

TRASPLANTE CARDIACO PEDIATRICO

**Dra. M. Camino¹, Dr. E Maroto¹, Dr. R Greco²
S. Cardiología pediátrica¹. S. Cirugía Cardiaca²
Hospital Infantil Gregorio Marañón. Madrid**

INTRODUCCIÓN

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.

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 mió cardiopatía dilatada se convierte en la indicación mas 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. Y por ultimo 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.

En nuestro país existen hoy en día 4 centros que realizan trasplante cardiaco

pediátrico: 2 en Madrid (Hospital infantil Gregorio Marañón y Hospital infantil la Paz) 1 en Córdoba (Hospital Reina Sofía) 1 en La Coruña (Hospital Juan Canalejo). Se realizan una media de 7-8 trasplantes cardiacos pediatricos al año de un total de 300 trasplantes cardiacos anuales. (Registro español)

INDICACIONES DE TRASPLANTE CARDIACO

Los dos grupos más frecuentes de indicaciones de trasplante cardíaco son: las cardiopatías congénitas y la mió cardiopatía dilatada. Otras indicaciones mucho menos frecuentes incluyen: tumores cardiacos no resecables que producen obstrucción mecánica, alteran función miocárdica o producen arritmias intratables, las mió cardiopatías hipertrófica y restrictiva, las arritmias malignas intratables, la enfermedad de Kawasaki con múltiples aneurismas coronarias con síntomas isquémicos y sin opción de revascularización coronaria.

Cardiopatías congénitas sin cirugía previa: Hoy en día gracias a los avances en la cirugía cardiaca pediátrica el trasplante cardiaco 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 cardiaco en periodo neonatal y de lactante hoy en día tiene una opción terapéutica que es la cirugía de Norwood. Quedan restringidas a trasplante como primera opción aque-

llas 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 corrección quirúrgica posible.

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 shunt residuales e IP pulmonar, etc). También se incluyen en este apartado los pacientes en situación de shock cardiogénico refractario post cirugía cardíaca mantenidos con asistencia ventricular o ECMO.

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, por antraciclinas, asociada a procesos hereditarios sistémicos, 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 ECMO y si no recuperan su función cardíaca requerir 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 o bien procesos intermitentes de empeoramiento clínico.

EVALUACION y MANEJO DEL RECEPTOR

Para que un paciente pediátrico pueda ser incluido en lista de trasplante precisara una evaluación cuidadosa que incluye:

- 1.- evaluación cardiológica completa: Historia clínica y exploración física completa, clase funcional, Ecocardiografía, RX tórax, ECG, Cateterismo cardíaco y otras (RNM, si se requiere)
- 2.- Analítica completa: hemograma, bioquímica, grupo sanguíneo, serologías (CMV, VEB, varicela, toxoplasma, herpes virus, VH6 y 8, sífilis), hepatitis B,C, HIV y otras determinaciones (según historia clínica), PPD, cultivos (para descartar infección activa sobre todo en pacientes hospitalizados)
- 3.- Estudio de sistema HLA y determinación de anticuerpos citotóxicos
- 4.- Evaluación neurológica, función renal
- 5.- Evaluación psicológica y ambiente familiar

Una vez evaluado el paciente y considerado candidato a trasplante cardíaco se incluye en lista comunicándose a la ONT y comienza el tiempo de espera. El lugar de espera según la condición clínica del paciente puede ser ingresado en el hospital o bien de forma ambulatoria siempre en un área cercana al centro trasplantador.

El paciente ingresado puede precisar soporte inotrópico IV en respiración espontánea o bien encontrarse en situación más grave con ventilación mecánica, hipotermia, hemofiltración e incluso asistencia ventricular o ECMO.

Para recibir un corazón se requiere únicamente compatibilidad de grupo sanguíneo ABO 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 5 veces) cuando la situación de urgencia del receptor lo requiere.

EVALUACION DEL DONANTE

Una vez incluido en lista, la ONT es la que se encarga de ofertar el donante mas adecuado según las características del paciente y teniendo en cuenta los receptores en ese momento.

Las causas más frecuentes de muerte del donante son: los TCE, ACV y la encefalopatía anóxica (muerte súbita, ahogamiento). La evaluación de la función cardiaca del donante no siempre puede ser completa y ello nos obliga a aceptar corazones donantes en función de los datos hemodinámicos y las necesidades de inotrópicos IV. Una vez aceptado el órgano el centro receptor 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 (desde que es extraído el corazón donante hasta que es implantado en el receptor) es limitado. Las técnicas de preservación del corazón donante (soluciones de preservación miocárdica) han sido desarrolladas para conseguir que el órgano se mantenga en las mejores condiciones. Una vez que el equipo extractor confirma en el lugar de la extracción que el corazón es valido avisa al centro receptor para que inicie la cirugía sobre el receptor con el fin de que al llegar el órgano este sea implantado sin prolongar innecesariamente el tiempo de isquemia

TECNICA QUIRURGICA

Clásicamente la técnica quirúrgica consistía en extraer el corazón del receptor e implantar el corazón donante anastomosando la aorta, la arteria pulmonar y ambas aurículas del donante con el receptor. Sin embargo esta técnica tiene la desventaja de producir arritmias auriculares generadas en la propia cicatriz de auriculotomía (flutter, fibriloflutter) por lo que hoy en día la técnica se ha modificado y se realiza la técnica Bicava. Es-

ta consiste en anastomosar las venas cavas superior e inferior a las del donante extrayendo toda la aurícula derecha del receptor y anastomosar la aurícula izquierda del donante al casquete de venas pulmonares del receptor. La anastomosis aorta y pulmonar no se modifica

La complejidad en la técnica quirúrgica aumenta en los pacientes con cirugías cardiacas previas, las anomalías de posición y del retorno venoso, la hipoplasia de arterias pulmonares y la hipoplasia del arco aórtico. Otra peculiaridad a tener en cuenta en el grupo pediátrico es la discrepancia de tamaño donante-receptor que en ocasiones obliga a la realización de plicatura del diafragmática para dar cabida al injerto o bien el cierre esternal diferido (retrasar el cierre esternal) hasta recuperar la estabilidad hemodinámica del paciente.

POSTOPERATORIO

Las características peculiares del postoperatorio del trasplante cardíaco incluye: el manejo de la disfunción ventricular derecha, el manejo de la hipertensión arteria pulmonar, el control de la frecuencia cardiaca con isoproterenol (puesto que el corazón trasplantado es un corazón denervado) y de la HTA y por ultimo el control del rechazo (mediante el uso de inmunosupresión) y de la infección.

Conseguida la estabilidad hemodinámica el paciente es extubado y si no surgen complicaciones podrá proseguir su postoperatorio en planta. Durante el tiempo de hospitalización la familia y el paciente serán educados en lo que significa ser portador de un trasplante cardíaco, familiarizarse con la medicación y conocer la importancia de su adecuada administración.

TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

El objetivo de este tratamiento es prevenir el rechazo de forma eficaz con los mínimos efectos secundarios para el paciente. A continuación expondremos brevemente los fármacos utilizados en la inmunosupresión:

1.- En el momento del trasplante todos los pacientes reciben corticoides, inicialmente a dosis elevadas y posteriormente, si no existe historia de rechazo, los corticoides serán retirados habitualmente en los 3-6 primeros meses del trasplante.

2.- La terapia de inducción (solo en el momento del trasplante) consiste en la administración de anticuerpos: policlonales (globulina antitimocítica de caballo (ATGAM), globulina antitimocítica de conejo (Thymoglobulin) o monoclonales (OKT3) o antireceptores CD25 (basiliximab, daclizumab) que bloquean los linfocitos activados por el antígeno y por tanto interfieren en la respuesta inmune que se desencadena contra el injerto. No son utilizados por todas las instituciones. Su uso permite retrasar el inicio de los inhibidores de la calcineurina (tacrolimus o ciclosporina) en el momento del trasplante previniendo de forma eficaz rechazo agudo. De especial importancia en presencia de insuficiencia renal (frecuente en pacientes trasplantados con Insuficiencia cardiaca severa).

3.- Los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) son los fármacos inmunosupresores indispensables en la inmunosupresión inmediata y a largo plazo. Es importante estar familiarizados con los efectos secundarios de estos fármacos y asimismo con los fármacos que alteran su metabolismo y por tanto modifican sus niveles sanguíneos. La dosis adecuada del fármaco se controla con la determinación de niveles en sangre. El principal efecto secundario de estos fármacos es su nefrotoxicidad

que obliga a largo plazo a disminuir la dosis y asociar otros inmunosupresores e incluso a prescindir de su uso. Otros efectos incluyen: hipertensión, hiperlipidemia, hiperuricemia, mielo supresión. La ciclosporina produce hirsutismo e hipertrofia gingival y el tacrolimus produce una mayor incidencia de diabetes mellitus postrasplante en mayor porcentaje que la ciclosporina. Los fármacos que alteran los niveles de estos fármacos han de ser conocidos por los pediatras para evitar su uso si hay una alternativa e incluyen: los antibióticos macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina), los antifúngicos (ketoconazol, itraconazol), diltiazem, cimetidina, metoclopramida, anti-epilépticos (carbamacepina, fenitoina, fenobarbital), antituberculostáticos (isoniazida, rifampicina). Por ello es importante por parte del pediatra a la hora de prescribir una medicación comprobar que esta no interfiera con el metabolismo de estos fármacos.

4.- El segundo grupo de fármacos inmunosupresores más utilizados en la inmunosupresión crónica asociados a los anteriores son los antimetabolitos: la azatioprina o el micofenolato. El micofenolato tiene una mayor actividad inmunosupresora y es más eficaz para prevenir el rechazo que la azatioprina. El principal efecto secundario de ambos fármacos es la mielo supresión especialmente la leucopenia y granulocitopenia. Cifras de granulocitos inferiores a 1.500/mm³ obligan a la retirada del fármaco. La determinación de niveles de micofenolato no tiene muy buena correlación para adecuar la dosis.

5.- Los fármacos antiproliferativos (sirolimus y everolimus) han poco a poco aumentado su uso en la inmunosupresión crónica. Tienen la especial ventaja de prevenir no solo el rechazo agudo sino retrasar la progresión de la enfermedad coronaria del injerto principal limitante de la vida a largo plazo del corazón trasplantado. Su principal efecto secun-

dario es la hipercolesterolemia y la hipertrigliciridemia. Sus indicaciones hoy en día aceptadas son: la presencia de insuficiencia renal que obliga a la reducción e incluso a la retirada de los inhibidores de la calcineurina y la presencia de procesos malignos (tumores) en cuyo caso sustituyen a la ciclosporina o tacrolimus. Su uso para retrasar la coronariopatía asociándose a la administración de tacrolimus o ciclosporina no está generalizado. Se ajusta sus dosis realizando niveles sanguíneos previo a al dosis y estos se ven interferidos por los mismos fármacos que alteran los niveles de ciclosporina o tacrolimus.

Hoy en día, el objetivo es utilizar la mínima inmunosupresión posible que evite de forma eficaz con los mínimos efectos secundarios. Por ello hay grupos que utilizan en el el tratamiento crónico solo un fármaco. Es lo que llamamos monoterapia (tacrolimus o ciclosporina, más experiencia con tacrolimus en el grupo de receptores de menor edad). Especialmente indicado en aquellos pacientes sin historia de rechazo.

La combinaciones de inmunosupresión que nos podemos encontrar en un paciente portador de trasplante cardiaco en el seguimiento ambulatorio incluyen: monoterapia (tacrolimus o micofenolato), doble terapia (tacrolimus o ciclosporina asociado a azatioprina o micofenolato) y por ultimo, triple terapia que incluye lo anterior mas la utilización de corticoides de forma crónica. Esta última combinación fue la utilizada inicialmente y hoy en día todavía pueden encontrarse pacientes con corticoterapia crónica. La retirada tardía de los corticoides no es fácil y generalmente conlleva un elevado riesgo de rechazo. Se ha demostrado que los pacientes con corticoterapia crónica presentan mayor incidencia de HTA además de lo que todos los efectos secundarios que conlleva por ello hoy en día la retirada precoz de corticoides dentro de 1 primer

año es la norma si no existe historia de rechazo.

MORTALIDAD Y SUPERVIVENCIA

La supervivencia actuarial en el trasplante cardiaco varía según los grupos de edad. La mortalidad en el primer año concretamente en le momento del trasplante es mayor para los receptores de menor edad. La edad media de supervivencia por grupos de edad es: 15 años (limitado por el tiempo de seguimiento) para menores de un año, 17,5 años para grupo de 1-10 años y menor de 13,7 años para 11-18 años

La supervivencia global al año postrasplante ha mejorado de 75% a 90% (85% en menores de un año). La supervivencia global a medio plazo (a los 5 años) ha mejorado siendo actualmente de un 70-75% y a partir de los 10 años se reduce a 50-55% y a los 15 años 40%. Cabe destacar la mejor supervivencia a medio y largo plazo sobrepasado el primer año para los receptores menores de un año (menor incidencia de rechazo agudo y crónico). La vida del injerto esta hoy en día limitada por la enfermedad coronaria del injerto.

Las causas de muerte dependen del tiempo al trasplante: en el primer año el fallo del injerto, el rechazo agudo y la infección son las principales y a partir de los 5 años la 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.

COMPLICACIONES

Las dos principales complicaciones en especial en el primer año del trasplante son el rechazo y la infección.

1.- Rechazo cardiaco

El rechazo cardiaco representa 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.

El rechazo agudo celular (el más frecuente) se caracteriza por la presencia de infiltrado inflamatorio y daño miocítico. La prueba objetiva que lo diagnostica 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. Por ello para la detección precoz del rechazo antes de que dé clínica en los centros que se realiza trasplante se lleva a cabo un protocolo de biopsias cardiacas mas frecuentes en los primeros meses postrasplante y posteriormente se espacian realizándose anualmente a partir del año. Ello implica la necesidad de hospitalización del paciente de forma frecuente en los primeros 3 meses y posteriormente se espacia a los 6 meses y al año postrasplante. La biopsia se realiza frecuentemente vía venosa femoral aunque también es posible la vía yugular (en adolescentes y niños mayores).

Un nuevo método no invasivo ha sido desarrollado en EEUU para la detección del rechazo y se ha comenzado a aplicar en 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 valido dentro de los 6 primeros meses postrasplante. Su aplicación será de gran valor en la práctica clínica cuando su

uso pueda extenderse a todos los centros trasplantadores.

En los pacientes trasplantados menores de un año debido a su limitación anatómica y para evitar la obstrucción venosa no se les realiza biopsias de forma seriada quedando reservadas para los casos de sospecha de rechazo y guiándose la detección de rechazo únicamente por la clínica y la valoración ecocardiográfica.

Existen además del rechazo celular otros tipos de rechazo como el rechazo humoral o microvascular que representa una alteración histopatológica consistente en activación de células endoteliales con incremento de la permeabilidad vascular y trombosis microvascular. Para su detección se requieren toma de biopsia y aplicación de técnicas de inmunofluorescencia no disponibles en muchos centros. Al igual que el celular su presencia no detectada lleva a la mal función y pérdida del injerto

El rechazo hiperagudo es el que ocurre en las primeras horas postrasplante mediado por anticuerpos preformados del receptor que se dirigen frente a epitopos del sistema HLA del donante o el sistema ABO (si se trasplantan corazones con incompatibilidad ABO) Siempre lleva a la perdida del injerto.

La clínica del paciente trasplantado que presenta un rechazo es muy inespecífica e incluye irritabilidad, malestar, anorexia, astenia, vómitos, dolor abdominal y fiebre y en casos de rechazo severo aparecerán signos de insuficiencia cardiaca (taquipnea, crepitantes y hepatomegalia con mala perfusión periférica). Ante la presencia de estos síntomas sin causa aparente estos pacientes deben contactar con el cardiologo del centro trasplantador que indicara la actitud a tomar. Ya en el centro se realizara de forma urgente un ECG que puede ser normal o bien presentar arritmias sobre todo en rechazos con compromiso hemodinámico y asimismo se realizara de urgencia una valoración ecocardi-

gráfica siempre comparando con al eco cardiografía previa. Las alteraciones ecocardiográficas en presencia de rechazo incluyen: derrame pericárdico de nueva aparición, aumento del grosor de la pared miocárdica respecto a controles previos, aparición o aumento del grado de insuficiencia valvular AV y en casos de rechazo severo con compromiso hemodinámico se alterará la función sistólica ventricular con disminución de la contractilidad miocárdica.

Ante esta situación se puede realizar biopsia miocárdica (en los casos de clínica inespecífica sin alteraciones ecocardiográficas) pero si existe alteración de la función miocárdica en la ecocardiografía no es imprescindible la confirmación con biopsia y lo más importante es iniciar tratamiento del rechazo lo antes posible

La sospecha de un rechazo cardiaco siempre es una situación urgente y requiere pues un 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 IV y administración de anticuerpos monoclonales o policlonales (ATGAM, o Thymoglobulin o OKT3). Tras el tratamiento es necesario confirmar la resolución del rechazo por biopsia realizada a los 7-10 días.

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

El rechazo tardío después del primer año ocurre en un 25% de los supervivientes y el factor de riesgo para ello es el haber presentado más de un episodio de rechazo dentro del primer año.

El rechazo con compromiso hemodinámico comporta una mortalidad de más del 50% en los próximos 6 meses y por tanto han de ser pacientes estrechamente vigilados tras su episodio

2.- Infección

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 llevan catéteres, sondas, tubos endotraqueales, las infecciones más frecuentes son las causadas por bacterias nosocomiales que afectan a la herida, al pulmón y al tracto urinario. Entre el 2º-6º mes es cuando la inmunidad celular está más deprimida por la inmunosupresión y además ha habido un tiempo de latencia suficiente para que o se reactiven determinadas infecciones propias del receptor o se pongan de manifiesto infecciones procedentes del donante y es periodo de las infecciones más graves... El patógeno más común en este periodo es el CMV con máxima incidencia entre los 30 y 50 días. También comienzan a presentarse los síndromes linfoproliferativos asociados a VEB. Los gérmenes de este periodo son pues los gérmenes oportunistas: bacterias, herpes virus (particularmente CMV), hongos y protozoos. Y a partir del 6 mes, cuando la inmunosupresión se va reduciendo, las infecciones más frecuentes son las adquiridas en la comunidad. Son más vulnerables los pacientes que han tenido episodios de rechazo múltiples y dosis altas de inmunosupresión. Las infecciones que pueden parecer en cualquier momento del trasplante son VRS, gripe y rotavirus de elevada morbimortalidad en el primer mes postrasplante pero pasados o primeros meses el comportamiento de las infecciones respiratorias y gas-

trointestinales es relativamente benigno a no ser que exista un episodio de rechazo próximo que haya determinado un aumento de 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 elevado ocurriendo en cualquier momento del trasplante .

Por todo ello se lleva a cabo 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), trimetropin - sulfametoxazol oral (par prevenir la infección por Pn. Carinii) y ganciclovir inicialmente IV (14 – 21 días) asociado en algunos centros a la administración de gammaglobulina específica antiCMV (varias dosis la ultima día 72 del trasplante) seguido de valganciclovir oral especialmente indicado en pacientes de alto riesgo de infección por CMV (donante positivo y receptor negativo y pacientes que han recibido tratamiento de inducción) . La duración de esta profilaxis varía entre los distintos centros y suele ser entre 3-6 meses posttrasplante.

En cuanto a la vacunación en estos pacientes las recomendaciones son las siguientes: 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 IM. 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 VRS es obligada en TX 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

A continuación comentaremos brevemente las infecciones más frecuentes en el trasplante cardíaco pediátrico.

2.1 Infecciones bacterianas

Son las más frecuentes y suponen el 61-82% de todas las infecciones. Son mas frecuentes en los receptores menores de un año. La tercera parte son bacteriémicas y otro tercio son pulmonares. Especialmente en el primer mes del trasplante y en relación con la estancia en UCIP y con la ventilación mecánica. Las bacterias mas frecuentes son: S. epidermidis, S. Aureus, enterococos y bacilos Gram negativos

En el seguimiento ambulatorio, sobre todo a partir del 6º mes coincidiendo con la reducción de inmunosupresión las infecciones bacterianas son las propias de la comunidad.

Especial mención merecen las neumonías ya que el pulmón es el principal órgano diana de la mayoría de las infecciones en estos pacientes. En el primer mes como ya hemos dicho las neumonías mas frecuentes son las causadas por gérmenes nosocomiales. Ya fuera del primer mes en seguimiento ambulatorio entre el 1º-6º mes la etiología de la neumonía suele ser por gérmenes oportunistas que incluyen Legionella, Nocardia y Pn cari (poco frecuente con la administración de profilaxis con trimetropin-sulfametoxazol). Pueden ser polimicrobianas y asociadas a CMV 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 en le TC. Sobre todo en el primer mes. Suelen ser secundarias a infecciones del tracto respiratorio inferior, catéteres IV, vías urinarias, herida. Los gérmenes mas frecuentes son bacilos G neg. Y coco positivos (S aureus 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 GEA por salmonella (cefalosporinas cefotaxima, ceftriaxona,) en este grupo de pacientes. Ante un paciente trasplantado con GEA coprocultivos para bacterias, virus, huevos y parásitos.

Ante todo paciente trasplantado con fiebre sin foco se debe realizar una completa historia clínica y exploración física seguido de analítica, hemocultivo, Rx tórax, sedimento de orina y serología (antigenemia a CMV, TORCH, serología a Virus herpes 6 y 8 y VEB) y siempre contactar con el cardiólogo del centro trasplantador. No debemos olvidar que la fiebre también puede ser el primer signo de rechazo agudo.

2.2 Infecciones víricas

La más frecuente es la infección por CMV. Otras menos prevalentes pero de especial importancia en este grupo son la infección por VEB, VHS, varicela y adenovirus. Suponen el 30-65% de todas las infecciones.

La infección vírica mas frecuente es el CMV. La fuente de infección suele ser el propio donante. En un elevado porcentaje es asintomática. El grupo de mayor riesgo es el receptor negativo con

donante positivo. En este grupo la profilaxis a CMV es de vital importancia. Consiste en la administración desde le postoperatorio inmediato de ganciclovir IV y opcional añadir Inmunoglobulina específica frente a CMV, seguido de la administración oral de valganciclovir. Durante los primeros 3-6 meses posttrasplante. 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 VEB 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 mas graves síndrome linfoproliferativo (SLP) que trataremos más adelante. La seronegatividad pretrasplante (frecuente en especial en los receptores de menor edad) es un factor de riesgo para el desarrollo de SLP. La importancia pues de esta infección es detectar la seroconversión y en especial la carga viral utilizando técnica de PCR ya que los pacientes seroconvertidos y con carga viral elevada tienen un alto riesgo de desarrollar SLP.

La infección por varicela siempre es un motivo de ingreso en estos pacientes. Se trata con administración de aciclovir IV ya que tienen elevado riesgo de ser una infección grave. Por ello es importante la vacunación si es posible de los candidatos a trasplante cardiaco (al menos dos semanas previas al TX; en los niños de 1-12 años 1 sola dosis y en los mayores dos dosis separadas por 4-8 sem) que sean seronegativos. En caso de infección herpes zoster (reactivación de VVZ) si solo se afecta una metámera basta con tratamiento oral con aciclovir 7 días. Si se disemina, afecta al V par o existe afectación de más de una metámera se precisa aciclovir IV.

La infección por virus herpes 6 posttrasplante es cada vez detectada con mas frecuencia en pacientes trasplanta-

dos bien sea primoinfección o reactivación. En adultos su frecuencia es 31-55% con una mediana ente 2-4 sem postrasplante y se ha asociado a numerosos síndromes que incluyen hepatitis, neumonías, encefalitis o mielo supresión si bien 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

3.- Enfermedad vascular del injerto o rechazo crónico

La enfermedad vascular del injerto o coronariopatía del injerto (CAV) 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 íntima de las arterias coronarias epicárdicas e intramiocárdicas. Su afectación es difusa y progresiva. El engrosamiento de la íntima es debido a la proliferación de las células musculares lisas.

La presencia de esta alteración va a limitar la vida del injerto dando lugar a disfunción miocárdica, muerte súbita, síncope o infarto. Recordar que debido a la denervación cardíaca los procesos de isquemia o infarto no se acompañan de dolor anginoso lo que hace más difícil la detección de este problema.

Aparece a partir de los 3 años postrasplante aunque pueden aparecer más 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 postrasplante. En los pacientes pediátricos la utilización de métodos de screening para la detección de este problema es de especial importancia dadas las limitaciones para la realización de coronario grafía 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 CAV 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

Numerosos fármacos han sido ensayados en adultos para prevención de este problema y posteriormente se han extendido 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 sin también retrasan la progresión de la CAV. Son los fármacos antiproliferativos (sirolimus y everolimus). Hoy en día se están llevando a cabo estudios multicéntricos utilizándolos 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 CAV limita la vida del injerto y genera la necesidad en un futuro a medio o largo plazo de un nuevo trasplante.

4.- Malignidad: enfermedad linfoproliferativa

Los pacientes en inmunosupresión crónica tienen mayor riesgo de presentar tumores malignos bien sea cutáneos (carcinoma, melanoma, sarcoma de Capos postrasplante) y no cutáneos y dentro del grupo pediátrico es de especial relevancia la enfermedad o síndrome linfoproliferativo (SLP) que comentaremos a continuación

Se define como la presencia de una proliferación anormal de linfocitos (mas frecuente tipo B) inducida por el virus VEB. La seroconversión a VEB es el principal factor de riesgo y por ello es importante la determinación periódica de serología a VEB (Ig G) y si es positiva debe realizarse la determinación de la carga viral mediante PCR a VEB. 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).

La presentación histológica es muy amplia y puede ir desde un proceso hiperplásico de aspecto benigno (forma de mononucleosis infecciosa o hiperplasia de células plasmáticas) hasta un proceso neoplásico tipo linfoma en los casos severos. Su clínica es variable siendo lo mas frecuente la presentación como síndrome febril único o asociado a un síndrome mononucleósico o bien afectando a un órgano: mas frecuente a nivel intestinal (también SNC, pulmón, otros). La clínica intestinal incluye: dolor abdominal (debido a la presencia de necrosis, perforación u obstrucción), alteración del ritmo intestinal, en ocasiones con sangrado digestivo y síndrome malabsortivo asociado todo ello a fiebre continua o intermitente. A nivel analítico se sospecha SLP ante la presencia de anemia, en ocasiones granulocitopenia, aumento de pro-

teínas 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 de imagen (TAC, endoscopia digestiva) (buscando la localización del proceso SLP). Lo más frecuente en la afectación abdominal es la presencia de aumento de tamaño de adenopatías y de su número asociado a aumento de grosor de la pared intestinal. El diagnostico definitivo lo aporta a biopsia del órgano afecto (adenopatía, biopsia intestinal etc.)

La detección precoz de este trastorno es muy importante por la elevada morbimortalidad que conlleva y el tratamiento consiste en las fases iniciales en la reducción de la inmunosupresión de forma importante y el cambio de inmunosupresión. Se utilizarán los fármacos antiproliferativos (everolimus y sirolimus) con retirada de los inhibidores de la calcineurina (tacrolimus, ciclosporina). En las fases más avanzadas esto es insuficiente 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 la necesidad de quimioterapia con alto riesgo de mortalidad en esta fase. Por ello la detección precoz de esta enfermedad y su prevención debe ser la estrategia principal.

5.- Otras complicaciones

La Hipertensión arterial aparece en el 67% de los pacientes a los 7 años de seguimiento. La incidencia es mayor en pacientes que permanecen en corticoterapia crónica. Por ello, hoy en día, la retirada de los corticoides se realiza precozmente dentro del primer año postrasplante. El tratamiento más utilizado son la asociación de los EICAs añadidos al diltiazem (utilizado desde el

momento del trasplante para prevenir la enfermedad vascular del injerto)

La disfunción renal (principalmente debida a nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina) aparece en un 10% a los 7 años de seguimiento, con necesidad de diálisis solo en un 0,4%. Ante este problema se debe modificar la inmunosupresión reduciendo de forma importante los inhibidores de la calcineurina y asociando micofenolato o bien si ello no es suficiente retirando el inhibidor de la calcineurina e iniciando la administración de sirolimus o everolimus.

La Hiperlipidemia aparece 23,3% a los 7 años (como efecto secundario de la medicación con inhibidores de la calcineurina y fármacos antiproliferativos) y se controlará con la administración de estatinas (pravastatina, atorvastatina, simvastatina).

La Diabetes mellitus postrasplante aparece en el 4,4 % a los 7 años (más frecuente relacionado con el uso de Tacrolimus y administración de corticoides a dosis altas por historia de rechazo agudo) .No precisa cambio de inmunosupresión. Se trata con insulina. Su duración es transitoria (meses- 2-3 años) y suelen requerir dosis más bajas de insulina que los pacientes diabéticos.

CONCLUSIONES

En resumen, podemos decir que la calidad de vida del paciente trasplantado a medio plazo es buena. El adecuado control del rechazo y la infección así como una adecuada selección y manejo del receptor y del donante nos ha permitido mejorar cada vez más la supervivencia a medio plazo . Sin embargo, todavía hoy en día , la supervivencia a largo plazo esta limitada por la enfermedad vascu-

lar del injerto (CAV). Los únicos fármacos inmunosupresores hoy en día que han demostrado retrasar la evolución de la CAV son el everolimus y el sirolimus. Su uso posiblemente se extienda en un futuro iniciándose su administración desde el momento del trasplante (hoy en día existen varios estudio multicéntricos que se están llevando a cabo) .Asimismo la mejor comprensión de la inmunobiología del trasplante ayudará al desarrollo de nuevos fármacos que aporten inmunosupresión específica así como a la inducción de un estado de tolerancia del receptor al injerto para que éste sea aceptado de forma indefinida sin que el paciente tenga que tomar inmunosupresión crónica , todo ello con el fin de evitar en un futuro la necesidad de retrasplante .

BIBLIOGRAFIA

1. Bouceck MM, Edwards LB, Keck BM et al. Registry for the International Society for Heart and Lung Trasplantation: seventh official pediatric report-2004. J Heart Lung Transplant 2004;23: 933-947
2. Reddy et al. Immunosuppression in Pediatric Heart Transplantation: 2003 and Beyond. Pediatric and Congenital Heart disease, Oct 2003,5 : 417-428
3. Kirklin JK, Young JB, McGiffin DC. Heart Transplantation 2002 . Ed Churchill Livingstone
4. Aguado JM. Infecciones en pacientes trasplantados. 2ª ed. 2004. Elsevier España.