

**TRASPLANTE CARDIACO PEDIÁTRICO. REPORTE DE CASOS
EN LA FUNDACIÓN CARDIOVASCULAR DE COLOMBIA
Y REVISIÓN DE LA LITERATURA**

DR. GONZALO ERASMO CÁCERES TORRES

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN CUIDADO INTENSIVO CARDIOVASCULAR PEDIÁTRICO
BUCARAMANGA
2010**

**TRASPLANTE CARDIACO PEDIÁTRICO. REPORTE DE CASOS
EN LA FUNDACIÓN CARDIOVASCULAR DE COLOMBIA
Y REVISIÓN DE LA LITERATURA**

DR. GONZALO ERASMO CÁCERES TORRES
Trabajo de grado para optar al título de Especialista en
CUIDADO INTENSIVO CARDIOVASCULAR PEDIÁTRICO

DIRECTOR DE TESIS
Dr. ÁLVARO EDUARDO DURAN HERNÁNDEZ

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN CUIDADO INTENSIVO CARDIOVASCULAR PEDIÁTRICO
BUCARAMANGA
2010

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	10
1. ESTADO DEL ARTE	12
2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
3. OBJETIVOS	15
3.1 OBJETIVOS GENERALES	15
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
4. METODOLOGÍA PROPUESTA	16
4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	16
4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	16
4.3 VARIABLES	16
4.4 CONSIDERACIONES ÉTICAS	17
4.5 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES TENIDAS EN CUENTA	17
5. MARCO TEÓRICO	19
5.1 DEFINICIÓN Y CONCEPTOS	22
5.2 INDICACIONES DEL TRASPLANTE CARDIACO	23
5.2.1 Cardiopatías congénitas sin cirugía previa	23
5.2.2 Cardiopatías congénitas con cirugía cardíaca previa	24
5.2.3 La miocardiopatía dilatada	24
5.3 CLASIFICACIÓN DE ROSS	25
5.4 CLASIFICACION DE NYHA	25
5.5 EVALUACIÓN Y MANEJO DEL RECEPTOR	25
5.6 EVALUACIÓN DEL DONANTE	27
5.7 CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LA FAMILIA Y DEL RECEPTOR	29
5.8 TÉCNICA QUIRÚRGICA	30
5.9 MANEJO POSQUIRÚRGICO	33

	Pág.	
5.10	MANEJO INMUNOSUPRESOR	34
5.11	MORTALIDAD Y SUPERVIVENCIA	39
5.12	COMPLICACIONES	41
6.	RESULTADOS	57
7.	DISCUSIÓN	72
8.	CONCLUSIONES	74
9.	RECOMENDACIONES	76
	BIBLIOGRAFÍA	77

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Técnica Biauricular	32
Figura 2. Técnica Bicava	32
Figura 3. Pacientes trasplantados	57
Figura 4. Sexo.	58
Figura 5. Edad trasplante cardíaco	59
Figura 6. Diagnósticos	60
Figura 7. Procedencia	61
Figura 8. Seguridad social	62
Figura 9. Mortalidad	63
Figura 10. Supervivencia	63
Figura 11. Estadística de Supervivencia	64
Figura 12. Mortalidad	65
Figura 13. Inmunosupresión, inducción	66
Figura 14. Inmunosupresión, mantenimiento	67
Figura 15. Trasplantes tipo C	68
Figura 16. Morbilidad posterior al trasplante cardíaco	69
Figura 17. Toxicidad Farmacológica	69
Figura 18. Rechazo	70
Figura 19. Rechazo agudo	71
Figura 20. Tiempo de rechazo	71

RESUMEN

TITULO: TRASPLANTE CARDIACO PEDIÁTRICO. REPORTE DE CASOS EN LA FUNDACIÓN CARDIOVASCULAR DE COLOMBIA Y REVISIÓN DE LA LITERATURA*.

AUTOR: GONZALO ERASMO CÁCERES TORRES**

PALABRAS CLAVE: Trasplante Cardíaco, Neonatos, Mortalidad, Inmunosupresión

DESCRIPCIÓN

El trasplante cardíaco en edad pediátrica es considerado actualmente como el tratamiento de elección en la insuficiencia cardíaca terminal refractaria a tratamiento médico o quirúrgico. Desde Marzo del 2006, 18 trasplantes de corazón (17 ortotópico y 1 heterotópico) se han realizado en neonatos, lactantes, escolares y adolescentes. Los diagnósticos pretrasplante Miocardiopatía dilatada (9) miocardiopatía hipertrófica (5) síndrome del corazón izquierdo hipoplásico (SCIH) (2), postquirúrgico de corrección de cardiopatías congénitas complejas (2).

Edad al trasplante fue de recién nacidos (2) pacientes, de 1 a 2 años (2) pacientes, de 2 a 5 años (3) pacientes, de 5 a 10 años (6) pacientes, de 10 a 15 años (2) pacientes y de 15 a 18 años (3) pacientes. Tasa de supervivencia global fue del 75% en un año y 50% a cuatro años. Hasta ahora, 11 pacientes han sobrevivido y han sido seguidos hasta por 56 meses y 7 pacientes fallecieron tras el trasplante. Las causas de las muertes fueron el rechazo (2), Enfermedad linfoproliferativa posttrasplante (1) insuficiencia ventricular derecha (1), y otras causas (4). Un paciente desarrolló la enfermedad linfoproliferativa posttrasplante, que fue la causa de su fallecimiento. Mayor morbilidad a largo plazo es infecciosa. Enfermedad vascular del injerto está presente en 1 paciente que sobrevive. Se concluye que el trasplante de corazón en edad pediátrica puede llevarse a cabo con buenos resultados iniciales y finales.

Todos los supervivientes a largo plazo son asintomáticos y su calidad de vida es excelente en la mayoría de los pacientes. La enfermedad vascular del injerto, sin embargo, se convertirá en un problema creciente a largo plazo. Queda sin embargo una considerable morbilidad asociada con el trasplante y la inmunosupresión de por vida y estos niños requieren un seguimiento exhaustivo y permanente de asistencia durante toda su vida.

* Trabajo de Grado

** Universidad Industrial de Santander, Escuela de Medicina, Especialización en Cuidado intensivo Pediátrico. Director. Álvaro Eduardo Durán Hernández.

SUMMARY

TITLE: TRANSPLANT PEDIATRIC HEART. REPORTING OF CASES IN THE FOUNDATION CARDIOVASCULAR OF COLOMBIA AND Literature Review*

AUTHORS: GONZALO ERASMO CÁCERES TORRES**

KEY WORDS: Transplant Heart, Infants, Mortality, Immunosuppression

The heart transplantation in pediatric age is considered as the treatment of choice in the heart failure terminal refractory to medical or surgical treatment. Since March 2006, 18 heart transplants (17 orthotopic and 1 heterotopic) have been done in neonates, infants, school children and adolescents. The diagnoses pretransplant Miocardiopatía dilated (9) miocardiopatía hypertrophic (5) syndrome of hypoplastic left heart (SCIH) (2), post surgical correction of congenital heart disease complex (2). Ge transplantation was newborns (2) patients, from 1 to 2 years (2) patients, from 2 to 5 years (3) patients, from 5 to 10 years (6) patients, 10 to 15 years (2) patients and 15 to 18 years (3) patients. Survival Rate was 75 per cent in a year and 50 per cent to four years. Until now, 11 patients have survived and have been followed up by 56 months and 7 patients died after the transplant. The causes of the deaths were the rejection (2),

Lymphoproliferative Disease posttrasplante (1) inadequacy right ventricular (1), and other causes (4). A patient developed the lymphoproliferative disease posttrasplante, which was the cause of death. Greater long-term morbidity is infectious. Vascular Disease of the graft is present in 1 patient survives. It concludes that the heart transplant in pediatric age can be carried out with good initial results and final.

All the survivors in the long term are asymptomatic and their quality of life is excellent in the most patients. The vascular disease of the graft, however, will become a growing problem in the long term. It is however a considerable morbidity associated with the transplantation and the immunosuppression for life, and these children need a comprehensive monitoring and permanent assistance during his entire life

* Work of Degree

** Industrial university of Santander, School of Medicine, Specialization in intensive Pediatric Care. The Director. Álvaro Eduardo Duran Hernandez.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes en edad pediátrica que llegan a insuficiencia cardiaca avanzada tradicionalmente han sido sometidos a través del tiempo a tratamientos farmacológicos hasta que su condición clínica no puede ser mantenida con estas medidas. Un avance importante en esta área ha sido la comprobación de los beneficios aportados por los diuréticos, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y más recientemente, los bloqueadores de los receptores beta adrenérgicos. La progresión de la enfermedad a pesar de tales tratamientos, ha obligado a buscar nuevas alternativas terapéuticas. Así fue como se planteo originalmente la sustitución del corazón enfermo por uno sano (1)

Durante las últimas décadas, el trasplante cardiaco ha pasado de ser un procedimiento pionero con un éxito limitado a una alternativa de tratamiento en pacientes con falla cardiaca terminal o que por el tipo de cardiopatía congénita con o sin cirugía previa se llegan a considerar sin opción quirúrgica. Lográndose una mejoría en la sobrevida y de la calidad de vida de estos pacientes (2)

La experiencia acumulada a nivel internacional en pediatría con respecto al trasplante cardiaco ha sido actualizada como parte del octavo reporte oficial pediátrico del registro de la Sociedad Internacional de trasplante Corazón y Pulmón Trasplante (ISHLT) (3). En esta revisión se continúa demostrando una tendencia a la disminución de la mortalidad temprana después del trasplante, en cambio la mortalidad tardía no sufre cambios a lo largo de las distintas épocas analizadas desde finales de 1980. Con una supervivencia global al año de un 80% y del 70% a 5 años. Al evaluar la supervivencia condicional luego del año, tanto los lactantes como los escolares demostraron una menor mortalidad respecto a los receptores adolescentes y de forma sorprendente luego de 14 años posttrasplante, el 70% de los lactantes que sobrevivieron luego de los primeros

años, aun se encontraban vivos. Al analizar todos los datos, la mejoría gradual en la supervivencia para todos los receptores a través del tiempo, se relacionó principalmente con la mejoría de la supervivencia posterior al primer año posttrasplante cardiaco. Los datos del registro confirman que los sobrevivientes mantienen una excelente calidad de vida y de la clase funcional.

La Fundación Cardiovascular de Colombia, es una institución altamente especializada en la atención en salud, siendo un centro de referencia tanto a nivel nacional como en el ámbito internacional, para el manejo de la patología cardiaca congénita y adquirida en niños, además es el pionero en Colombia en la realización de trasplante cardiaco en niños.

El objetivo del presente trabajo es reportar los trasplantes cardiacos pediátricos realizados en la Fundación Cardiovascular de Colombia desde el 1 de agosto de 2005 hasta el 31 de julio 2010 y su comparación con respecto a la literatura mundial.

1. ESTADO DEL ARTE

El trasplante cardiaco pediátrico se inicia en la década de los 80 y en el año 1985 se realiza el primer trasplante cardiaco neonatal con éxito en un paciente con síndrome de corazón izquierdo hipoplásico en Loma Linda por el equipo del Dr. L Bailey. Desde entonces el número global de trasplantes cardiaco infantiles ha ido en aumento aunque en los últimos años la cifra total ha permanecido estable con una media de 300 procedimientos anuales, que viene a representar el 10% del total de trasplantes cardiacos (4).

El trasplante cardiaco infantil difiere de los adultos en varios aspectos. La cardiopatía congénita es la principal indicación en menores de un año y a medida que aumenta la edad del receptor la Miocardiopatía dilatada se convierte en la indicación más frecuente. La escasez en el número de donantes es otro problema importante especialmente en los receptores de menor edad. La inmadurez del sistema inmune determina una mejor tolerancia del injerto con menores tasas de rechazo agudo y crónico en este grupo, lo que ha permitido la realización de trasplantes cardiacos en pacientes con incompatibilidad ABO sin diferencias en la mortalidad, morbilidad o falla del injerto en la población menor de un año (5-6). Y por último la necesidad de un apoyo familiar y psicosocial siempre necesario en el paciente pediátrico.

Hoy en día la enfermedad coronaria del injerto o rechazo Crónico es el principal limitante de la vida del corazón Trasplantado siendo necesario el retrasplante. Nuevas estrategias inmunosupresoras se están desarrollando hoy en día para evitarlo (7) En Colombia la experiencia en niños es muy poca y teniendo en cuenta que la Fundación Cardiovascular de Colombia es la institución que más casos a reportado (18 a la fecha) se considera necesario la realización de una

guía de manejo para estos pacientes. Con la realización del trasplante cardiaco se permite al niño mejorar la calidad de vida y así prolongar su existencia (8).

El trasplante cardiaco en niños es un procedimiento quirúrgico que cada día toma más auge en el mundo cuando los tratamientos convencionales no aportan los resultados esperados. En los niños a diferencia de los adultos, son muchas las patologías cardiovasculares que pueden desembocar en falla cardiaca terminal y que requieren de la realización de trasplante cardiaco como única opción de tratamiento definitivo, pese a que la gran mayoría de ellos ya han pasado o se encuentran en manejo con ventilación mecánica convencional o de alta frecuencia, oxido nítrico, balón de contrapulsación aortica, membrana de circulación extracorpórea (ecmo) como puente al trasplante cardiaco (9). La realización del trasplante cardiaco ortotópico es la manera más frecuente de realización del procedimiento quirúrgico y en mucho menor proporción el trasplante heterotópico (10-11).

La técnica quirúrgica para la realización de dicho procedimiento quirúrgico no es muy diferente a la técnica convencional utilizada para la realización de la corrección quirúrgica de cualquier cardiopatía congénita o adquirida que requiera de llevar al paciente al By pass cardiopulmonar y la circulación extracorpórea, los que si cambia son los sitios para la canulación venosa y arterial, ya que estos se realizan de una manera más distal para no interferir con los sitios de anastomosis venosos (cavo – pulmonar) y arterial (Aorto-pulmonar) y así evitar la presencia de gradientes residuales que alteren el correcto funcionamiento cardiaco posterior (12).

En el país, la Fundación Cardiovascular de Colombia es centro de referencia para manejo de las cardiopatías congénitas y por ende en la realización de trasplante cardiaco pediátrico y lo que se quiere es dar a conocer la experiencia adquirida hasta el momento y así poder contribuir en el manejo de estos pacientes.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Cuáles son los resultados obtenidos en la Fundación Cardiovascular de Colombia, en términos de morbilidad, mortalidad, estancia hospitalaria, de los pacientes pediátricos, sometidos a trasplante cardiaco, en relación con la literatura mundial?

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GENERALES

Describir la experiencia de la Fundación Cardiovascular de Colombia en el manejo de pacientes que fueron llevados a trasplante cardiaco desde el 1 de agosto 2005 hasta el 31 de julio 2010

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar los criterios clínicos y paraclínicos a ser tenidos en cuenta la inclusión y exclusión de pacientes para ser llevados a trasplante cardiaco.
- Enumerar las cardiopatías congénitas o adquiridas de los pacientes pediátricos que requirieron de trasplante cardiaco.
- Describir las complicaciones intra y postoperatorias de los pacientes trasplantados.
- Determinar la sobrevida posttrasplante cardiaco al egreso de la institución.
- Determinar la mortalidad de los pacientes pediátricos trasplantados de corazón.
- Determinar las complicaciones presentadas (Rechazo, infección, malignidad) luego de la Realización del trasplante cardiaco.

4. METODOLOGÍA PROPUESTA

El presente es un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional de los pacientes pediátricos hospitalizados en la Fundación Cardiovascular de Colombia entre el 1 de agosto de 2005 y el 31 julio de 2010, que fueron llevados a trasplante cardiaco, describiendo los resultados obtenidos.

Se realizará la revisión de la historia clínica electrónica de los pacientes pediátricos que fueron llevados a trasplante cardiaco en la Fundación Cardiovascular de Colombia.

4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes pediátricos llevados a trasplante cardiaco y que hayan ingresado a la unidad de cuidado intensivo pediátrico de la fundación Cardiovascular de Colombia en el periodo comprendido entre el 1 de agosto del 2005 y el 31 de julio del 2010.

4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

No se tuvieron en cuenta criterios de exclusión.

4.3 VARIABLES

Revisión de datos demográficos: Edad, sexo, procedencia, seguridad social.
Revisión de los diagnósticos primarios por los que fueron llevados a trasplante cardiaco, Procedimientos quirúrgicos previos, realizados a los pacientes, Datos quirúrgicos: Según el tipo de trasplante quirúrgico realizado, ya fuera heterotópico u ortotópico, necesidad de retrasplante cardiaco.

Tipo de medicación inmunosupresora utilizada, tanto para la inducción como para el mantenimiento crónico.

Morbilidad asociada al trasplante cardiaco, tales como rechazo, disfunción renal, hepática, metabólica, toxicidad medicamentosa.

4.4 CONSIDERACIONES ÉTICAS

La presenta revisión fue aprobada por el comité de ética de la Fundación Cardiovascular de Colombia, ya que catalogó como investigación sin riesgo, teniendo en cuenta el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 emanada del ministerio de salud, ya que se trata de un estudio descriptivo, en el cual no se maneja información sensible y no se realiza ningún tipo de intervención sobre las personas que participaron en este. Por la anterior calificación, no se requirió de la realización de consentimiento informado.

4.5 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES TENIDAS EN CUENTA

Edad: Según la edad al momento de la realización del trasplante, se describe en días para los recién nacidos, en meses para los lactantes menores y a partir de los lactantes mayores, en términos de años cumplidos.

Género: Expresado en términos de masculino ò femenino

Diagnostico: Con referencia al tipo de diagnostico realizado, ya sea ecocardiográfico ò hemodinámico, como causa para ser llevado a la realización del trasplante cardiaco.

Morbilidad: Diferentes patologías secundarias a la realización del trasplante cardiaco, producidas por el procedimiento quirúrgico o secundarias al tratamiento farmacológico inmunosupresor.

Mortalidad: Deceso producido a partir del momento de realizar el trasplante cardiaco.

Retrasplante: Necesidad de realizar un nuevo trasplante cardiaco.

Rechazo cardiaco: Con referencia a los episodios de rechazo hacia el injerto, ya sea con diagnostico clínico, ecocardiográfico o con biopsia endomiocárdica.

5. MARCO TEÓRICO

La medicina mundial se revolucionó en 1967, con la divulgación de la realización del primer trasplante cardiaco por Christian Barnard en Sudáfrica (58) y la posterior realización en Estados Unidos por Norman Shumway en la Universidad de Stanford un mes después. Luego de este éxito, vino un tiempo de receso, ya que no se lograba entender muy bien que estaba sucediendo, ya que las complicaciones postquirúrgicas no permitían que los resultados fueran los mejores, ya que empezaron a aparecer los rechazos de los aloinjertos y las infecciones oportunistas, lo que llevó a una década que amilano las fuerzas de los investigadores ante los pobres resultados y que se vino a complicar más con un problema que aun hoy en día ofrece grandes problemas a los manejadores como es la enfermedad vascular del injerto.

Desde esa época, los cambios en el manejo del trasplante han sido relativamente pocos, como es la modificación de la técnica quirúrgica, con el cambio de biatrial a Bicava, la cual preserva la arquitectura cardiaca y en especial de la aurícula derecha y su nodo Sinusal, lo que la hace menos susceptible a las arritmias cardiacas.

En la siguiente década, que se podría considerar como la del resurgimiento, ya que entra en escena la biopsia endomiocárdica, lo que permitió entender los rechazos y poder adecuar y evaluar la respuesta al manejo (59). Con el paso del tiempo y la introducción de la Ciclosporina, el manejo clínico del rechazo se hizo más complejo, por lo que en algunos centros hospitalarios se empieza a protocolizar la realización de la biopsia endomiocárdica, lo que aun hoy en día se considera como el pilar del diagnostico de rechazo en los primeros tres años posttrasplante. En esta década, que se pudiera considerar como la de los grandes avances, se desarrollan métodos seguros para conservar en frio los corazones de

los donantes, lo que permite una isquemia fría de hasta tres horas, lo que facilita el transporte de estos desde sitios lejanos y este sistema hoy en día todavía se realiza, además, cambio la manera como se realizaba la donación para esa época, que consistía en trasladar al donante hasta la ciudad donde se encontraba el receptor, lo que dificultaba aun más el proceso de donación de órganos.

Posteriormente los estudios neurológicos llevaron a la publicación, reconocimiento y puesta en práctica de los criterios de muerte cerebral, lo que llevo a la creación de sistemas locales y nacionales de consecución y asignación de órganos. Hoy en día estas organizaciones son regidas por los gobiernos nacionales.

Para esta época, ya con mejores resultados y un mejor entendimiento de las complicaciones infecciosas, se empieza a utilizar la profilaxis antibiótica contra diferentes gérmenes, principalmente los oportunistas, como el *Pneumocistis Carinii*. Ya para esta época, los mayores logros eran obtenidos en Stanford, pese a la muerte del Doctor Shumway, no sin antes ver la aplicación más amplia del trasplante cardíaco hecha realidad (54)

Con la estimulación para la donación de órganos, se consideró que aquellos donantes jóvenes, no sufrirían de enfermedad vascular del injerto sino luego de pasado ya mucho tiempo luego del trasplante, pero esta teoría se fue al piso, luego de que en varios receptores de donantes jóvenes empezaran a morir por enfermedad isquémica del corazón, y donde los estudios inmunológicos demostraron que era debido a un compromiso difuso de la capa intima de los vasos del aloinjerto y que se llegó a considerar que era secundario a un proceso inmunológico y que en los estudios a través de los años, se considera que el proceso inicial es de origen inmunológico pero exacerbado por factores tales como Hiperlipidemia, diabetes o infecciones virales.

Las investigaciones sobre la enfermedad vascular del injerto se han centrado en la prevención y en el manejo paliativo. Las intervenciones paliativas percutáneas incluyen la angioplastia y la colocación de stents coronarios, técnicas que han demostrado ser seguras y eficaces a corto plazo en pacientes ocasionales con uno o más estrechamientos coronarios(60), pero que no es aplicable a pacientes con enfermedad difusa distal. Respecto a los avances en el campo de la prevención, las intervenciones farmacológicas se han centrado en el estudio y uso de las estatinas y con los nuevos agentes inmunosupresores como el Micofenolato Mofetil, el Everolimus y el Sirolimus. Estudios recientes han sugerido la posibilidad de que el Sirolimus tenga la capacidad de revertir la enfermedad angiografica ya establecida (61)

La mayoría de los esquemas de inmunosupresión en pacientes trasplantados de corazón está compuesto por corticoides en el peri o postoperatorio temprano, con un inhibidor de la calcineurina tipo Ciclosporina o Tacrolimus, con un agente del ciclo celular, que puede ser Azatioprina, pero que en la mayoría de los casos es Micofenolato Mofetil. En los últimos años, con una frecuencia que va en aumento se está incluyendo los inhibidores de la mTOR en las fases tardías de trasplante (en las etapas tempranas parece interferir con la cicatrización), con el fin de recuperar la función renal y poder disminuir las dosis de los inhibidores de la calcineurina y evitar la enfermedad vascular del injerto.

En el SigloXXI, en Estados Unidos, todos estos avances, permite que se lleven a cabo alrededor de 2000 nuevos trasplantes por año, que tienen una posibilidad de supervivencia del 87% al terminar el primer año, con una vida media de más de 10 años y con una alta probabilidad de llevar una excelente calidad de vida (8,54)

La gran limitante en la actualidad es la baja disponibilidad de donantes, que se ha mantenido constante en los últimos quince años, a pesar de la tendencia a utilizar donantes mayores. Los 2000 pacientes trasplantados representan solo una

mínima parte de los pacientes que fallecen en lista de espera para ser trasplantados y de aquellos que mueren en falla cardiaca terminal, pero entre los pacientes pediátricos sin graves comorbilidades y cuya familia está dispuesta a someterse a una vida llena de medicamentos y atención medica, esta oportunidad representa una excelente alternativa a morir tempranamente.

La utilidad de los xenoinjertos se ve como una alternativa atractiva a los donantes humanos, lo que puede llevar a una sobreoferta de órganos, pero la gran limitante son las barreras inmunológicas, al igual que lo concerniente a la transmisión de agentes infecciosos que no representan riesgo en unas especies pero que en otras son de alta letalidad.

El futuro es claro que mantener y mejorar la calidad de vida , sea una fuente de inspiración para trabajar en la inmunobiología y poder ser aplicada en los receptores de trasplante cardiaco. Eliminar los problemas relacionados con la enfermedad vascular del injerto puede prolongar muchas vidas y alcanzar la tolerancia inmune o la aceptación del injerto, manteniendo la normalidad de la función inmune para otros aspectos con el tiempo se abrirá una puerta para una vida normal que se extendería a todos los pacientes trasplantados

5.1 DEFINICIÓN Y CONCEPTOS

Trasplante: Es el proceso en el que se extrae un injerto (células, tejidos u órganos) de un individuo (donante) y se implanta en otro paciente (receptor).

Trasplante ortotópico, cuando el órgano a injertar se coloca en su localización anatómica habitual.

Trasplante heterotópico, cuando el órgano a injertar se implanta en una zona anatómica diferente del organismo.

La relación genética entre donante y receptor se define como:

*Singénico: cuando la relación se establece entre individuos de una cepa idéntica o gemelos homocigotos.

*Alogénico: entre individuos de la misma especie, pero genéticamente diferentes.

*Xenotrasplante: cuando se realiza entre seres de diferentes especies.

*Autotrasplante: cuando un injerto se trasplanta de un lugar a otro del organismo, en un mismo individuo.

En la actualidad, los trasplantes cardíacos, que se realizan de manera predominante, corresponden al alogénico y ortotópico.

5.2 INDICACIONES DEL TRASPLANTE CARDIACO

Los dos grupos más frecuentes de indicaciones de trasplante cardíaco son: las cardiopatías congénitas y la Miocardiopatía dilatada.

Otras indicaciones mucho menos frecuentes incluyen: tumores cardíacos no resecables que producen obstrucción mecánica, alteran función miocárdica o producen arritmias intratables, las miocardiopatías hipertrófica y restrictiva, las arritmias malignas intratables, la enfermedad de Kawasaki con múltiples aneurismas coronarias con síntomas isquémicos y sin opción de revascularización coronaria (13-14).

5.2.1 Cardiopatías congénitas sin cirugía previa: Hoy en día gracias a los avances en la cirugía cardiovascular pediátrica el trasplante cardíaco como primera opción terapéutica para un paciente con cardiopatía congénita es raro. El síndrome de corazón izquierdo hipoplásico que en el pasado fue la principal indicación de trasplante cardíaco en periodo neonatal y de lactante hoy en día tiene una opción terapéutica que es la cirugía de Norwood. Quedan restringidas a trasplante cardíaco como primera opción aquellas situaciones en que la cirugía de

Norwood no puede ser realizada (por disfunción miocárdica severa, valvulopatía pulmonar o tricuspídea severa asociada a corazón izquierdo hipoplásico o equivalentes) u otros casos poco frecuentes como anomalía de Ebstein severa sin opción para corrección quirúrgica.

5.2.2 Cardiopatías congénitas con cirugía cardíaca previa que presentan disfunción miocárdica severa con insuficiencia cardíaca refractaria a tratamiento médico (Ventrículo único con cirugía de Fontan y disfunción miocárdica severa, Tetralogía Fallot con disfunción biventricular y corto – circuitos residuales e Insuficiencia pulmonar). También se incluyen en este apartado los pacientes en situación de shock cardiogénico refractario post cirugía cardíaca mantenidos con asistencia ventricular o Membrana de Oxigenación Extracorpórea (ECMO.) (15)

5.2.3 La miocardiopatía dilatada con insuficiencia cardíaca severa es la segunda indicación más frecuente en los menores de 10 años y la más frecuente en el grupo de 10-18 años. Su etiología más frecuente: idiopática y miocarditis. Otras etiologías incluyen: familiar, secundaria a toxicidad medicamentosa por antraciclinas, asociada a procesos hereditarios sistémicos, cardiopatías congénitas tipo origen anómalo de coronaria izquierda. Los pacientes con miocarditis aguda se presentan con clínica de insuficiencia cardíaca moderada-severa. En caso de evolución no favorable y en especial en situación de shock cardiogénico estos pacientes deben ser remitidos a un centro con programa de trasplante ya que pueden requerir asistencia ventricular o Membrana de Oxigenación Extracorpórea (ECMO), ya que si no recuperan su función cardíaca, requieren su inclusión en lista de trasplante de forma urgente. Asimismo también debe ser remitido todo paciente con esta patología en el que persista disfunción miocárdica severa con clase funcional III-IV de la escala de Nueva York (NYHA) o de la clasificación de Ross, o bien que cursen con procesos intermitentes de empeoramiento clínico (16-17).

5.3 CLASIFICACIÓN DE ROSS:

I: Asintomático

II: Taquipnea leve, diaforesis con succión o disnea de esfuerzo en lactantes

III: Taquipnea o diaforesis marcada con alimentación, alimentación lenta, pobre ganancia ponderal

IV: Sintomático en reposo, taquipnea, retracción costal o diaforesis.

5.4 CLASIFICACIÓN DE NYHA

I: Asintomático

II: Asintomático en reposo, limitación leve de la actividad física.

III: Limitación marcada de la actividad física, sintomático con actividad física menor que la ordinaria.

IV: Incapacidad mínima para actividad física, sintomático aun en reposo (21)

5.5 EVALUACIÓN Y MANEJO DEL RECEPTOR

Para que un paciente pediátrico pueda ser incluido en lista de trasplante, requiere de una evaluación amplia y cuidadosa que incluye:

- Evaluación cardiológica completa: Historia clínica, exploración física completa, evaluación de la clase funcional, Ecocardiograma, Radiografía de tórax, Electrocardiograma, Cateterismo cardiaco con evaluación de resistencias

pulmonares y en algunos casos podrá requerir la realización de otras ayudas diagnósticas tales como angiotomografía, resonancia magnética cardíaca.

- Química sanguínea completa: hemograma, bioquímica , grupo sanguíneo, serologías específicas para Citomegalovirus, Virus Epstein Barr, varicela , toxoplasma, herpes virus, hepatitis A,B,C, Virus de la Inmunodeficiencia Humana y otras determinaciones (según historia clínica) , Prueba de tuberculina, hemocultivos, urocultivo con el fin de descartar infección activa sobre todo en pacientes hospitalizados.
- Realizar estudio de tipaje del sistema HLA y evaluar la presencia o ausencia de anticuerpos para antígenos HLA preexistentes, aunque esta información no influye en la decisión de compatibilidad donante-receptor (panel de anticuerpos reactivos) (18)
- Evaluación neurológica para descartar alteración cerebral por la hipoxemia crónica con la que suelen cursar estos pacientes.
- Evaluación de la función renal secundario al bajo gasto cardíaco crónico, que lleva a hipoperfusión renal.
- Evaluación psicosocial y del entorno familiar, ya que al ser trasplantado, se requiere de un ambiente familiar estable con posibilidad de soporte emocional e intelectual para proporcionar los cuidados adecuados posttrasplante (19)

Una vez evaluado el paciente y considerado candidato a trasplante cardíaco se incluye en lista de espera comunicándose al Instituto Nacional de Salud y a partir de ahí, se inicia el tiempo de espera.

El lugar de espera según la clase funcional del paciente puede ser hospitalizado o bien de manera ambulatoria siempre en un área cercana a la institución en donde se realizará el trasplante.

El paciente hospitalizado puede requerir de soporte inotrópico EV, ya sea bajo respiración espontánea o si se encuentra en estado crítico y requiere de ventilación mecánica, hipotermia, hemofiltración e incluso asistencia ventricular o Membrana de Circulación Extracorpórea (ECMO).

Para recibir un corazón se requiere únicamente compatibilidad de grupo sanguíneo ABO (en mayores de 12-14 meses) sin considerar el Rh y asimismo un donante con peso limitado en relación con el peso del receptor (generalmente 1-3/1) aunque se pueden implantar corazones de mayor discrepancia de peso (hasta 2-4 veces) cuando la situación de urgencia del receptor lo requiere (20).

5.6 EVALUACIÓN DEL DONANTE

Luego de haber sido incluido en lista de espera, el Instituto Nacional de Salud, a través de la Red Nacional de Trasplantes, es la que se encarga de ofertar el donante más adecuado según las características del paciente y teniendo en cuenta los receptores en lista de espera en ese momento.

El donante cardíaco debe cumplir con la definición legal de muerte cerebral

Las causas más frecuentes de muerte del donante son:

Trauma Craneoencefálico,

Enfermedad Cerebro Vasular y

Encefalopatía anóxica, ya sea por muerte súbita ò ahogamiento.

La selección del donante se lleva a cabo en tres etapas:

A. Selección primaria llevada a cabo por el grupo de especialistas en obtención de órganos, se evalúa el tamaño corporal, tipo sanguíneo ABO, negatividad de serologías infecciosas, evolución clínica y causa de muerte.

B. Selección secundaria, que se realiza por los cirujanos y cardiólogos, quienes evalúan el estado clínico y recomiendan el manejo más adecuado para mantener una buena hemodinámica.

C. Selección terciaria, que la lleva a cabo el grupo quirúrgico extractor del órgano, quienes verifican la viabilidad del corazón(21)

La indicación de evaluar la función cardíaca del donante no siempre puede ser realizada en su totalidad y a veces nos vemos obligados a aceptar corazones donados en función de los datos hemodinámicos y las necesidades de inotrópicos y/o vasopresores endovenosos.

Una vez aceptado el órgano, la institución encargada realiza la extracción y en ese tiempo se contacta con el receptor y se inicia su preparación. La coordinación es muy importante dado que el tiempo de isquemia (que va desde que es extraído el corazón donante hasta que es implantado en el receptor) es muy limitado e importante para la evolución hemodinámica posterior. Se considera un tiempo óptimo de isquemia, el menor a 180 minutos. Tiempos mayores a 240 minutos se consideran de mucho riesgo (22). En un estudio llevado a cabo por la Universidad de Columbia (28), con tiempos de isquemia, clasificados como: limitado 80 a 3,49 horas), prolongado (3,5 a 6, 24 horas) y extendido (más de 6,25 horas), se evidenció una supervivencia de 10,6 años en el grupo limitado, mientras que en el grupo extendido se vio una supervivencia de 7,3 años. Un estudio similar llevado a cabo en Alemania, demostró que tiempo de isquemia mayor de 180 minutos estaba asociado con una mayor estancia en Unidad de cuidado intensivo, falla renal y un uso más frecuente de óxido nítrico (29)

Las técnicas de preservación del corazón donante y las soluciones de preservación miocárdica tipo Custodiol, que son soluciones ricas en potasio, que trata de conseguir una parada electromecánica eficaz, han sido desarrolladas para conseguir que el órgano se mantenga en las mejores condiciones (23).

Una vez que el grupo quirúrgico encargado de extraer el órgano confirma en el lugar de la extracción que el corazón es válido, se pone en contacto con el centro receptor para que inicie la cirugía sobre el receptor con el fin de que al llegar el corazón, este sea implantado sin prolongar innecesariamente el tiempo de isquemia.

5.7 CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LA FAMILIA Y DEL RECEPTOR

Tanto el receptor como su familia deben entender muy bien las implicaciones a corto, mediano y largo plazo y estar enterados de los siguientes puntos.

- El trasplante cardiaco no cura el trastorno para cuyo tratamiento se va a realizar. Se puede llegar a considerar como un problema médico que requiere de atención medica de por vida, ya que conlleva a cierta limitación de la actividad física y cambios en el estilo de vida, aparte de los riesgos de hospitalizaciones frecuentes, ajuste de la medicación inmunosupresora y cardiológica, junto a la posibilidad de requerir de exámenes invasivos.
- Siempre existirá el riesgo de rechazo e infección durante toda la vida del paciente, lo que puede llevar al retrasplante o a la muerte.
- El órgano trasplantado no siempre durará toda la vida, ya que siempre estará en juego la posibilidad de la enfermedad vascular del injerto, lo que de igual forma puede llevar al retrasplante cardiaco.

- El tratamiento farmacológico para la inmunosupresión puede desencadenar enfermedades malignas del tipo linfoproliferativo del tipo linfoma, junto con un mayor riesgo de enfermedad infecciosa.
- El hecho de que el receptor requiera de atención médica permanente, conlleva a una sobrecarga emocional, social y económica para toda la familia, lo cual puede desencadenar una posible disfunción familiar (21)

5.8 TÉCNICA QUIRÚRGICA

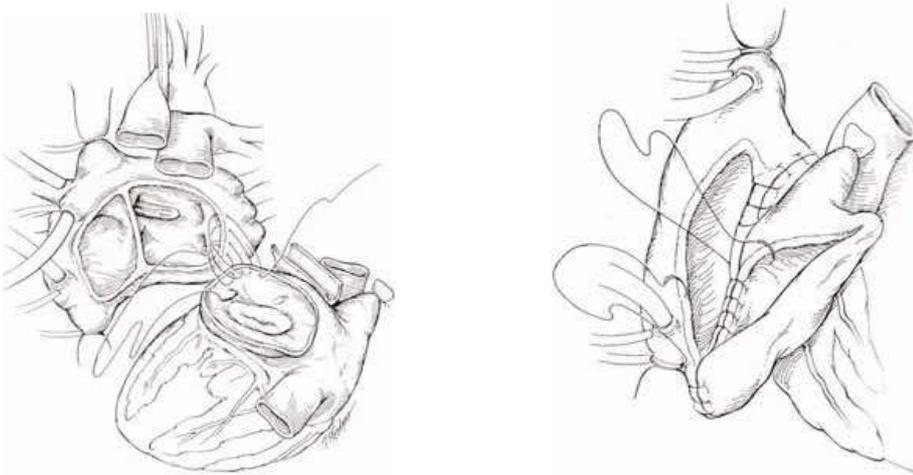
En el año 1959, Lower y Shamway, de la Universidad de Stanford, describieron la técnica clásica del trasplante cardíaco, que consistía en la realización de cuatro anastomosis: aurícula derecha, izquierda, arteria pulmonar y aorta del donante con las del receptor, llevando a cabo con éxito el primer trasplante cardíaco ortotópico en un perro. Alrededor de treinta años, se consideró como la técnica estándar, aunque con frecuencia se observaba disminución o pérdida de la contribución auricular al llenado ventricular, insuficiencia de las válvulas auriculoventriculares secundario a la distorsión de la anatomía auricular, lo que aumenta la presión intraatrial aumentando el tiempo de conducción eléctrica y además la presencia de arritmias auriculares (Flutter, fibriloflutter) con necesidad de implante de marcapaso, lo que llevó a que en los años 90, se introdujera la técnica Bicava por Yacoub y Sievers, la cual consiste en anastomosar las venas cavas superior e inferior a las del donante extrayendo toda la aurícula derecha del receptor (con lo que se preserva la integridad del nodo Sinusal) y anastomosar la aurícula izquierda del donante al casquete de venas pulmonares del receptor. La anastomosis a nivel de la aorta y pulmonar no sufre ninguna modificación, con lo que se mantiene la geometría anatómica del corazón y por ende disminuye la necesidad de marcapaso permanente (24, 25,26)

Posteriormente se describió la técnica del trasplante total, donde se conservan exclusivamente las desembocaduras de las venas cavas y pulmonares que se reimplantan de forma individual en las aurículas correspondientes del nuevo corazón (1,10)

La técnica quirúrgica se torna más compleja en aquellos pacientes a quienes se les han realizado cirugías cardíacas Previas, lo que lleva a alteración de la anatomía, de la fisiología y por ende mayor riesgo de hemorragia, las alteraciones en la posición del corazón y del retorno venoso sistémico o pulmonar, la hipoplasia de arterias pulmonares y la hipoplasia del arco aórtico, dextrocardia con o sin situs inversus, mal posición de grandes arterias. En la mayoría de los neonatos y lactantes con Síndrome de Corazón izquierdo hipoplásico, se modifica la cardiectomía en el donante por cuanto se extrae todo el arco aórtico mucho más allá de la inserción del ligamento arterioso para disponer de más tejido de la aorta ascendente y del arco aórtico (21)

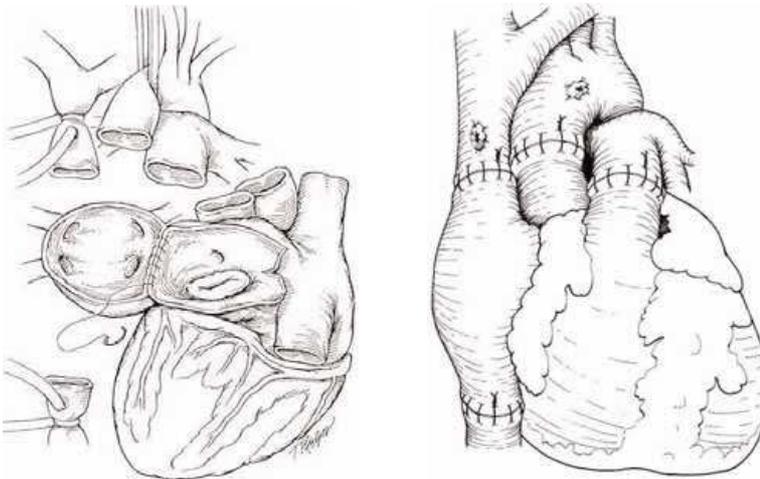
También es de tener en cuenta la discrepancia entre el tamaño entre el donante y el receptor, lo que en ocasiones puede requerir de la realización de plicatura diafragmática para dar cabida al injerto o bien la salida de cirugía con esternón abierto, hasta disminuir el edema miocárdico y mediastínico, para alcanzar la estabilidad hemodinámica del paciente, o en algunos casos, cuando el tamaño del corazón donado, es muy inferior al del receptor, se hace necesario la realización de la técnica heterotópica, con el fin de alcanzar los requerimientos hemodinámicos del receptor (22)

Figura 1. Técnica biauricular



Tomadas de: Cohn LH, Edmunds LH. Cardiac Surgery in the Adult. Second Edition. Chapter 60:1438

Figura 2. Técnica Bicava



Tomada de: Cohn LH, Edmunds LH. Cardiac Surgery in the Adult. Second Edition. Chapter 60:1438

Tomadas de: J Thorac Cardiovasc Surg. 1995 Apr; 109(4):721-9)

5.9 MANEJO POSQUIRÚRGICO

El manejo postoperatorio del paciente con trasplante cardíaco es similar a la que se brinda a la mayoría de los pacientes que se han sometido a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, con la excepción de la inmunosupresión. Por lo general se requiere de apoyo inotrópico con isoproterenol, dobutamina, milrinona. Además tiene por objeto detectar y tratar el rechazo agudo y la infección, que son las dos complicaciones más frecuentes.

En los corazones sobredimensionados, la presencia de hipertensión arterial requiere el uso de Betabloqueantes, Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina o Antagonistas de los canales de Calcio.

La frecuencia de la falla ventricular derecha, que se pone de manifiesto en caso de la existencia previa de hipertensión arterial pulmonar y que requiere del uso de óxido nítrico y prolonga el uso de ventilación mecánica y en casos extremos requerirá del uso de soporte circulatorio mecánico tipo Membrana de Circulación Extracorpórea (ecmo) (41)

La ventilación mecánica también se prolonga con el uso de corazones sobredimensionados, lo que conlleva al cierre esternal diferido, con escisión pericárdica amplia e incluso plicatura diafragmática izquierda, con los consiguientes riesgos de compresión bronquial, atelectasias o derrame pleural. En los pacientes con cirugías cardíacas previas, se aumenta el riesgo de quilotorax, lo que obliga al tratamiento nutricional adecuado, prolongación del tiempo de permanencia de tubos de drenaje e incluso la necesidad de manejo quirúrgico.

El manejo nutricional depende del estado nutricional previo a la cirugía, pero se recomienda el inicio de nutrición precoz con suplementos calóricos por la restricción hídrica.

La frecuencia de sangrado es alta, en especial en pacientes multioperados, anticoagulados, con antiagregación, cianóticos, con presencia de vasos colaterales o déficit específico de proteínas de la coagulación, pero además se deben evitar al máximo las transfusiones sanguíneas y en caso de requerirla, se recomienda el uso de sangre irradiada

Por la denervación cardíaca en los corazones trasplantados, se requiere de normalización de la frecuencia cardíaca con el uso de Isoproterenol o en algunos casos se requerirá del uso de marcapaso externo.

Se considera que la estancia hospitalaria en la unidad de cuidado intensivo pediátrico sea corta y el alta de la institución se dé con la mayor prontitud.

Educación a la familia para el manejo extrahospitalario del paciente trasplantado, además de la familiarización con la medicación inmunosupresora y la importancia de su adecuada administración (21,22)

5.10 MANEJO INMUNOSUPRESOR

El objetivo principal del tratamiento es evitar el rechazo del órgano trasplantado, de forma eficaz minimizando los riesgos infecciosos, de malignidad y toxicidad (22)

La inmunosupresión satisfactoria depende de un adecuado equilibrio entre la supresión de los mecanismos del receptor que rechazarían al injerto extraño y el

mantenimiento de los mecanismos de la respuesta inmunitaria que protegen contra la infección bacteriana, micótica y vírica.

El tratamiento inmunosupresor se inicia desde unas cuatro horas antes de la cirugía y se continúa durante toda la vida (21)

Los protocolos de administración han variado en el tiempo y entre las distintas instituciones. La terapia de Inducción se utiliza en aproximadamente el 50% de los receptores infantiles y retrasa el inicio del esquema de mantenimiento, en especial los inhibidores de la calcineurina, con el fin de no deteriorar aun más el riñón, en aquellos pacientes con disfunción renal por bajo gasto cardiaco (22)

Los fármacos más utilizados en la inmunosupresión son:

- Los diferentes protocolos para trasplante cardiaco
Pediátrico, consideran el uso de corticoides en el perioperatorio de todos los pacientes, a dosis elevadas, con diferentes esquemas, si no existe historia de rechazo, los corticoides serán retirados gradualmente, según la indicación y evolución postquirúrgica. Su mayor riesgo es la supresión del crecimiento, hipertensión arterial, complicaciones cardiovasculares, diabetes mellitus posttrasplante, cataratas, anomalías lipídicas, fracturas periféricas, necrosis avascular, fascies cushingoide, acné, deformidad corporal y miopatía proximal, pese a todo lo anterior, su uso está establecido en la prevención y tratamiento del rechazo agudo (34)

- El esquema de inducción de la inmunosupresión consiste en la administración de:

2.1. Antireceptores CD25 tipo Basiliximab y Daclizumab.

Basiliximab: es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une a la cadena alfa del receptor del interleukina-2 (CD25) en la superficie de linfocitos T activados, con

lo que inhiben su proliferación. Un estudio en adultos mostró tasas reducidas de muerte por infección y desórdenes linfoproliferativos posttrasplante comparado con globulina antitimocítica de conejo (37) Además quedó demostrada su seguridad y efectividad, al ser aplicado previo al implante del injerto (38,39)

Debido a sus características farmacológicas, en especial por su vida media prolongada, juegan papel preponderante en aquellos pacientes con compromiso de la función renal al momento del trasplante, permitiendo retrasar el inicio de los inhibidores de la calcineurina y previniendo de forma eficaz rechazo agudo. El uso de membrana de circulación extracorpórea (ecmo) posttrasplante, puede reducir su efectividad (27).

Daclizumab, actúa de igual manera, pero su esquema de aplicación es más prolongado hasta por 10 semanas, lo que complica su uso y de ahí su retiro del mercado (37)

- Anticuerpos Policlonales tipo globulina antitimocítica de conejo (Thymoglobulin) o Monoclonales tipo OKT3, como parte de un protocolo de inmunosupresión, requiere de ajuste de dosis según el recuento plaquetario, ha mostrado ser efectivo en términos de tasa de rechazo y supervivencia y segura en términos de incidencia de infección y malignidad (36) con un alto riesgo de reacción alérgica y el síndrome de liberación de citoquinas. En el momento en Estados Unidos, se considera el agente inductor más comúnmente usado. Se produce por inmunización de conejos con timocitos humanos y se usa tanto para la inducción, como para tratamiento en caso de rechazo refractario a esteroides y en rechazo agudo con compromiso hemodinámico. Su uso siempre debe estar premedicado con esteroides, antihistamínicos y acetaminofen. Algunos centros recomiendan el monitoreo de subgrupos de células T (conteo de CD3) (27,37)
- Para el manejo crónico de la inmunosupresión, se cuenta con diferentes grupos de medicamentos, tales como:

- Inhibidores de la calcineurina, tipo ciclosporina o Tacrolimus.

Ciclosporina: Es un metabolito micótico que une la ciclofilina con el citoplasma de células T; El complejo resultante inhibe la calcineurina fosfatasa, lo que interfiere con la activación de citoquinas claves requeridas para la activación y proliferación de linfocitos T, tales como la interleuquina-2 (37)

Estos se consideran fármacos indispensables en la inmunosupresión inmediata y a largo plazo. La dosis óptima del fármaco se alcanza con la realización seriada de niveles sanguíneos. El órgano que con más frecuencia se ve comprometido con su uso, es el riñón, ya que la nefrotoxicidad, a largo plazo obliga a estar reajustando la dosis o incluso a asociar o a cambiar por otros fármacos Inmunosupresores. Además, produce hirsutismo, hiperkalemia, Hiperlipidemia, temblores, convulsiones y encefalopatía.

El Tacrolimus inhibe la enzima calcineurina que juega un rol importante en la transcripción del DNA y la producción de interleuquina 2 y otras citoquinas. Ha demostrado una menor tasa de rechazo en el primer año posttrasplante respecto a la ciclosporina y en la actualidad casi la mitad de los receptores pediátricos lo reciben aunque no se ha demostrado una mayor supervivencia a mediano plazo con su uso (22)

Otros efectos secundarios de estos fármacos, incluyen: hipertensión arterial, Hiperlipidemia, hiperuricemia, nefrotoxicidad, mielosupresión, hirsutismo e hiperplasia gingival o diabetes mellitus posttrasplante, lo que puede requerir de reducción de sus dosis o incluso la suspensión definitiva del fármaco.

- Los antimetabolitos o antiproliferativos: azatioprina y Micofenolato.

Azatioprina es convertida a 6-mercaptopurina en las células T y B e inhibe la síntesis de los análogos de purinas requeridas para la producción de DNA. Es un antimetabolito no selectivo.

Micofenolato, donde este ultimo muestra un mayor beneficio en la supervivencia y menor tasa de rechazo, además de tener efecto protector contra la enfermedad vascular del injerto y de la malignidad (35)

El principal efecto secundario de la Azatioprina, es la mielosupresión especialmente la leucopenia, anemia y trombocitopenia. El recuento absoluto de neutrofilos menor de 1.500/mm³ obliga a la retirada del fármaco. Con menor frecuencia se reporta hepatotoxicidad.

El Micofenolato y su metabolito activo: acido micofenolico, que es un inhibidor reversible y no competitivo de la inosina monofosfato deshidrogenasa, la cual es una enzima que participa en la síntesis de la guanina. Teniendo selectividad tanto para linfocitos T como para B. El micofenolato permite reducir la dosis de Ciclosporina y Tacrolimus, lo cual puede reducir los efectos secundarios de estos fármacos. Sus efectos secundarios incluyen: síntomas gastrointestinales hasta en un 30% de los pacientes, anemia, hipertensión arterial, cefalea, fiebre y un mayor riesgo de que se presenten linfomas u otras neoplasias malignas (21)

- Los fármacos antiproliferativos: Sirolimus y everolimus, Sirolimus es un antibiótico macrolido que inhibe la mTOR, que resulta en la inhibición de la proliferación de linfocitos T activados.

Su uso ha venido poco a poco en aumento, en el manejo de la inmunosupresión crónica, aunque tienen no solo la ventaja de prevenir el rechazo agudo, sino de retrasar la progresión de la enfermedad coronaria del injerto, la cual es considerada la principal limitante de la vida a largo plazo del corazón trasplantado. Aunque su uso en niños no es tan amplio, sus principales efectos secundarios son hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, supresión de la medula ósea, retraso de la cicatrización y neumonitis y oligospermia (22, 30, 31,34)

Las indicaciones actuales para su uso, teniendo en cuenta su ausencia de nefrotoxicidad y sus propiedades antitumorales son: Presencia de insuficiencia renal, lo que obliga a la reducción e incluso a la retirada de los inhibidores de la calcineurina y la aparición de procesos malignos de tipo tumoral, tipo Linfoma, en cuyo caso sustituyen a la Ciclosporina o Tacrolimus y en caso de enfermedad vascular del injerto asociado a dosis reducidas de anticalcineurínicos, ya que puede reducir la incidencia de estenosis vascular e injuria vascular crónica (30,31)

En la actualidad, el objetivo es utilizar la mínima inmunosupresión posible que evite incluso de forma eficaz los mínimos efectos secundarios. Por lo anterior, algunos grupos quirúrgicos pregonan el tratamiento a largo plazo solo con Monoterapia, principalmente en receptores menores de un año, sin historia de rechazo ni factores de riesgo para padecerlo. Los esquemas de inmunosupresión más utilizados en la actualidad en pacientes con trasplante cardíaco, incluyen:

Monoterapia: (Tacrolimus o micofenolato), Tratamiento biconjugado: Tacrolimus o ciclosporina asociado a azatioprina o micofenolato) Triple terapia: incluye la doble terapia asociado al uso de corticoides de forma crónica, pero con el inconveniente de que la retirada tardía de los corticoides no es fácil y generalmente conlleva un alto riesgo de rechazo. Por estos efectos secundarios, es que hoy en día se promueve el esquema de un ciclo corto de corticoides (40)

5.11 MORTALIDAD Y SUPERVIVENCIA

Al analizar los registros internacionales de la Sociedad para Trasplante de Corazón y Pulmón (3,4) muestran una tendencia a la disminución de la mortalidad precoz, manteniéndose estable la mortalidad tardía.

Las curvas de supervivencia demuestran que al año, la supervivencia es alrededor de 80% y a los 5 años, se sitúan entre el 70 y 75% ya 10 años alrededor del 64%.

La supervivencia global en la era 2001-2005 fue del 77%, que representa una mejoría comparada con el quinquenio anterior que se ubicó en el 72% (42%)
Esta mejoría en la supervivencia, es secundaria a una mejor selección de los casos, adecuado manejo perioperatorio y de la inmunosupresión. Pero pese a lo anterior, persiste un riesgo constante de mortalidad alrededor de 3% por año, lo que a largo plazo influirá en la supervivencia. La mortalidad en el primer año concretamente en el momento del trasplante es mayor para los receptores de menor edad.

Cabe destacar la mejor supervivencia a mediano y largo plazo sobrepasado el primer año para los receptores menores de un año (menor incidencia de rechazo agudo y crónico) comparado con la de los adolescentes. La vida del injerto esta hoy en día limitada por la enfermedad coronaria del injerto.

Los datos incluidos en el Registro Internacional confirman que los supervivientes mantienen una excelente calidad de vida, el crecimiento parece similar al de la población en general, pero en los lactantes pareciera existir un leve retraso cognoscitivo y motor de causa multifactorial pero al parecer más relacionado con la inmunosupresión. Pueden asistir al colegio a los meses pocos meses posttrasplante, aunque los adolescentes pueden tener algunas dificultades psicosociales por los efecto secundarios de la inmunosupresión (8,43)

Las causas más frecuentes de mortalidad en los primeros días posttrasplante, es la disfunción del injerto, luego entre el primer y el tercer año: el rechazo celular y humoral agudo y las infecciones son las principales. Luego de los 5 años el rechazo crónico por enfermedad coronaria del injerto y los procesos malignos sobrepasan al rechazo.

El fallo del injerto aparece como causa de muerte en cualquier momento del trasplante.

5.12 COMPLICACIONES

La causa más frecuente de mortalidad en los primeros días posttrasplante es la disfunción primaria del injerto. Entre el primer y el tercer año, el rechazo celular y humoral agudo y las infecciones y a partir del quinto año, el rechazo crónico.

Rechazo cardiaco

El riesgo de rechazo es mayor dentro de los primeros tres meses luego del trasplante y puede ocurrir hasta en un 70% de los pacientes, pero el rechazo letal, solo se da en el 6% de los lactantes.

El rechazo cardiaco es el resultado histológico de un proceso inmunológico que se pone en marcha dentro del injerto cardiaco y las células blanco o diana dentro del corazón trasplantado, incluyen entre otras los miocitos y las células endoteliales que aporta la interfase entre las células del sistema inmune del receptor y el injerto del donante.

Rechazo hiperagudo: Es causado por anticuerpos preformados por el receptor contra antígenos ABO, HLA o del endotelio del donante. Su inicio se violento, en minutos u horas desde que se restablece la circulación coronaria. Hay Factores de riesgo identificados como son la politransfusión y el trasplante con incompatibilidad ABO. La evolución clínica es muy rápida con un brusco deterioro de la función del injerto que invariablemente lleva a la muerte. Gracias a las medidas que se toman en el periodo perioperatorio la frecuencia actual es muy rara.

Rechazo agudo celular: Ocurre habitualmente dentro del los 3 a 6 meses posttrasplante. Cuando ocurre luego del sexto mes de trasplantado, hay el antecedente de episodios previos de rechazo moderado o severo, reciente disminución o falla en la inmunosupresión, infección intercurrente.

Hay factores de riesgo como el tiempo después del trasplante con un máximo al mes y luego disminuye, tipo de inmunosupresión (OKT3), receptor joven, donante o receptor mujer, receptor de raza negra y el número de incompatibilidades de HLA donante-receptor. Su frecuencia ha disminuido hasta un 40% en el 2004. Es decir, que más de la mitad de los niños van a experimentar un episodio de rechazo durante este periodo. El rechazo agudo provoca el 7% de las muertes en el primer mes, 12% entre 1 mes y 1 año y 10% entre 1 y 3 años, en solo un 5% de los casos cursan con repercusión hemodinámica (44) Pueden haber signos de falla cardiaca izquierda dada por disnea, falla cardiaca derecha con dolor abdominal y edema o arritmias auriculares (45) El rechazo agudo celular, el cual es el más frecuente, se caracteriza por la presencia de infiltrado inflamatorio y daño miocítico. El gold standard para el diagnostico es la biopsia endomiocárdica y según las alteraciones histológicas que se producen existe una clasificación en diferentes grados de rechazo desde grado 0 que significa ausencia de rechazo hasta grado IV que representa grado severo (48)

BIOPSIA ENDOMIOCARDICA

GRADO	NOMENCLATURA
0	No rechazo
1A	Infiltrado focal (perivascular o intersticial) sin necrosis
1B	Infiltrado difuso pero escaso, sin necrosis
2	Un solo foco, infiltración intensa y/o lesión focal de los miocitos
3A	Infiltrados agresivos multifocales y/o lesión de los miocitos
3B	Proceso inflamatorio difuso con necrosis
4	Infiltrado polimorfo agresivo difuso, +/- edema,+/-hemorragia +/- vasculitis, con necrosis

Tomada de Billingham ME, Cary NR, Hammond ME, et al, A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection study Group. J Heart Transplant. 9: 587-593, 1990(47)

A partir del primer año, la probabilidad de estar libre de Rechazo se mantiene más o menos constante alrededor del 30%.

Para la detección precoz del rechazo, antes de que se manifieste clínicamente, los sitios en donde se realizan trasplantes cardiacos, se suele tener protocolizado la realización de biopsias cardiacas de manera frecuente en los primeros meses posttrasplante (exceptuando recién nacidos y lactantes menores por el riesgo de trombosis venosa, guiándose por la clínica y los hallazgos ecocardiográficos) y posteriormente y según la evolución clínica se van espaciando hasta llegar a su realización anual luego del primer año. La biopsia endomiocárdica, se suele realizar por vía venosa femoral aunque también es posible la vía yugular, la cual es más frecuente en adolescentes y niños mayores.

Rechazo agudo humoral (vascular): Puede ocurrir días o semanas luego del trasplante. Representa una alteración histopatológica consistente en activación de células endoteliales con incremento de la permeabilidad vascular y trombosis microvascular.

Una de las características es que pueden ocurrir episodios de rechazo con compromiso hemodinámico y sin evidencias de infiltrado celular en la biopsia. Se ha visto casos de pacientes con rechazo de compromiso hemodinámico pero con biopsia negativa, quienes tienen peores resultados que los de biopsia positiva (46) que se puede explicar como un falso negativo por un error de muestreo y por rechazo humoral.

El rechazo humoral está mediado por anticuerpos dirigidos contra antígenos HLA o endoteliales del donante. Se da más en mujeres, pacientes con un panel elevado de anticuerpos reactivos en el screening, Cross-match positivo, receptores positivos para citomegalovirus y sensibilizados para OKT3 (49) Afectando al 7% de los trasplantados, se asocia con disfunción ventricular

izquierda severa (46) Y con mayor frecuencia de rechazo crónico. Para el diagnóstico, se proponen pautas con demostración de inmunoglobulinas y complemento en las paredes de los vasos o células endoteliales hinchadas en la biopsia endomiocárdica. El tratamiento es controversial por la falta de evidencia sólida, por lo que se recomienda la intensificación o modulación de la inmunosupresión con inmunoglobulina endovenosa, ciclofosfamida y plasmaferesis (50)

Rechazo crónico: Se le conoce como enfermedad vascular del injerto. Es una vasculopatía acelerada de graves consecuencias. Se caracteriza por una proliferación concéntrica de la mioíntima que afecta a todo el vaso incluyendo las ramas intramiocárdicas. Según el último reporte de la Sociedad de Trasplante infantil (4). El rechazo crónico es responsable de casi el 40% de las muertes luego de 3 a 5 años posttrasplante, con una incidencia de 2,5% al año, del 11% a los 3 años, y 16,7% a los 5 años.

Se han identificado factores de riesgo para enfermedad coronaria, tales como la edad mayor del receptor (11 – 17 años), edad mayor del donante por arriba de los 30 años, y el mayor número de rechazos en el primer año.

La enfermedad es rápidamente progresiva, con un 24% de pacientes fallecidos o re trasplantado a los 2 años. Los receptores de menor edad tienen una mayor probabilidad de estar libres de rechazo crónico, con un 85% de ellos libre de coronariopatía a los 8 años. La sintomatología es variable, con arritmias, mareo, síncope, insuficiencia cardíaca progresiva y muerte súbita.

El método diagnóstico estándar es la Coronariografía, la que se recomienda su realización anual, la cual también se recomienda su realización en pacientes con disfunción ventricular tardía (51)

La ecocardiografía intravascular (IVUS) es el método más sensible y fiable, pero la casuística en niños es muy escasa por lo que se considera aun experimental.

Son prometedores los estudios no invasivos para el diagnóstico de isquemia miocárdica. Se utilizan: Gammagrafía de esfuerzo, SPECT con dipiridamol, Tomografía axial computarizada, resonancia magnética y la que se considera en el momento con mejores expectativas es la ecocardiografía stress con dobutamina (1)

rutinariamente las estatinas por su efecto hipolipemiante, pero en niños aun no se demuestran sus efectos inmunosupresores. La Pravastatina ha mostrado retrasar la progresión de la coronariopatía (52,53)

Un nuevo método no invasivo ha sido desarrollado en EEUU para la detección del rechazo y se ha comenzado a aplicar en A parte del manejo anticongestivo clásico, se utilizan la práctica clínica. Consiste en la extracción de una muestra de sangre periférica y en la utilización de un test de un grupo de genes (50% controles y 50% relacionados con el rechazo). La positividad de este test detecta rechazo con mayor sensibilidad y especificidad que la biopsia aunque no es válido dentro de los 6 primeros meses posttrasplante. Su aplicación será de gran valor en la práctica clínica cuando su uso pueda extenderse a todos los centros trasplantadores (62)

La sospecha de rechazo cardiaco siempre es una urgencia, por lo que requiere de inicio rápido del tratamiento que consiste en la administración de corticoides a dosis elevadas durante 3-5 días. En caso de rechazo con compromiso hemodinámico se asocia además soporte inotrópico endovenoso y administración de anticuerpos monoclonales o Policlonales. Al completar el tratamiento es necesario confirmar la resolución del rechazo, con la realización de una biopsia 7 a 10 días después.

La ocurrencia de rechazo moderado-severo siempre es indicación de realizar cambios y ajuste de dosis en la medicación inmunosupresora.

Infección. Las infecciones son responsables de una parte importante de la morbimortalidad entre los pacientes trasplantados (54). Globalmente, la incidencia de infecciones es alrededor de 30 a 60% y la mortalidad relacionada es del 4 al 15%, según la etiología, la frecuencia es:

Bacterianas 43 – 60%

Virales 40 – 45%

Hongos y protozoos 8 – 14%

Tras el trasplante, el riesgo de infección es mayor en el primer mes y rápidamente disminuye coincidiendo con la disminución progresiva de la inmunosupresión. Cerca de un 25% de los pacientes experimentan una o más infecciones en el primer mes y casi un 50% un proceso infeccioso en el primer año. La frecuencia y la etiología de las infecciones varían en relación con el tiempo al trasplante. Durante el primer mes cuando el tratamiento inmunosupresor es más intenso y los pacientes se encuentran en unidad de cuidado intensivo, requiriendo catéteres, sondas, tubos endotraqueales, las infecciones más frecuentes son las causadas por bacterias nosocomiales que afectan a la herida quirúrgica, el pulmón y al tracto urinario.

Entre el 2^o-6^o mes es cuando la inmunidad celular se encuentra más deprimida debido a la inmunosupresión y además ha habido un tiempo de latencia suficiente para que se reactiven determinadas infecciones propias del receptor o se pongan de manifiesto infecciones procedentes del donante, se considera que este es el periodo de las infecciones más graves. El patógeno más común en este periodo es el Citomegalovirus, con un periodo de máxima incidencia entre los 30 y 50 días. También pueden comenzar a presentarse los síndromes linfoproliferativos asociados a Virus del Epstein Barr. Los gérmenes de este periodo son pues los

gérmenes oportunistas: bacterias, herpes virus (particularmente Citomegalovirus), hongos y protozoos.

A partir del 6 mes, cuando ya la inmunosupresión se va reduciendo, las infecciones más frecuentes son las que se adquieren en la comunidad, y aquí son más vulnerables los pacientes que han tenido episodios de rechazo múltiples y que requieren de dosis altas de inmunosupresión. Las infecciones que pueden parecer en cualquier momento del trasplante son Virus Sincitial Respiratorio, gripe y rotavirus de elevada morbimortalidad en el primer mes posttrasplante pero luego de los primeros meses, el comportamiento de las infecciones respiratorias y gastrointestinales ha de ser relativamente benigno, a no ser que exista un episodio de rechazo próximo que haya determinado un aumento de la inmunosupresión. Además, la proporción de niños seronegativos en el momento del trasplante es elevado para numerosos virus (adenovirus, varicela y virus herpes simple) y por lo tanto aunque el riesgo global de infección es menor, el riesgo de primoinfección es más elevado ocurriendo en cualquier momento del trasplante.

Debido a esto, se realiza desde el momento del trasplante una profilaxis infecciosa establecida durante los primeros 6 meses con el fin de reducir la incidencia de infecciones oportunistas que incluye básicamente la administración de nistatina oral (para prevenir infecciones fúngicas), trimetopin -sufametoxazol oral (para prevenir la infección por *Pneumocystis Jirovecii*) y ganciclovir inicialmente IV (14 – 21 días) asociado en algunos centros a la Administración de gammaglobulina específica antiCitomegalovirus, seguido de valganciclovir oral especialmente indicado en pacientes de alto riesgo de infección por Citomegalovirus (donante positivo y receptor negativo y pacientes que han recibido tratamiento de inducción). La duración de dicha profilaxis varía entre los diferentes centros y suele ser entre 3-6 meses posttrasplante (55)

Con respecto a la vacunación de estos pacientes, las vacunas son las mismas que para los pacientes inmunocompetentes con las siguientes salvedades:

Están contraindicadas las vacunas de virus vivos (varicela y triple vírica).

La vacuna de la polio a administrar ha de ser la que viene para aplicación Intramuscular. La vacunación de la gripe ha de realizarse anualmente a partir de los 6 meses de edad y es aconsejable sobre todo en los primeros años posttrasplante. La vacuna de Virus sincitial respiratorio es obligada en trasplantados menores de 2 años.

La administración de las vacunas ha de retrasarse más o menos 6 semanas después de la administración de la última dosis de inmunoglobulinas (más o menos a partir del tercer mes posttrasplante).

La Vacuna de neumococo, meningococo y Haemophilus puede y deben administrarse según calendario

Ante exposición a varicela en pacientes seronegativos o con serología desconocida debe administrarse inmunoglobulina frente a virus varicela-zoster

Infecciones bacterianas. Son las más frecuentes y suponen el 61-82% de todas las infecciones. Son más frecuentes en los receptores menores de un año. La tercera parte son bacteriémicas y otro tercio son virales. Especialmente en el primer mes del trasplante y en relación con la estancia en la unidad de cuidado intensivo y con la ventilación mecánica. Las bacterias más frecuentes son: Estafilococos (epidermidis y Aureus), enterococos y bacilos Gram negativos. Durante el seguimiento ambulatorio y a partir del 6º mes que coincide con la reducción de la inmunosupresión, las infecciones bacterianas corresponden a las propias de la comunidad. En especial las neumonías, ya que el pulmón es el principal órgano diana de la mayoría de las infecciones en estos pacientes.

Durante el primer mes, las neumonías más frecuentes son las causadas por gérmenes nosocomiales. Luego del primer mes, en el seguimiento ambulatorio entre el 1º-6º mes, la etiología de la neumonía suele ser por gérmenes oportunistas que incluyen Legionella, Nocardia y Pneumocistis jirovecii (poco frecuente con la administración profiláctica de trimetropin-sulfametoxazol).

Pueden ser polimicrobianas y asociadas a Citomegalovirus y otros gérmenes como aspergillus. De ahí la importancia de la profilaxis en este periodo. A partir del 6º mes la etiología es la misma que la neumonía adquirida en la comunidad (neumococo, H influenza y virus respiratorios) e infecciones por micobacterias. De ahí la importancia de la vacunación (antineumococo, H. influenza y antigripal).

Las bacteriemias son frecuentes sobre todo en el primer mes. Suelen ser secundarias a infecciones del tracto respiratorio inferior, catéteres IV, vías urinarias, herida quirúrgica. Los gérmenes más frecuentes son bacilos Gram negativos. Y cocos positivos (Estafilococos áureus y epidermidis).

En los periodos tardíos fuera del mes los pacientes pueden presentar bacteriemia por Listeria o por Salmonella de ahí la importancia del tratamiento de episodios de gastroenteritis aguda por salmonella en este grupo de pacientes. Ante un paciente trasplantado con gastroenteritis aguda, se deben realizar coprocultivos para bacterias, virus, huevos y parásitos (1)

Ante todo paciente trasplantado con fiebre sin foco se debe realizar una completa historia clínica y exploración física seguido de química sanguínea, hemocultivos, Radiografía de tórax, uroanálisis y serología (antigenemia para STORCHS, serología a Virus herpes 6 y 8 y virus Epstein Barr) y siempre ser manejado en el centro en donde se realizó el trasplante. No se debe olvidar que la fiebre también puede ser el primer signo de rechazo agudo.

Infecciones virales. La más frecuente es la infección por Citomegalovirus. Otras menos prevalentes pero de especial importancia en este grupo son la infección por Virus Epstein Barr, Virus Herpes Simple, varicela y adenovirus. Suponen el 30-65% de todas las infecciones.

La infección viral más frecuente es el Citomegalovirus. La fuente de infección suele ser el propio donante. En un porcentaje elevado es una infección asintomática. El grupo de mayor riesgo es el receptor negativo con donante positivo. En este grupo la profilaxis para Citomegalovirus es de vital importancia. Consiste en la administración desde el postoperatorio inmediato de ganciclovir IV, en algunos centros es opcional el uso de Inmunoglobulina específica frente a Citomegalovirus, seguido de la administración oral de valganciclovir. Durante los primeros 3-6 meses pos-trasplante. Dada la elevada ausencia de clínica la detección de la infección se realiza mediante la realización de antigenemia a CMV y su positividad será indicación de tratamiento con ganciclovir IV durante un mes.

La infección por Virus Epstein Barr en el 90% de los casos es una primoinfección. La clínica puede ser muy variable e incluye síndrome febril, síndrome mononucleósico y en los casos más graves síndrome linfoproliferativo. La serología negativa en los paraclínicos pretrasplante (frecuente en especial en los receptores de menor edad) es un factor de riesgo para el desarrollo de síndrome linfoproliferativo. La importancia de esta infección está en detectar la seroconversión y en especial la carga viral utilizando técnica de reacción en cadena de la polimerasa, ya que los pacientes seroconvertidos y con carga viral elevada tienen un alto riesgo de desarrollar síndrome linfoproliferativo.

La infección por varicela siempre es un motivo de hospitalización en estos pacientes. Se maneja con la administración de aciclovir IV ya que tienen un riesgo elevado de evolucionar a una infección grave.

Por ello es importante la vacunación si es posible de los candidatos a trasplante cardiaco (mínimo dos semanas previas al trasplante cardiaco; en los niños de 1-12 años 1 sola dosis y en las mayores dos dosis separadas por 4-8 semanas) que sean seronegativos (22)

En caso de infección herpes zoster (reactivación de Virus Varicela Zoster) si solo se afecta una metámera basta con tratamiento oral con aciclovir 7 días. Si se disemina, afecta al V par craneano o existe afectación de más de una metámera se precisa aciclovir IV.

La infección por virus herpes 6 posttrasplante es cada vez detectada con más frecuencia en pacientes trasplantados bien sea primoinfección o reactivación. En adultos su frecuencia es 31-55% con una mediana ente 2-4 semanas posttrasplante y se ha asociado a numerosos síndromes que incluyen hepatitis, neumonías, encefalitis o mielosupresión. Clínicamente la contribución de este virus es difícil de precisar pues con frecuencia también suele detectarse viremia en ausencia de síntomas. El tratamiento consiste en la administración de ganciclovir

Enfermedad vascular del injerto ò rechazo crónico. La enfermedad vascular del injerto o coronariopatía del injerto, es el principal factor limitante de la supervivencia a largo plazo del corazón trasplantado. La lesión histológica de esta entidad consiste en un engrosamiento difuso y progresivo de la intima de las arterias coronarias epicárdicas e intramiocárdicas Su afectación es difusa y progresiva. El engrosamiento de la intima es debido a la proliferación de las células musculares lisas.

Esta alteración va a limitar la vida del injerto dando lugar a disfunción miocárdica, muerte súbita, síncope o infarto. Debemos recordar que debido a la denervación cardiaca posttrasplante, los procesos de isquemia o infarto no se acompañan de dolor anginoso lo que hace más difícil la detección de este problema.

Suele aparecer a partir de los 3 años posttrasplante, aunque pueden aparecer mas precozmente y en el grupo de menor edad en especial los receptores menores de un año su incidencia es claramente menor. Los datos son variables debido a las diferentes técnicas utilizadas para su diagnóstico (Coronariografía y/o eco intravascular coronario).

Los métodos diagnósticos más fiables utilizados son invasivos e incluyen: la Coronariografía y la ecografía intravascular coronaria (IVUS). Por ello a todos los pacientes trasplantados se les realiza Coronariografía anual a partir del primer año posttrasplante.

En los pacientes pediátricos la utilización de métodos de screening para la detección de este problema es de especial importancia dada las limitaciones para la realización de Coronariografía en especial en los grupos de menor edad. La realización de ecocardiografía de stress con Dobutamina parece ser una técnica de screening no invasiva bastante fiable para seleccionar los pacientes con coronariopatía y permitir así retrasar y espaciar la realización de cateterismos programados.

La incidencia de enfermedad vascular del injerto a los 7 años es de 14%, Inferior a los adultos y dentro del grupo pediátrico los menores de un año son los menos afectados (54)

Gran cantidad de medicamentos se han ensayado en adultos para prevención de este problema y posteriormente se han extrapolado y aplicado en la población pediátrica. Así se ha recomendado el uso de diltiazem, la administración de estatinas (que además de un efecto hipolipemiente tiene efecto antiinflamatorio y también propiedades inmunosupresoras) de uso obligado en adultos pero no totalmente generalizado en niños especialmente en el grupo de menor edad y por último se han desarrollado fármacos inmunosupresores ya utilizados en la práctica

clínica que tienen la propiedad no solo de prevenir el rechazo agudo sino también retrasan la progresión de la enfermedad vascular del injerto. Son los fármacos antiproliferativos (Sirolimus y everolimus). En la actualidad, se están realizando estudios multicéntricos, en donde se utilizan desde el momento del trasplante combinados con ciclosporina o Tacrolimus y muy probablemente su uso será recomendado desde el momento del trasplante en un futuro.

La aparición de la enfermedad vascular del injerto, limita la vida útil del injerto y genera la necesidad en un futuro a medio o largo plazo de un nuevo trasplante.

Malignidad: Enfermedad linfoproliferativa. Los pacientes en inmunosupresión crónica tienen mayor riesgo de presentar tumores malignos bien sea cutáneos (carcinoma, melanoma, sarcoma de Kaposi posttrasplante) y no cutáneos y dentro del grupo pediátrico es de especial relevancia la enfermedad o síndrome linfoproliferativo (SLP) El cual se define como la presencia de una proliferación anormal de linfocitos (más frecuente del tipo B) inducida por el virus Epstein Barr.

La seroconversión a Virus Epstein Barr es el principal factor de riesgo y por ello es importante la determinación periódica de serología a Virus Epstein Barr (Inmunoglobulina G) y si es positiva debe realizarse la determinación de la carga viral mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a Virus Epstein Barr. Los pacientes con carga viral elevada tienen un alto riesgo de padecer esta entidad. También son factores de riesgo la utilización de terapia de inducción con OKT3 y el uso de inmunosupresión a dosis elevadas (especialmente con Tacrolimus) (22)

Su presentación histológica es muy variada y puede ir desde una proceso hiperplásico de aspecto benigno (forma de mononucleosis infecciosa o hiperplasia de células plasmáticas) hasta un proceso neoplásico tipo linfoma en los casos severos. La presentación clínica es variable siendo lo más frecuente la presencia

de un cuadro febril único o asociado a un síndrome mononucleósico o bien afectando a un órgano en especial, con mayor frecuencia a nivel intestinal, y en otros casos sistema nervioso central, pulmón,

Y otros. Los síntomas clínica intestinal incluye: dolor abdominal (debido a la presencia de necrosis, perforación u obstrucción), alteración del habito intestinal, en ocasiones con sangrado digestivo y síndrome malabsortivo asociado todo ello a fiebre persistente o intermitente. A nivel paraclínico se sospecha ante la presencia de anemia, en ocasiones granulocitopenia, aumento de proteínas totales con aumento de la fracción gamma en el proteinograma y en el estudio de inmunoglobulinas se detecta un pico monoclonal con presencia de paraproteínas. Se debe realizar estudio imagenológico (TAC, endoscopia digestiva) buscando la localización del proceso linfoproliferativo. Lo más frecuente en el compromiso abdominal es la presencia de aumento de tamaño de las adenopatías y de su número asociado a aumento en el grosor de la pared intestinal. El diagnostico definitivo lo aporta a biopsia del órgano afecto (adenopatía, biopsia intestinal).

Su detección precoz es de vital importancia por la elevada morbimortalidad que conlleva. El tratamiento en las fases iniciales consiste en la reducción de la inmunosupresión de forma importante y el cambio del esquema inmunosupresor. Se recomiendan los fármacos antiproliferativos (everolimus y Sirolimus) con retirada de los inhibidores de la calcineurina (Tacrolimus, ciclosporina). Ya en las fases avanzadas estos son insuficientes precisando la utilización de anticuerpos antiCD20 (dirigidos contra los linfocitos B que presentan este receptor) y en los casos severos, cuando ya el proceso es un linfoma, se hace necesario el uso de quimioterapia, pero con un alto riesgo de mortalidad en esta fase. Por ello la detección precoz de esta enfermedad y su prevención debe ser la estrategia principal (56)

OTRAS COMPLICACIONES

La Hipertensión arterial a los 5 años, la prevalencia es del 63%, de 67% a los 7 años y de 72,3% a 10 años de seguimiento (4). La incidencia es mayor en aquellos pacientes que reciben corticoterapia crónica. Por esto, se recomienda hoy en día, la retirada de los corticoides de manera precoz, dentro del primer año posttrasplante. Esta complicación es tratada con la asociación de los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina añadidos al diltiazem (utilizado desde el momento del trasplante para prevenir la enfermedad vascular del injerto). Otra causa importante es la discrepancia de tamaño entre el donante y el receptor (3-4:1), para este caso resulta más útil el manejo con beta bloqueador.

La disfunción renal que principalmente es debida a nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina, su prevalencia es de 6% al año, 9% a los 5 años, 10% a los 7 años y de 17% a los 10 años de seguimiento, pero solo se requiere de diálisis en un 0,4% y de trasplante renal en el 1% de los pacientes a 10 años.

Los factores de riesgo son: Miocardiopatía hipertrófica, raza negra, estancia en la unidad de cuidado intensivo, necesidad de diálisis o diabetes pre trasplante, necesidad de membrana circulación extracorpórea (ecmo) peri cirugía y trasplante previo (57). Debido a este problema se debe modificar la inmunosupresión reduciendo de forma importante los inhibidores de la calcineurina y asociando micofenolato, o bien, si esto es suficiente, se retira el inhibidor de la calcineurina y se inicia Sirolimus o everolimus.

La Hiperlipidemia se presenta en el 23,3% a los 7 años y hasta en un 38% a los 10 años. En los pacientes en edad pediátrica, se debe en la mayoría de casos a toxicidad farmacológica como efecto secundario de la medicación con inhibidores de la calcineurina (Ciclosporina) y fármacos antiproliferativos (Sirolimus y everolimus), además de Tacrolimus y corticoides. El manejo inicial es la reducción

de la dosis de los medicamentos, siempre que no se produzca rechazo y se controlará con la administración de estatinas tipo pravastatina, atorvastatina, simvastatina (52,53) que han demostrado ser seguras y eficaces, aunque en el 5% de los pacientes se han reportado como efecto secundario rhabdomiolisis

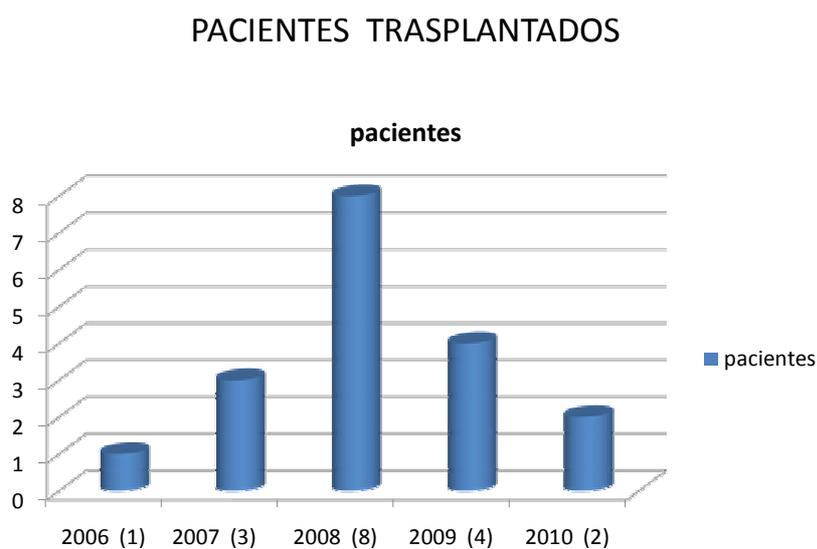
La Diabetes mellitus posttrasplante su prevalencia es del 4,4 % a los 7 años y del 5% a 10 años. Se asocia con mayor frecuencia al uso de Tacrolimus y la administración de corticoides a dosis altas por historia de rechazo agudo en los primeros meses y en la mayoría de los casos es transitoria (puede ser de meses o hasta 2-3 años de duración) en caso de persistir se podría considerar el cambio de Tacrolimus a Ciclosporina.

Su mecanismo no está bien aclarado o por resistencia a la insulina o por insuficiencia pancreática, la cual produce hiperglicemia pero sin Cetoacidosis. No requiere de cambio del esquema de inmunosupresión. Se trata con insulina y suelen requerir dosis más bajas de insulina que los pacientes diabéticos.

6. RESULTADOS

Los datos recolectados y analizados, corresponden a los pacientes pediátricos llevados a trasplante cardiaco en la Fundación Cardiovascular de Colombia, en el periodo comprendido entre el 1 de agosto del 2005 y el 31 de julio del 2010. Durante este periodo de tiempo, se llevaron a cabo 18 trasplantes cardiacos, distribuidos así:

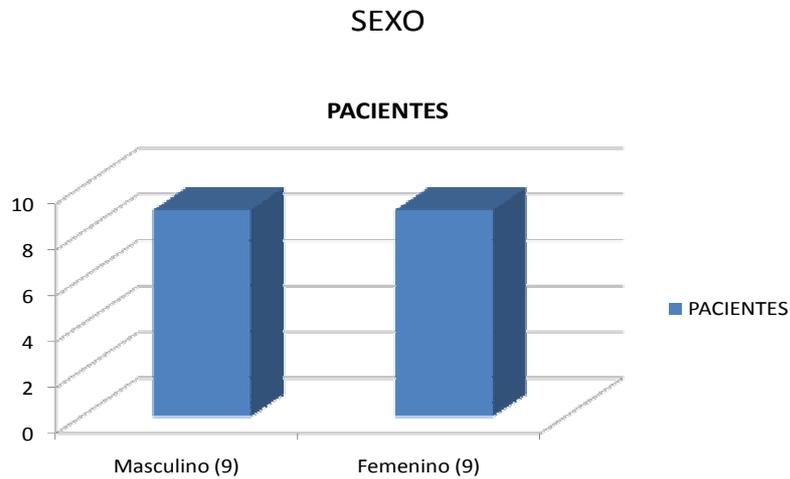
Figura 3. Pacientes trasplantados



Variables demográficas.

Genero: No se presentaron diferencias respecto al sexo de los pacientes pediátricos llevados a trasplante cardiaco, ya que correspondió un 50% para cada grupo. 9 hombres y 9 mujeres

Figura 4. Sexo.



Grupos etareos: Se nota una similitud entre los diferentes grupos etareos (Neonatal, lactante mayor, preescolar, escolar, adolescentes) pero con un predominó del grupo de edad entre los 5 y 10 años de edad (6 pacientes) con un 33%, seguido por los grupos escolar y de más de 15 años con un 17%. Es de anotar, que no hubo trasplante cardiaco en el grupo de lactantes menores.

Recién nacidos: 2 pacientes

1 a 12 meses: 0

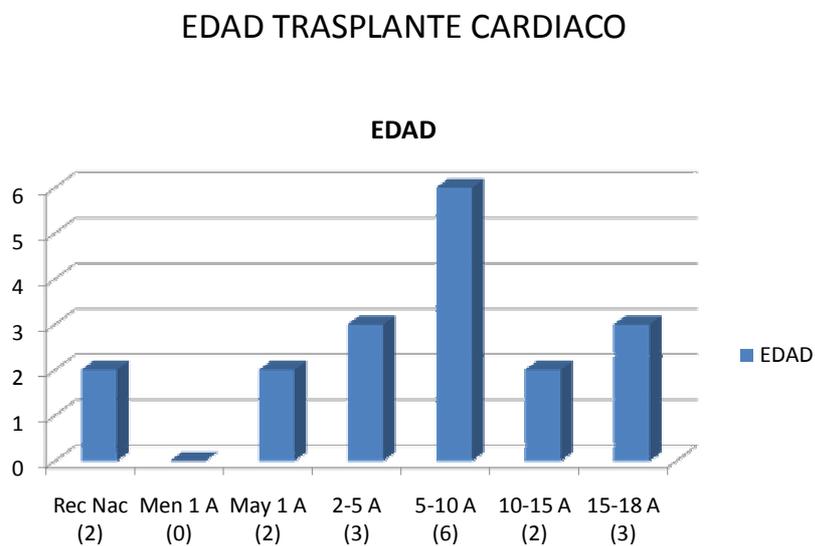
1 a 2 años: 2 pacientes

5 a 10 años: 6 pacientes

10 a 15 años: 2 pacientes

15 a 18 años: 3 pacientes

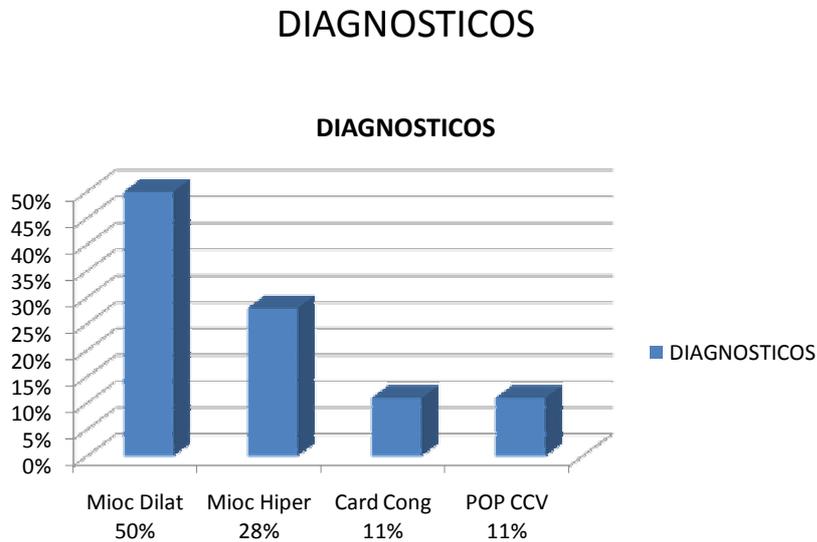
Figura 5. Edad trasplante cardíaco



Diagnóstico prequirúrgico:

Se nota un predominio de la Miocardiopatía dilatada (50%) sobre la Miocardiopatía hipertrófica (28%), le siguen en frecuencia las cardiopatías congénitas tipo síndrome de corazón izquierdo hipoplásico (11%) y el antecedente de cirugía cardíaca previa (11%).

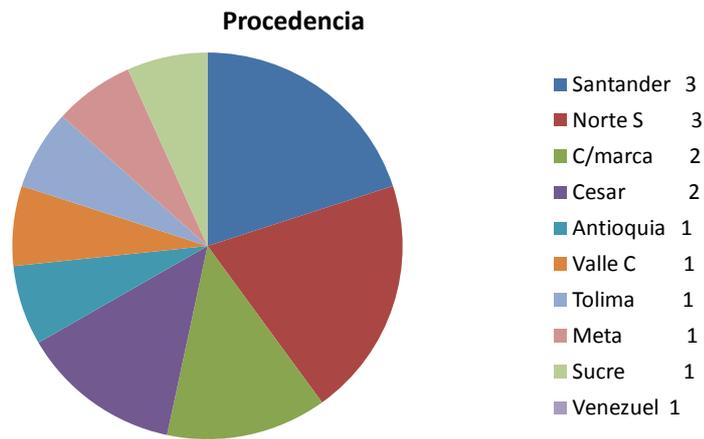
Figura 6. Diagnósticos



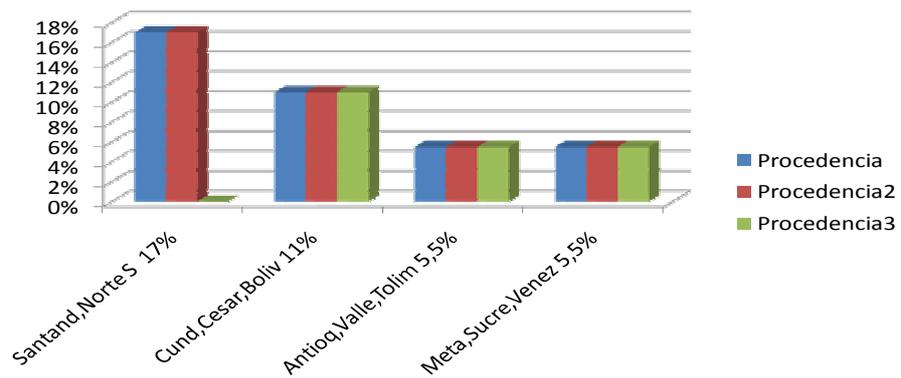
Procedencia: Por la ubicación de la Fundación Cardiovascular de Colombia, hay un claro predominio de los pacientes procedentes de los santanderes, con 3 pacientes cada uno, que corresponden a un 17% cada uno, seguido por departamentos cercanos, tales como Cundinamarca, Cesar y Bolívar, con 2 pacientes cada uno, que corresponde a un 11%, le siguen en orden de frecuencia, con un paciente cada uno, Valle del Cauca, Tolima, Sucre, Meta, con un 5,5% y una paciente extranjera, procedente de Venezuela.

Figura 7. Procedencia

PROCEDENCIA



PROCEDENCIA



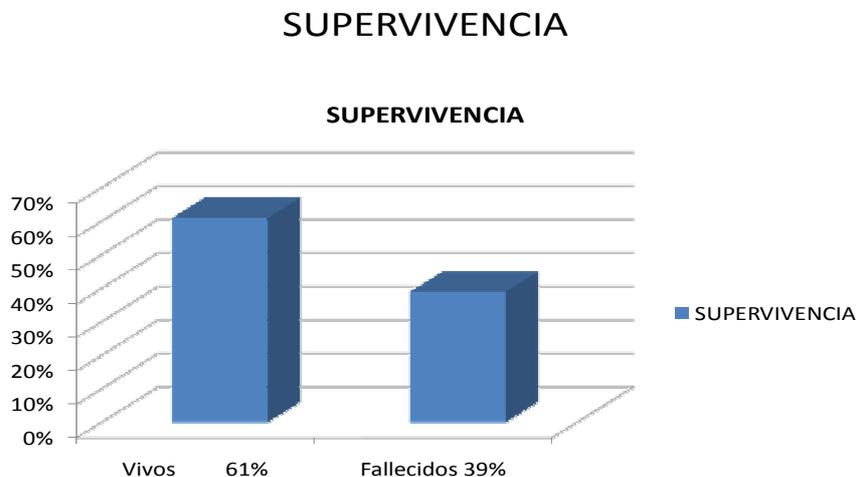
Seguridad social: Un claro predominio del régimen subsidiado, con 10 pacientes, que corresponden a un 56%, seguido por el régimen contributivo, con 7 pacientes para un 39% y un paciente internacional que corresponde a un 5%.

Figura 8. Seguridad social



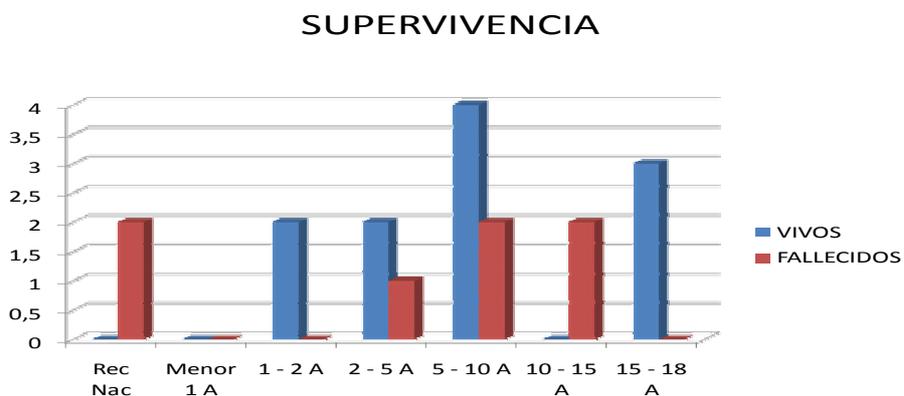
Mortalidad: Al momento del corte (31 de julio del 2010), predominan los supervivientes, con 11 pacientes que corresponden a un 61%, respecto a los fallecidos, que fueron 7 pacientes, para un 39%.

Figura 9. Mortalidad



Supervivencia: El grupo con mayor número de supervivientes (4 pacientes), está en relación con el grupo de de 5 a 10 años de edad, que es a la vez el de más pacientes trasplantados (6 pacientes) con un porcentaje de supervivencia del 37%. Es de anotar, que en el grupo de 15 a 18 años, los 3 pacientes trasplantados, se encuentran vivos, para un 27%.

Figura 10. Supervivencia



La supervivencia global para todas las edades, es la siguiente:

A 6 meses: Vivos 15 de 18: 83%

A 1 año: Vivos 12 de 16: 75%

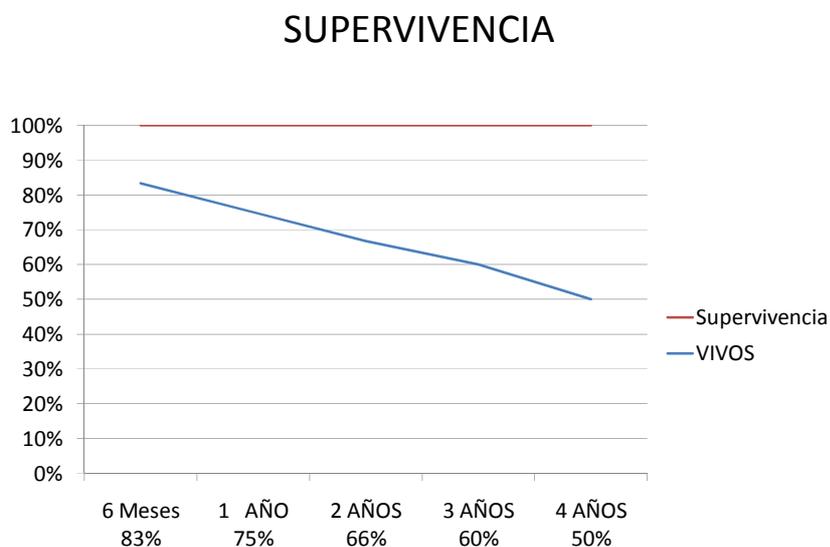
A 2 años: Vivos 8 de 12: 66%

A 3 años: Vivos 3 de 5: 60%

A 4 años: Vivos 1 de 2: 50%

La paciente con mayor tiempo de supervivencia, completa 4 años y 7 meses posttrasplante cardiaco. El último paciente trasplantado, completó 6 meses posttrasplante cardiaco

Figura 11. Estadística de Supervivencia



Mortalidad

Las causas de muerte en los 7 pacientes, fueron muy variadas:

1 por rechazo tardío

1 rechazo hiperagudo

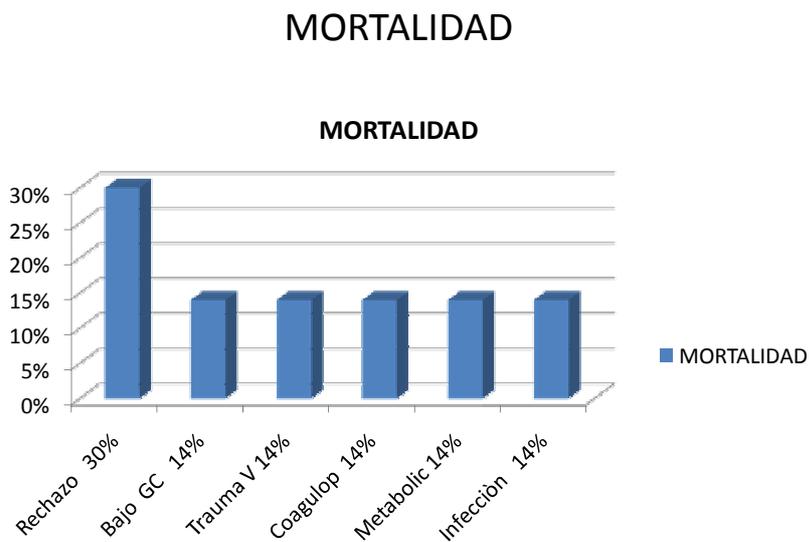
1 cuadro de bajo gasto cardiaco severo postretiro del marcapaso

1 por trauma vascular durante la realización de una biopsia endomiocárdica

1 por Cetoacidosis diabética

1 por enfermedad diarreica aguda y falla renal secundaria

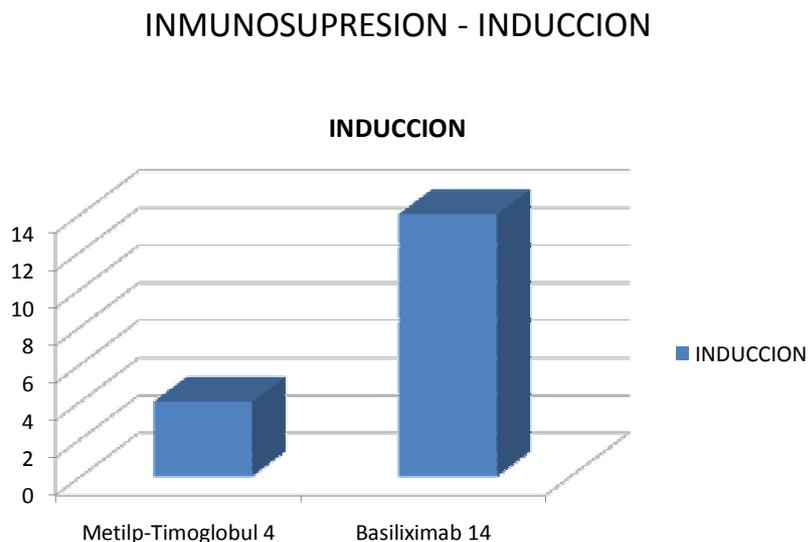
Figura 12. Mortalidad



Manejo inmunosupresor

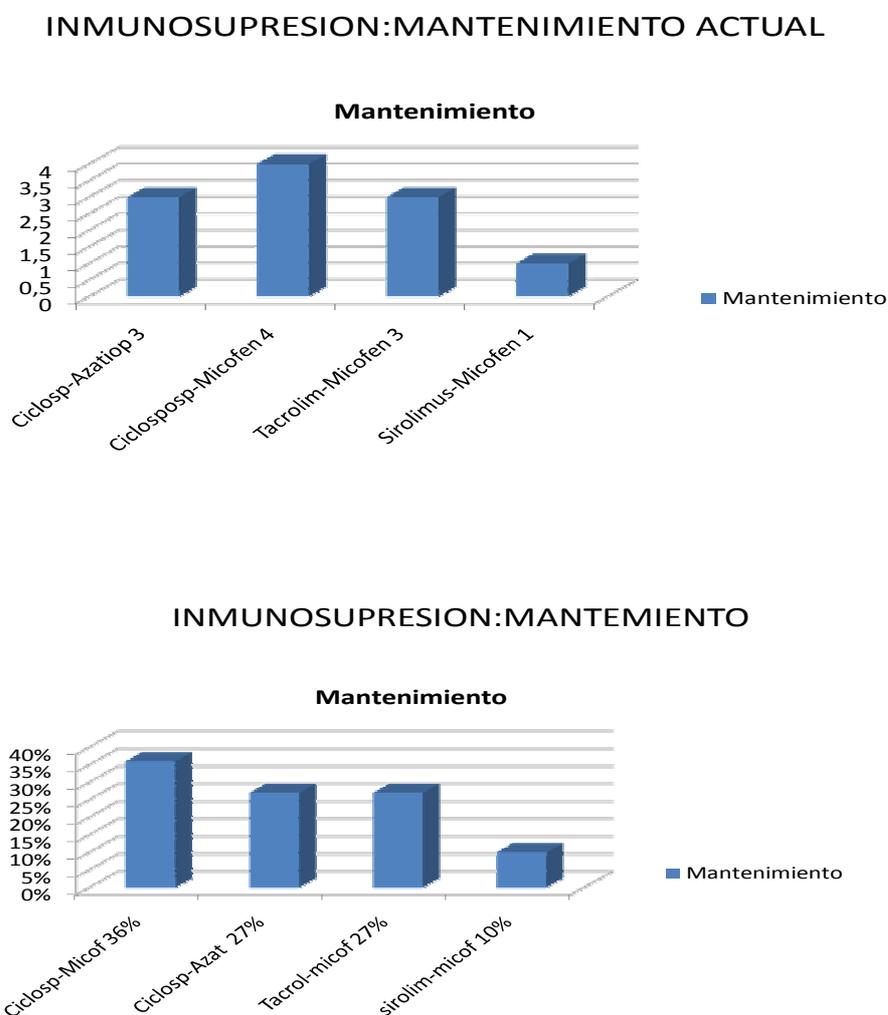
Inducción: En los primeros cuatro pacientes (22%), se inicio con un esquema biconjugado (Metilprednisolona e inmunoglobulina antitimocitica). Los siguientes catorce pacientes (78%) recibieron Basiliximab como monoterapia previo al implante del injerto (38,40) y en cinco de estos pacientes (37%) requirieron de una segunda dosis de este inmunosupresor, debido a las complicaciones renales que presentaban los pacientes. En quienes se sospecho rechazo, se adicionó manejo con esteroides e inmunoglobulina antitimocitica de conejo.

Figura 13. Inmunosupresión, inducción



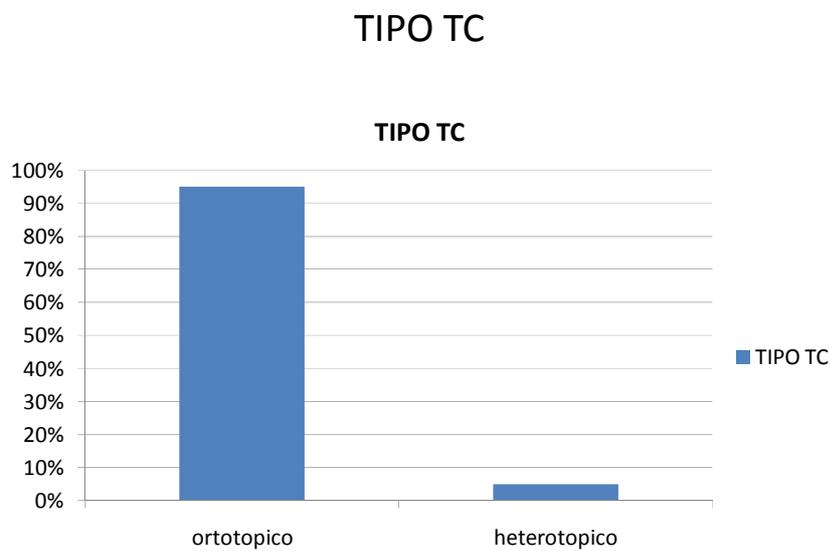
Mantenimiento: En todos los 18 pacientes (100%), el esquema de manejo inicia con ciclosporina y azatioprina, el cual solo se mantiene en la actualidad en tres de los once pacientes (27%) que sobreviven. Aunque la ciclosporina la reciben siete de los once pacientes (34, 37,40) Un solo paciente, por distrofia muscular, recibe Sirolimus El paciente que presentó el trastorno linfoproliferativo, al momento de su muerte, venía recibiendo everolimus

Figura 14. Inmunosupresión, mantenimiento



Variables quirúrgicas: En un solo paciente (5,5%) se realizó trasplante cardíaco heterotópico, a los restantes 17 (94,5%) pacientes, se les realizó trasplante cardíaco ortotópico.

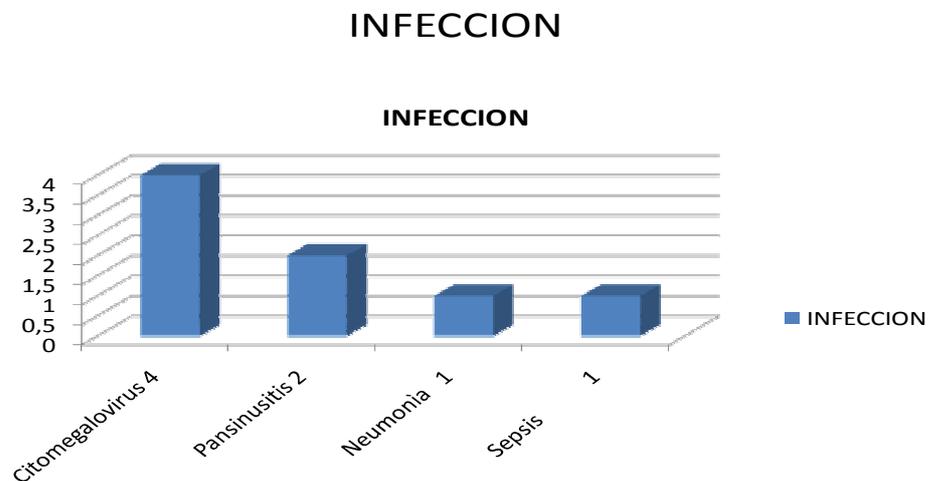
Figura 15. Trasplantes tipo C



En un solo paciente, se ha requerido retrasplante cardíaco, con resultado no satisfactorio.

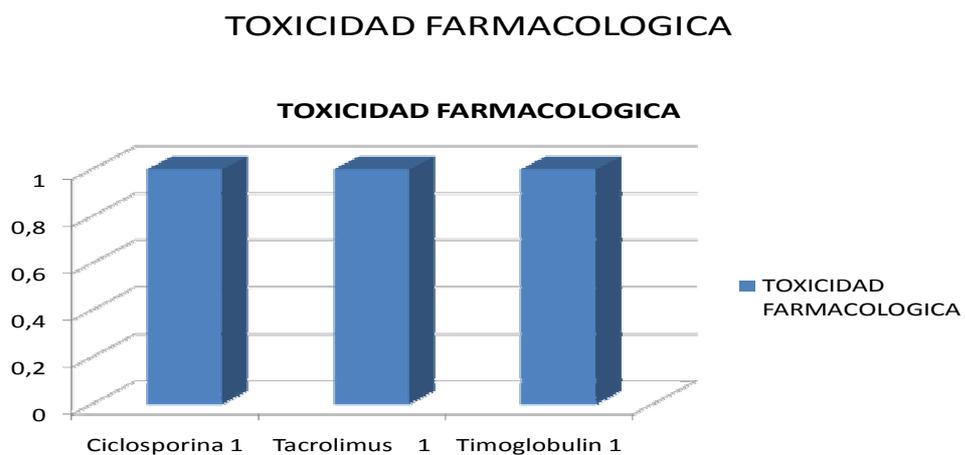
Morbilidad posterior al trasplante cardíaco. En el grupo de pacientes trasplantados, se encuentra una gran diversidad de patologías, pero un predominio claro del componente infeccioso, ya que se encontraron 4 pacientes (22%) con infección por citomegalovirus, seguido por 2 pacientes (11%) con pansinusitis.

Figura 16. Morbilidad posterior al trasplante cardiaco



Dentro de las complicaciones descritas en la literatura, también encontramos la toxicidad medicamentosa tanto con los de primera línea como la ciclosporina (Nefropatía) como con su reemplazo, Tacrolimus, que le produjo pancreatitis y la consiguiente diabetes insulino dependiente.

Figura 17. Toxicidad Farmacológica

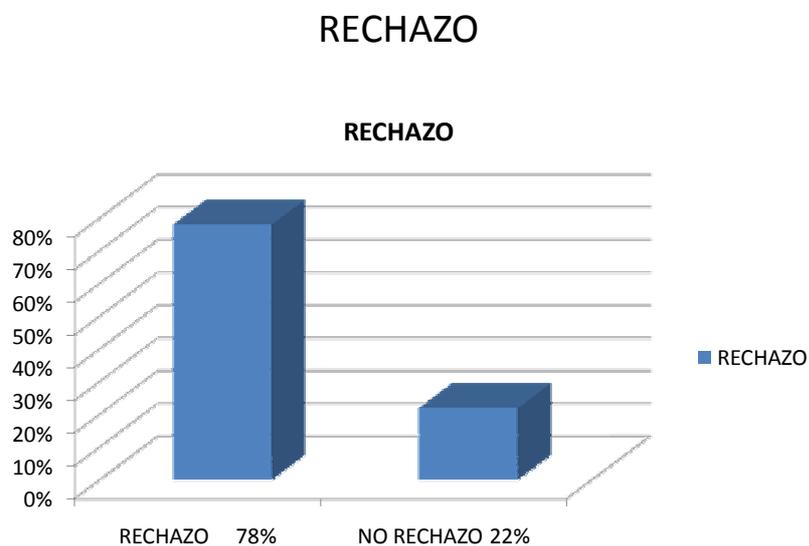


Un caso de hipertrofia folicular no maligna y un caso de linfoma no hodgking. Un caso de mucopolisacaridosis, que corresponde al mismo paciente con enfermedad vascular del injerto.

Rechazo posterior al trasplante cardiaco. Ante la imposibilidad técnica para la realización de biopsia endomiocárdica, el enfoque para llegar al diagnóstico de rechazo, ha sido guiado, por los hallazgos clínicos y ecocardiográficos, para sospechar rechazo al corazón trasplantado y a partir de esto, se instaura el manejo adecuado.

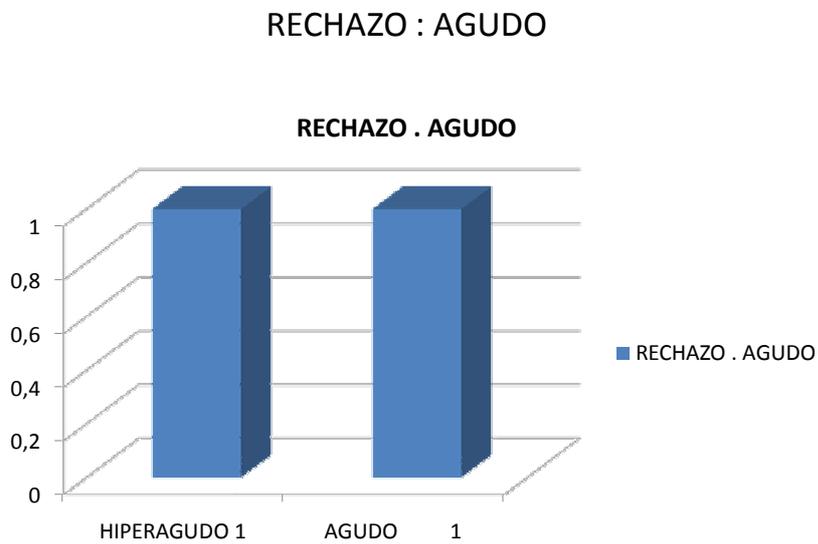
Se consideraron 14 episodios de rechazo en igual número de pacientes, que corresponden a un 78% de los pacientes.

Figura 18. Rechazo



De estos, solo uno de ellos, fue un rechazo hiperagudo y un caso de rechazo agudo

Figura 19. Rechazo agudo



Al revisar las historias clínicas de los diferentes pacientes trasplantados, se encuentra que de forma tardía se presentaron doce casos de rechazo, que requirieron de manejo intrahospitalario y que evolucionaron de forma adecuada

Figura 20. Tiempo de rechazo



7. DISCUSIÓN

A partir de 1985, con la realización del primer trasplante cardiaco neonatal, se inicia la era del trasplante cardiaco en niños. Aunque los primeros reportes no fueron muy alentadores, lo que llevó a que por un tiempo este procedimiento se estancara. Pero es gracias a los esfuerzos del grupo de Loma Linda y a los buenos resultados allí obtenidos, que otros grupos retoman el interés por dicha opción terapéutica y que se centra en los pacientes con cardiopatía congénita tipo corazón izquierdo hipoplásico, que en ese momento, no tenía la opción quirúrgica que en estos días se les puede brindar.

Nuestros resultados intermedios, con una supervivencia global del 61%, nos ubican a la vanguardia de los centros de referencia para cardiopatías congénitas en nuestro país y en una muy buena ubicación en Latinoamérica.

Consideramos que en la medida de que la supervivencia mejore, el objetivo debe centrarse en evitar los episodios de rechazo y las infecciones que suelen presentarse con mucha frecuencia y así mejorar la calidad de vida de estos pacientes y la morbilidad a largo plazo, con especial interés en el neurodesarrollo, el crecimiento somático, la nefrotoxicidad, los trastornos linfoproliferativos y la enfermedad vascular del injerto.

Respecto a la causa de mortalidad en los pacientes, considero que la gran mayoría de ellas se podrían considerar como evitables (exceptuando el rechazo hiperagudo) ya que en la mayoría de los pacientes que fallecieron, la causa desencadenante se podría haber manejado en una institución donde se realice cirugía cardiaca de alta complejidad y se podría sospechar y evitar el fatal desenlace.

Muchos de los episodios de rechazo podrían haber sido sobre diagnosticados, pero ante la imposibilidad de realizar la biopsia endomiocárdica que es el gold standard para estos casos, prima la acuciosidad clínica y la sospecha diagnóstica. Además, gran parte de estos episodios, se generan por la insensatez de las entidades prestadoras de salud, que dilatan la atención oportuna de estos pacientes.

8. CONCLUSIONES

Por lo observado en nuestros pacientes trasplantados, podemos decir que su calidad de vida a mediano plazo es buena.

Se ha logrado la optimización del manejo inmunosupresor, evitando los episodios de rechazo y en los casos en que se presentó se ha realizado un adecuado control de este, con solo dos casos de muerte por esta causa.

Los múltiples episodios de infección, presentados en las diferentes etapas del trasplante se han logrado controlar adecuadamente y con buena evolución clínica.

Se está realizando una adecuada selección y manejo del receptor y del donante, lo que ha permitido mejorar cada vez más la supervivencia a mediano plazo.

En el presente trabajo, siendo una institución relativamente nueva en este campo, la supervivencia a largo plazo por ahora no se ha visto limitada por la enfermedad vascular del injerto (CAV). Teniendo en cuenta el referido por otros centros con más tiempo de experiencia, los únicos fármacos inmunosupresores que han podido demostrar su influencia en el retraso de la evolución de la CAV son el everolimus y el Sirolimus. En este caso, en el momento, su uso es muy limitado, pero posiblemente en un futuro no muy lejano, su uso se puede extender y estar protocolizado para su administración no en periodos tan tardíos luego de realizado el trasplante cardiaco y poder incluso iniciar su administración en un periodo mas temprano posttrasplante.

Con el protocolo de inmunosupresión inicial, la mayoría de los rechazos agudos ocurrían en los tres primeros meses del trasplante, al contrario de lo que ocurre con los nuevos protocolos de inmunosupresión, la incidencia de rechazo es menor

después de los tres meses. En la presente serie de casos, todos ellos previsible clínicamente, bien por cursar con clínica de insuficiencia cardíaca, bien por haber sido preciso disminuir la terapia inmunosupresora, bien por historia previa de rechazo del injerto significativo. Por lo tanto, es posible concluir que sería seguro limitar las biopsias de protocolo a los primeros tres meses y realizarlas posteriormente sólo en pacientes sintomáticos, con historia previa de rechazo o en los que haya sido necesario reducir la inmunosupresión

9. RECOMENDACIONES

La escasez en el número de donantes sigue limitando de manera muy importante el desarrollo de esta terapéutica. Hay que continuar informando y sensibilizando a la población en general, sobre la importancia de la donación de órganos.

En la actualidad, se han logrado grandes avances, pero es necesario seguir investigando y desarrollando nuevos medicamentos y diferentes estrategias para poder llegar a más pacientes con falla cardiaca terminal y poder brindarles la opción de recibir y disfrutar de las bondades del trasplante cardiaco, que es en la actualidad el único tratamiento eficaz para aumentar su supervivencia.

Hay que ser conscientes, de que a pesar de la mejoría en los resultados a mediano y largo plazo, el trasplante cardiaco debe ser considerado como una solución paliativa y se debe estar a la expectativa de la como la supervivencia cambiará en el futuro.

Los pacientes trasplantados, requieren de cuidado durante toda la vida. Además, del apoyo y el reconocimiento de las complicaciones de un potencial rechazo, deben ser de importancia para todo el personal encargado de su cuidado.

La progresión y la mejor comprensión de la inmunobiología del trasplante cardiaco, nos ayudará al desarrollo de nuevos medicamentos que ejerzan una inmunosupresión específica, pero que también actúen sobre la inducción, llevando a un estado de tolerancia del receptor al injerto, para que pueda ser aceptado indefinidamente, para que el paciente no requiera de inmunosupresión crónica y así evitar en el futuro la necesidad de llegar al retrasplante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ubilla M, Mastrobuoni S, Martín Arnau A, Cordero A, Alegría E, Gavira JJ, Iribarren MJ, Rodríguez-Fernández T, Herreros J, Rábago G Trasplante cardíaco. An. Sist. Sanit. Navarra. 2006 29(Sup 2):63-78
2. Schowengerdt KO. Advances in pediatric heart transplantation. Current Opinion in Pediatrics 2006; 18:512–517
3. Boucek MM, Edwards LB, Keck BM, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 8th official pediatric report – 2005. J Heart Lung Transplant 2005;24:968–982
4. Boucek MM, Aurora P, Edwards LB, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Tenth Official Pediatric Heart Transplantation report 2007. J Heart Lung Transplant 2007; 26:796–807
5. Saczkowskia R, Dacey CH, Bernierc PL. Best evidence topic Transplantation. Does ABO-incompatible and ABO-compatible neonatal heart transplant have equivalent survival? Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 2010; 10:1026–1033
6. Dipchand AL, Pollock BarZiv SM, West LJ, VanderVliet M, McCrindle BW. Equivalent outcomes for pediatric heart transplantation recipients: ABO-blood group incompatible versus ABO-compatible. Am J Transplant 2010; 10 (2): 389-397

7. Zimmer RJ, Lee MS. State-of-the-Art Paper: Transplant Coronary Artery Disease J Am Coll Cardiol Intv 201; 3:367-377
8. Politi PL, Piccinelli M, Poli PF, Klersy C, Campana C, Goggi C, Viganò M, Barale F. Ten Years of “Extended” Life: Quality of Life Among Heart Transplantation Survivors. Transplantation 2004; 78: 257–263
9. Loforte A, Delmo Waltera EM, Stillerb B, Hueblera M, Alexi-Meskishvilia V, Boettcher W, Bergerb F, Hetzera R. Extracorporeal membrane oxygenation for intraoperative cardiac support in children with congenital heart disease, Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 2010;10 :753–759
10. González Calle A, Adsuar Gómez A, Hernández Fernández A, Gutiérrez Carretero E, González Rodríguez JR, Hinojosa Pérez R, Sobrino Márquez M, Ernesto Lage Galle E, Ordóñez Fernández A, Borrego Domínguez JM. Trasplante cardiaco ortotópico mediante la técnica “Bicava”.Ventajas anatómicas y fisiológicas. Actualizaciones en trasplantes 2007; 338-344
11. Muganesi O, Burgos C, Carrieri F, Sendra V, Palma JL, Bargazzi G. Trasplante cardíaco heterotópico. Una alternativa terapéutica. Rev. Fed. Arg Cardiol 2006; 35: 14-20
12. Morgan JA, Edwards NM. Orthotopic cardiac transplantation: comparison of outcome using biatrial, bicaval, and total techniques. J card Surg 2005; 20: 102-106
13. Canter CE, Shaddy RE, Berstein D, et al. Indications for heart transplantation in pediatric heart disease. Circulation 2007; 115:658-676

14. Gowdamarajan A, Michler RE. Therapy for primary cardiac tumors: Is there a role for heart transplantation? *Curr Opin Cardiol* 2000; 15:121–126
15. Jayakumar KA, Addonizio LJ, Kichuk-Chrisant MR, Galantowicz ME, Lamour JM, Quaegebeur JM, Hsu DT. Cardiac Transplantation after the Fontan or Glenn Procedure. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 44:2065–72
16. Silva JNA and Canter CH. Current management of pediatric dilated cardiomyopathy. *Current Opinion in Cardiology* 2010, 25:80–87
17. Rosenthal D, Chrisant MR, Edens E, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation: practice guidelines for management of heart failure in children. *J heart Lung Transplant* 2004, 23:1313-1333
18. Jacobs JP, Quintessenza JA, Boucek RJ, Morell VO, Botero LM, Badhwar V, Van Gelder HM, Asante-Korang A, McCormack J, Daicoff GR. Pediatric cardiac transplantation in children with high panel reactive antibody. *Ann Thorac Surg* 2004; 78 (5):1703-1709
19. Webber SA, McCurry K, Zeevi A. Heart and lung transplantation in children. *Lancet*. 2006; 368:53-69
20. West LJ, Phil D, Pollock-Barziv SM, et al. ABO-incompatible heart transplantation in infants. *N engl J Med* 2001; 344:793-800
21. Park MK. Trasplante cardiaco. En: Park MK. *Cardiología Pediátrica*. Barcelona: Elsevier.2008.569-578

22. Maroto Monedero C, Camino López M, Morell VO. Trasplante cardiaco pediátrico. En: Alonso-Pulpon L, Crespo Leiro Mg. Trasplante Cardíaco. Madrid: Editorial medica panamericana. 2009. 237-250
23. Crespo Leiro M, Almenar Bonet L, Alonso-Pulpon L, et al. Conferencia de Consenso de los Grupos Españoles de Trasplante Cardíaco. Rev. Esp Cardiol 2007; S1-58
24. Morgan JA, Edwards NM. Orthotopic cardiac Transplantation: Comparison of outcome using biatrial, bicaval, and total techniques. J Card surg 2005; 20: 102-106
25. Fagionato Locali R, Katsumi Matsuoka P, Cherbo T, Atiaque Gabriel E, Buffolo E. El Trasplante Cardíaco Biauricular todavía debe realizarse? Arq. Bras Cardiol 2010;(94) 6:808-819
26. Davies RR, Russo MJ, Morgan JA, Sorabella RA, Naka Y, Chen JM. Standard versus bicaval techniques for Orthotopic heart transplantation: An analysis of the United Network for Organ Sharing database. J Thorac Cardiovasc Surg 2010; 140:700-708
27. Korom S. Immunosuppression in cardiac transplantation: state of the art and new drugs. Kardiovaskuläre Medizin 2009; 12(10):272-276
28. Russo MJ, Chen JM, Sorabella RA, Martens TP, Garrido M, Davies RR, George I, Cheema FH, Mosca RS, Mital S, Ascheim DD, Argenziano M, Stewart AS, Oz MC, And Naka Y. The effect of ischemic time on survival after heart transplantation varies by donor age: An analysis of the United Network for Organ Sharing database. J Thorac Cardiovasc Surg 2007; 133:554-9

29. Rylskia B, Berchtold-Herza M, Olschewskic M, Zehb W, Schlensaka Ch, Siepea M, and Beyersdorfa F. Reducing the ischemic time of donor hearts will decrease morbidity and costs of cardiac transplantations. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2010; 10:945–947
30. Lobach NE, Pollock-Barziv SM; West LJ, et al. Sirolimus Immunosuppression in pediatric heart transplant recipients: a single center experience. *J heart Lung Transplant* 2005; 24: 184-189
31. Eisen HJ, Tuzcu EM, Doren R, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac transplant recipients. *N England J Med* 2003; 349:847-858
32. Quivers E, Munoz R, Motoa MV. Trasplante. En: Muñoz R, Da Cruz E, Palacio G, et al, editores. *Cuidados Críticos en cardiopatías congénitas o adquiridas*. Bogotá: Distribuna; 2007, 35 -64.
33. Russo L, Webber SA. Pediatric Heart Transplantation: Immunosuppression and its complications. *Current Opinion Cardiol* 2004; 19:104-109
34. Sarwal MM. Out with the old, in with the new: Immunosuppression minimization in children. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2008, 13:513–521
35. Keogh A. Long-term Benefits of Mycophenolate Mofetil after Heart Transplantation 2005; 79 (3): S45–S46
36. Di Filippo S, Boissonnat P, Sassolas F, Robin J, Ninet J, Champasur G, Bozio A. Rabbit Antithymocyte Globulin as induction immunotherapy in Pediatric Heart Transplantation 2003; 75(3) 354–358

37. Irving CA, Webber SA. Immunosuppression Therapy for Pediatric Heart Transplantation. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine* 2010; 12:489–502
38. Grundy N, Simmonds J, and Dawkins H, et al.: Pre-implantation Basiliximab reduces incidence of early acute rejection in pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28:1279–1284
39. Grundy N, Simmonds J, Dawkins H, Rees P, Aurora P, Burch M. Pre-implantation Basiliximab Reduces Incidence of Early Acute Rejection in Pediatric Heart Transplantation. *J Heart and Lung Transplant* 2009, 28(12): 1279-1284
40. Aguero J, Almenar L, Martinez-Dolz L, Moro JA, Rueda J, Raso R, Chamorro C, Sanchez JM, Salvador A. Influence of immunosuppressive regimens on short-term morbidity and mortality in heart transplantation. *Clin Transplant* 2008; 22:98-106
41. Hoskote A, Carter C, Rees P, Elliott M, Burch M, Brown K. Acute right ventricular failure after pediatric cardiac transplant: Predictors and long-term outcome in current era of transplantation medicine. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139:146-153
42. Morrow RW. Outcomes following heart transplantation in children. *Progress in Pediatric cardiology* 2009; 26 (1)39-46
43. Pollock-BarZiv SM, Anthony SJ, Niedra R, Dipchand AI, west LJ. Quality of life and function following cardiac transplantation in adolescents. *Transplant Proc* 2003; 35(7):2468-2470

44. Mills RM, Naftel DC, Kirklin JK, et al. Heart transplant rejection with hemodynamic compromise: a multiinstitutional study of the role of endomyocardial cellular infiltrate. Cardiac Transplant Research Database. J Heart Lung Transplant 1997; 16: 813-821
45. Cui G, Tung T, Kobashigawa J, Laks H, Sen L. Increased incidence of atrial flutter associated with the rejection of heart transplantation. Am J Cardiol 2001; 288: 280-284?
46. Fishbein M, Kobashigawa J. Biopsy-negative cardiac transplant rejection: etiology, diagnosis and therapy. Curr Opin Cardiol 2004; 19: 166-169
47. Billingham ME, Cary NR, Hammond ME, et al, A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection study Group. J heart Transplant 1990; 9: 587-593
48. Stewart S, Winters GL, fishbein MC, et al. revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. J heart Lung Transplant 2005; 24: 1710-1720
49. Michaels PJ, Espejo ML, Kobashigawa J, Alejos JC, Burch C, Takemoto S et al. Humoral rejection in cardiac transplantation: risk factors, hemodynamic consequences and relationship to transplant coronary artery disease. J Heart Lung Transplant 2003; 22: 58-69
50. Rose ML, Smith J, Dureau G, Keogh A, Kobashigowa J. Mycophenolate Mofetil decreases antibody production after cardiac transplantation. J Heart Lung Transpl 2002; 21: 282-285

51. Pahl E, Naftel DC, Kuhn MA, et al. The impact and outcome of transplant coronary artery disease in a pediatric population: A 9-years multiinstitutional study. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:645-651
52. Mahle WT, Vincent RN, Berg AM, et al. Pravastatin therapy is associated with reduction in coronary allograft vasculopathy in a pediatric in a heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005 24: 63-66
53. Chin C, Gamberg P, Millar J, et al. Efficacy and safety of atorvastatin after pediatric heart transplantation. *J heart Lung Transplant* 2002; 21: 1213 -1217
54. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Deng MC, Keck BM et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second official adult heart transplant report-2005. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 945-955.
55. Kheough WL, Michaels MG, infections complications in pediatric solid organ transplantation. *Pediatric Clinic North Am* 2003; 50: 1451 – 1469
56. Webber SA, Naftel D, Fricker FJ, et al. Lymphoproliferative disorders after pediatric heart transplantation: a multi-institutional study. *Lancet* 2006; 367: 233-239
57. Lee CK, Christensen LL, Magee JC, et al. Pre-transplant risk factors for chronic renal dysfunction after pediatric heart transplantation: a 10 year national cohort study. *J heart Lung Transplant* 2007; 26: 458-465
58. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J* 1967; 41:1271-4

59. Caves PK, Stinson EB, Billingham ME, Shumway NE. Serial transvenous biopsy of the transplanted human heart: improved management of acute rejection episodes. *Lancet* 1974; 1: 821- 826
60. Bader FM, Kfoury AG, Gilbert EM, et al. Percutaneous coronary interventions with stents in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25:298-301
61. Mancini D, Pinney S, Burkhoff D, et al. Use of rapamycin slows progression of cardiac transplantation vasculopathy. *Circulation* 2003; 108:48-53.
62. Mogollón Jiménez MV, Lage Gallé E, Ballesteros Pradas S, Hinojosa Pérez R, Campos Pareja A, Romero Rodríguez N, Gómez Moreno S, Hernández Fernández A, Ordóñez Fernández A, Martínez Martínez A. Reducción de biopsias miocárdicas con las nuevas terapias de inmunosupresión en trasplante cardiaco. *Actualizaciones en trasplantes*.345-350,2007