
5. Erinc K, Yamani MH, Starling RC, Young JB, Crowe T, Ratliff NB, et al. The influence of donor gender on allograft vasculopathy: evidence from intravascular ultrasound. *Transplant Proc*. 2004;36:3129-31.
6. Mehra MR, Stapleton DD, Ventura HO, Escobar A, Cassidy CA, Smart FW, et al. Influence of donor and recipient gender on cardiac allograft vasculopathy. An intravascular ultrasound study. *Circulation*. 1994;90:1178-82.
7. Al-Khaldi A, Oyer PE, Robbins RC. Outcomes analisis of donor gender in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:461-8.
8. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Waltz DA, Keck BM, et al. Registry of the International Society for Heart Lung Transplantation: twenty-third official adult heart transplantation report-2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:869-79.
9. Boucek MM, Waltz DA, Edwards LB, Taylor DO, Keck BM, Trulock EP, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: ninth official pediatric heart transplantation report-2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:893-903.
10. De Santo LS, Marra C, De Feo, Amarelli C, Romano G, Cotrufo M. The impact of gender on heart transplantation outcomes: a single center experience. *Ital Heart J*. 2002;3:419-23.
11. Bocchi EA, Fiorelli A; First Guideline Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. The Brazilian experience with heart transplantation: a multicenter report. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20:637-45.
12. Heublein B, Haverich A, Borst HG. Long-term follow-up after orthotopic heart transplantation. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1990;38:285-90.
13. Almenar L, Arizón JM. A study of the experience of Spanish Heart Transplant Groups. *Transplant Proc*. 1999;31:2531-3.
14. Almenar L. Factors associated with early and late mortality following heart transplantation: Spanish Registry of Heart Transplantation 1984-1999. *Transplant Proc*. 2002;34:151-5.
15. Almenar L. Predictors of mortality following heart transplantation: Spanish Registry of Heart transplantation 1984-2001. *Transplant Proc*. 2003;35:1946-50.
16. Almenar L. Predictors of mortality following heart transplantation: Spanish registry of heart transplantation 1984-2003. *Transplant Proc*. 2005;37:4006-10.