



# Cardiología

INFECCIONES CARDÍACAS *pág. 69*MIOCARDIOPATÍAS *pág. 77*

## Puntos clave

● La indicación más frecuente de trasplante cardíaco en lactantes se debe a cardiopatías congénitas, y en niños mayores, a miocardiopatías.

● La reducción de las resistencias

vasculares pulmonares es uno de los objetivos del tratamiento en el postoperatorio inmediato del trasplante cardíaco, para prevenir o tratar la frecuente disfunción del ventrículo derecho.

● La técnica quirúrgica bicava se muestra como mejor opción, ya que se asocia con una incidencia menor de arritmias, un riesgo menor de formación de trombos auriculares, y un comportamiento hemodinámico mejor, al no alterarse la geometría auricular.

● El rechazo agudo y las infecciones son las principales complicaciones de los niños con trasplante cardíaco.

● Debe prestarse especial atención al calendario vacunal. Están contraindicadas las vacunas de virus vivos.

● La enfermedad vascular del injerto es el principal factor limitante de la duración del corazón trasplantado, y su desarrollo condiciona la necesidad de retrasplante. Representa la principal causa de muerte por encima de los 5 años de trasplante.

## Trasplante cardíaco

ANDRÉS JOSÉ ALCARAZ<sup>a</sup>, MANUELA CAMINO<sup>b</sup> Y GUSTAVO BROCHET<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

<sup>b</sup>Sección de Cardiología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

<sup>c</sup>Cirugía Cardíaca Infantil. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

aalcaraz.hgugm@salud.madrid.org; manuela@secardiologia.es; gbrochet@hotmail.com

El trasplante cardíaco pediátrico se inicia en la década de los años ochenta y en 1985 se realiza el primer trasplante cardíaco con éxito en un paciente con síndrome de corazón izquierdo hipoplásico en la universidad de Loma Linda (Estados Unidos)<sup>1,2</sup>. Desde entonces, el número de trasplantes cardíacos infantiles ha ido aumentando y actualmente se realizan 340-350 trasplantes al año en todo el mundo<sup>1</sup>. En España se realiza trasplante cardíaco pediátrico en 4 centros: 2 en Madrid (Hospital La Paz y Hospital General Universitario Gregorio Marañón), 1 en Andalucía (Hospital Reina Sofía de Córdoba) y 1 en Galicia (Hospital Juan Canalejo de A Coruña), con un promedio de 6-10 trasplantes/año.

## Indicaciones

El trasplante cardíaco es el tratamiento para pacientes con insuficiencia cardíaca grave (grado funcional III-IV) a los que no se puede ofrecer ninguna otra opción terapéutica (médica y/o quirúrgica)<sup>2-5</sup>. Hemos de tener en cuenta que en la actualidad el trasplante no es un tratamiento definitivo, ya que es preciso un retrasplante en un tiempo que puede variar entre 10 y 18 años. Las 2 indicaciones más frecuentes de trasplante cardíaco pediátrico son: miocardiopatías y cardiopatías congénitas (no subsidiarias de cirugía o bien tras fallo ventricular irreversible en el postoperatorio), y con mucha menor frecuencia: arritmias ventriculares intratables, tumores cardíacos irreseccables, anomalías coronarias con síntomas isquémicos y disfunción cardíaca no revascularizable, y retrasplante. En receptores menores de un año, la principal indicación son las cardiopatías congénitas, entre las cuales la principal es el síndrome de co-

razón izquierdo hipoplásico<sup>4,5</sup>. Hoy día en España, en esta cardiopatía se realiza inicialmente cirugía de Norwood, y el trasplante cardíaco ha dejado de ser el tratamiento inicial, debido a la elevada mortalidad (30%) en lista de espera de trasplante por la escasez de donantes para este grupo. Queda reservado el trasplante para los casos en los que esta cirugía no puede realizarse por problemas anatómicos (anomalía válvula pulmonar, disfunción ventricular grave por miocardiopatía asociada, válvula tricúspide anómala con insuficiencia grave no reparable). Conforme aumenta la edad de los niños, y en especial en el grupo de edad 11-17 años, la indicación más frecuente es la miocardiopatía.

Entre las posibles contraindicaciones se incluyen la disfunción de otros órganos que limite la supervivencia, las anomalías cromosómicas o genéticas significativas, enfermedades sistémicas que afecten al órgano trasplantado y la enfermedad vascular pulmonar irreversible.

## Características del corazón trasplantado

El corazón trasplantado presenta unos problemas específicos que determinan en gran parte el tratamiento postoperatorio, entre los cuales los principales son la denervación, la isquemia y la elevada poscarga del ventrículo derecho. Debido a la denervación, la frecuencia cardíaca y la contractilidad no aumentan de forma normal para aumentar el gasto cardíaco cuando se produce hipotensión, ante el dolor o la ansiedad, y responde a fármacos vasoactivos, que tienen acción directa en el corazón (adrenalina, isoproterenol, dobutamina), y a bloqueadores beta. El corazón trasplantado ha experimentado una isquemia generalizada, a pesar de una

## Lectura rápida



### Indicaciones

El trasplante cardíaco es el tratamiento de la insuficiencia cardíaca grave tras agotar toda opción terapéutica médica y quirúrgica. No es un tratamiento definitivo, pues será necesario un retrasplante al cabo de 10-18 años. Las cardiopatías congénitas son la principal causa de trasplante en lactantes, mientras que en niños mayores es la miocardiopatía.

### Características del corazón trasplantado

En corazón trasplantado está denervado, por lo que en el postoperatorio el tratamiento deberá incluir control de la frecuencia cardíaca (marcapasos epicárdico e isoproterenol), cuyo ajuste puede ser necesario modificar si se requiere aumentar el gasto cardíaco. Otro grupo de medidas terapéuticas postoperatorias habituales están dirigidas a la reducción de la poscarga del ventrículo derecho, ya que además de la posible disfunción por la isquemia, tiene que funcionar contra las resistencias pulmonares elevadas del receptor.



técnica óptima de preservación miocárdica, lo que da lugar a un descenso de la distensibilidad y de la contractilidad de ambos ventrículos, proporcionales al grado de isquemia. Por este motivo, en el postoperatorio inmediato se requerirán presiones de llenado elevadas, para mantener una precarga adecuada, y perfusión de fármacos inotrópicos y cronotrópicos.

En el postoperatorio es frecuente la disfunción del ventrículo derecho, porque va a estar sometido a una poscarga elevada (resistencias vasculares pulmonares altas del receptor por la insuficiencia cardíaca grave previa), y ha de tenerse en cuenta en el tratamiento postoperatorio.

## Técnica quirúrgica en el trasplante cardíaco pediátrico

La técnica quirúrgica del trasplante cardíaco pediátrico presenta algunas variantes con respecto a la realizada en el paciente adulto. Han de tenerse en cuenta algunos factores para la realización de una extracción adecuada en el donante e implantación en el receptor, entre los que se incluyen: anatomía de base del receptor, posibles cirugías cardíacas previas correctoras o paliativas realizadas en el receptor, y diferencias de tamaño entre donante y receptor. Tanto el equipo que realiza la extracción del corazón en el donante, como el que realiza el implante en el receptor, han de conocer la relación y la concordancia entre los distintos elementos cardíacos (aurículas, ventrículos, grandes arterias) y su tamaño, y también el tipo de drenaje venoso (sistémico y pulmonar), para realizar una adecuada planificación de los procedimientos de extracción e implante.

En la práctica, al extraer el corazón del donante, debe incluirse vena cava superior, vena cava inferior y los tramos más extensos posibles de aorta y arteria pulmonar. Por otro lado, al extraer el corazón del receptor, se dejan los extremos proximales de aorta ascendente y arteria pulmonar, y sendos parches correspondientes a cada una de las aurículas.

La realización de la técnica convencional "biatrial" se lleva a cabo con la anastomosis de cada una de las estructuras del corazón donante a su homónima correspondiente en el receptor. En la técnica quirúrgica "bicava", se anastomosarán las venas cavas del donante a las del receptor. Esta técnica ofrece ventajas respecto a la convencional "biatrial", por presentar menor incidencia de arritmias, menos riesgo de formación de trombos auriculares, y mejor comportamiento hemodinámico al no alterarse la geometría auricular<sup>6,7</sup>.

Es importante la adecuada coordinación entre los equipos quirúrgicos en la extracción y la implantación, con especial relevancia en caso de niños con cirugías cardíacas previas, en los que la apertura del tórax, la canulación para la circulación extracorpórea y la extracción del corazón del receptor demandan más tiempo, por lo que la entrada en quirófano debe ser más temprana, con el objetivo de disminuir el tiempo de isquemia del corazón donante y obtener mejor resultado hemodinámico.

Desde una perspectiva técnica, en pacientes pediátricos también ha de tenerse en cuenta la diferencia de tamaño entre el paciente receptor y el donante, ya que dado la escasez de donantes, se aceptan órganos de pacientes con gran diferencia de peso (hasta 4 veces superior o hasta un 20% menor). Esta relación de tamaño debe tratarse en cada caso de forma individual; así, por ejemplo, en niños con resistencias pulmonares elevadas es preferible un corazón de mayor tamaño que el del receptor.

Todos los aspectos comentados hasta ahora se refieren al trasplante cardíaco ortotópico (se extrae el corazón del receptor y se coloca en su sitio el corazón del donante). En el trasplante heterotópico se implanta el corazón del donante al lado derecho del corazón del receptor, y se anastomosan las estructuras correspondientes de ambos corazones (ambas aurículas derechas, ambas aurículas izquierdas, aorta con aorta y pulmonar con pulmonar), de manera que el receptor tiene 2 corazones funcionando, de forma sinérgica para vencer las resistencias pulmonares. Esta forma de trasplante podría realizarse en pacientes con resistencias pulmonares elevadas en los que está contraindicado el trasplante ortotópico<sup>8</sup>.

## Tratamiento postoperatorio

Los cuidados del postoperatorio inmediato son iguales a los de otras cirugías cardíacas con circulación extracorpórea, con algunas peculiaridades determinadas por las características antes mencionadas del corazón trasplantado y la posible discrepancia del tamaño entre el donante y el receptor.

### Problemas hemodinámicos

Son consecuencia de la depresión miocárdica por la isquemia prolongada, la denervación y el aumento de resistencias vasculares pulmonares. Hay que tener en cuenta, además, que a partir del 7-10 días puede aparecer deterioro hemodinámico por la presencia de rechazo cardíaco. Inicialmente se requiere alta precarga, presión venosa central de 10-16 mmHg y presión de la

aurícula izquierda de 12-18 mmHg, lo que disminuye la necesidad de soporte inotrópico y protege al paciente de la hipotensión que puede ocurrir, sin un incremento compensador de la frecuencia cardíaca<sup>9,10</sup>.

### Tratamiento de la frecuencia cardíaca y aumento de la contractilidad

- Isoproterenol: 0,01 a 1,0 µg/kg/min, para mantener una frecuencia cardíaca en el límite alto de la normal para la edad del niño. Es una forma efectiva de incrementar el gasto cardíaco, dado que el volumen latido es relativamente fijo.

- Marcapasos bicameral: puede ser necesario en los primeros días de postoperatorio cuando hay disfunción del nodo sinusal, otro ritmo con disociación auriculoventricular (AV) o bloqueo AV, por lo que es necesario uso de marcapasos en modo DDD.

- Soporte inotrópico adicional: dopamina 5-10 µg/kg/min, dobutamina 5-10 µg/kg/min, y en algunos casos con importante disfunción cardíaca se precisa adrenalina 0,05-0,3 µg/kg/min.

### Disfunción de ventrículo derecho

La reducción de la poscarga del ventrículo derecho es un factor crucial en el postoperatorio inmediato del trasplante cardíaco. Se realiza con: mejora de la ventilación mecánica, vasodilatadores pulmonares (óxido nítrico inhalado), milrinona, sildenafil (1-2 mg/kg/dosis cada 6 h). Si a pesar de estas medidas persiste fallo ventricular derecho grave, puede probarse prostaglandina E<sub>1</sub> (0,03-0,15 µg/kg/min), o incluso puede ser necesario asistencia ventricular derecha o oxigenación por membrana extracorpórea<sup>11</sup>.

### Arritmias

El ritmo cardíaco inmediato tras el trasplante suele no ser sinusal, y si no sirve para mantener la presión arterial (PA), antes que usar antiarrítmicos que deprimen la función cardíaca, es preferible utilizar el marcapasos externo epicárdico en modo DDD. Si el ritmo cardíaco del corazón trasplantado, aunque inicialmente no sea sinusal, mantiene bien la PA, no se debe administrar drogas ni intentar revertirlo ni anularlo con el uso de marcapasos<sup>11</sup>.

### Hipertensión arterial

Es frecuente en el postoperatorio, y presenta etiología multifactorial (resistencias periféricas elevadas, corazón de un donante de mayor tamaño, corticoides y anticalcineurínicos -ciclosporina, tacrolimus-). En el postoperatorio inmediato, la trataremos con nitroprusiato y, posteriormente, con: diltiazem (también beneficio en la profilaxis de la enfermedad vascular

del injerto, y aumenta los valores de tacrolimus y ciclosporina), inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, y bloqueadores beta (cuando la función cardíaca se haya recuperado y, en especial, en corazones de gran tamaño para el receptor)<sup>11</sup>.

### Problemas respiratorios

Los problemas respiratorios son similares a los de otros niños con cirugía cardíaca. Además, hay la posibilidad en algunos casos de discrepancia de tamaño entre el donante y el receptor, que puede producir compresión extrínseca del bronquio izquierdo y atelectasia, por lo que es necesario el uso prolongado de presión positiva, con valores altos de presión positiva telescópica y, eventualmente, ventilación no invasiva posterior.

### Problemas renales

La alteración de la función renal es frecuente en el postoperatorio inmediato (sobre todo en los que ya tenían insuficiencia renal prerenal por bajo gasto antes del trasplante) y puede empeorar con el empleo de ciclosporina o tacrolimus. Si la función renal está alterada, su utilización puede retrasarse a los 3-4 días posttrasplante hasta la mejoría de ésta. La mayoría se recuperan y pocas veces se requiere diálisis.

### Infección

El mayor riesgo de infección ocurre en el primer mes postrasplante, y está favorecido por dosis elevadas de inmunodepresores, condiciones pretrasplante y uso de técnicas invasivas (catéteres, sondas). Las infecciones más frecuentes en el postoperatorio son las bacterianas por gramnegativos nosocomiales. En los primeros meses postrasplante se realiza profilaxis de infección oportunista, como se detalla en la tabla 1.

Además, en cuidados intensivos se realiza ingreso en sala de aislamiento y profilaxis antibiótica posquirúrgica con cefazolina, durante 24 h (igual que otra cirugía cardíaca).

## Inmunodepresión

El objetivo con la inmunodepresión es prevenir el rechazo y disminuir al máximo el riesgo de infecciones, malignidad y toxicidad derivada de estos fármacos. El ajuste de dosis de anticalcineurínicos se realiza con la determinación de valores sanguíneos.

Los protocolos de inmunodepresión varían entre los diferentes grupos trasplantadores, pero básicamente utilizan: un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) asociado a azatioprina o micofenolato y corticoides, que

## Lectura rápida



### Técnica del trasplante

La coordinación de los equipos quirúrgicos de extracción en el donante y de implantación del corazón en el receptor es fundamental, por un lado, para reducir el tiempo de isquemia, y por otro, para una extracción adecuada, incluidos los tramos más largos posibles de arterias aorta y pulmonar, así como de venas cavas, ya que en algunos niños (con cardiopatías congénitas o cirugías cardíacas previas) será necesaria la reconstrucción de grandes vasos y/o venas cava.

Actualmente la técnica quirúrgica de implantación "bicava" presenta mejores resultados postoperatorios que la "batrial" convencional, ya que presenta menos arritmias y resulta una geometría auricular cuyo vaciamiento contribuye mejor al llenado ventricular, con mejoría del gasto cardíaco. Asimismo, con esta técnica el potencial desarrollo de trombos auriculares es menor.

### Tratamiento postoperatorio

El tratamiento en el período postoperatorio es muy parecido al de otros niños con cirugía cardíaca, en el que hay que añadir el control de la frecuencia cardíaca, la reducción de la poscarga ventricular derecha, el empleo de un protocolo de inmunodepresión y profilaxis infecciosa adecuada.





## Lectura rápida



### Inmunodepresión

El objetivo de la inmunodepresión es prevenir el rechazo con la disminución al máximo del riesgo de infecciones, la malignidad y la toxicidad derivada de estos fármacos. El tratamiento inmunodepresor suele incluir básicamente: un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) asociado a azatioprina o micofenolato y corticoides, que se retirarán en los primeros 6 meses postrasplante, si no se produce rechazo.

### Complicaciones

Las principales complicaciones durante el primer año postrasplante son las infecciones y el rechazo. En estos niños son más frecuentes tanto las infecciones por gérmenes oportunistas, como las debidas a gérmenes adquiridos en la comunidad, sobre todo respiratorias y gastrointestinales. En estos niños, son importantes las medidas de prevención, con la utilización de profilaxis para los gérmenes oportunistas más habituales (citomegalovirus, *Pneumocystis carinii*, *Candida*), y aislamiento relativo durante los primeros meses. Asimismo, ha de atenderse encarecidamente el calendario de vacunación, y evitar las vacunas de virus vivos (triple vírica, varicela).



se retirarán en los primeros 6 meses postrasplante si no hay rechazo<sup>12-15</sup>. En el grupo receptor menor de un año hay la posibilidad en el seguimiento ambulatorio de dejar al paciente sólo con ciclosporina o tacrolimus en monoterapia, si no han presentado rechazo agudo, debido a la tolerancia inmunológica en este grupo de edad, en los que la sobreinmunodepresión con mayor riesgo de infecciones es un problema mayor que el rechazo.

En la actualidad, en el momento inicial del trasplante, no suelen usarse sirolimus y everolimus, se reservan para situaciones de insuficiencia renal importante que requiera retirar ciclosporina o tacrolimus, y situaciones de desarrollo de enfermedad linfoproliferativa asociada a inmunodepresión<sup>12-15</sup>. Otras veces se administran cuando hay indicios de enfermedad coronaria<sup>13</sup>.

## Complicaciones a medio y largo plazo

Los 2 problemas principales en el primer año postrasplante son: el rechazo agudo y las infecciones. Posteriormente, y en especial a partir de los 5 años del trasplante, la coronariopatía del injerto o rechazo crónico va a convertirse en el principal factor limitante de la vida del injerto. Otras complicaciones menos frecuentes, pero a tener en cuenta, son los tumores asociados a inmunodepresión, la insuficiencia renal, la dia-

betes mellitus postrasplante y la hipertensión arterial<sup>1,2,11,14,15</sup>.

### Infecciones

Las infecciones oportunistas más frecuentes son: la infección por citomegalovirus (CMV), la infección por *Pneumocystis carinii* y la candidiasis<sup>1,16</sup>. En los primeros 6 meses postrasplante, se mantiene profilaxis frente a ellas por mayor inmunodepresión (tabla 1). La infección por CMV es la infección viral más frecuente, y determina mayor riesgo de rechazo crónico o coronariopatía del injerto, por lo que es muy importante su prevención. La principal fuente de contagio es el corazón trasplantado, con mayor riesgo cuando el receptor es negativo para CMV y el donante positivo. Es importante la prevención de otras infecciones oportunistas, menos frecuentes, como la debida a *P. carinii*, toxoplasma u hongos.

Además de las infecciones oportunistas, en los pacientes pediátricos, en especial los menores de 2 años, hay mayor predisposición a tener infecciones adquiridas en la comunidad, debido a su inmunodepresión crónica. Las infecciones más frecuentes son las respiratorias y las gastrointestinales. Por ello, las medidas profilácticas son muy importante: vacunas (ver más adelante) y evitar la exposición a colectivos cerrados (colegios, hipermercados, espectáculos) hasta los 3 primeros meses postrasplante. El tratamiento de las neumonías se realiza con el mismo tratamiento que en pacientes no tras-

**Tabla 1.** Protocolo de inmunodepresión y profilaxis antiinfecciosa

<b>Intraoperatorio</b>	
<b>Esternotomía</b>	Metilprednisolona: 10 mg/kg i.v. (máximo 500 mg)
<b>Desclampaje aórtico</b>	Metilprednisolona: 10 mg/kg i.v. (máximo 500 mg)
<b>Postoperatorio</b>	
<b>Inducción</b>	Metilprednisolona: 1 mg/kg/6 h i.v. (4 dosis) y seguir con Metilprednisolona: 1 mg/kg/día i.v. o v.o. (en una dosis matutina) Azatioprina: 1-2 mg/kg/día por vía i.v. o v.o. Basiliximab 12 mg/m <sup>2</sup> /día: los días 0 y 4 Tacrolimus (inicio 72 h): inicial 0,1-mg/kg/día cada 12 h v.o. Si enteral fuese imposible: 0,01-0,05 mg/kg/día en infusión i.v. continua en 24 h
<b>Mantenimiento</b>	Tacrolimus: 0,05-0,15 mg/kg/día cada 12 h (según niveles) v.o. Azatioprina: 1 mg/kg/día v.o. Metilprednisolona: 1 mg/kg/día v.o. (disminución progresiva y retirada en los primeros 6 meses)
<b>Profilaxis antiinfecciosa</b>	Ganciclovir: 5 mg/kg/dosis cada 12 h i.v. (7-14 días) ajustar si renal Inmunoglobulina anticitomegalovirus: 150 mg/kg el día 0, y 100 mg/kg los días 2, 7, 14, 22, 35, 56 y 77 Valganciclovir: 15 mg/kg/dosis cada 12 h v.o. (6 meses) Nistatina: < 5 kg: 100.000 U/8 h v.o.; 5-10 kg: 200.000 U/8 h v.o.; 11-20 kg: 300.000 U/8 h v.o.; 21-50 kg: 400.000 U/8 h v.o. (6 meses) Trimetoprim-sulfametoxazol: 150 mg/m <sup>2</sup> /día trimetoprim cada 12 h, 3 días (viernes, sábado, domingo) (6 meses)

i.v.: intravenosa; v.o.: vía oral.

plantados. En caso de diarrea, conviene investigar bacterias, virus y parásitos.

En cuanto a las infecciones virales, hay que hacer una mención especial a las siguientes: la infección por varicela (VVZ) y la infección por virus de Epstein-Barr (VEB). Los pacientes trasplantados que tienen contacto con varicela deben ser valorados, y si el paciente presenta varicela, debe recibir tratamiento con aciclovir<sup>17</sup>. En cuanto a la infección por el VEB, su importancia radica en que los pacientes que se roconvierten a esta infección tras el trasplante tienen un riesgo mucho mayor de presentar tumores tipo linfoma, que denominamos enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PTLD)<sup>18,19</sup>.

Las vacunaciones recomendadas en el paciente trasplantado son las mismas que en calendario vacunal, con las excepciones siguientes: no se pueden administrar vacunas de virus vivos, es decir, la vacuna triple vírica (sarampión, rubéola y parotiditis) y la vacuna de la varicela están contraindicadas. La vacuna de la polio ha de administrarse en la forma intramuscular.

Otras vacunas recomendadas que no están en todos los programas de vacunación nacional son: la vacuna antineumocócica (se utiliza la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (Pn7v) para menores de 2 años y la vacuna 23-valente de polisacáridos (Pn23v) en 1 dosis para mayores de 2 años, la vacuna de la gripe (al paciente y a sus familiares) y la administración de inmunoglobulina frente al virus respiratorio sincitial (en menores de 2 años).

## Rechazo

### *Rechazo hiperagudo*

Se debe a la presencia de anticuerpos citotóxicos preformados frente a ABO, antígenos de histocompatibilidad o antígenos tisulares específicos. Suele aparecer en los primeros minutos u horas, y causa el fracaso del injerto.

### *Rechazo agudo*

Suele aparecer a partir de la semana del trasplante, y es más frecuente en el primer año. La clínica puede incluir irritabilidad, pérdida del apetito, taquicardia, taquipnea, malestar, febrícula, fatiga o arritmias, e incluso puede no tener síntomas. El diagnóstico se realiza con biopsia endomiocárdica. Debido a la mayor frecuencia de rechazo en los primeros meses, hay un protocolo de biopsias para diagnóstico temprano. No suele realizarse biopsia en menores de un año por riesgo de complicaciones técnicas (perforación). La ecocardiografía no tiene tanta sensibilidad como la biopsia para detectar rechazo<sup>20</sup>, pero en pacientes menores de un año es la técnica que utilizamos asociada a la clínica. Hay una serie de cambios ecocar-

diográficos que nos permiten sospechar rechazo: el aumento de grosor del miocardio respecto a controles previos, derrame pericárdico, disminución de la contractilidad, aparición de insuficiencia valvular. En la tabla 2 se presenta la clasificación del rechazo anatomopatológica (en la que se considera rechazo a partir del grado II), y el tratamiento.

## Enfermedad vascular del injerto

También denominada coronariopatía del injerto o rechazo crónico, es el factor limitante principal de la duración del corazón trasplantado y que obliga a la necesidad de retrasplante cuando la afectación es difusa, grave o se asocia a disfunción sistólica<sup>21-23</sup>. Representa la principal causa de muerte por encima de los 5 años de trasplante. Es menos frecuente en lactantes y niños menores de 10 años (75-80% están libres de enfermedad coronaria a los 8 años de evolución), mientras que en el grupo de 11-17 años, el 60% presenta coronariopatía a los 8 años del trasplante. Sin embargo, la coronariopatía que aparece en el grupo de menor edad progresa más rápidamente y representa mayor mortalidad. Los factores de riesgo relacionados son: tiempo transcurrido desde el trasplante, historia de rechazo en el primer año postrasplante, aparición de rechazos tardíos, infección por CMV e hipercolesterolemia<sup>21-23</sup>. La clínica consiste en infartos miocárdicos silentes (corazón denervado), muerte súbita o disfunción cardíaca progresiva. La técnica diagnóstica más sensible y específica es la ecografía intravascular coronaria, aunque en niños pequeños está limitada por tamaño (sondaje selectivo de las coronarias)<sup>24</sup>. Hoy día la técnica diagnóstica estándar es la coronariografía. Se realiza a partir del año del trasplante y con periodicidad anual.

## Insuficiencia renal

Los datos del registro ISHLT (Internacional Society for Heart Lung Transplantation)<sup>1</sup> muestran una alteración de la función renal en el 3,5% al año y 8,4% a los 5 años, aunque menos del 1% requiere diálisis y el 0,2% ha precisado trasplante renal. La alteración de la función renal está relacionada, principalmente, con el uso de anticalcineurínicos<sup>25</sup>. La función renal debe valorarse periódicamente. Las estrategias de tratamiento de los niños con insuficiencia renal van dirigidos a reducir las dosis de anticalcineurínicos y asociar micofenolato y/o sirolimus/everolimus.

## Diabetes mellitus postrasplante

La incidencia de diabetes es, en general, baja. Se debe a una mayor resistencia a la insulina (diabetes tipo adulto)<sup>26</sup>. Su incidencia es ma-

## Lectura rápida



El rechazo puede presentarse sobre todo el primer año, y se puede manifestar como irritabilidad, pérdida del apetito, taquicardia, taquipnea, malestar, febrícula, fatiga o arritmias, e incluso puede no tener síntomas. El diagnóstico se realiza con biopsia endomiocárdica, pero no se realizan en menores de un año por riesgo de complicaciones técnicas (perforación). El tratamiento de los episodios de rechazo suele requerir ingreso hospitalario.

El principal factor que condiciona la duración del corazón trasplantado es el desarrollo de la vasculopatía del injerto, en la que el riesgo es mayor en relación con el tiempo transcurrido desde el trasplante, la historia de rechazo en el primer año postrasplante, la aparición de rechazos tardíos, la infección por citomegalovirus y la hipercolesterolemia. Puede presentarse como infartos miocárdicos silentes (corazón denervado), muerte súbita o disfunción cardíaca progresiva. Su desarrollo condiciona la necesidad de retrasplante.

Otras complicaciones relacionadas con la inmunodepresión incluyen el desarrollo de tumores, insuficiencia renal, diabetes mellitus e hipertensión arterial. Los tumores más frecuentes son linfomas, y suelen relacionarse con la primoinfección por el virus de Epstein-Barr.



## Bibliografía recomendada

Boucek MM, Waltz DA, Edwards LB, Taylor DO, Keck BM, Trulock FP, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: ninth official pediatric heart transplantation report-2006. J Heart Lung Transplant. 2006;25:893-903.

*Este artículo recoge información sobre un número muy importante de niños con trasplante cardíaco, seguidos en el tiempo, incluyendo las indicaciones del trasplante cardíaco, las complicaciones presentadas, los tratamientos recibidos, la evolución y la supervivencia.*

Webber SA, McCurry K, Zeevi A. Heart and lung transplantation in children. Lancet. 2006;368:53-69.

*Este artículo es una revisión excelente y actualizada sobre el trasplante cardiopulmonar en niños. En él se revisan todos los aspectos relacionados con el trasplante cardíaco infantil incluidas indicaciones, técnicas quirúrgicas, inmunodepresión, complicaciones y supervivencia. Todo ello por unos autores con enorme experiencia en este tema.*

Morgan JA, Edwards NM. Orthotopic cardiac transplantation: comparison of outcome using biatrial, bicaval, and total techniques. J Cardiac Surg. 2005;20:102-6.

*Interesante artículo sobre las opciones quirúrgicas de realizar el trasplante cardíaco. En él se describen las técnicas biatrial y bicava, con representación esquemática, y analizan las complicaciones y evolución postoperatoria con la utilización de cada una de ellas.*

yor en tratamientos con tacrolimus, especialmente si se asocian a corticoides. Suele ser transitoria, pero si persiste puede realizarse el cambio de inmunodepresión a ciclosporina.

### Tumores

Los pacientes trasplantados debido a la inmunodepresión crónica son más susceptibles a presentar tumores. Los datos del registro ISHLT muestran una ausencia de enfermedad tumoral superior al 90% a los 7 años del trasplante<sup>1</sup>. Los tumores más frecuentes son los síndromes linfoproliferativos (PTLD) relacionados con la primoinfección por el VEB<sup>15,18,19,27</sup>. La localización en un 50% es otorrinolaringológica (ORL) (hipertrofia amigdal y adenoidea) e histológicamente corresponden a hiperplasias

de células plasmáticas, con un curso clínico la mayoría de las ocasiones benigno, y buena respuesta terapéutica (reducir inmunodepresión). Las formas más graves de PTLT son los linfomas (más frecuente tipo B -localización digestiva, pulmonar-)<sup>19,27</sup>.

Es importante su detección temprana, ya que en estadios avanzados se necesita quimioterapia, con elevada morbilidad<sup>19,27</sup>. La clínica suele producir un síndrome mononucleósico (localización ORL), o dolor abdominal, rectorragias, melenas, e incluso abdomen agudo (localización digestiva). Las alteraciones analíticas más frecuentes incluyen anemia e hipergammaglobulinemia. Se diagnostica mediante estudio de imagen (tomografía computarizada) y biopsia (amígdala, adenoide, digestiva)<sup>19</sup>. Entre

Tabla 2. Tratamiento del rechazo agudo

Grados de rechazo celular	Anatomía patológica	Tratamiento
0	Sin evidencia de rechazo o daño de los miocitos	No requiere
1A. Rechazo leve focal	Infiltrados linfocitarios focales, perivasculares o intersticiales, sin daño de los miocitos, en uno o varios fragmentos	No requiere
1B. Rechazo leve difuso	Infiltrado linfocitario difuso, perivascular, intersticial o mixto, sin daño de miocitos	No requiere
2. Rechazo moderado focal	Un único infiltrado inflamatorio grande de linfocitos con o sin eosinófilos, que puede presentar daño de miocitos en su interior	Mejorar la inmunodepresión y repetir biopsia en 5-7 días
3A. Rechazo moderado multifocal	Infiltrados inflamatorios múltiples con linfocitos grandes con o sin eosinófilos, que pueden dañar miocitos, y que pueden encontrarse en varios fragmentos	<b>Sin afectación hemodinámica</b> Metilprednisolona IV: 10-15 mg/kg/día 3-5 días o metilprednisolona oral (si > 3 meses postrasplante): 2-3 mg/kg/día 1 vez/día 3-5 días
3B. Rechazo casi grave multifocal	Infiltrado inflamatorio difuso, de linfocitos, eosinófilos y algunos polimorfonucleares, afectando varios fragmentos, con evidencia de daño miocítico	<b>Con afectación hemodinámica</b> Metilprednisolona 10-15 mg/kg/día i.v. 3-5 días Thymoglobulin 2,5-5 mg/kg/dosis cada 24 h i.v. 5-7 días Ganciclovir 5 mg/kg/dosis cada 12 h i.v. 7 días
4. Rechazo grave	Infiltrado inflamatorio difuso, de linfocitos, eosinófilos, neutrófilos, con daño o necrosis de miocitos. Suele acompañarse de edema, hemorragia y vasculitis	Tratamiento igual a 3A-3B con afectación hemodinámica
Humoral	Edema celular e intersticial, infiltrado inflamatorio de predominio polimorfonuclear Vasculitis franca con focos hemorrágicos En formas graves, necrosis miofibrilar y depósitos de inmunoglobulinas y complemento en los vasos	Tratamiento igual a 3A-3B con afectación hemodinámica  Soporte inotrópico/plasmaféresis Modificar la inmunodepresión de mantenimiento





otros tumores se incluye el sarcoma de Kaposi, relacionado con infección por el virus herpes 8.

## Mortalidad y supervivencia

La supervivencia varía entre los distintos grupos de edad pediátrica: los receptores menores de un año tienen mayor mortalidad temprana (en el primer año, de hasta 30%). Sin embargo, su esperanza de vida posteriormente es elevada, hasta 15 años (y si no se tiene en cuenta el primer año, hasta 18 años). Sin embargo, en los receptores de 11-17 años la esperanza de vida global es 11,5 años, con mucha menor tasa de mortalidad temprana<sup>1,15</sup>. En caso de paciente trasplantado, si el trasplante ocurre en los primeros 36 meses tras el primer trasplante, la supervivencia es inferior a la de su primer trasplante y si es superior a 36 meses, la supervivencia es similar a la del primer trasplante<sup>28</sup>.

Las causas de muerte varían según el momento postrasplante: primer mes fallo primario del injerto e infecciones; 1 mes-1 año rechazo e infecciones; 1 año-5 años rechazo y coronariopatía del injerto (20%), y a partir de 5 años, sobre todo coronariopatía del injerto.

La calidad de vida del paciente trasplantado y su capacidad funcional es excelente en más del 90% de los pacientes y menos del 25% requieren hospitalizaciones tras 8 años de seguimiento<sup>1,15</sup>.

En resumen, el trasplante cardíaco pediátrico debe ser la última opción terapéutica, siempre después de agotar toda alternativa médica o quirúrgica. Su supervivencia es limitada en la actualidad, por lo que es necesario trasplante entre los 11-18 años de trasplante (media 15 años). Su calidad de vida es muy buena, pero se está limitada por la necesidad de trasplante. La aparición de nuevos tratamientos, en especial los que sean capaces de inducir tolerancia del injerto y que eviten la aparición de enfermedad coronaria, son el futuro para convertir el trasplante cardíaco en un tratamiento definitivo.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

1. ●● Boucek MM, Waltz DA, Edwards LB, Taylor DO, Keck BM, Trulock FP, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: ninth official pediatric heart transplantation report-2006. J Heart Lung Transplant. 2006;25:893-903.

2. ● Fortuna RS, Chinnock RE, Bailey LL. Heart transplantation among 233 infants during the first six months of life: The Loma Linda experience. Loma Linda Pediatric Heart Transplant Group. Clin Transp. 1999;13:263-72.
3. Bernstein D, Naftel D, Chin C, Adonizzio LJ, Gamberg P, Blume ED, et al. Outcome of listing for cardiac transplantation for failed Fontan: a multi-institutional study. Circulation. 2006;114:273-80.
4. Bailey LL, Nehls-Cannarella SL, Doroshov RW, Jacobson JG, Martin RD, Allard MW, et al. Cardiac allograft transplantation in newborns and therapy for hypoplastic left heart syndrome. N Engl J Med. 1986;315:949-51.
5. Zabala JI, Maroto E, Maroto C, Zunzunegui JL, García E, Arcas R, et al. Trasplante cardíaco neonatal en el síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico. Experiencia inicial y resultados del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. An Esp Ped. 1995;43:197-202.
6. Morgan JA, Edwards NM. Orthotopic cardiac transplantation: comparison of outcome using biatrial, bicaval, and total techniques. J Cardiac Surg. 2005;20:102-6.
7. ● Al-Khaldi A, Robbins RC. New directions in cardiac transplantation. Ann Rev Med. 2006;57:455-71.
8. Al-Khaldi A, Reitz BA, Zhu H, et al. Heterotopic heart transplant combined with postoperative Sildenafil use for the treatment of restrictive cardiomyopathy. Ann Thorac Surg. 2006;81:1505-7.
9. ● Sadowski HS. Cardiac transplantation: a review. Phys Ther. 1996;5:498-515.
10. Broomhead C. Management of a patient with a cardiac transplant. Br J Hosp Med. 1996;54:571-3.
11. ● Webber SA. 15 years of pediatric heart transplantation at the university of Pittsburgh: lessons learned and future prospects. Pediatr Transplant. 1997;1:8-21.
12. Kobashigawa JA, Patel JK. Immunosuppression for Heart transplantation: where are we now? Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2006;3:203-12.
13. Lehmkühl H, Ross H, Fishen H, et al. Everolimus (certican) in heart transplantation: optimizing renal function through minimizing cyclosporine exposure. Transplant Proc. 2005;37:4145-9.
14. ●● Webber SA, McCurry K, Zeevi A. Heart and lung transplantation in children. Lancet. 2006;368:53-69.
15. ● Leman LR, Levi DS, Alejos JC, et al. Predictors of graft longevity in pediatric heart transplantation. Pediatr Cardiol. 2005;26:762-7.
16. Schowengerdt KO, Naftel DC, Seib PM, Pearce FB, Adonizzio LJ, Kirklin JK, et al. Infection after pediatric heart transplantation: results of a multiinstitutional study. The Pediatric Heart Transplant Study Group. J Heart Lung Transplant. 1997;16:1207-16.
17. Dodd DA, Burger J, Edwards KM, et al. Varicella in pediatric heart transplant population on nonsteroid maintenance immunosuppression. Pediatrics. 2001;108/5:e80.
18. Smets F, Latinne D, Bazin H, Reding R, Otte JB, Buts JP, et al. Ratio between Epstein-Barr viral load and anti-Epstein-Barr virus specific T-cell response as a predictive marker of posttransplant lymphoproliferative disease. Transplantation. 2002;73:1610-3.
19. ● Webber SA, Naftel DC, Fricker FJ, Olesnevich P, Blume ED, Adonizzio L, et al. Lymphoproliferative disorders after pediatric heart transplantation: a multiple-institutional study. Lancet. 2006;367:233-9.
20. Hsu DT. Can non-invasive methodology predict rejection and either dictate or obviate the need for an endomyocardial biopsy in pediatric heart transplant recipients? Pediatr Transplant. 2005;9:697-9.
21. Mehra MR. Contemporary concepts in prevention and treatment of cardiac allograft vasculopathy. Am J Transplant. 2006;6:1248-56.
22. ● Kass M, Haddad H. Cardiac allograft vasculopathy: pathology, prevention and treatment. Curr Opin Cardiol. 2006;21:132-7.
23. Ramzy D, Rao V, Brahm J, Miriuka S, Delgado D, Ross HJ. Cardiac allograft vasculopathy: a review. Can J Surg. 2005;48:319-27.
24. Kuhn MA, Jutzky KR, Deming DD, Cephus CE, Chinnock RE, Johnston J, et al. The medium-term findings in coronary arteries by intravascular ultrasound in infants and children after heart transplantation. J Am Coll Cardiol. 2000;36:250-4.
25. De Meester JM, Van Vlem B, Walrabens M, Vanderheyden M, Verstreken S, Goethals M, et al. Preservation of renal function after heart transplantation: initial single-center experience with sirolimus. Transplant Proc. 2005;37:1835-8.
26. Marchetti P. New-onset diabetes after transplantation. J Heart Lung Transplant. 2004;23 5 Suppl:S194-S201.
27. Mendoza F, Kunitake H, Laks H, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder following pediatric heart transplantation. Pediatr Transplant. 2006;10:60-6.
28. Dearani JA, Razouk AJ, Gundry SR, Chinnock RE, Larsen RL, Del Rio MJ, et al. Pediatric cardiac retransplantation: intermediate-term results. Ann Thorac Surg. 2001;71:66-71.

## Bibliografía recomendada

Mehra MR. Contemporary concepts in prevention and treatment of cardiac allograft vasculopathy. Am J Transplant. 2006;6:1248-56.

*Este artículo recopila el conocimiento actual sobre la vasculopatía del injerto o rechazo crónico, y se revisan las causas, los mecanismos de desarrollo, los métodos diagnósticos, las recomendaciones en el seguimiento y el tratamiento de esta entidad limitante del trasplante cardíaco.*

Webber SA, Naftel DC, Fricker FJ, Olesnevich P, Blume ED, Adonizzio L, et al. Lymphoproliferative disorders after pediatric heart transplantation: a multiple-institutional study. Lancet. 2006;367:233-9.

*Estudio multicéntrico sobre el desarrollo de tumores asociados a trasplante cardíaco en niños. Analiza la prevalencia, la frecuencia de presentación, los tratamientos utilizados y los resultados con supervivencia (según factores demográficos, asociación a infección por el virus de Epstein-Barr, tipo de tumor). Se revisan además los posibles métodos diagnósticos a utilizar y las posibilidades terapéuticas.*