

GUÍAS CLÍNICAS

Sociedad Chilena de Trasplante

Editor

Mario Uribe Maturana



Santiago, Chile
2010

Es propiedad
Derechos Reservados
Sociedad Chilena de Trasplante
Inscripción Registro de Propiedad Intelectual N° 187.398
Enero 2010

Impreso en Chile por:
Grafhika Copy Center Ltda.

Portada: Arturo Ayala B.
Elaboración manuscrito: Natalia Valenzuela V.

Citar como:
"Guías Clínicas Sociedad Chilena de Trasplante"
E-mail: trasplante@sociedaddetrasplante.cl - Página web: www.sociedaddetrasplante.cl

Todos los derechos reservados.
Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de difusión y capacitación.
Prohibida su venta.

Fecha de publicación: Enero 2010.

Auspicio Ministerio de Salud de Chile (MINSAL)

PRÓLOGO

Los trasplantes de órganos y tejidos representan un grupo complejo de procedimientos que se han constituido, en muchos casos, como única alternativa de tratamiento de enfermedades terminales agudas o crónicas. Permiten, asimismo, mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes sometidos a dicha modalidad terapéutica. Su número y abanico de indicaciones ha ido creciendo significativamente en todo el mundo. Los avances en la técnica quirúrgica, anestesiología, cuidados intensivos, inmunosupresión, y múltiples adelantos técnicos han permitido mejorar los resultados de manera importante en las últimas décadas.

Actualmente Chile enfrenta variados desafíos en el área de trasplantes. La donación de órganos ha disminuido, y por ende el número de pacientes trasplantados, en forma importante en los últimos años. Se ha aprobado la ley de donación universal y la necesidad de mejorar la infraestructura y organización de esta actividad es tan perentoria como urgente. Las sociedades científicas no están ajenas a esta realidad y cada vez es más frecuente que les sea solicitada su opinión sobre diversos aspectos técnicos en esta área.

La Sociedad Chilena de Trasplante fue fundada en Santiago de Chile en el año 1981 para promover el desarrollo científico de la trasplantología en nuestro país. Desarrolla diversas actividades como reuniones, cursos, conferencias y congresos, entre otros. Tiene un representante en la Comisión Nacional de Trasplante, organismo asesor del Ministro de Salud y participa en múltiples comisiones en el ministerio del ramo.

Siguiendo esta línea de difusión, la Sociedad Chilena de Trasplante convocó a un grupo de expertos, la gran mayoría miembros de nuestra Sociedad, con el objetivo de elaborar unas guías clínicas que pudieran estandarizar el manejo de los pacientes con enfermedades que precisen trasplante, incluyendo las indicaciones, criterios de inclusión en lista de espera, evaluación previa al trasplante, alternativas quirúrgicas, período perioperatorio, complicaciones, control y seguimiento.

La idea fue incluir el mayor número de especialistas que trabajen en trasplante de los diferentes órganos y tejidos. Este llamado se hizo a través de los Departamentos de la Sociedad, quienes a su vez, invitaron a otros expertos para constituir los diferentes grupos de trabajo. La inclusión fue amplia y pluralista, con la participación de profesionales provenientes de hospitales públicos, centros universitarios y privados. No siempre logramos la convocatoria deseada. Algunos participaron sólo en sus inicios, otros nunca respondieron o abandonaron su participación. Como consecuencia ciertos capítulos fueron tratados por un grupo reducido de autores provenientes de pocos, o un solo centro.

Fue fundamental el apoyo del Ministerio de Salud de Chile, a través de la Subsecretaría de Salud Pública. Sin su auspicio este proyecto hubiera sido imposible de realizar. Debe destacarse que dicho soporte fue incondicional, sin que hubiera ninguna ingerencia en los contenidos aquí vertidos, los que son de exclusiva responsabilidad de los autores y de la Sociedad Chilena de Trasplante.

Nuestra intención es presentar un documento lo más completo posible que sirva para orientar el trabajo cotidiano de los diferentes profesionales involucrados en el manejo de pacientes trasplantados. Sin embargo debe considerarse que los estándares de manejo se encuentran siempre sometidos a revisión y cambio y, por lo tanto, existen múltiples modalidades de enfoques terapéuticos, indicaciones, seguimiento y control de estos pacientes. Este manuscrito pretende reflejar las alternativas más comúnmente aceptadas.

Finalmente, debemos destacar que estas Guías representan el resultado final de dos años de trabajo de la Sociedad Chilena de Trasplante y de aquellos que quisieron sumarse a este importante desafío. La labor no termina aquí. Este documento base deberá ser revisado y actualizado periódicamente, incorporando los nuevos avances en cada uno de los temas tratados.

Esperamos lograr una alta difusión de estas Guías, tanto a lo largo de nuestro país, como en otras naciones de habla hispana. Asimismo, estamos abiertos a atender las sugerencias que nos permitan mejorar futuras ediciones.

En lo personal, resultó extraordinariamente satisfactorio liderar este proyecto, sumado a la grata experiencia de compartir con tan selecto grupo de profesionales, a quienes agradezco su dedicación y esmero.

Mario Uribe Maturana
Presidente
Sociedad Chilena de Trasplante

EDITOR

Mario Uribe Maturana
Cirujano
Hospital del Salvador
Hospital Luis Calvo Mackenna
Clínica Las Condes

AUTORES

María Cristina Ajenjo Henríquez
Infectóloga
Hospital Clínico Universidad Católica

Sergio Álvarez Díaz
Cirujano
Clínica Dávila

María Dolores Andreu Periz
Enfermera
Universidad de Barcelona

Ernesto Aránguiz Santander
Cardiocirujano
Hospital Gustavo Fricke
Viña del Mar

Olivia Arcos Rojas
Enfermera
Sociedad Chilena de Trasplante

Francisco Barriga Cifuentes
Hemató-oncólogo Pediatra
Hospital Clínico Universidad Católica

Pedro Becker Rencoret
Cardiocirujano
Hospital Clínico Universidad Católica

Pablo Bertín Monroy
Hematólogo
Hospital Clínico Universidad Católica

Erwin Buckel González
Cirujano
Clínica Las Condes

Andrea Alba García
Pediatra
Hospital Luis Calvo Mackenna
Clínica Las Condes

Francisco Álvarez García
Anestesiólogo
Clínica Las Condes

Miguel Antúnez Riveros
Broncopulmonar e intensivista
Clínica Alemana de Santiago

Mario Arcos Montes
Gastroenterólogo
Hospital Militar

Cristián Baeza Prieto
Cardiocirujano
Clínica Las Condes

Carolina Bascañán Quiroz
Kinesióloga
Clínica Alemana de Santiago

Patricio Belmar Álvarez
Enfermero
Hospital Barros Luco Trudeau

Diego Buchuk Gómez
Médico Cirujano
Corporación del Trasplante

Hernán Cabello Araya
Broncopulmonar
Clínica Alemana de Santiago

Flavio Carrión Arriagada

Bioquímico
Hospital Luis Calvo Mackenna

Pablo Castro Gálvez

Cardiólogo
Hospital Clínico Universidad Católica

Jorge Contreras Basulto

Gastroenterólogo
Hospital Clínico Universidad de Chile

Humberto Del Fávero Valdés

Hematólogo
Hospital Militar
Clínica Las Condes

Juan Carlos Díaz Jeraldo

Cirujano
Hospital Clínico Universidad de Chile

Susana Elgueta Miranda

Inmunóloga
Instituto Salud Pública

Oscar Espinoza Nuñez

Nefrólogo
Hospital del Salvador
Clínica Santa María

Juan Alberto Fierro Correa

Nefrólogo
Clínica Las Condes

Cristina Herzog Offner

Enfermera
Clínica Las Condes

Michael Howard Gavilán

Cardiocirujano
Hospital Militar
Clínica Alemana de Santiago

Bessie Hunter Mellado

Gastroenteróloga Pediatra
Hospital Luis Calvo Mackenna
Clínica Las Condes

Itziar Linazasoro Huerta

Enfermera
Clínica Las Condes

Waldo Martínez Muñoz

Cirujano
Hospital del Salvador
Clínica Indisa

Cristián Carvallo Holtz

Hemató-oncólogo
Clínica Santa María

Paula Catalán Martínez

Hemato-oncóloga Pediatra
Hospital Luis Calvo Mackenna

Esteban Cortés Sedano

Internista
Hospital Clínico Universidad de Chile
Corporación del Trasplante

Rodrigo Díaz Gómez

Anestesiólogo
Hospital San Juan de Dios
Clínica Las Condes

Rodrigo Donoso Rojas

Oftalmólogo
Hospital del Salvador
Clínica Pasteur

Ricardo Espinoza Araya

Infectólogo
Clínica Las Condes

Mario Ferrario Barriga

Cirujano
Clínica Las Condes

Juan Hepp Kuschel

Cirujano
Clínica Alemana de Santiago

Cecilia Hope Riffo

Enfermera
Hospital Regional Temuco

Roberto Humeres Apra

Cirujano
Hospital Militar
Clínica Alemana de Santiago

Álvaro Kompatzki Gaete

Urólogo
Hospital Sótero del Río
Clínica Santa María

Luis Manríquez Chau

Cirujano
Hospital Militar
Hospital Clínico Universidad Católica

Jorge Martínez Castillo

Cirujano
Hospital Clínico Universidad Católica

Pedro Meneses Campusano
Hematólogo
Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso

Jorge Morales Barria
Nefrólogo
Clínica Las Condes

Cristian Muñoz Troncoso
Gastroenterólogo
Clínica Las Condes

María Teresa Ogradnik Soltész
Enfermera
Ministerio de Salud

Cristina Ortega Flores
Enfermera
Hospital Regional de Talca

Julia Palma Behnke
Hemato- oncóloga Pediatra
Hospital Luis Calvo Mackenna

Jacqueline Pefaur Penna
Nefróloga
Hospital Barros Luco Trudeau
Clínica Las Condes

Jaime Pereira Garcés
Hematólogo
Hospital Clínico Universidad Católica

Francisco Pizarro Iturriaga
Anestesiólogo
Clínica Las Condes

Pablo Ramírez Villarroel
Hemato-oncólogo
Hospital Clínico Universidad Católica

María Pía Rosati Maldifassi
Nefróloga Pediatra
Hospital San Juan de Dios
Clínica Santa María

Gloria Rubio Arancibia
Hematólogo
Hospital Militar

Paulina Salazar Encina
Pediatra
Hospital Luis Calvo Mackenna

Carlos Montalbán Rojas
Anestesiólogo
Clínica Alemana de Santiago

Jorge Morales Vallespin
Químico Farmacéutico
Hospital Luis Calvo Mackenna

Bruno Nervi Nattero
Hemato-oncólogo
Hospital Clínico Universidad Católica

Javier Ormazábal Berríos
Cirujano
Hospital del Salvador
Clínica Las Condes

Ana Mireya Ortiz Mejías
Nefróloga
Hospital Clínico Universidad Católica

Claudia Paris Domínguez
Hemato-oncóloga Pediatra
Hospital Luis Calvo Mackenna

Oneglio Pedemonte Villablanca
Anestesiólogo
Hospital Gustavo Fricke
Viña del Mar

Rosa María Pérez Ayuso
Gastroenteróloga
Hospital Clínico Universidad Católica

Ricardo Rabagliati Borie
Infectólogo
Hospital Clínico Universidad Católica

José Luis Rojas Barraza
Internista
Hospital Clínico Universidad de Chile
Hospital del Salvador
Corporación del Trasplante

Víctor Rossel Mariangel
Cardiólogo
Hospital del Salvador
Instituto Nacional del Tórax

Lucía Salas Alvear
Tecnólogo Médico
Hospital Luis Calvo Mackenna

Edgar Sanhueza Bravo
Gastroenterólogo
Clínica Alemana de Santiago

Raimundo Santolaya Cohen

Cirujano torácico
Instituto Nacional del Tórax
Clínica Alemana de Santiago

Lorena Segovia Weber

Enfermera
Hospital Luis Calvo Mackenna

Luis Sepúlveda Morales

Cardiólogo
Hospital Clínico Universidad de Chile
Clínica Alemana de Santiago

José Toro Cornejo

Nefrólogo
Hospital Carlos Van Buren
Valparaíso

Paulina Uribe Vergara

Enfermera
Centro Regional de Diálisis Ltda.
Concepción

Felipe Vega González

Oftalmólogo
Hospital del Salvador

Mauricio Villavicencio Theoduloz

Cardiociujano
Instituto Nacional del Tórax
Clínica Dávila

Orlando Wevar Cruz

Traumatólogo
Instituto Traumatológico

Rodrigo Zapata Larrain

Hepatólogo
Hospital del Salvador
Clínica Alemana de Santiago

Mauricio Sarmiento Maldonado

Internista
Hospital Clínico Universidad Católica

Miguel Sepúlveda Hormazábal

Traumatólogo
Instituto Traumatológico

Cristián Sotomayor Fahrenkrog

Hemato-oncólogo Pediatra
Hospital Luis Calvo Mackenna

Mario Uribe Maturana

Cirujano
Hospital del Salvador
Hospital Luis Calvo Mackenna
Clínica Las Condes

Kant Vargas Tank

Oftalmólogo
Instituto de la Salud de la Visión
Viña del Mar

Sandra Vilches Jofré

Enfermera
Hospital Clínico Universidad Católica

Paola Viveros Lamas

Enfermera
Hospital Luis Calvo Mackenna

María Angélica Wiestruck Peña

Hemato-oncólogo Pediatra
Hospital Clínico Universidad Católica

Carlos Zehnder Bachmann

Nefrólogo
Clínica Las Condes

TRASPLANTE CARDÍACO

Luis Sepúlveda M., Pablo Castro G., Víctor Rossel M., Ernesto Aránguiz S.,
Mauricio Villavicencio T., Pedro Becker R., Cristián Baeza P., Oneglio Pedemonte V.

Colaboradores

Marcelo Llancaqueo V., Ricardo Larrea G., Luigi Lagazzi G., Jaime Zamorano G.,
Michael Howard G.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 DESCRIPCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DEL PROBLEMA DE SALUD

El trasplante cardíaco es actualmente una opción de tratamiento estándar para pacientes debidamente seleccionados portadores de insuficiencia cardíaca terminal, que tiene el potencial de mejorar la calidad y expectativas de vida de los mismos. La sobrevida esperada de estos pacientes alcanza un 80 a 90% durante el primer año y 65 a 70% a los 5 años de seguimiento.

La historia del trasplante cardíaco en Chile se inicia tempranamente, en 1968, pocos años después de los trabajos pioneros de Norman Shumway a comienzos de los '60, y apenas pocos meses después de las experiencias del Dr. Cristian Barnard en Sudáfrica, cuando el Dr. Jorge Kaplán y su equipo realizan los primeros dos trasplantes en el hospital Naval de Valparaíso.

A estas experiencias iniciales siguieron otras entre las que cabe destacar los trasplantes realizados a partir de 1987 por el equipo de la Universidad Católica encabezado por el Dr. Sergio Morán, ya en plena "era de la Ciclosporina", en su mayoría con una alta tasa de éxito.

A comienzos de los años '90 el estado crea el Programa Nacional de Trasplantes, que comienza a proveer recursos e instancias de coordinación, para mejorar el acceso de la población beneficiaria del Sistema Público de Salud a este tipo de tratamientos, y más tarde se aprobó la primera Ley de Trasplantes, que ha contribuido en el mismo sentido.

Hoy en día poseen experiencia en trasplante cardíaco diversos centros públicos y privados: Hospital Gustavo Frické, Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica, Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Hospital Dipreca, Clínica Alemana, Clínica Las Condes, Clínica Dávila y existen además diversos profesionales debidamente formados en Chile y el extranjero en esta materia, en centros que pese a no realizar directamente la técnica, atienden a los pacientes en las etapas previas y posteriores al trasplante.

Destaca asimismo el rol que ha jugado la Corporación del Trasplante en este ámbito, institución privada sin fines de lucro fundada en 1990, en promover la donación de órganos y tejidos a través de actividades de difusión, educación y sensibilización de la opinión pública, y por su participación activa en la coordinación del procuramiento de órganos.

En los últimos años se han realizado alrededor de 20 trasplantes cardíacos anuales en nuestro país, y se estima que bajo condiciones óptimas podría llegarse a una cifra en torno a los 40 casos por año.

2. OBJETIVOS

- Definir las principales indicaciones y contraindicaciones del trasplante cardíaco en nuestro medio.
- Contribuir al uso racional de recursos y la coordinación de las redes de prestadores implicadas en el manejo de estos pacientes.
- Contribuir a la estandarización de prácticas y a la mejoría de sobrevida y calidad de vida de los pacientes que son sometidos a trasplante cardíaco en Chile.

3. RECOMENDACIONES

3.1 MANEJO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA TERMINAL Y DERIVACIÓN DE PACIENTES PARA TRASPLANTE

Se recomienda optimizar el manejo de los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) con adherencia a guías clínicas de buena calidad, tales como las publicadas por:

- La Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular
- La Sociedad Española de Cardiología
- The American College of Cardiology/American Heart Association Task Force

Los pacientes con diagnóstico de cardiopatía terminal y potenciales candidatos a trasplante deben seguir un proceso riguroso de selección, y su incorporación en la lista de espera debe realizarse por un comité en los centros de trasplante acreditados o reconocidos para este efecto, considerando la condición clínica del paciente, los exámenes pertinentes, y los resultados del análisis social y evaluación psiquiátrica. El Comité también podrá definir otra técnica quirúrgica o terapéutica para la insuficiencia cardíaca, tales como dispositivos de resincronización cardíaca y desfibriladores implantables. Si se resuelve que el paciente no tiene otras opciones terapéuticas posibles y cumple con los requisitos para ser incorporado a la lista de espera nacional para trasplante cardíaco, se debe realizar la coordinación necesaria para el tratamiento del paciente en su zona de origen durante el período de espera según corresponda.

3.2 INDICACIONES DEL TRASPLANTE CARDÍACO EN CHILE

A) Insuficiencia cardíaca terminal

La Insuficiencia cardíaca (IC) avanzada se caracteriza por la presencia de síntomas en reposo (capacidad funcional (CF) IV New York Heart Association (NYHA), Etapa D de la insuficiencia cardíaca), a pesar de tratamiento con los fármacos de probada utilidad en insuficiencia cardíaca. Son pacientes con cardiopatía estructural avanzada que requieren hospitalizaciones frecuentes por descompensación y que en ausencia de contraindicaciones serían candidatos a terapias especializadas, como por ejemplo el trasplante cardíaco. Su pronóstico es malo, 50% de mortalidad al año.

Causas: Las causas más prevalentes de IC son la enfermedad coronaria y la cardiopatía hipertensiva. Otras causas importantes son: valvulopatías, miocardiopatías, daño cardíaco tóxico/metabólico, infiltración del miocardio, infecciones y también drogas.

Los datos entregados por el registro de la sociedad internacional de trasplante de corazón y pulmón indican que las indicaciones más frecuentes de trasplante cardíaco son la cardiopatía

coronaria, 38%, y las miocardiopatías, 45%. Otras indicaciones son las valvulopatías, 2%, las cardiopatías congénitas, 3%, el retrasplante 2% y otras cardiopatías menos frecuentes 10%.

Diagnóstico: La utilidad diagnóstica de los síntomas y signos clínicos de IC es reducida cuando se utilizan en forma aislada, y mejoran cuando se agrupan siguiendo los criterios de Framingham.

Criterios mayores

- Disnea paroxística nocturna u ortopnea
- Disminución de peso > 4.5 kg en respuesta a tratamiento de IC
- Ingurgitación yugular
- Estertores (>10 cm desde la base pulmonar)
- Edema pulmonar agudo
- Galope por R3
- PVC > 16 cm H₂O
- Cardiomegalia en la Rx de Tórax
- Disfunción VI en el ecocardiograma

Criterios menores

- Tos nocturna
- Disnea de esfuerzo
- Taquicardia >120 lpm
- Derrame pleural
- Hepatomegalia
- Edema maleolar bilateral
- Disminución de peso de > 4.5 kg causada por IC no atribuible a tratamiento

Para el diagnóstico de IC se requieren 2 criterios mayores o 1 mayor + 2 menores.

B) Indicaciones de trasplante cardíaco

Indicaciones definitivas para trasplante:

1. Pacientes portadores de insuficiencia cardíaca Clase funcional IV de la NYHA a pesar de terapia medica máxima Incluyendo empleo de resincronizador en pacientes con indicación
2. Consumo máximo de oxígeno < 10 ml/kg/min habiendo alcanzado el umbral anaeróbico < 12 ml kg/min en pacientes con betabloqueadores
3. Shock cardiogénico refractario.
4. Dependencia de drogas vasoactivas para mantener la perfusión adecuada en pacientes con insuficiencia cardíaca
5. Paciente en asistencia ventricular, balón de contrapulsación o ventilación mecánica por insuficiencia cardíaca, con alta probabilidad de no reversibilidad.

6. Isquemia severa que limita la actividad diaria y no es susceptible de revascularización quirúrgica ni angioplastia
7. Arritmias ventriculares sintomáticas recurrentes refractarias a todas las modalidades terapéuticas aceptadas

Indicaciones probables para trasplante:

1. NYHA clase III-IV asociado a marcadores de mal pronóstico.
2. Consumo máximo de oxígeno < 14 ml/kg/min y limitación significativa de la actividad diaria.
3. Hospitalizaciones recientes por insuficiencia cardíaca congestiva. Inestabilidad entre el balance de líquidos y la función renal no debida a mal cumplimiento por parte del paciente del control del peso, tratamiento diurético y restricción de sal.
4. Isquemia inestable recurrente no susceptible de revascularización quirúrgica ni angioplastia con FE < 30%
5. Actividad ectópica ventricular de «alto grado» con historia familiar de muerte súbita

Indicaciones inadecuadas para trasplante:

1. Baja fracción de eyección < 20% aislada
2. NYHA clase I-II-III e historia de CF IV
3. Angina de esfuerzo estable con fracción de eyección de ventrículo izquierdo > 20%
4. Arritmias ventriculares previas
5. Consumo máximo de oxígeno > 15 ml/kg/min sin otras indicaciones

C) Contraindicaciones de trasplante cardíaco

1. Hipertensión pulmonar con resistencia vascular pulmonar fija (no revierte en pruebas con vasodilatadores) > de 4 a 6 unidades Wood, y gradiente transpulmonar > 15mm Hg.
2. Infección activa. Se exceptúan pacientes en asistencia ventricular.
3. Infarto pulmonar reciente (últimos 6 meses).
4. Neoplasia con remisión menor a 5 años (excepto cánceres de piel no melanoma)
5. Daño hepático avanzado o irreversible. Puede evaluarse la factibilidad de trasplante combinado cardio - hepático.
6. Úlcera péptica activa y enfermedad diverticular activa
7. Presencia de enfermedad vascular sistémica o cerebro-vascular
8. Presencia de hipertensión arterial sistémica severa e incontrolable, o diabetes insulino dependiente no controlada, con daño de órgano blanco.
9. Adicción a drogas u otros tóxicos
10. Falta de cooperación o adherencia al tratamiento
11. Enfermedad psiquiátrica no controlada

12. Enfermedad sistémica multiorgánica o que limite la expectativa de sobrevivida
13. Edad fisiológica > 65 años
14. Mayoría de las formas de amiloidosis
15. Obesidad mórbida ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$)

3.3 CRITERIOS DE INGRESO, EGRESO Y DE PRIORIZACIÓN A LA LISTA DE ESPERA

Status I A: Corresponde a pacientes que están hospitalizados con alguna de las siguientes características:

- a) Con soporte ventricular (por ejemplo: balón de contrapulsación, ECMO, o un dispositivo de asistencia)
- b) Ventilación mecánica
- c) Infusión de drogas vasoactivas en dosis alta (i. e.: dobutamina 7,5 ug/k/min o más; Milrinona 0,5 ug/k/min o más) o más de una droga, asociado a uso de catéter de Swan Ganz.
- d) Falla primaria del injerto con compromiso hemodinámico significativo.

Status I B: Corresponde a pacientes hospitalizados con uso de drogas vasoactivas pero sin ninguna de las características mencionadas en status I A (i. e.: infusión de una o más drogas pero en dosis bajas o sin necesidad de monitorización invasiva o ventilación mecánica).

Notas:

- Las urgencias (status I A y B) deben reevaluarse cada 7 días para actualizar su orden de prioridad.
- En igualdad de status, los pacientes pediátricos (15 años o menor) tienen prioridad, considerando que su pool de donantes potenciales es más limitado.

Status II (No Urgencias): Corresponde a pacientes que esperan trasplante y no cumplen criterios para status I.

Nota:

- Los pacientes pediátricos tienen prioridad en relación a adultos, por las razones antes señaladas.

En igualdad de status, los pacientes tienen prioridad sobre aquéllos candidatos a trasplante de corazón/pulmón o corazón/otro órgano, en virtud del más óptimo aprovechamiento de cada corazón donado.

3.4 EVALUACIÓN PREOPERATORIA DEL RECEPTOR

Efectuada para verificar si existen condiciones que aumenten el riesgo de efectuar un trasplante cardíaco o que definitivamente lo contraindiquen.

En pacientes estables (trasplante cardíaco electivo) se efectúa en forma ambulatoria, a excepción de algunos procedimientos tales como el cateterismo cardíaco derecho e izquierdo que requieren hospitalización abreviada o formal.

En pacientes inestables (trasplante cardíaco de urgencia) se efectúa estudio dirigido y abreviado considerando la situación clínica y por lo tanto los pacientes candidatos habitualmente están hospitalizados en unidades de paciente crítico o unidades coronarias de acuerdo con la realidad de cada centro.

A continuación se detalla el estudio completo efectuado en pacientes ambulatorios con indicación de trasplante cardíaco electivo.

Estudios a efectuar a los pacientes tributarios de trasplante

A) Evaluación clínica completa:

Basal y luego según condición clínica y a lo menos cada 3 meses.

Incluye peso y cálculo de Índice de Masa Corporal (IMC).

B) Inmunocompatibilidad:

- Grupo sanguíneo.
- Panel de anticuerpos reactivos (PRA). Es necesario repetir cada 2 meses si porcentaje de PRA es superior a 10%.
- Cross-match prospectivo si PRA es superior a 10%. Cuando se disponga de un donante potencial antes del trasplante, hacer prueba Cruzada o "Cross-Match" entre el suero del receptor y las células de un ganglio del donante.

C) Evaluación cardiológica:

Utilizados para evaluar la severidad de la insuficiencia cardíaca, se efectuarán exámenes basales, los que pueden requerir repetirse si el paciente permanece en lista de espera en forma prolongada o de acuerdo con los resultados basales obtenidos cada 6 meses o anualmente. Incluyen los siguientes:

- Electrocardiograma de reposo.
- Ecocardiograma.
- Coronariografía (en pacientes con sospecha de cardiopatía isquémica cuando existen posibilidades de revascularización).
- Biopsia endomiocárdica (no es una indicación habitual en todos los pacientes, debiendo individualizarse cada caso).
- Cateterismo cardíaco derecho. Si la presión de la arteria pulmonar sistólica es > 50 mmHg, resistencias pulmonares vasculares > 3 U. Wood o gradiente transpulmonar >14 mmHg se hará una prueba farmacológica para evaluar reversibilidad (Protocolo para valorar la reversibilidad de las resistencias pulmonares adjunto).
- Prueba de esfuerzo cardiopulmonar con consumo de oxígeno de acuerdo con disponibilidad. Permite la estratificación de riesgo y es uno de los elementos considerados para la indicación del trasplante de acuerdo con los valores del consumo de oxígeno obtenido.

D) Evaluación de la función de órganos y sistemas:

a) Hematología y coagulación:

Basal y luego cada 3 meses.

- Hemograma.
- Estudio de la coagulación: Protrombina - TTPK

b) Renal:

Basal y luego cada 3 meses.

- Nitrógeno ureico sanguíneo, creatinemia.
- Orina completa.
- Aclaramiento de creatinina de 24 horas si hay creatinemia elevada o en pacientes diabéticos.
- Proteinuria de 24h, en pacientes diabéticos.

c) Hepático:

Basal y luego cada 3 meses.

- Función hepática (bilirrubina total, bilirrubina directa, GOT - GPT - FA - GGT).
- Albúmina y proteínas totales.

d) Otros exámenes bioquímicos:

Basal y luego cada 3 meses.

- Glicemia y Hemoglobina glicosilada (pacientes diabéticos)
- Electrolitos plasmáticos y magnesemia.
- Acido úrico.

e) Aparato digestivo

- Ecotomografía abdominal.
- Colonoscopia según antecedentes clínicos o en pacientes con edad > 50 años
- Endoscopia digestiva alta de acuerdo con antecedentes clínicos.
- Hemorragia oculta en deposiciones (3 muestras).
- TAC de abdomen, en casos seleccionados de acuerdo con antecedentes clínicos y/o resultado de ecotomografía abdominal

f) Evaluación pulmonar:

- Radiografía de tórax posteroanterior y lateral.
- Pruebas funcionales respiratorias (espirometría).
- Gases en sangre arterial.
- Tomografía axial computada de tórax opcional de acuerdo con antecedentes clínicos y/o hallazgos radiológicos.

- Fibrobroncoscopia opcional de acuerdo con antecedentes clínicos y/o hallazgos radiológicos.
- g) Vascular:
En pacientes mayores de 50 años, en diabéticos o de acuerdo con datos clínicos.
 - Doppler carótideo.
 - Doppler aorta abdominal e iliacas.
 - Índice brazo-pierna, según indicación en cada caso.
- h) Aparato Locomotor:
 - Radiografía de columna dorsal y lumbar (perfil) y pelvis.
 - Densitometría ósea (fémur), de acuerdo con antecedentes clínico, mayores de 50 años o en pacientes de riesgo
 - Calcemia, fosfemia, fosfatasas alcalinas.
- i) Evaluación dental:
 - Exploración dental
 - Ortopantotomografía (panorámica)
- j) Enfermedades infecciosas (estudio basal):

La evaluación preoperatoria de los pacientes candidatos a trasplante cardiaco incluirá una historia clínica detallada (infecciones recientes y remotas, las posibles alergias medicamentosas) y examen físico completo.

Se realizarán las siguientes pruebas complementarias en el siguiente orden cronológico:

Al incluir el paciente en lista de espera, solicitar:

- Serologías citomegalovirus (IgG CMV).
- Epstein - Barr (EB).
- Virus herpes simplex (HSV). Opcional.
- Virus varicela - zoster (VVZ).
- Virus de la hepatitis B (VHB).
- Virus de la hepatitis C (VHC).
- Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- PPD
- VDRL.
- Chagas.
- Serología toxoplasma gondii. (IgG)
- Hemocultivos, urocultivo, frotis faríngeo, opcional de acuerdo con antecedentes clínicos, hospitalización (catéteres, conexión a ventilación mecánica, sondas urinarias).

- Estudio parasitológico seriado de deposiciones y coprocultivo, de acuerdo con antecedentes clínicos.

Los pacientes candidatos a trasplante de acuerdo con los resultados de las pruebas serológicas y el antecedente de vacunas requieren las siguientes inmunizaciones:

- Vacunación anti - influenza: anual. Se recomienda vacunar además al grupo familiar.
- Vacunación antineumocócica: cada 5 años.
- Vacunación Hepatitis B: (3 dosis).

k) Hormonal

Estudio de la función tiroidea: T4, TSH

l) Oftalmológica

Examen oftalmológico del fondo de ojo si el paciente es diabético.

m) Ginecológica y Urológica:

Exámenes efectuados en estudio basal. Para descartar neoplasias se solicitará:

- Mamografía, en pacientes mayores de 40 años o de acuerdo con antecedentes clínicos.
- Exploración ginecológica en las mujeres, mayores de 18 años, sexualmente activas. (Test de papanicolau).
- Exploración urológica (opcional, según antígeno prostático específico (PSA) y en mayores de 50 años).
- PSA en mayores de 50 años
- Citologías y biopsias, si procede de acuerdo con antecedentes clínicos.

n) Estudio Nutricional:

Basal y de acuerdo con evaluación clínica.

- Evaluación nutricional.
- Albúmina, prealbúmina
- Transferrina.

E) Estudio psicológico y evaluación psiquiátrica:

Se evaluarán los siguientes parámetros:

- Datos sociodemográficos.
- Antecedentes familiares.
- Antecedentes personales.
- Datos relacionados con la cardiopatía.
- Evaluación psiquiátrica y de funcionamiento sicosocial.
- Valoración psiquiátrica y de funcionamiento psicosocial de la indicación del trasplante

- Informe final.

F) Estudio del ambiente social por Trabajadora social

Estudio del ámbito social y familiar del paciente.

G) Tests farmacológicos para estudio de la Hipertensión Pulmonar (HTP)

Test vasodilatador: Se describe uno de los test farmacológicos. Esto puede variar de acuerdo con la experiencia de cada centro y la disponibilidad de los diferentes fármacos vasodilatadores. Este estudio requiere la instalación de un catéter de Swan-Ganz en una sala de hemodinámica o en una unidad de cuidados intensivos, de acuerdo con la disponibilidad de cada centro y de los fármacos requeridos para efectuar la prueba vasodilatadora. Existen también protocolos en base de isosorbide y sildenafil.

- Los objetivos hemodinámicos del test vasodilatador serán la reducción de los siguientes parámetros hasta niveles de:
 - PAPs < 50 mm Hg
 - Gradiente Transpulmonar < 15 mm Hg
 - RVP < 3 Unidades Wood
- No se realizarán más de dos intervenciones farmacológicas durante el mismo procedimiento.
- En caso de presentarse hipotensión severa u otra sintomatología el test se suspenderá.
- Después de cada modificación de una de las dosis de los fármacos administrados se realizarán determinaciones de presión arterial, frecuencia cardíaca, presiones endocavitarias y débito cardíaco.

Fármacos:

Nitroprusiato sódico

Protocolo de infusión de Nitroprusiato de sodio:

- Colocación del catéter de Swan-Ganz
- Registrar las presiones endocavitarias basales, y medir gasto cardíaco
- Nitroprusiato: 50 mg en 250cc de solución glucosada iniciar a 0.25 mcg/kg/min, aumentar la dosis cada 3 min según el siguiente protocolo:
 - 0.5 mcg/kg/min - 3 min.
 - 1.0 mcg/kg/min - 3 min.
 - 1.5 mcg/kg/min - 3 min.
 - 2.0 mcg/kg/min - 3 min.
 - 2.5 mcg/kg/min - 3 min.
 - 3.0 mcg/kg/min - 3 min.

El protocolo se interrumpe en las siguientes situaciones: RVP inferiores a 3 unidades Wood y/o la Presión Arterial Pulmonar Sistólica (PAPS) inferior a 50 mmHg y/ o si la presión arterial sistólica cae por debajo de 80 mmHg.

Evaluación de la hipertensión pulmonar en lista de espera:

Mientras el paciente esté en lista de espera, se recomienda evaluar la reversibilidad de la hipertensión pulmonar cada 6 meses.

Si no disminuye la hipertensión arterial pulmonar con Nitroprusiato EV, se evaluará la posibilidad de administrar Milrinona o Dobutamina EV durante unos días o bien en forma de infusiones crónicas y reevaluar el grado de hipertensión pulmonar y su reversibilidad.

3.5 DONACIÓN

A) Organización de la Donación

La donación cardíaca se realizará en coordinación entre el Ministerio de Salud y la red de establecimientos públicos y privados, el ISP y la Corporación de Fomento del Trasplante.

La lista de espera para Trasplante Cardíaco se confeccionará de acuerdo a los criterios mencionados en 3.3.

Notificación de donante en muerte cerebral

El coordinador de trasplante de cada Hospital y/o Provincia y/o Región notificará a los coordinadores de trasplante de la Corporación de Fomento del Trasplante, quienes recolectarán los parámetros clínicos y se preocuparán del manejo clínico del donante.

Los coordinadores de la Corporación de Fomento del Trasplante notificarán en todos los casos los parámetros clínicos del donante en muerte cerebral al centro trasplantador que corresponde de acuerdo a la lista.

El centro trasplantador notificará por escrito cuales son las razones para rechazar un corazón para trasplante. En caso de aceptación se coordinará la llegada al sitio del procuramiento con los equipos de pulmón, hígado, riñón, páncreas, etc.

B) Criterios de elección del donante

Los criterios para seleccionar los donantes se han ido expandiendo continuamente dada la escasez de órganos para trasplante. La siguiente es una lista de criterios estándar para aceptar la donación cardíaca.

Criterios estándar para el donante cardíaco

- Edad < 55
- Ecocardiograma sin alteraciones segmentarias, Fracción de Eyección (FE) > 50%, válvulas normales, y sin cardiopatías estructurales significativas
- Dopamina menos de 10 mcg/kg/min o Noradrenalina < 0.3 mcg/kg/min
- Relación peso de donante a receptor en rango de 1.5 a 0.7
- Tiempo de isquemia fría menor a 4 horas
- Sin infección en el donante, serología negativa para HIV, Virus B, C, Chagas
- ECG normal o con alteraciones inespecíficas, sin anomalías de la conducción
- Sin evidencia de contusión cardíaca traumática
- Sin evidencia de tumor maligno extracerebral

Existen además los criterios expandidos de donación que están en evolución constante. Queda a criterio de cada centro el uso de los parámetros expandidos de donación, cuya evaluación es responsabilidad del jefe de programa de cada centro y es guiada por la literatura actual.

C) Manejo del donante

a) Manejo convencional, antes del ecocardiograma inicial

1. Ajuste de la volemia para alcanzar una presión venosa central de 6 a 10 mmHg.
2. Corregir las alteraciones metabólicas y electrolitos plasmáticos.
 - Evitar la acidosis (pH de 7.40 a 7.45).
 - Evitar la hipoxemia (PO₂ > 80 mm Hg, saturación de O₂ >95%).
 - Evitar la hipercarbia (PCO₂ 30 a 35 mm Hg).
3. Corregir la anemia (hematocrito 30%, hemoglobina 10 g/dL).
4. Ajustar los inótrópos para mantener una presión arterial media de 70 mm Hg.
5. Monitorización ECG continuo.
6. Mantener normotermia.
7. ECG y Rx de tórax.

b) Obtener ecocardiograma

1. Descartar anomalías estructurales (hipertrofia ventricular sustantiva, disfunción valvular, anomalías congénitas).
2. Si la fracción de eyección es mayor a 50%, proceder con la extracción (considerar manejo agresivo por las pautas aquí establecidas) con la evaluación final en el procedimiento quirúrgico.
3. Si la fracción de eyección es menor a 50% considerar la respuesta al manejo antes de la extracción.

- c) Manejo hemodinámico agresivo
 1. Iniciar simultáneamente con la resucitación hormonal.
 2. Instalación de catéter venoso central para medición de PVC y línea arterial.
 3. Ajuste de volumen, inótrupos y vasoconstrictores en forma continua para tratar de alcanzar:
 - i. PAM > 60 mm Hg.
 - ii. Presión venosa central de 6 a 10 mm Hg
- d) Resucitación hormonal
 1. Vasopresina o desmopresina.
 2. Metilprednisolona: 15 mg/kg bolo (casos seleccionados).
 3. Insulina: 1 unit/h mínimo; titular para mantener la glicemia entre 120 y 180 mg/dL.
- e) Evaluación serológica del donante: HIV, hepatitis B y C, CMV, toxoplasma, Chagas

3.6 MANEJO PERIOPERATORIO

A) Manejo Quirúrgico del Donante

El manejo quirúrgico debe considerar 4 pilares fundamentales:

1. Asegurar la administración de heparina. A lo menos 300 unidades por kg.
2. Administrar cardioplegia fría luego del pinzamiento aórtico (4 °C). A lo menos 15 cc por kg.
3. Proporcionar hipotermia tópica luego del pinzamiento aórtico y durante todo el período de transporte/almacenamiento.
4. Asegurar la decompresión cardíaca.

En forma esquemática el procuramiento procede de la siguiente manera:

- i. El procuramiento cardíaco es prioritario por sobre los demás órganos.
- ii. Coordinación del tiempo de pinzamiento aórtico con el equipo receptor.
- iii. Esternotomía media.
- iv. Inspección del corazón, medición invasiva de presiones.
- v. Administración de heparina.
- vi. Oclusión del influjo venoso por la vena cava superior.
- vii. Eliminación del influjo venoso por la vena cava inferior.
- viii. Decompresión de cavidades izquierdas por medio de sección de vena pulmonar o de la punta del apéndice auricular izquierdo.
- ix. Pinzamiento aórtico.

- x. Administración de cardioplegia e hipotermia tópica.
- xi. Con el corazón detenido cardiectomía dejando un cuff de aurícula izquierda con venas pulmonares para el donante pulmonar y suficiente vena cava inferior para el equipo hepático.
- xii. Almacenamiento en hipotermia hasta el implante.
- xiii. El tiempo de isquemia recomendado es menor a 4 horas.

B) Manejo Pretrasplante del Receptor

1. Evaluación con exámenes basales: hemograma, perfil bioquímico con creatinina, perfil hepático, pruebas de coagulación y radiografía de tórax.
2. En caso de presentar disfunción renal considerar terapia de inducción, si esta no es utilizada de regla por protocolo local.
3. Administrar inmunosupresión preoperatoria una vez confirmado que el donante y el receptor son considerados adecuados.

C) Cirugía del Trasplante

Se considerará prioritaria la técnica bicava por sobre la biauricular pues la primera tiene:

- Menor incidencia de insuficiencia tricuspídea y falla ventricular derecha.
- Mejor resultado hemodinámico.
- Menores requerimientos de marcapasos.

La secuencia quirúrgica es la siguiente:

- i. Coordinación del pinzamiento aórtico y la cardiectomía con la llegada del corazón. Minimizar el tiempo de isquemia. Usar ecocardiograma intraoperatorio.
- ii. Esternotomía media.
- iii. Pericardiotomía longitudinal en "T".
- iv. Administración de la heparina.
- v. Canulación para circulación extracorpórea. La canulación venosa debe ser bicava.
- vi. Pinzamiento aórtico.
- vii. Cardiectomía dejando un cuff posterior de aurícula izquierda con sus venas pulmonares.
- viii. Revisión del corazón donante, preparación del cuff de la aurícula izquierda
- ix. Sutura de la aurícula izquierda, arteria pulmonar, arteria aorta, ambas cavas (técnica bicava) o ambas aurículas (técnica biauricular)
- x. Mantener decomprimido el corazón durante el implante.
- xi. Considerar la administración de cardioplegia durante el implante sobretodo si el tiempo de isquemia es largo.
- xii. Una vez completadas las anastomosis soltar el pinzamiento aórtico, revisar la he-mostasia.

- xiii. Administrar bolo de metilprednisolona 20 min antes de la reperusión.
- xiv. Administrar inótrupos de apoyo, considerar el isoproterenol más fuertemente que en la cirugía cardíaca convencional.
- xv. Salir de circulación extracorpórea.
- xvi. Retirar las cánulas, administrar la heparina, chequear la hemostasia.
- xvii. Implante de electrodo de marcapasos transitorios y tubos de drenaje.
- xviii. Cierre del tórax.

Consideraciones especiales del Post operatorio:

- Los exámenes, inmunosupresión y los eventos fundamentales deben consignarse meticulosamente en una hoja de trasplante.
- Muchos centros ocupan isoproterenol por al menos 4 días post-trasplante.
- La inmunosupresión debe ser guiada con exámenes sanguíneos seriados, el ecocardiograma, y el resultado de las biopsias.
- Los pilares de la terapia inicial son la cicloporina (o inducción) y los esteroides. Los antimetabolitos son coadyuvantes y deben administrarse una vez normalizados los parámetros hematológicos.
- La fibrilación auricular es poco frecuente, en caso de presentarse, considerar la ocurrencia de rechazo.
- La extubación debe ser lo más precoz posible.
- La deambulación debe ser lo más precoz posible.

3.7 TRATAMIENTO MÉDICO E INMUNOSUPRESOR

A) Tratamiento inmunosupresor. Inductor y de mantención

El protocolo de inmunosupresión es triasociado, y comprende un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), un antiproliferativo (azatioprina, micofenolato o everolimus) y corticoides.

a) Inducción

Según los datos aportados por la Sociedad Internacional de trasplante de corazón y pulmón (ISHLT), aproximadamente el 50% de los centros incluyen un ciclo de inducción inicial con anticuerpos monoclonales o policlonales contra los linfocitos T en el período perioperatorio, con el objetivo de disminuir la frecuencia o la intensidad de rechazo temprano después del injerto. Los anticuerpos antilinfocitarios monoclonales (OKT3) o policlonales (ATG), disminuyen el rechazo agudo precoz, provocando un descenso dramático de la población linfocitaria. Como resultado de esta inmunosupresión celular tan potente se ha descrito un aumento de las infecciones, especialmente de citomegalovirus, y un aumento de las neoplasias. En la actualidad pueden ser sustituidos por anticuerpos monoclonales contra el receptor de la interleucina 2 (daclizumab, basiliximab.), que pueden evitar el rechazo del aloinjerto, sin originar una inmunodepresión global adicional.

La terapia de inducción (indicaciones y fármacos) será definida por cada centro en su protocolo.

b) Inicio y mantención

1. Anticalcineurínicos

Ciclosporina: Fármaco de primera línea y base de inmunosupresión, iniciándola el día 0, una vez que el paciente esté extubado y la tolerancia oral probada. De no poder usar la vía oral puede administrarse vía endovenosa

Los niveles de ciclosporina dependerán del tiempo al trasplante y de la función renal. El control de niveles será C0, y en ocasiones C2.

Tacrolimus: Fármaco alternativo a ciclosporina. Pudiera ser indicado en aquellos pacientes en quienes se desee evitar los efectos adversos (hipertricosis) de la ciclosporina.

Los niveles Tacrolimus dependerán del tiempo al trasplante y de la función renal. El control de niveles será C0.

Los estudios prospectivos que han comparado la CyA y el tacrolimus muestran una eficacia similar para prevenir rechazos agudos severos, no existiendo diferencias en la sobrevida a 5 años. Todos estos estudios utilizaron como medida de la exposición a la CyA la determinación de los valores mínimos (C0). Entre los efectos adversos que comparten los anticalcineurínicos el más importante es la nefrotoxicidad. La Ciclosporina se asocia a más hipertensión, hiperlipidemia, hipertricosis y la hiperplasia gingival. Tacrolimus es más diabotogénico.

2. Anti-proliferativo

Micofenolato mofetil: fármaco de primera línea en el protocolo de trasplante cardíaco.

Dosis: 1 a 3 grs. Al día dividida en dos o tres dosis.

Nota: debe controlarse recuento de glóbulos blancos.

El micofenolato mofetil ha mostrado una mejor supervivencia y una disminución en el número de episodios de rechazo severo, comparado con azatioprina, así como disminuir la vasculopatía del injerto y el riesgo de neoplasia.

Everolimus: fármaco de segunda línea en el protocolo.

Indicaciones como alternativa a micofenolato:

- Intolerancia demostrada a micofenolato
- Rechazo severo en paciente con ciclosporina y micofenolato
- Función renal deteriorada para permitir menores niveles de ciclosporina
- Vasculopatía del injerto, para prevenir su progresión

Indicaciones como alternativa a ciclosporina

- Toda vez que sea necesario un esquema sin anticalcineurínicos

Dosis: 0.5 a 1.5 mg día para mantener nivel plasmático entre 3 y 8 ng/ml.

Nota: debe controlarse recuento de glóbulos blancos, función renal y perfil lipídico.

Azatioprina alternativa frente a intolerancia a micofenolato

Dosis 3 mg/kg (50 a 150 mg/día) para mantener recuento de blancos mayor de 4.000.

3. Corticoides

Metilprednisolona iniciada antes del trasplante o en pabellón y por las primeras 24-48 hr del trasplante, para luego continuar con prednisona, en dosis de 0,6 a 1 mg/kg/día.

La dosis será reducida progresivamente hasta una dosis de mantención de 0,1-0,2 mg/kg/día.

Retiro de corticoides: se intentará después del 6° mes en todo paciente que no tenga antecedentes de un rechazo severo o más de un rechazo moderado.

Esquemas de Tratamiento Inmunosupresor

Esquema Primera Línea:

- Ciclosporina
- Micofenolato Mofetil o ácido micofenólico
- Prednisona

Esquema Segunda Línea:

Efecto adverso o intolerancia a ciclosporina

Rechazo agudo con niveles óptimos de ciclosporina

Mujeres jóvenes

- Tacrolimus
- Micofenolato Mofetil o ácido micofenólico
- Prednisona

Esquema Segunda Línea

Intolerancia a micofenolato

Vasculopatía del injerto demostrada

- Ciclosporina
- Everolimus
- Prednisona

Esquema Segunda Línea

Intolerancia a micofenolato

- Ciclosporina
- Azatioprina
- Prednisona

Esquema para pacientes con nefrotoxicidad por anticalcineurínico

- Ciclosporina en dosis bajas más everolimus más Prednisona
- Micofenolato Mofetil más everolimus, sin ciclosporina, más Prednisona

B) Tratamiento médico

a) Profilaxis antibacteriana

- Cefazolina 1gr cada 8 hrs
- Vancomicina 1 gr. c/ 12 horas + ceftriaxona 1 gr. c/12 horas en caso de paciente colonizado (adaptar a esquema recomendado según microbiología local).

b) Profilaxis anti TBC

Isionazida 300 mg/día v.o. (recomendada en pacientes PPD > 10 mm, o con secuelas radiológicas). Iniciar durante la primera semana, cuando la función hepática esté estable. Se mantiene hasta el año post-trasplante.

c) Profilaxis anti fúngica

Opcional (según protocolos locales).

d) Profilaxis anti toxoplasma y pneumocistis carinii

Cotrimoxazol forte ½ comprimido día, partiendo durante la primera semana. Se mantiene hasta el año post-trasplante.

e) Profilaxis anti Virus Herpes Simplex:

Según protocolo local: Aciclovir 200 mg cada 8 horas VO partiendo al finalizar la primera semana. Se mantiene por 1 a 3 mes post - trasplante. En caso de necesidad de uso de terapia anti - Citomegalovirus, éste último reemplaza al Aciclovir.

f) Profilaxis de Citomegalovirus

- Ganciclovir 5mg/kg/día (por vía central) hasta que exista buena tolerancia oral
- Valganciclovir por 3 meses (oral)

Indicación: Pacientes CMV seronegativos con donante positivo

Pacientes que reciben terapia con anticuerpos monoclonales OKT-3,

Pacientes que reciben terapia con Policlonales (Timoglobulina)

g) Prevención de vasculopatía del injerto

- Aspirina 100 mg/día
- Estatinas: Pravastatina 40 mg/día; Simvastatina 20 mg/día

Iniciar dentro de los primeros 14 días

- Diltiazem: 60 a 180 mg/día. Se iniciará según protocolo de inmunosupresión

h) Otros

Suplemento de calcio y vitamina d y Magnesio oral.

3.8 SEGUIMIENTO DEL TRASPLANTE

A) Seguimiento durante el primer año del enfermo trasplantado de corazón

Seguimiento post-alta del paciente trasplantado:

Las principales causas de morbilidad y mortalidad durante el primer año del trasplante son fallo primario del injerto, las infecciones y el rechazo agudo.

Calendario programado de biopsias endomiocárdicas:

La realización de las biopsias endomiocárdicas (BEM) requiere de una hospitalización abreviada y la disponibilidad de una sala de hemodinámica que es donde se realizan generalmente estos procedimientos, disponibilidad de biótomo (se requiere un mínimo de 4 muestras de tejido miocárdico para interpretación, de 3 - 4 mm) y un patólogo entrenado en el informe de las biopsias. Se requiere en la gran mayoría de los casos de microscopía óptica y tinciones de hematoxilina eosina y tricómico de Masson. En una minoría de casos se requiere de técnicas de inmunofluorescencia para determinar Inmunoglobulinas y complemento (sospecha de rechazo humoral).

La mayoría de los rechazos son de tipo celular. Los rechazos son en cerca de un 85% de los casos asintomáticos y sin disfunción ventricular izquierda.

Por consiguiente se recomiendan biopsias endomiocárdicas de vigilancia, programadas de acuerdo con el siguiente esquema:

- Semanal durante el primer mes (4).
- Quincenal durante los meses segundo y tercero (4).
- Mensual durante los meses cuarto a sexto (3).
- Cada tres meses hasta completar el año (2).

Este calendario puede sufrir modificaciones de acuerdo con la experiencia de cada centro y según la intensidad de la inmunosupresión inicial. Por lo general el uso de terapia de inducción de inmunosupresión reduce el número de rechazos y podría permitir espaciar el número de biopsias iniciales.

En forma paralela en el momento de las biopsias endomiocárdicas programadas se efectuará el control clínico correspondiente, y las exploraciones complementarias siguientes:

- Electrocardiograma.
- Radiografía de tórax. (Post - BEM, permite detectar alguna complicación post - punción)
- Ecocardiograma (Post - BEM, permite evaluar la función del injerto y la presencia de derrame pericárdico)
- Hemograma.
- Bioquímica sanguínea: glicemia, nitrógeno ureico, creatinemia, ácido úrico, electrolitos plasmáticos, niveles de albúmina, magneemia, calcemia.
- Niveles de inmunosupresores: Según corresponda.
- Seguimiento con antígenemia de Citomegalovirus durante los primeros 6 meses post - trasplante para tratamiento adelantado o ante la sospecha clínica de infección

por citomegalovirus. En casos de leucopenia marcada (recuento de leucocitos inferior a 1000 / mm³) se puede utilizar PCR para citomegalovirus por parición de falsos negativos.

- Seguimiento con IgG e IgM para Toxoplasma durante los primeros 6 meses o ante la sospecha de infección.

B) Seguimiento crónico del enfermo trasplantado de corazón.

Se considera seguimiento crónico luego de transcurrido el primer año de efectuado el trasplante.

Objetivos:

Tiene como objetivo la detección precoz de las complicaciones en el curso evolutivo del paciente trasplantado.

Rechazo del injerto:

Es una complicación poco frecuente luego del primer año. En general no se efectúan biopsias endomiocárdicas de vigilancia programadas luego de transcurrido este período por la baja incidencia del rechazo. Se propone efectuar biopsias en las circunstancias siguientes:

- Si se planifica retirada de esteroides en pacientes seleccionados, de acuerdo con la historia y magnitud de los rechazos previos.
- Cuando se efectúan cambios significativos en la terapia inmunosupresora.
- En pacientes que desarrollan cuadro clínico de insuficiencia cardíaca.
- En pacientes en los que se demuestra disfunción ventricular izquierda significativa (reducción mayor al 30% de la fracción de eyección basal o fracciones de eyección inferiores a 40%) en el ecocardiograma.
- En todas aquéllas situaciones clínicas en las que se considere la posibilidad de un rechazo, tales como la aparición de algunos tipos de arritmias

Enfermedad vascular del injerto (Rechazo crónico):

No hay acuerdo en la indicación de los estudios de coronariografía, pero un esquema propuesto a llevar a cabo es efectuar una coronariografía al cumplir un año. Posteriormente los estudios ya sea no invasivos o invasivos deberían efectuarse cada 1 a 2 años dependiendo de la experiencia y los recursos de cada centro trasplantador.

Neoplasias:

Los métodos diagnósticos dependerán del tipo de neoplasia sospechada y los tratamientos pueden ir desde modificar la terapia inmunosupresora a los tratamientos específicos de cada neoplasia.

Controles luego de 1 año postrasplante

Se recomienda que todos los enfermos trasplantados se controlen cada 3 meses luego de completado el primer año y se efectúen las exploraciones complementarias siguientes:

- Electrocardiograma.
- Radiografía de tórax.

- Hemograma
- Bioquímica sanguínea: glicemia, nitrógeno ureico, creatinemia, ácido úrico, electrolitos plasmático, niveles de albúmina, magnesemia, calcemia.
- Niveles de inmunosupresores: Según corresponda.
- Ecocardiograma Doppler, cada 6 meses en pacientes estables. En casos de insuficiencia cardíaca se debe efectuar ecocardiograma de urgencia para evaluar la función ventricular.
- Biopsia endomiocárdica. No hay evidencia para efectuarla de rutina luego del año, sólo se realizará en casos seleccionados ante sospecha de rechazo (disfunción ventricular, insuficiencia cardíaca) o si se decide retirada de corticoides se aconseja biopsia cuando el paciente ya se encuentra sin esteroides.
- Coronariografía y ultrasonografía intracoronaria: a partir del primer año según criterios y experiencia de cada centro en pacientes estables, con frecuencia cada 2 años; indicación individualizada ante disfunción ventricular en el ecocardiograma o clínica de insuficiencia cardíaca o ante resultados positivos para isquemia de exámenes no invasivos).
- Evaluación no invasiva de vasculopatía del injerto: a partir del primer año post trasplante, según experiencia de cada centro, pueden utilizarse exámenes de ecocardiografía stress, estudios de perfusión miocárdica o angio - TAC de coronarias, con una periodicidad cada 1 a 2 años.

Las evaluaciones que corresponda según hallazgos clínicos, laboratorio o imágenes.

Evaluación psiquiátrica y psicológica anual o según antecedentes clínicos.

C) Complicaciones: diagnóstico y manejo

a) Rechazo agudo

I. Rechazo Agudo Celular

La mayor parte de las veces es asintomático, pero cuando hay síntomas y signos pueden corresponder a insuficiencia cardíaca, a un síndrome febril y compromiso del estado general, o la aparición de arritmias como fibrilación auricular o flutter. El diagnóstico de rechazo se hace mediante biopsia endomiocárdica.

Clasificación del rechazo celular agudo:

La biopsia endomiocárdica será analizada según los criterios de la Internacional Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT).

Revisión 2005		Revisión 1990	
Grado 0 R	No rechazo	Grado 0	No rechazo
Grado 1 R, leve	Infiltrado intersticial y/o perivascular con un foco de daño de miocitos	Grado 1, leve A - Focal	Infiltrado Intersticial y/o perivascular sin foco de daño de miocitos
		Grado 1B - Difuso	Infiltrado difuso sin daño miocitos
		Grado 2 moderado (focal)	Un foco de infiltrado asociado a daño de miocitos
Grado 2 R, moderado	Dos o más focos de infiltrado asociado a daño de miocitos	Grado 3, moderado A - Focal	Infiltrado multifocal con daño de miocitos
Grado 3 R, severo	Infiltrado difuso con daño de miocitos multifocal extenso - edema, hemorragia - vasculitis	Grado 3, B - Difuso	Infiltrado difuso con daño de miocitos
		Grado 4, severo	Infiltrado difuso polimorfo con extenso daño de miocitos - edema, hemorragia - vasculitis

Exámenes frente a la sospecha de rechazo agudo celular:

- ECG
- Ecocardiograma
- Biopsia endomiocárdica fuera de protocolo
- Niveles de inmunosupresores
- Hemograma, PCR, BUN, creatinina, electrolitos plasmáticos, pruebas hepáticas
- Antigenemia de Citomegalovirus

Manejo rechazo celular agudo: Su tratamiento dependerá del momento, del grado y de compromiso hemodinámico.

Manejo del Rechazo Agudo Celular Agudo

Gravedad	Manejo
Leve	No se trata Revisar niveles de inmunosupresión y adherencia al tratamiento
Moderado	Hospitalizar Revisar niveles de inmunosupresión y adherencia al tratamiento <ul style="list-style-type: none"> - Metilprednisolona 1 gr I.V./día por 3 días - Prednisona (ambulatorio) 1 mg/kg por 2 días luego bajar 10 mg/día hasta llegar a 0,2 mg/kg /día. Luego del pulso de corticoides control de biopsia a los siete días. Si biopsia no mejora: <ul style="list-style-type: none"> - RATG ampolla / 10 kg peso por 3 días - Nueva cura de corticoides

Severo sin compromiso hemodinámico	Hospitalizar Revisar niveles de inmunosupresión y adherencia al tratamiento <ul style="list-style-type: none"> - Metilprednisolona 1 gr I.V./día por 3 días - Prednisona 1 mg/kg por 2 días luego bajar 10 mg/día hasta llegar a 0,2 mg/kg/día
Severo con compromiso hemodinámico o resistencia a corticoides	<ul style="list-style-type: none"> - RATG ampolla / 10 kg peso por 3 días - Profilaxis anti CMV - Biopsia al 7º día Como fármaco alternativo al RATG y/ante rechazo agudo resistente se puede utilizar OKT3.

II. Rechazo Agudo Humoral

Sospechar frente a disfunción del injerto en ausencia de rechazo celular agudo. Confirmar con biopsia endomiocárdica y estudio inmuno fluorescencia o inmuno-histoquímico (Cd4).

Tratamiento:

- Metilprednisolona (dosis señalada en Tabla)
- Plasmaféresis 3-5 sesiones
- Cambio de esquema de inmunosupresión (aumento de dosis micofenolato, considerar ciclofosfamida)
- En casos seleccionados anticuerpos anti CD20 (rituximab®) y terapia con depletiva LT

b) Rechazo crónico o vasculopatía del injerto

Enfermedad vascular del injerto (Rechazo crónico)

Es la principal causa de fallo del injerto y muerte luego del primer año del trasplante. Es una complicación propia de los pacientes trasplantados de corazón en la que influyen factores de tipo inmunológico y no inmunológico. Es una forma de aterosclerosis acelerada de tipo concéntrico (más que excéntrica) y difuso (más que focal) de las arterias epicárdicas y transmuralas del injerto. En etapas precoces se caracteriza por proliferación intimal y en sus etapas tardías por la estenosis luminal de arterias epicárdicas y la oclusión de arterias más pequeñas. Como ya se mencionó su etiopatogenia no es dependiente sólo de los factores de riesgo cardiovascular clásicos. No hay dolor torácico debido a la falta de inervación del injerto, por consiguiente puede manifestarse por infarto miocárdico, insuficiencia cardíaca y muerte súbita. La incidencia varía de acuerdo con el método diagnóstico utilizado y puede ir desde cifras de alrededor de 60% al año (diagnóstico por engrosamiento intimal en el ultrasonido intracoronario) hasta 42% a los 5 años (si se utiliza como método diagnóstico la angiografía coronaria).

El diagnóstico puede ser efectuado a través de métodos no invasivos e invasivos.

Métodos no invasivos:

En general los métodos no invasivos tienen una sensibilidad inferior a la de la enfermedad aterosclerótica clásica, siendo el de mayor sensibilidad el ecocardiograma stress con dobutamina. (79 - 95%), pero con una baja especificidad (55%). Los estudios de perfusión tienen una sensibilidad (entre 22 y 100%) y especificidad variable (entre 55 y 100%).

Métodos invasivos:

Coronariografía es el método más empleado en la evaluación de la enfermedad vascular del injerto. Sin embargo, hay que considerar las limitaciones de éste método, dadas las características del compromiso vascular más bien difuso de esta enfermedad, por lo que la angiografía coronaria puede subestimar el estrechamiento del lumen. Es por ello que se ha propuesto como examen de elección el ultrasonido intracoronario, que permite evaluar una serie de parámetros, entre los cuales el más utilizado es el engrosamiento intimal. Análisis previos han determinado que 0.3 mm de engrosamiento intimal representa un umbral mínimo de anormalidad y es predictivo de enfermedad angiográfica futura, mientras un engrosamiento intimal > 0.5 mm tras el primer año de trasplante representa un engrosamiento intimal significativo que se correlaciona bien con la ocurrencia tardía de eventos cardíacos.

Tratamiento de la enfermedad vascular del injerto:

Actualmente no existe una terapia claramente definida para esta complicación. A continuación se enumeran una serie de medidas farmacológicas que pueden incidir en mayor o menor grado en la aparición y progresión de la enfermedad.

Estatinas:

Han demostrado beneficios debidos a propiedades inmunomoduladoras, no inmunológicos y antiinflamatorias, más allá de los efectos hipolipemiantes directos.

Se utilizan Pravastatina y Simvastatina en dosis de 20 mg/día, iniciadas antes del alta, luego de efectuado el trasplante, en forma indefinida.

Antiagregación plaquetaria:

Ácido acetilsalicílico en dosis de 100 mg/día, iniciado antes del alta, luego de efectuado el trasplante, en forma indefinida.

Tratamiento de la hipertensión:

Preferir el uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o bloqueadores de los canales de calcio tales como el diltiazem.

Modificaciones de la terapia inmunosupresora:

Si se diagnostica enfermedad vascular del injerto, se puede optar por cambios en la inmunosupresión e introducir medicación tipo inhibidores de la mTOR (target of rapamycin), tales como el sirolimus o el everolimus que han demostrado prevenir o enlentecer la progresión de la enfermedad vascular del injerto. Este tipo de medicamentos han mostrado resultados en varias series de pacientes con atenuación del engrosamiento intimal. En una serie de pacientes (n=136) tratados con sirolimus comparado con azatioprina se demostró que todos los parámetros medibles en el ultrasonido de vasculopatía del injerto fueron significativamente más bajos a los 6 meses y a los 2 años. En otro estudio (n= 634 pacientes) el everolimus como terapia de novo fue más efectivo que la azatioprina en reducir la severidad e incidencia de la vasculopatía del injerto.

También se ha comunicado el uso de sirolimus en lesiones coronarias de pacientes con diagnóstico ya establecido de vasculopatía del injerto. En este sentido se ha comunicado en un ensayo pequeño que el sirolimus reduce las lesiones coronarias.

Si las lesiones coronarias son significativas y susceptibles de revascularización (lesiones focales) se puede efectuar revascularización percutánea con implantación de stent o quirúrgica.

Retrasplante cardíaco:

Ofrece alguna opción, sin embargo, es considerada una forma excepcional de tratamiento y debe ser individualizada caso a caso.

c) Otras complicaciones crónicas asociadas al trasplante:

Neoplasias:

Enfermedad Maligna de novo:

La incidencia de enfermedad maligna en el paciente trasplantado es 3-4 veces más frecuente que en la población general.

Las Neoplasias cutáneas, desorden linfoproliferativo post trasplante (PTLD) y Carcinoma de pulmón son los más frecuentes.

El intervalo de tiempo desde el trasplante a la aparición de la enfermedad maligna puede ser bastante corto, particularmente en el caso de linfomas y desordenes linfoproliferativos.

La probabilidad de morir por enfermedad maligna luego de 7 años de trasplante cardíaco es 8%.

Cáncer Pulmonar:

Es la enfermedad maligna más frecuentemente encontrada (dentro de las enfermedades maligna no cutánea). Es frecuente el antecedente de tabaquismo. El Cáncer Pulmonar y el PTLD son las causas más frecuentes de mortalidad por enfermedad maligna.

Los métodos diagnósticos dependerán del tipo de neoplasia sospechada y los tratamientos pueden ir desde modificar la terapia inmunosupresora a los tratamientos específicos de cada neoplasia.

Infecciones:

Es la complicación con riesgo vital más común de la terapia inmunosupresora a largo plazo.

En forma general y a modo de orientación existen patrones de comportamiento de las infecciones que pueden ser ordenados en tres segmentos en relación al tiempo de aparición:

El primer mes: Sobre el 90% de las infecciones que ocurren en el transcurso del primer mes son las mismas infecciones bacterianas o micóticas de la herida operatoria, pulmones, tracto urinario o catéteres intravasculares que las de los pacientes quirúrgicos que no están en estado de inmunosupresión.

Infecciones de 1 - 6 meses: Los virus inmunomoduladores (CMV, EBV, otros herpes virus, VHC) comienzan a exhibir efectos clínicamente significativos. La combinación de la inmunosupresión mantenida e infecciones virales hacen posible la aparición de infecciones oportunistas tales como: Pneumocistis jiroveci, Aspergillus, Listeria monocytogenes.

Infecciones después de los 6 meses: Sobre el 80% de los pacientes tienen buenos resultados del trasplante y son mantenidos en inmunosupresión mínima con buena función del injerto. Por consiguiente sus problemas de infecciones son semejantes a aquéllos de la población general y

Infecciones específicas:

Infecciones por Citomegalovirus:

El corazón del donante es una importante fuente de infección por CMV. En el receptor la positividad alcanza 80-90%.

El grupo de mayor riesgo está dado por la combinación de un donante CMV (+) y un receptor CMV (-).

La neumonitis (30%) por CMV es la más seria forma de infección y la segunda más frecuente (después de la infección circunscrita al torrente sanguíneo). Tiene una mortalidad de aproximadamente 15%.

La infección gastrointestinal (7%) se manifiesta por gastritis, duodenitis o colitis hemorrágica. La hepatitis es rara en trasplantados de corazón, así como el compromiso del SNC y del miocardio mismo.

Diagnóstico: Los test serológicos sólo tienen valor para documentar la seroconversión de un paciente previamente seronegativo y no son útiles en el seguimiento de pacientes seropositivos.

La antigenemia CMV es el método estándar para la detección de CMV en sangre periférica. Se considera positivo más de 10 células pp65 +/200.000 leucocitos. En caso de recuento de glóbulos blancos < de 1000/mm³ puede usarse el método de PCR para detección de DNA viral, test que es aún más precoz que la antigenemia.

Tratamiento: Ganciclovir 5 mg / kg/ ev /c/12 hrs por 2-3 semanas.

Valganciclovir oral 900 mg/ 24 hrs.

Posteriormente debe realizarse antigenemia c/15 días por 4 meses.

La profilaxis debe realizarse en pacientes seronegativos que reciben un corazón CMV (+): se efectúa por 2-3 semanas (Ganciclovir 5mg/kg/día y/o valganciclovir) Posteriormente controles con antigenemia.

Terapia adelantada: Se refiere a la administración de agentes antivirales a pacientes que tiene marcadores de laboratorio y rasgos clínicos que indican alto riesgo de enfermar por CMV. El uso de antigenemia es efectivo en predecir el desarrollo de infección sintomática a CMV.

Herpes Simple:

Existen 2 tipos de infección:

Tipo I: bucal.

Tipo II: genital.

Tratamiento: Aciclovir 400 mg x 5 veces/día por 14 días.

Aciclovir IV 5mg/kg cada 8 hrs por 7 días

Valaciclovir 500 mg/12 hrs por 7 a 10 días

Herpes Zoster:

Habitualmente son reinfecciones. En casos graves puede haber diseminación cutánea (25%) y compromiso visceral (neumonitis, encefalitis, hepatitis y pancreatitis).

En caso de compromiso de cabeza y cuello o compromiso visceral se recomienda hospitalización y uso de Aciclovir ev 10-12 mg/kg/ cada 8 hrs por 7 días.

Se puede utilizar valaciclovir oral en casos menos graves, siempre con vigilancia estrecha.

Virus Influenza:

Se recomienda vacunación anual de los pacientes y sus contactos. Se debe evitar, así mismo, el contacto con pacientes infectados.

Infecciones micóticas:

Son una seria amenaza para el paciente trasplantado. Suelen presentarse en los primeros 4 meses (y más frecuentemente en los primeros 2 meses).

Los más frecuentes son:

Cándida spp:

Es el más frecuente. Mayor frecuencia al mes del trasplante. Los más frecuentes son el albicans y el tropicalis.

Tres formas de presentación: colonización mucosa, candidemia y candidiasis diseminada.

Tratamiento: si sólo hay compromiso bucal o vaginal se utiliza cotrimazol o nistatina tópica.

Si el compromiso es esofágico y la cándida es albicans puede utilizarse flucunazol oral o ev.

En caso de infecciones sistémicas con paciente estable se puede usar Fluconazol IV.

En pacientes graves se utilizará Anfotericina B, caspofungina o voriconazol.

Aspergillus spp:

Los más frecuentes son los siguientes:

A. Fumigatus.

A. Flavus.

A. Níger.

A. Terreus.

El compromiso pulmonar y sinusal es el más frecuente. También puede existir diseminación extrapulmonar.

El tratamiento de elección es el anfotericina B 1-1,5 mg/kg/día por tiempo variable (2-3 meses) hasta la resolución completa. La mortalidad es alta (50%). Otras alternativas son el Voriconazol 6mg/kg cada 12 hrs el primer día, después 4mg/kg cada 12 hrs o 200 mg oral cada 12 hrs. Se puede asociar al voriconazol la caspofungina en los casos de pacientes que tienen dosis altas de esteroides.

Pneumocistis jiroveci:

Es un hongo de baja virulencia, se observa en aproximadamente 5% de los pacientes trasplantados y habitualmente antes de los 6 meses de trasplante.

Suele producir fiebre, infiltrado intersticial difuso en RX Tórax e hipoxemia progresiva.

Tratamiento: Trimetropin 20 mg / kg/día.

Sulfametoxazol 100 mg/kg/día.

Por vía ev por 3 semanas.

La profilaxis es extremadamente efectiva.

Utilizamos cotrimoxazol forte (1/2 tableta al día) durante el primer año post trasplante.

Toxoplasmosis:

Las infecciones por toxoplasma gondii son muy poco frecuentes desde que se usa profilaxis con cotrimoxazol.

Tratamiento: Trimetropin (TMP)/Sulfametoxazol (SMX) 10/50 mg/kg oral o IV cada 12 hrs por 30 días. Alternativa pirimetamina 25 mg/día durante 6 semanas más Ácido fólico 15 mg/día.

Hipertensión arterial: Aparece en el 50 - 95% de los pacientes trasplantados. La etiología es multifactorial e influyen el uso de los inhibidores de la calcineurina en forma directa o a través del desarrollo de insuficiencia renal. El tratamiento es el habitual y se utilizan de preferencia inhibidores de enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina y bloqueadores de los canales de calcio. La inmunosupresión basada en el tacrolimus tiene menor prevalencia de hipertensión.

Insuficiencia renal: Niveles de Creatinemia > 2 mg/dl se observan en 24 - 33% de pacientes trasplantados a los 4 - 5 años. Puede existir un deterioro de la función renal previo al trasplante. En el período post- trasplante está en relación con el tratamiento con inhibidores de la calcineurina, por lo que se recomienda la dosis más baja de acuerdo con los resultados de la biopsia endomiocárdica y la vigilancia con niveles. Se debe privilegiar la inmunosupresión basada en el uso de medicamentos inmunosupresores no nefrotóxicos (por ejemplo micofenolato mofetil y la introducción de mTOR) y evitar el uso de cualquier medicamento con potencial de nefrotoxicidad. Aparte de controles adecuados de la presión arterial y de la Diabetes Mellitus.

Diabetes Mellitus: La Diabetes ocurre en 32% de los receptores de un trasplante cardíaco. Se ha relacionado con una mayor incidencia de infecciones, afectación de órganos blanco y es uno de los factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad vascular del injerto. Existen un número de factores que influyen en su desarrollo tales como: la presencia de diabetes pretrasplante (alrededor de un 10% de los pacientes), las dosis elevadas de corticoides utilizadas en el trasplante cardíaco, los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) pueden producir diabetes mellitus, aunque esta complicación es más frecuente de observar con el tacrolimus. El tratamiento habitual incluye hipoglicemiantes orales e insulina. Se pueden introducir cambios en la terapia inmunosupresora de acuerdo con cada caso: evitar esteroides o reducirlos en forma rápida, sustituir el tacrolimus por ciclosporina. Los estándares de la Asociación americana de Diabetes deben ser aplicados a todo paciente trasplantado que desarrolle una diabetes: intervenciones sobre los estilos de vida, actividad física, modificaciones nutricionales, control glucémico, control lipídico y prevención y manejo de las complicaciones.

Dislipidemia: Las alteraciones del perfil lipídico están presentes en el 60 a 81% de los receptores de trasplante cardíaco. El colesterol total está aumentando a expensas del colesterol LDL, pero también se observa aumento de los triglicéridos. En su etiopatogenia influyen los inhibidores de calcineurina, los esteroides y los mTOR, los diuréticos y la insuficiencia renal. Los triglicéridos pueden ser modificados por inmunosupresores mTOR (sirolimus y everolimus). Los medicamentos de elección para el tratamiento son la pravastatina y la simvastatina, aunque estos medicamentos están indicados independiente de los niveles de colesterol LDL. Existen 2 ensayos aleatorios que comparan pravastatina (20 - 40 mg) y simvastatina (5 - 20 mg) con placebo en receptores de trasplante cardíaco que demuestran beneficios de las estatinas sobre mortalidad, rechazo asociado con compromiso hemodinámico y vasculopatía del injerto.

Hiperuricemia: Existe el efecto hiperuricemiante de la ciclosporina, al que se suma la disfunción renal y el uso frecuente de diuréticos. La colchicina puede ser utilizada para episodios agudos, pero existe riesgo aumentado de mioneuropatía. La profilaxis de recurrencia con alopurinol es efectiva, pero las dosis de este medicamento junto con las de azatioprina deben ser reducidas significativamente cuando se usan en conjunto por la posibilidad de severa neutropenia.

Osteoporosis: Puede ocasionar fracturas vertebrales y es un problema incapacitante en el período post-trasplante. El paciente insuficiente cardíaco trae un grado de osteoporosis previo al trasplante en un porcentaje de alrededor de 40%. En el período postrasplante influyen en el desarrollo de esta complicación las dosis altas de esteroides recibidas por los pacientes y los inhibidores de la calcineurina. Dos años después del trasplante alrededor de 28% de los pacientes tienen osteoporosis en la columna lumbar, con hasta un 30% de fracturas vertebrales. Por lo anterior se aconseja la realización de una densitometría ósea en forma anual o según antecedentes clínicos y radiografías de columna dorsal y lumbar en perfil cada año.

Como tratamiento los pacientes una vez diagnosticados de esta enfermedad e incluso en el período previo al trasplante deben recibir suplementos de calcio (1500 mg/día) y vitamina D (800 UI/día), los que deberán mantenerse hasta que el paciente reciba terapia esteroideal. Se aconseja el ejercicio regular y en algunos pacientes se puede utilizar además los bifosfonatos.

Neurotoxicidad: Efecto atribuible al uso de inhibidores de la calcineurina, con mayor frecuencia con el uso del tacrolimus. Puede ser una alteración permanente que puede persistir incluso tras retirar el medicamento.

Mielotoxicidad: Diversos fármacos inmunosupresores se asocian a la mielotoxicidad: azatioprina, micofenolato mofetil y mTOR. Hay que tener cuidado en no usar azatioprina en conjunto con alopurinol o reducir en forma considerable su dosis cuando se estima necesario iniciar tratamiento con éste fármaco (alrededor de 20-25% de la dosis usual).

**Tabla de morbilidad (%) trasplante cardíaco adultos
(Enero 2002 - junio 2006)**

MORBILIDAD	1 año	5 años	10 años
HIPERTENSIÓN	74.4	93.8	98.5
I. RENAL	30.4	32.6	38.7
Creatinina < 2.5	22.4	21.2	24.4
Creatinina > 2.5	5.9	8.4	8.2
Diálisis crónica	1.6	2.5	4.9
Trasplante Renal	0.4	0.5	1.2
DISLIPIDEMIA	67.8	87.7	93.3
D. MELLITUS	31.5	34.8	36.7
VASCULOPATÍA	7.1	31.5	52.7

* Información: Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón 2007.

**Causas de mortalidad (%) en pacientes receptores de trasplante cardíaco adultos
(Enero 1992 - junio 2006)**

CAUSA DE MUERTE	0 - 30 días	31 días a 1 año	> 1 - 3 años	> 3 - 5 años	> 5 - 10 años
VASCULOPATÍA	1.7	4.7	14	16.1	14.3
RECHAZO AGUDO	6.4	12.4	10.3	4.4	1.7
NEOPLASIAS	0.1	14.2	23.5	23.5	23.3
INFECCIONES	13.2	34.1	13.6	9.9	11
FALLO PRIMARIO	26.7	7.2	6.3	4.4	4.6
FALLO INJERTO	15.1	11.2	17.1	16.0	14.3

*Información: Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón 2007.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moran V, Sergio; Castro G, Pablo; Zalaquett S, Ricardo; *et al.* Tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada mediante trasplante de corazón. Rev. méd. Chile, ene. 2001, vol.129, no.1, p.9-17. ISSN 0034-9887.
2. Guías para el diagnóstico y tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca. Mario Alfaro, René Asenjo, Pablo Castro, Jorge Jalil, Marcelo LLancaqueo, Luis Sepúlveda, José Luis Vukasovic. En representación de la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular <http://www.sochicar.cl/images/GUIAS/sochicar.pdf>
3. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Lévy S, Linde C, López-Sendón JL, Nieminen MS, Piérard L, Remme WJ; Grupo de Trabajo de Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica de la Sociedad Europea de Cardiología; Comité de la ESC para la elaboración de las Guías de Práctica Clínica. [Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure: executive summary (update 2005)] Rev Esp Cardiol. 2005 Sep;58(9):1062-92.
4. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). J Am Coll Cardiol 2005;46:1116-43.
5. 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. The International Society for Heart Transplantation J Heart Transplant 1990;9:587-93.
6. Revisión of the 1990 Working Formulation for the Standardization of Nomenclature in the Diagnosis of Heart Rejection, The Journal of Heart and Lung Transplantation. November 2005 (Vol. 24, Issue 11, Pages 1710-1720).
7. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty - fourth annual report 2007. J Heart Lung Transplant 2007; 26: 763-807.
8. Conferencia de Consenso de los Grupos Españoles de Trasplante Cardíaco. Rev Esp Cardiol 2007 Supl B - Vol 7 (4B - 54B).
9. Listing Criteria for Heart Transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Care of Cardiac Transplant candidates - 2006. J Heart Lung Transplant 2006; 25: 1024-1042.
10. Lindefield J., Page R., Zolty R., *et al.* Drug Therapy in the Heart Transplant Recipients Part III: Common medical problems. Circulation 2005; 111: 113-117.
11. Keogh A., Richardson M., Ruygrok P., *et al.* Sirolimus in De Novo Heart Transplant Recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease. Circulation 2004; 110: 2694-2700.
12. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference on Cardiac Transplantation. Can J Cardiol 2003; 19(6): 620-654.
13. Eisen H., Tuzcu M., Dorent R., *et al.* Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac transplant recipients. N Engl J Med 2003; 349: 847-858.
14. Kirklin J, Young J, McGiffin D. Heart Transplantation. Ed. Churchill Livingstone. 2002.
15. Eisen H *et al.* Three-Year Results of a Randomized, Double-Blind, Controlled Trial of Mycophenolate Mofetil Versus Azathioprine in Cardiac Transplant Recipients J Heart Lung Transplant 2005;24:517-25.
16. Kaczmarek I. Preventing Cardiac Allograft Vasculopathy: Long-term Beneficial Effects of Mycophenolate Mofetil Ingo Kaczmarek J Heart Lung Transplant 2006;25:550-6.
17. Kuppahally S *et al.* Wound Healing Complications with De Novo Sirolimus Versus Mycophenolate Mofetil-Based Regimen in Cardiac Transplant Recipients American Journal of Transplantation 2006; 5: 886-992
18. Kobashigawa J. Mycophenolate Mofetil Reduces Intimal Thickness by Intravascular Ultrasound After Heart Transplant: Reanalysis of the Multicenter Trial American Journal of Transplantation 2006;6:993-997.
19. Pethig K. Mycophenolate mofetil for secondary prevention of cardiac allograft vasculopathy: influence on inflammation and progression of intimal hyperplasia J Heart Lung Transplant 2004;23:61-66.

20. O'Neill J. Mycophenolate Mofetil and Risk of Developing Malignancy After Orthotopic Heart Transplantation: Analysis of the Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation, *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1186
21. Hummel M. Recommendations for Use of Certican® (Everolimus) After Heart Transplantation: Results From a German and Austrian Consensus Conference. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:S196-S200.
22. Hill J. *et al.* A Lower Incidence of Cytomegalovirus Infection in De Novo Heart Transplant Recipients Randomized to Everolimus Transplantation 2007;84: 1436-1442
23. Lehmkühl H. Clinical Experience With Certican® (Everolimus) in De Novo Heart Transplant Patients at the Deutsches Herzzentrum Berlin *J Heart Lung Transplant* 2005;24:S201-S205.
24. Valantine H. Prevention of Cardiac Allograft Vasculopathy With Certican® (Everolimus): The Stanford University Experience Within the Certican Phase III Clinical Trial
25. Eisen H. Long-term cardiovascular risk in transplantation—insights from the use of everolimus in heart transplantation
26. Uber P *et al.* Generic Drug Immunosuppression in Thoracic Transplantation: An ISHLT Educational Advisory *J Heart Lung Transplant* 2009, 28(7): 655-660.
27. Mehra M. Contemporary Concepts in Prevention and Treatment of Cardiac Allograft Vasculopathy *American Journal of Transplantation* 2006; 6: 1248-1256.
28. Kobashigawa JA, Tobis JM, Starling RC *et al.* Multicenter intravascular ultrasound validation study among heart transplant recipients: Outcomes after five years. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1532-1537.
29. Meiser BM, Groetzner J, Kaczmarek I *et al.* Tacrolimus or cyclosporine: Which is the better partner for mycophenolate mofetil in heart transplant recipients? *Transplantation* 2004; 78: 591-598.
30. Klauss V, König A, Spes C *et al.* Cyclosporine versus tacrolimus (FK 506) for prevention of cardiac allograft vasculopathy. *Am J Cardiol* 2000; 85: 266-269.
31. Mehra MR, Raval NY. Metaanalysis of statins and survival in de novo cardiac transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36: 1539-1541.
32. Mehra MR, Ventura HO, Smart FW, Collins TJ, Ramee SR, Stapleton DD. An intravascular ultrasound study of the influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium entry blockers on the development of cardiac allograft vasculopathy. *Am J Cardiol* 1995; 75: 853-854.

