

ARTÍCULO ORIGINAL

TRASPLANTE CARDIORENAL COMBINADO EN LA ENFERMEDAD CARDÍACA Y RENAL AVANZADA

COMBINED CARDIORENAL TRANSPLANT IN HEART AND ADVANCED RENAL DISEASE

Margarita Peradejordi Lastras¹, Liliana Ethel Favalaro¹, Rita Marcela Fortunato², Luis Gutierrez², Gabriel Eduardo Rabin², Daniel Oscar Absi¹, José Abud¹, Héctor Raffaelli², Rodolfo Marrugat², Hugo Fraguas², Roberto René Favalaro¹, Pablo Raffaele², Alejandro Mario Bertolotti¹

1) División Trasplante Intratorácico e Insuficiencia Cardíaca, Hospital Universitario Fundación Favalaro, Buenos Aires

2) Unidad Renal, Hospital Universitario Fundación Favalaro, Buenos Aires

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2015; 35 (4) Pág 188- 195

RESUMEN

Introducción: La insuficiencia renal (IR) es predictor de morbimortalidad postrasplante cardíaco (TxC). El trasplante cardiorenal (TxCR) combinado en candidatos a TxC con enfermedad renal severa, es una opción terapéutica. Nuestro objetivo es evaluar los resultados y seguimiento del TxCR en un único Centro. **Material y métodos:** Entre febrero de 1993 y diciembre de 2014 se realizaron 442 TxC. Desde el año 2006 se efectuaron TxCR con único donante en 20 pacientes (p). Los criterios de selección fueron: IR con ClCr \leq 40 mil/min o requerimiento de diálisis en candidatos a TxC. Todos los p recibieron timoglobulina e inmunosupresión con tacrolimus, micofenolato mofetil y esteroides. La mediana de seguimiento fue 46 meses (7-96). **Resultados:** Edad media 58 \pm 7 años y 85% eran hombres. La creatinina (Cr) media 3,1 \pm 2,5 mg/dl y ClCr 27,5 \pm 10 mil/min. Requirieron diálisis 3p en el período pre trasplante y 4p se encontraban en diálisis crónica. Etiología de miocardiopatías dilatadas: coronaria 10p, no coronaria 9p y reTxC 1p; nefropatías: nefroangioesclerosis 5p, síndrome cardiorenal 10p, diabetes 2p, glomerulopatía 1p, poliquistosis 1p y nefritis tóxica 1p. La Cr a 30 días y a 1 año del TxCR fue 1,2 \pm 0,4 mm/dl y 1,1 \pm 0,2 mg/dl respectivamente. La

mortalidad hospitalaria fue de 3/20p (15%), 2p por sepsis y 1p por falla del injerto cardíaco. Mortalidad alejada 5/17p (29%), 4p por sepsis y 1p por sarcoma hepatocelular. La supervivencia a 1 y 3 años fue del 76 y 72%. **Conclusiones:** En nuestra serie el TxCR fue un tratamiento seguro y eficaz en candidatos a TxC y con ClCr $<$ 40 mil/min.

PALABRAS CLAVE: trasplante cardíaco; trasplante renal; trasplante cardiorenal; trasplante combinado; insuficiencia renal

ABSTRACT

Introduction: Renal failure (RF) is a post cardiac transplantation predictor of morbimortality. The combined cardiorenal transplant (CCRTx) in cardiac transplantation (CTx) candidates with chronic renal disease is a therapeutic option. Our aim was to evaluate the CCRTx follow up outcomes in a single Centre. **Material and methods:** Between 2/1993 and 12/2014 we performed 442 CTx. Since 2006, 20 patients (p) underwent CCRTx using allografts from the same donor. The inclusion criteria were: RF with CrCl \leq 40 mil/min or dialysis requirement in CTx candidates. All p received Thymoglobu-

lin and immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil and steroids. Median follow up: 46 months (7-96). **Results:** Mean age: 58 ± 7 years, 85% were male. Mean Creatinine (Cr): $3,1 \pm 2,5$ mg/dl and ClCr $27,5 \pm 10$ ml/min. Three p required dialysis during the pre-transplantation phase and 4 p were under chronic dialysis. Etiologies: cardiomyopathies: coronary 10 p, noncoronary 9 p and re CTx, 1 p; nephropathies: nephroangiosclerosis 5 p, cardiorenal syndrome 10 p, diabetes 2 p, glomerulopathy 1 p, polycystosis 1 p and toxic nephritis 1 p. At 30 days and 1 year post CCRTx, Cr was $1,2 \pm 0,4$ mg/dl and $1,1 \pm 0,2$ mg/dl respectively. In-hospital mortality was 3/20 p (15%), 2 p due to sepsis and 1 p due to cardiac graft failure. Late mortality 5/17 p (29 %), 4p due to sepsis and 1 p due to liver sarcoma. Survival at 1 and 3 years was 76 and 72%, respectively. **Conclusions:** In our series CCRTx was a safe and effective treatment for CTx candidates with CrCl < 40 ml/min.

KEYWORDS: cardiac transplant; renal transplant; cardiorenal transplant; combined transplant; renal failure

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal (IR) se asocia frecuentemente a la insuficiencia cardíaca avanzada, siendo un marcador de morbimortalidad en este grupo de pacientes¹⁻³. El bajo gasto, la hipoxemia, el estrés oxidativo la anemia y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona comprometen la perfusión renal generando IR como complicación de la insuficiencia cardíaca (IC) progresiva. En los pacientes con insuficiencia renal crónica primaria o secundaria existe también mayor prevalencia de eventos cardiovasculares⁵⁻⁶.

En candidatos a trasplante cardíaco (TxC) la IR pre existente es un fuerte predictor de morbimortalidad postrasplante a corto y largo plazo⁷. El análisis de la historia natural de la función renal postrasplante cardíaco muestra un deterioro progresivo del filtrado glomerular luego del primer año del seguimiento. La edad del receptor, la creatinina pretrasplante, el antecedente de diabetes, hipertensión arterial y la nefrotoxicidad asociada al uso de inhibidores de la calcineurina, son causas predisponentes⁸. Igualmente, datos

del registro de la International Society for Heart & Lung Transplantation (ISHLT) muestran que la insuficiencia renal precoz postrasplante cardíaco es uno de los principales predictores de mortalidad⁶.

En el año 2005 la ISHLT reportó que la mortalidad de los pacientes con trasplante cardíaco, que requieren un trasplante renal en su evolución, es mayor a la de aquellos que reciben un trasplante cardiorenal simultáneo⁹; en sus recomendaciones para la selección de candidatos a trasplante cardíaco, se considera la disfunción renal irreversible con clearance de creatinina ≤ 40 ml/min una contraindicación relativa para trasplante cardíaco aislado. Aunque la experiencia reportada es escasa, el trasplante cardiorenal simultáneo en pacientes seleccionados, con enfermedad cardíaca avanzada y patología renal, es una opción terapéutica y su indicación se encuentra en aumento¹¹. Esta estrategia podría considerarse para candidatos a trasplante cardíaco con daño renal de cualquier etiología establecido y clearance de creatinina ≤ 40 ml/min por el potencial riesgo de deterioro de la función renal postrasplante cardíaco¹².

Nuestro objetivo es analizar la evolución de los pacientes con trasplante cardiorenal, realizados en el Hospital Universitario Fundación Favaloro.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre febrero de 1993 y diciembre de 2014, se realizaron en nuestro centro 442 TxC ortotópicos. Desde el año 2006 recibieron trasplante cardiorenal con donante único 20 pacientes. Se analizaron retrospectivamente los datos de los pacientes manteniendo la confidencialidad de los mismos.

Selección y evaluación del receptor

Como criterio cardiológico para la selección de los candidatos a trasplante cardiorenal, se utilizaron las recomendaciones de la ISHLT, siguiendo el protocolo de nuestro centro publicado previamente^{10, 13}. Se consideró un filtrado glomerular menor o igual a 40 ml/min como una contraindicación relativa para TxC aislado, evaluándose el potencial beneficio de estos pacientes con un trasplante cardiorenal. Para la indicación de trasplante renal asociada se requi-

rió tres clearances de creatinina ≤ 40 ml/min (IR crónica grado III) en forma consecutiva con un intervalo de 7 días, y se analizó la presencia de daño renal estructural. Para la determinación del daño renal en la selección de los pacientes se utilizaron criterios clínicos (nefropatía diabética, hipertensiva u otras), de laboratorio (sedimento y proteinuria en 24 horas) y ecográficos (tamaño, morfología y ecoestructura renal, relación cortico/medular y Doppler vascular renal). Para la realización de biopsia renal, los pacientes de nuestra serie no presentaron criterios nefrológicos, ausencia de signos de enfermedad activa renal. También se incluyeron pacientes con requerimiento de diálisis como candidatos a TxCR. Se realizó en todos los pacientes cross-match contra panel pretrasplante y en simultáneo con el trasplante un cross-match directo contra donante por citotoxicidad o por citometría de flujo. La evaluación del match HLA donante-receptor y los resultados del cross match directo contra donante se realizó en forma retrospectiva para ajustar la medicación inmunosupresora.

Selección y manejo del donante

Se realizó TxCR con donante único. Se evitó la selección de donantes con criterios expandidos para el injerto cardíaco con el objetivo de prevenir la inestabilidad hemodinámica perioperatoria por la falla primaria del injerto y su repercusión en la reperfusión renal y funcionalidad del injerto.

Técnica quirúrgica

La técnica de ablación del injerto cardíaco y renal, preservación e implante fue similar a la utilizada en los procedimientos habituales. En un primer tiempo se realizó el trasplante cardíaco ortotópico y luego del cierre esternal, con estabilidad hemodinámica del paciente y control de hemostasia se inició en un segundo tiempo el trasplante renal en fosa ilíaca según técnica habitual extra peritoneal.

Inmunosupresión

Durante el trasplante cardíaco y antes del desclampeo aórtico se administraron 10 mg/kg de metilprednisolona. Se administró timoglobulina a dosis habitual (1-1,5 mg/kg) al inicio del tiempo del trasplante renal por protocolo, con-

tinuándose durante 3 a 7 días hasta la recuperación de la función renal y la incorporación de los inhibidores de la calcineurina, la dosis se ajustó según niveles de linfocitos, CD3 y plaquetas. En el postoperatorio la inmunosupresión de mantenimiento se basó en un triple esquema: esteroides, micofenolato mofetil o sódico y tacrolimus con niveles de 10 ng/ml durante el primer año.

Seguimiento

La viabilidad del injerto cardíaco se evaluó mediante biopsias endomiocárdicas de vigilancia para la detección precoz de rechazo agudo celular o humoral según el protocolo institucional y angiografía coronaria con ecografía intraluminal (IVUS) para la detección precoz de la proliferación intimal coronaria o de la enfermedad vascular del injerto en forma anual. Se realizaron medidas de nefroprotección para dichos estudios. La función del injerto renal se evaluó con mediciones seriadas de creatinina, proteinuria, microalbuminuria de 24 horas, clearance de creatinina de 24 horas y sedimento urinario. Se realizó ecografía y Doppler renal en el postoperatorio inmediato para evaluar la anastomosis vascular renal. En pacientes con disfunción del injerto renal o sospecha de rechazo se realizó biopsia renal.

Se realizó seguimiento y detección precoz de infecciones por citomegalovirus (CMV) mediante determinaciones seriadas de antígeno precoz (pp65) y PCR viral cuantitativo según la serología del donante/receptor y la disponibilidad de técnicas por PCR. En los pacientes con cross match contra panel positivo se realizó monitoreo de anticuerpos anti HLA por luminex.

Método Estadístico

Las variables continuas se expresaron como media y DE o mediana y rango, y las categóricas como frecuencias en porcentajes. La supervivencia se calculó por método de Kaplan Meyer y se comparó con los TxCR aislados por log rank test.

RESULTADOS

La mediana de seguimiento fue de 46 meses (7-96). La edad media fue 58 ± 7 años (36-67) y el 85% eran hombres. Se trasplantaron en forma de situación clínica electiva 8 pacientes, en urgencia 8 pacientes y en emergencia 4 pacientes.

Las etiologías de las miocardiopatías y nefropatías se describen en la **tabla 1**. El nivel promedio en sangre de creatinina pretrasplante fue $3,1 \pm 2,5$

mg/dl y ClCr $27,5 \pm 10$ ml/min. En el momento del trasplante 7 pacientes se encontraban en diálisis.

Paciente	Cardiopatía	Nefropatía	Hemodiálisis
1	MCPD IN	Nefroangioesclerosis	0
2	MCPD IN Y Valvular	Síndrome cardiorenal	0
3	MCDD IN	Nefroangioesclerosis	0
4	MCPDI.	Nefroangioesclerosis	1
5	MCP IN	Síndrome cardiorenal	1
6	MCPD IN Y Valvular	Síndrome cardiorenal	1
7	MCPD IN	Nefroangioesclerosis	0
8	MCPDI	Nefrectomía por litiasis	0
9	MCPDI	Glomerulopatía	1
10	MCPDI	Síndrome cardiorenal/ DBT	0
11	MCPD IN	Nefropatía DBT	1
12	MCPDI	Síndrome cardiorenal	1
13	RE- TxCardíaco- EVI	Toxicidad ICN	0
14	MCPD IN	Síndrome cardiorenal	0
15	MCPDI.	Insuficiencia Renal	0
16	MCPDI.	Síndrome cardiorenal	0
17	MCPDI.	Poliquistosis	1
18	MCPDIN	Nefroangioesclerosis	0
19	MCPDI	Síndrome cardiorenal	0
20	MCPIN	Síndrome cardiorenal	0

Tabla 1

DBT = Diabética; ICN = Inhibidores de la Calcineurina; MCPDI = Miocardiopatía Dilatada Idiopática; MCPIN = Miocardiopatía Isquémico Necrótica; EVI = Enfermedad Vasculare del Injerto

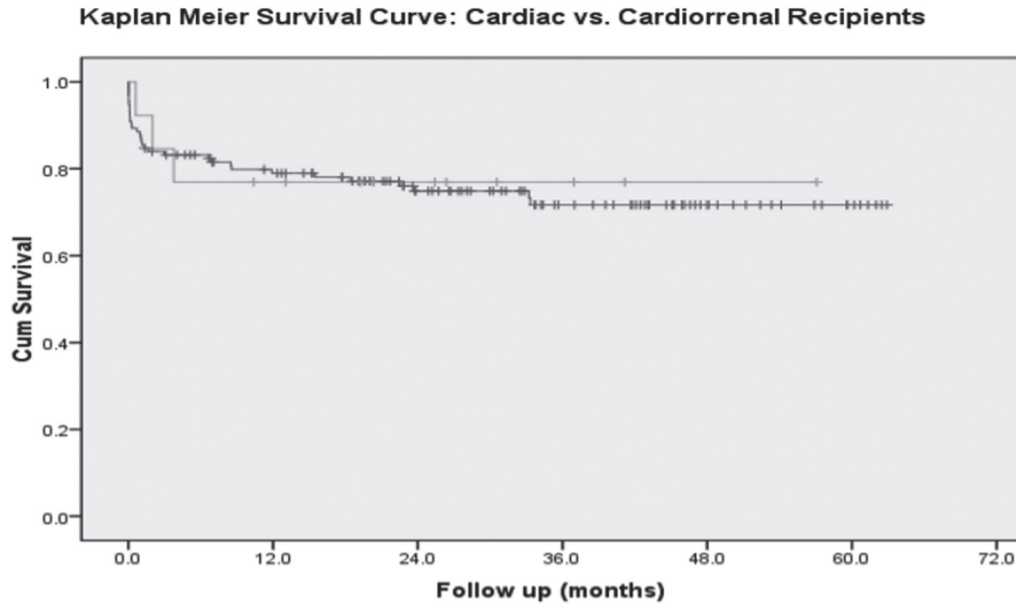


Figura 1 TxCR = Trasplante Cardiorrenal; TxC = Trasplante Cardíaco

Morbilidad perioperatoria

El tiempo promedio de isquemia fría cardíaca fue 220 minutos, renal 454 minutos, isquemia caliente cardíaca 45, y renal 26 minutos. Presentaron retardo precoz del injerto renal 4 pacientes con requerimiento transitorio de diálisis y falla precoz del injerto cardíaco 8 pacientes, requiriendo soporte inotrópico y drogas vasoactivas por inestabilidad hemodinámica. Ninguno de los pacientes con adecuada función cardíaca presentó falla del injerto renal. En todos los pacientes el cross-match específico fue negativo. No se detectó rechazo humoral o celular agudo cardíaco o renal en ningún paciente en el perioperatorio. Se realizó biopsia renal en el período post-trasplante, inmediato en dos pacientes por disfunción renal, descartándose rechazo. Un paciente se reoperó por presentar una fístula urinaria.

Mortalidad perioperatoria

La mortalidad hospitalaria fue del 15% (3/20 p): dos pacientes por sepsis y uno por falla primaria del injerto cardíaco. Todos los pacientes se trasplantaron en condición de urgencia/emergencia y con falla del injerto cardíaco e inestabilidad hemodinámica, requiriendo diálisis por DGF agravada. Seguimiento alejado En el seguimiento se evaluó la funcionalidad del injer-

to renal con una creatinina promedio a los 30 días y 1 año de $1,2 \pm 0,4$ y $1,1 \pm 0,2$ mg/dl respectivamente. La mortalidad alejada fue de 5/17 p (29%), 4 pacientes por shock séptico y 1 paciente por sarcoma hepatocelular.

No se observó rechazo agudo significativo en ninguno de los injertos. Dos pacientes presentaron en el injerto cardíaco rechazo humoral, tratados con plasmaféresis e IGIV con buena respuesta al tratamiento. Sólo en uno de ellos se detectaron antígenos donante específico. Al año de seguimiento se investigó enfermedad vascular del injerto, presentando proliferación miointimal leve en 5 pacientes.

La inmunosupresión se basó en un triple esquema reduciendo los niveles de tacrolimus y esteroides según resultados de las biopsias endomiocárdicas y la función renal. En pacientes con disfunción renal severa por nefrotoxicidad, se minimizaron significativamente los niveles de tacrolimus, asociándolo al sirolimus. Dos pacientes presentaron en la evolución, como complicación, aspergilosis pulmonar con buena evolución.

La supervivencia al año fue del 76% y a los 3 años del 72%. Se comparó con la supervivencia de los pacientes con TxC aislado, no encontrándose diferencias significativas ($p=0,9$).

DISCUSIÓN

Los avances en las técnicas quirúrgicas y en las soluciones de preservación e inmunosupresión han permitido el desarrollo de trasplantes multiorgánicos. Actualmente el riñón es el órgano extratorácico que con más frecuencia se trasplanta en simultáneo con el corazón¹⁴. La historia natural de la enfermedad cardíaca y renal avanzada y el mayor tiempo en lista de espera, aumenta el riesgo de la disfunción progresiva de ambos órganos. Las principales indicaciones para un trasplante cardiorenal se aplican a dos grupos: pacientes portadores de nefropatías orgánicas que sean potenciales receptores de trasplante cardíaco, y pacientes en plan de trasplante cardíaco con deterioro de la función renal de causa hemodinámica con impacto parenquimatoso irreversible¹⁵. Desde la realización del primer trasplante cardiorenal en 1978, el número de trasplantes combinados realizados ha sido limitado¹⁶. El Registro UNOS (United Network for Organ Sharing) reportó entre 1987 y 2006, 429 trasplantes combinados, representando el 1.08% los trasplantes cardíacos y el 0.19% los trasplantes renales realizados en dicho período de tiempo¹⁷. Según datos del registro de la ISHLT su indicación se encuentra en aumento en los últimos años⁶. En nuestro centro desde el año 2006 se realizaron 20 trasplantes cardiorenales, representando el 5% de los trasplantes cardíacos realizados en ese período. Los resultados reportados en la literatura han sido alentadores y comparables a los del trasplante cardíaco aislado¹⁸⁻²¹.

En la actualidad no existen guías ni consensos establecidos para su indicación, sólo recomendaciones de expertos, utilizando cada centro su criterio basado en la experiencia y reportándose sólo pequeñas series de pacientes. La Universidad de Filadelfia seleccionó los pacientes con requerimiento de diálisis o con clearance de creatinina menor a 30 ml/min/1.73 m², y el Hospital Nacional de Taiwán consideró un clearance de creatinina menor a 20 ml/min/1.73 m² o creatinemia mayor a 3 mg/dl como criterio de inclusión^{14,21}. La ISHLT recomienda en candidatos a trasplante cardíaco con disfunción renal y clearance de creatinina ≤ 40 ml/min, la indicación de trasplante cardiorenal en pacientes seleccionados. La Universidad de California

(Los Ángeles, UCLA) reportó en un análisis de 628 pacientes, en los cuales un clearance de creatinina ≤ 40 ml/min era predictor de mayor mortalidad y falla renal postrasplante cardíaco ortotópico, con mayor requerimiento de diálisis en el postoperatorio²². En nuestro Hospital, por consenso entre los Servicios de Nefrología y Trasplante Cardíaco, se consideró criterio de inclusión para Tx combinado, la IR mediada por clearance de creatinina ≤ 40 ml/min, medida en 3 oportunidades consecutivas que no mejore con la optimización de los parámetros hemodinámicas, descartando de esta manera la IR pre-renal o reversible.

En nuestra población, 7 pacientes se encontraban en diálisis al momento del Tx, estos presentaban riñones con características ecográficas de daño estructural crónico. Cuatro de estos pacientes se encontraban en diálisis crónica (1 por glomerulopatía, 1 por nefroangioesclerosis, 1 por poliquistosis hepato-renal y 1 por síndrome cardiorenal crónico). Tres pacientes requirieron hemodiálisis por insuficiencia renal reagudizada (2 por síndrome cardiorenal y 1 por nefropatía diabética). En el posoperatorio inmediato 4 de estos pacientes necesitaron continuar con hemodiálisis en forma transitoria.

La recuperación de la funcionalidad renal se observó dentro del primer mes postrasplante. En el período de seguimiento no se detectó angiográficamente enfermedad vascular crónica del injerto cardíaco ni complicaciones nefrológicas o urológicas severas.

En nuestros pacientes se pudo reducir los niveles de inmunosupresión progresivamente ante la ausencia de rechazo agudo de ambos injertos, para protección renal y disminuir el riesgo de complicaciones infecciosas, utilizando bajas dosis de ICN, esteroides y manteniendo las drogas antiproliferativas²⁴⁻²⁶. Sin embargo, en el seguimiento, la principal causa de mortalidad fue de origen infeccioso.

CONCLUSIONES

La asociación del Tx renal simultáneo al Tx cardíaco en pacientes con insuficiencia renal, aseguró una supervivencia similar al TxC aislado con una estabilidad en la función renal y baja incidencia de episodios de rechazo en ambos injertos. El trasplante combinado cardiore-

nal podría considerarse una opción terapéutica efectiva y segura en este subgrupo seleccionado de pacientes.

Nuestros resultados son coincidentes con los publicados en la literatura.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation*. 2004;109(8):1004-9.
- 2) Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(3):681-9.
- 3) Shamagian L, Varela RA, Pedreira Pérez M, Gómez Otero I, Virgós Lamela A, González-Juanatey JR. La insuficiencia renal es un predictor independiente de la mortalidad en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca y se asocia con un peor perfil de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(2):99-108.
- 4) Amsalem Y, Garty M, Schwartz R, Sandach A, Behar S, Caspi A, et al. Prevalence and significance of unrecognized renal insufficiency in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 2008;29(8):1029-36.
- 5) Abbott KC, Bakris GL. Cardiology patient page. Kidney failure and cardiovascular disease. *Circulation*. 2003;108(16):e114-5.
- 6) De Zeeuw D. Renal disease: a common and a silent killer. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008 Jul;5 Suppl 1:S27-35.
- 7) Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Christie JD, Kirk R, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report-2010. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(10):1089-103.
- 8) Al Aly Z, Abbas S, Moore E, Diallo O, Hauptman PJ, Bastani B. The natural history of renal function following orthotopic heart transplant. *Clin Transplant*. 2005;19(5):683-9.
- 9) Boucek MM, Edwards LB, Keck BM, Trulock EP, Taylor DO, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eighth official pediatric report-2005. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(8):968-82.
- 10) Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates-2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(9):1024-42.
- 11) Bruschi G, Busnach G, Colombo T, Radaelli L, Pedrazzini G, Garatti A, et al. Long-term follow-up of simultaneous heart and kidney transplantation with single donor allografts: report of nine cases. *Ann Thorac Surg*. 2007;84(2):522-7.
- 12) Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med*. 2003;349(10):931-40.
- 13) Favalaro LE, Peradejordi Lastras M, Favalaro RR. Trasplante cardíaco. En: Mautner B. *Cardiología. Basada en la evidencia y la experiencia de la Fundación Favalaro*. 2a ed. Santiago de Chile: Mediterráneo, 2010, p. 631.
- 14) Leeser DB, Jeevanandam V, Furukawa S, Eisen H, Mather P, Silva P, et al. Simultaneous heart and kidney transplantation in patients with end-stage heart and renal failure. *Am J Transplant*. 2001;1(1):89-92.
- 15) Vossler MR, Ni H, Toy W, Hershberger RE. Preoperative renal function predicts development of chronic renal insufficiency after orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21(8):874-81.
- 16) Norman JC, Brook MI, Cooley DA, Klima T, Kahan BD, Frazier OH, et al. Total support of the circulation of a patient with post-cardiotomy stone-heart syndrome by a partial artificial heart (ALVAD) for 5 days followed by heart and kidney transplantation. *Lancet*. 1978;1(8074):1125-7.
- 17) Russo MJ, Rana A, Chen JM, Hong KN, Geiljns A, Moskowitz A, et al. Pretransplantation patient characteristics and survival following combined heart and kidney transplantation: an analysis of the United Network for Organ Sharing Database. *Arch Surg*. 2009;144(3):241-6.
- 18) Narula J, Bennett LE, DiSalvo T, Hosenpud JD, Semigran MJ, Dec GW. Outcomes in recipients of combined heart-kidney transplantation: multiorgan, same-donor transplant study of the International Society of Heart and Lung Transplantation/United Network for Organ Sharing Scientific Registry. *Transplantation*. 1997;63(6):861-7.
- 19) Blanche C, Valenza M, Czer LS, Barath P, Ad-

mon D, Harasty D, et al. Combined heart and kidney transplantation with allografts from the same donor. *Ann Thorac Surg.* 1994;58(4):1135-8.

20) Gonwa TA, Husberg BS, Klintmalm GB, Mai ML, Goldstein RM, Capehart JE, et al. Simultaneous heart and kidney transplantation: a report of three cases and review of the literature. *J Heart Lung Transplant.* 1992;11(1 Pt 1):152-5.

21) Wang SS, Chou NK, Chi NH, Hsu RB, Huang SC, Chen YS, et al. Simultaneous heart and kidney transplantation for combined cardiac and renal failure. *Transplant Proc.* 2006;38(7):2135-7.

22) Odum J, Wheat J, Laks H, Kobashigawa J, Gjertson D, Osugi A, et al. Peri-operative renal function and outcome after orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25(2):162-6.

23) Favaloro R, Peradejordi Lastras M, Bertolotti A, Diez M, Favaloro L, Gomez C, et al. Results of heart transplantation: 16 years' experience in a center in Argentina. *Transplant Proc.* 2010;42(1):321-3.

24) Blanche C, Kamlot A, Blanche DA, Kearney B, Wong AV, Czer LS, et al. Combined heart-kidney transplantation with single-donor allografts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122(3):495-500.

25) Pinderski LJ, Kirklin JK, McGiffin D, Brown R, Naftel DC, Young KR Jr, et al. Multi-organ transplantation: is there a protective effect against acute and chronic rejection? *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(11):1828-33.

26) Li XC, Turka LA. An update on regulatory T cells in transplant tolerance and rejection. *Nat Rev Nephrol.* 2010 Oct;6(10):577-83.