

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GOMEZ

**“INFECCIÓN COMO COMPLICACIÓN EN PACIENTES CON
TRASPLANTE CARDIACO EN EL HOSPITAL INFANTIL DE
MEXICO FEDERICO GÓMEZ”**

TESIS

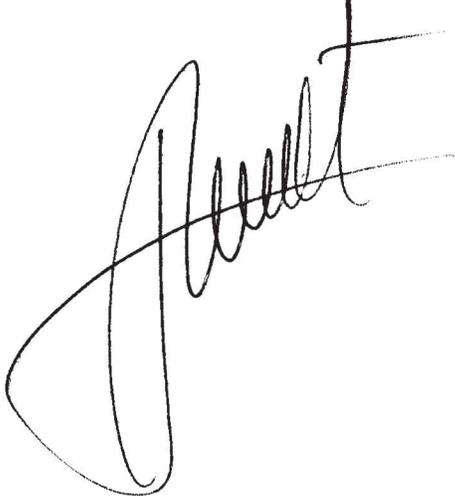
**QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE CIRUGÍA
CARDIOTORACICA PEDIATRICA**

PRESENTA

DRA. MITZI JUDITH SANTOS MONTER

ASESOR DE TESIS

DR. ALEJANDRO BOLIO CERDAN



México, Distrito Federal Julio 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



"2011, Año del Turismo en México"

DR. PELAYO VILAR PUIG
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM.

Presente

Por medio del presente, se hace constar que él (la)
Dr. (a):

MITZI JUDITH SANTOS MONTER

Realizó la Tesis Titulada:

"INFECCION COMO COMPLICACION EN PACIENTES CON TRASPLANTE CARDIACO EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO"

Para obtener el Título de Especialista en:

CIRUGIA CARDIOTORACICA PEDIATRICA

Dicha Tesis es original y se encuentra terminada, revisada, aprobada por el Director (a) de la misma.

DR. ALEJANDRO BOLIO CERDAN

Se extiende el presente para los fines que al interesado (a) convengan en la Ciudad de México, D.F.; a 28 de julio de 2011.

DR. JAIME NETO ZERMEÑO
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y
DESARROLLO ACADÉMICO

UNZ*/lob.



DR. ALEJANDRO BOLIO CERDAN
DIRECTOR DE TESIS

Dr. Márquez No. 162 Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc México, D.F. 06720
Tel. 52289917 www.himfg.edu.mx



INDICE

Introducción	3
Marco Teórico	4
Planteamiento del Problema	12
Justificación	13
Material y Métodos	15
Descripción de Variables	16
Resultados	18
Anexo	25
Discusión	33
Bibliografía	34

INTRODUCCIÓN

El trasplante cardiaco constituye en la actualidad una opción terapéutica con buenos resultados para niños con insuficiencia cardiaca terminal o con cardiopatías congénitas inoperables. Los avances en las técnicas quirúrgicas y en los cuidados perioperatorios así como el refinamiento de la inmunosupresión han permitido que el trasplante cardiaco sea una forma instituida y aceptada de tratamiento. (1,2)

Los primeros trasplantes pediátricos exitosos se realizaron en Stanford en 1970, pero el entusiasmo inicial decreció por los problemas de rechazo. En 1980 se aplican clínicamente las propiedades inmunosupresoras de la ciclosporina, y en 1986, Leonard Bailey reporta la primera serie exitosa de trasplante cardiaco en recién nacidos con síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico en la Universidad de Loma Linda, California (3). El mismo Bailey realiza el primer xenotrasplante pediátrico usando como donador un babuino pero con malos resultados, y aunque puede haber un futuro promisorio en el campo de los xenotrasplantes, las consideraciones éticas no están del todo resueltas (4).

El Hospital Infantil de México Federico Gómez, Instituto Nacional de Salud, reconocido como centro de referencia para trasplantes pediátricos de órganos sólidos a nivel nacional, inicia, con el primer trasplante cardiaco en la institución el 21 de junio de 2001, un programa de trasplante cardiaco pediátrico en el país que incluye a pacientes en edades desde recién nacidos hasta adolescentes (5), ofreciendo nuevas expectativas en el manejo de cardiopatías graves o en otro tiempo intratables. De igual forma, los trasplantes de corazón han modificado la relación entre los equipos cardiológicos y la práctica y enseñanza pediátricas al requerir de una estrecha colaboración entre ambos grupos con la finalidad de conseguir buenos resultados, basados en el conocimiento de las enfermedades, los procedimientos y las posibles complicaciones (6). Esto permite la adecuada toma de decisiones en el cuidado y manejo de los pacientes ya sea hospitalizados o en su comunidad y antes o después de haber conseguido un injerto.

MARCO TEORICO

Desde el inicio del trasplante cardiaco como una alternativa terapéutica en pacientes con miocardiopatía terminal o cardiopatía congénita compleja (7), el rechazo y las infecciones han sido los problemas fundamentales que afectan la sobrevivencia del paciente. El mayor éxito se debe a una mejoría en las terapias inmunosupresoras y a un mejor conocimiento y manejo de los problemas infecciosos que afectan a estos pacientes (8). Los avances en las técnicas quirúrgicas, la evaluación infectológica pretrasplante, la vacunación rutinaria, el uso de antimicrobianos profilácticos, el uso de estrategias de terapia anticipada en pacientes de alto riesgo y disponibilidad de mejores compuestos antimicrobianos para el tratamiento adecuado de la infección son algunos de los factores que han contribuido a mejorar el pronóstico de las enfermedades infecciosas en estos pacientes (9, 10).

El conocimiento de las enfermedades infecciosas en pacientes sometidos a trasplante y su manejo adecuado es crucial para el manejo integral del paciente sometido a trasplante. El riesgo de infección en los pacientes trasplantados está directamente relacionado con la inmunosupresión, con las alteraciones anatómicas y con las exposiciones epidemiológicas (11).

Los factores que determinan el estado de inmunosupresión son las enfermedades de base, las infecciones latentes pretrasplante, medicamentos administrados pretrasplante, los cambios metabólicos postoperatorios y principalmente el tipo y duración de la inmunosupresión (12).

Aunque recientemente se han reconocido cambios en la presentación de las infecciones en relación con el tiempo transcurrido después del trasplante, se comprenden tres periodos en la etapa postrasplante en los cuales se puede identificar un predominio de ciertas infecciones en cada una de ellas. Durante el primer mes las infecciones más frecuentes son aquellas inherentes al procedimiento quirúrgico y son independientes del estado de inmunosupresión. En

esta etapa las infecciones que predominan son de vías respiratorias, tracto urinario, herida quirúrgica y relacionadas a contaminación con los catéteres intravasculares, generalmente son adquiridas en el hospital (13).

El segundo periodo corresponde entre el segundo y el sexto mes postrasplante caracterizado por el tiempo de mayor disfunción de la inmunidad celular tipo T, por lo cual los patógenos que predominan son aquellos cuya inmunidad protectora depende principalmente de las células T. La infección y enfermedad por Citomegalovirus (CMV) es una de las más frecuentes.

El tercer periodo, corresponde del sexto mes postrasplante en adelante y las infecciones que ocurren más frecuentemente son neumonías adquiridas en la comunidad. La presentación puede ser atípica o menos evidente debido a la menor respuesta inflamatoria por el uso de inmunosupresores. En este periodo pueden desarrollarse tumores secundarios a infección viral.

Infecciones Bacterianas

Constituyen entre un 40 y 50% de todas las infecciones. La mayoría, más del 90%, aparece durante el primer mes; entre el segundo y sexto mes, las infecciones nosocomiales son menos frecuentes, y pueden aparecer infecciones por bacterias intracelulares como *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes* o *Nocardia asteroides* (14).

Bacterias grampositivas

Los microorganismos que habitualmente colonizan la piel y las mucosas (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) son causa frecuente en infecciones de la herida quirúrgica, mediastinitis, infección del catéter o bacteriemias, e incluso neumonías y endocarditis. El neumococo puede causar neumonías o infecciones pleuropulmonares en los distintos periodos postrasplante. La infección invasiva neumocócica es más frecuente en los lactantes, la cual puede prevenirse con la vacunación.

Las celulitis estreptocócica o estafilocócica, que cuando se presenta en procedimientos quirúrgicos aparece habitualmente en etapas más tempranas,

puede aparecer en fases más tardías en los pacientes trasplantados debido a la fragilidad cutánea por el tratamiento con esteroides. Los enterococos se asocian fundamentalmente a infecciones urinarias, aunque pueden causar bacteriemias, mediastinitis, infecciones de catéter o peritonitis. *Listeria monocytogenes* puede producir diversos síndromes como la bacteriemia aislada y meningitis. También se han descrito miocarditis o abscesos miocárdicos por *Listeria*.

Nocardia asteroides ocasiona una enfermedad supurativa de localización inicialmente pulmonar que puede extenderse por contigüidad hacia la pleura. Puede infectar asimismo a otros órganos como cerebro, tejido celular y riñones. Aunque las nocardiosis se han relacionado más frecuentemente con otro tipo de trasplantes.

Rhodococcus equi, una bacteria grampositiva de morfología difteroide, produce manifestaciones clínicas y radiológicas muy parecidas a la nocardiosis, con afectación pulmonar y abscesos cutáneos y cerebrales (15).

Bacterias Gramnegativas y Enterobacterias

Son responsables de la mayoría de las infecciones graves, constituyendo la principal causa de mortalidad infecciosa en este periodo inicial. Se han descrito infecciones mediastínicas por *Legionella*, secundarias a la contaminación de la herida o por la sonda mediastinal.

Las infecciones por salmonella suelen invadir por vía digestiva pero con frecuencia la infección cursa con bacteriemia y localizaciones metastásicas (16).

Otras bacterias y Micobacterias.

Las bacterias anaerobias se han aislado en pacientes con infecciones pleuropulmonares, peritonitis. Se han descrito infecciones mediastinales por *Mycoplasma hominis* inmediata que cursa con cultivos negativos.

La tuberculosis suele aparecer en los primeros 6 meses postrasplante, puede ser reactivación o más raramente una primoinfección, y es frecuente una localización extrapulmonar. También se han descrito infecciones tardías por micobacterias no tuberculosas ambientales con localización cutánea o pulmonar (17).

Infecciones por Hongos

Constituyen una complicación grave del trasplante cardiaco. Son menos frecuentes que las bacterianas y víricas, tienen una mortalidad relacionada muy superior (100%). En distintas series publicadas, la incidencia de micosis invasiva es de 2 al 15%. La mayoría de estas infecciones aparece durante los primeros tres meses del trasplante, cuando el nivel de inmunosupresión es máximo, y *Aspergillus* es el responsable de la mayoría de estas infecciones, se localiza principalmente en el pulmón aunque puede diseminarse. Las infecciones por *Candida* son más tardías, diseminadas y raramente afectan al pulmón. Desde el punto de vista epidemiológico, las infecciones por *Candida*, *Aspergillus* o los mucorales suelen ser nosocomiales, mientras las infecciones endémicas y criptococosis casi siempre se adquieren en la comunidad (18).

Aspergilosis

Actualmente, la incidencia de la aspergilosis en trasplante cardiaco es aproximadamente del 4 al 5% en relación con la contaminación de los sistemas de ventilación y con la realización de obras cerca del hospital (19). La presentación clínica más frecuente es la aspergilosis pulmonar invasiva con fiebre, tos no productiva y rara vez dolor pleurítico o hemoptisis. La infección puede presentarse de forma focal o nodular o bien como neumonía unilateral o bilateral. La aspergilosis puede diseminarse por vía hematológica o extenderse a estructuras contiguas, como grandes vasos y producir hemorragias en ocasiones fatales. La radiografía de tórax inicial puede ser normal o mostrar la aparición de pequeños infiltrados o nódulos periféricos que pueden cavitarse. En general, los infiltrados se detectan mejor con la TAC, pueden ser variados (nódulos, cavitación). La afectación neurológica casi siempre es una complicación metastásica de la aspergilosis pulmonar, y a menudo se asocia a un rechazo agudo o a infecciones graves bacterianas o por CMV (20).

Candidiasis

Casi siempre es de origen endógeno y suele iniciarse por la colonización de la piel o las mucosas lesionadas, el tracto gastrointestinal y las vías urinarias. *C. albicans* es la especie más común aunque cada vez se aíslan con mayor frecuencia otras especies como *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* y *C. glabrata*. La presentación clínica más frecuente es la mucocutánea, la candidiasis esofágica y la vulvovaginitis. La candidiasis invasiva, las neumonías, las pericarditis o las mediastinitis son raras (21).

Otras Infecciones Fúngicas

Las criptococosis es poco frecuente y se presenta casi exclusivamente en el periodo tardío como una meningitis subaguda con fiebre, cefalea, déficit neurológico y trastorno mental. Algunos pacientes pueden presentar lesiones cutáneas, que indican una infección sistémica. También se han descrito osteomielitis. *Pneumocystis jirovecii* puede causar neumonías intersticiales bilaterales con insuficiencia respiratoria en el curso de los primeros 6 meses del trasplante y durante los periodos de rechazo tratados con dosis altas de esteroides y globulinas antitimocíticas (22). Las mucormicosis o zigomicosis son infecciones causadas por hongos inferiores de la clase Zygomycetes, que suelen tener una evolución rápida, con muy mal pronóstico. La infección puede ser de localización rinocerebral, pulmonar, gastrointestinal, cutánea, cerebral o diseminada (23).

Las micosis sistémicas regionales (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*) son las principales micosis adquiridas en la comunidad en zonas endémicas.

Infecciones por Virus

Citomegalovirus

Es el microorganismo que más a menudo causa infección en el trasplante cardiaco. Puede afectar al 30-90% de los pacientes que no reciben profilaxis y causar infección clínicamente significativa en 7-35%. El factor de riesgo esencial

es el estado serológico de receptor y donante. La enfermedad por CMV se relaciona con el estado serológico, ya que la infección primaria (receptor negativo con donante positivo) suele ser sintomática con más frecuencia que las reactivaciones. La infección primaria se adquiere a través del injerto o de la transfusiones de sangre, por lo cual se recomienda que estas se efectúen siempre desleucocitarias o productos de donantes seronegativos. La presentación clínica más común y menos grave es el síndrome mononucleósico, que consiste en la aparición de fiebre, mialgias, artralgias, odinofagia y mal estado general, leucopenia, trombocitopenia y elevación ocasional de las enzimas hepáticas. La infección incrementa el riesgo de sufrir una infección oportunista y existen datos, tanto clínicos como experimentales que pueden reducir la supervivencia del injerto y favorecer la aparición de rechazo crónico. El diagnóstico de certeza de enfermedad por CMV se basa en la demostración de cuerpos de inclusión citomegálicos en muestras tisulares. Los métodos de diagnóstico son la detección de CMV mediante antigenemia o la reacción en cadena de la polimerasa que comparte rapidez y sensibilidad. El tratamiento de elección continúa siendo el ganciclovir, seguido por el valganciclovir oral. Con respecto a la profilaxis no se considera ético seleccionar el donador para el receptor, pero es recomendable administrar los hemoderivados con filtro leucocitario. Algunos centros prefieren utilizar valganciclovir oral hasta un máximo de 3 meses, precedido por unos días con ganciclovir IV. La asociación de gammaglobulina con ganciclovir intravenosos es también una opción eficaz. En receptores seropositivos generalmente se utiliza una aproximación basada en el tratamiento anticipado, que consiste en la monitorización secuencial cuantitativa de CMV y que se aplica a pacientes que no reciban profilaxis universal (24).

Virus de Epstein Barr

Se ha relacionado con una amplia gama de complicaciones infecciosas en la población trasplantada, que incluye elevaciones serológicas asintomáticas, síndrome mononucleósico, hepatitis aguda crónica, neumonitis y síndromes linfoproliferativos. Se estima que dos tercios de los pacientes seronegativos y un

30% de los seropositivos desarrollaran infección por VEB después del trasplante. El diagnóstico se establece mediante serología o reacción de cadena polimerasa (PCR).

El síndrome linfoproliferativo postrasplante se reconoce cada vez con más frecuencia, tal vez debido a la mayor sobrevivencia de los pacientes. Suele ser más común después de una infección primaria y tras la administración de tacrolimus. Puede presentarse de tres formas bien diferenciadas. La primera consiste en un síndrome mononucleósico grave con afectación de amígdalas y los ganglios próximos. En la segunda existe infiltración de vísceras por linfocitos B polimorfos. La tercera consiste en la aparición de tumores localizados en tracto gastrointestinal, cuello, cerebro, tórax. La apariencia histológica de estos tumores es similar al linfoma, pero es posible demostrar secuencias genéticas de VEB. En su tratamiento se han descrito tumores cardiacos. En su tratamiento se suele asociar la reducción de la inmunosupresión junto con la administración de Aciclovir, aunque no está clara la eficacia clínica de los antivirales (24).

Otros Virus

El Herpes Zóster es una complicación tardía que puede afectar al 6-7%, suele revestir gravedad, a diferencia de las primoinfecciones por el virus de la varicela zóster, frecuentes en lactantes. Si la enfermedad llega a manifestarse, el tratamiento es con Aciclovir a altas dosis.

Infecciones Parasitarias

Toxoplasmosis

Las infecciones producidas por *Toxoplasma gondii* son especialmente características de trasplante cardiaco dado que el riesgo de transmisión de la infección primaria (de un donante seropositivo a un receptor seronegativo) es muy elevado (superior al 50%), pues los quistes están presentes en el músculo cardiaco del donante. Suele manifestarse los primeros tres meses postrasplante,

con fiebre, malestar general, mialgias y síndrome mononucleósico. Con menos frecuencia aparecen síntomas neurológicos, pulmonares o miocárdicos. El diagnóstico se hace mediante serología, examen directo, cultivo o PCR. En ocasiones se logra por la detección del parásito en una biopsia miocárdica. La posibilidad de toxoplasmosis diseminada debe considerarse en el diagnóstico diferencial cuando aparezca un cuadro séptico con cultivos negativos, en particular si se acompaña de manifestaciones neurológicas y respiratorias. El tratamiento consiste en la administración de pirimetamina y sulfadiazina durante 1 año.

Tratamiento

El tratamiento antimicrobiano en los pacientes trasplantados debe iniciarse (siempre que sea posible) después de recoger todas las muestras adecuadas para el diagnóstico microbiológico. La elección del tratamiento empírico inicial se basará en la localización de la infección y su gravedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿La infección es un factor predisponente de morbimortalidad en pacientes con trasplante cardiaco en el HIM?

JUSTIFICACIÓN

- La infección es una causa de morbimortalidad en pacientes con trasplante cardiaco.
- Identificar las principales causas de infección y factores asociados a la mortalidad en pacientes con trasplante cardiaco ayudaría a su manejo y resolución.

OBJETIVOS

- Determinar la tasa de mortalidad de los sometidos a trasplante cardiaco en el HIM.
- Identificar los factores perioperatorios del donador y receptor que predisponen a la infección.
- Identificar qué tipo infección causa la más alta morbimortalidad en nuestro medio.

MATERIAL Y METODOS

Diseño. Descriptivo observacional longitudinal retrospectivo.

Sitio. Hospital Infantil de México.

Pacientes sometidos a trasplante cardiaco del año 2001 a 2010.

Criterios de Inclusión. Todos los pacientes de trasplante cardiaco en HIM

Criterios de exclusión. Expedientes incompletos

Análisis Estadístico.

Variables cualitativas:

Frecuencias y porcentajes

Variables cuantitativas:

Distribución normal: promedio y desviación estándar

No distribución normal: mediana e intervalos intercuartílicos.

Limitaciones del Estudio.

Seguimiento limitado de los pacientes a largo plazo.

Pacientes que abandonaron el tratamiento

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Variables Independientes

Demográficas

- Edad en meses al realizarse el trasplante, divididas en grupos etarios
- Peso en kilogramos al realizarse el trasplante
- Indicación para el trasplante. Si fue miocardiopatía (dilatada o hipertrófica) o cardiopatía congénita (tipo).

Preoperatorio

- Grupo y Rh
- Hospitalización previa al trasplante en días
- Condición patológica del paciente previa al trasplante: Desnutrición, Insuficiencia renal crónica, diabetes
- Cirugía cardíaca previa al trasplante
- Serología previa al trasplante, Citomegalovirus, Hepatitis (A,B,C), VDRL, VIH, Virus de Epstein Barr
- Infección nosocomial previa al trasplante, se clasificó según el agente etiológico en bacteriana, viral o fúngica, tratamiento establecido en caso de haberla presentado.

DONADOR

- Edad del donador en meses

- Peso del donador en kilogramos
- Causa de muerte del donador
- Serología del donador, citomegalovirus, hepatitis, VIH.

TRANSOPERATORIO

- Técnica de quirúrgica
- Tiempo de perfusión en minutos
- Tiempo de isquemia en minutos

POSTOPERATORIO

- Tiempo de estancia en terapia en días
- Tiempo bajo ventilación mecánica asistida en días
- Reintervención
- Inmunosupresión
- Biopsias miocárdicas realizadas

Variables Dependientes

- Infección. Adquirida al primer mes, del segundo al sexto mes, del séptimo mes al año, de dos años en adelante de realizado el trasplante. Agente causal de infección, bacterias, virus u hongos, tratamiento utilizado.
- Mortalidad. Causa de mortalidad, tiempo después de ocurrido el trasplante calculado en meses.
- Rechazo. Según resultados de biopsia o causa de muerte.

RESULTADOS

Del 21 de Junio de 2001 a la fecha se han realizado 22 trasplantes cardiacos en nuestro Hospital. De estos pacientes, 11 fueron del sexo femenino y 11 del sexo masculino (50%), con una media de edad de 7 años 6 meses (rango entre 4 meses a 15 años); para el sexo femenino una media de 3 años (rango entre 4 meses a 14 años 7 meses), para el sexo masculino una media de 8 años 9 meses (rango entre 1 año 6 meses a 15 años). La media de peso fue de 21.2 kg (con un rango de 4 kg a 41.5 kg); para el sexo femenino una media de peso de 18.5 kg (rango entre 4.1 a 36 kg), para el sexo masculino una media de peso de 25.5 kg (rango entre 5.5 a 51.5 kg). (Tabla 1,2) (Grafico 1,2).

La indicación para trasplante cardiaco fue en 11 pacientes cardiopatía congénita (50%) y en 11 pacientes miocardiopatía (50%) de los cuales el 80% presentó Miocardiopatía dilatada y el 20% Miocardiopatía Hipertrofica. Entre las cardiopatías congénitas encontramos: Complejo de Shone (1 paciente), Heterotaxia Visceral variedad asplenia (2 pacientes), Discordancia AV y VA (2 pacientes), Displasia arritmogénica del ventrículo derecho (1 paciente), Doble vía de salida de ventrículo derecho con displasia valvular (2 pacientes), anomalía de Ebstein (1 paciente), Síndrome de Ventrículo Izquierdo Hipoplásico (1 paciente), Atresia Pulmonar con septum Integro (1 paciente). De los pacientes con cardiopatía congénita el 41% tenía una cirugía previa, la más común fue fístula sistémico pulmonar tipo Blalock Taussig modificada.

El tipo de sangre predominante en nuestros pacientes fue O positivo en el 82% pero se presentó también A positivo en 9% y B positivo en 9%. El 13% presentó insuficiencia renal previa al trasplante así como desnutrición en el 41%. Los pacientes permanecieron en la lista de espera una media de 1 año 2 meses (rango 1 mes a 4 años).

PREOPERATORIO

A todos los pacientes, como protocolo del trasplante, se les realiza previamente pruebas serológicas en busca de infección activa o inmunidad, de las cuales en 2 pacientes fueron positivas para CMV (9%), 1 paciente positivo para toxoplasma (4.5%), 1 paciente para EBV (4.5%), Hepatitis positivo en 13% (2 pacientes A, 1 paciente B, 1 paciente C), 1 paciente positivo para Herpes (4.5%). El 100% fueron negativos a VIH, VDRL.

La estancia hospitalaria de nuestros pacientes previa al trasplante tuvo una media de 24 días (con un rango de 0 a 180 días). El 23% presentaron infección nosocomial (Tabla 3, Gráfico 3), 2 pacientes Neumonía, 1 paciente IVU de repetición, 1 paciente con Peritonitis secundaria a diálisis peritoneal y 1 paciente con sepsis neonatal; de estas infecciones el 100% fueron bacterianas, tratadas con antibióticos de amplio espectro como imipenem, vancomicina, rifampicina (IVU y Neumonía intrahospitalaria), ceftazidima, vancomicina, dicloxacilina (peritonitis), piperacilina/tazobactam (neumonía nosocomial) y ampicilina y Amikacina (sepsis neonatal).

DONADOR

En cuanto a los donadores, el 63.6% fueron del sexo masculino (14 donadores) y 36.3% del sexo femenino (8 donadores). La media de edad fue de 7 años 3 meses (rango de 2 meses a 25 años). La media de peso fue de 25.5 kg (rango de 4.5 a 60 kg). La causa de muerte del donador fue Traumatismo Craneoencefálico en 50% (11 donadores), 18% Hemorragia Intracraneana (4 donadores), Herida por arma de fuego (1 donador), Encefalopatía Hipoxico Isquémica (1 donador), Ahogamiento (1 donador), Hidrocefalia Congénita (1 donador) y Tumores cerebrales 13.6% (3 donadores). El tipo de sangre fue igual donador-receptor en el 95.5% y solo el 4.5% fue incompatible con el grupo sanguíneo correspondiendo a un receptor A + a quien se le trasplantó de una donador O+. La relación entre el peso del donador y el receptor fue en promedio de 1.2/1 (con un rango entre 0.6/1 a 2.5/1). El 13.6% de los donadores tuvieron serología positiva para citomegalovirus (2 con presencia de IgG y 1 con IgM). Hepatitis A, B y C, VDRL y VIH estuvieron negativos en todos los donadores.

TRANSOPERATORIO

La extracción del corazón del donador se lleva a cabo mediante esternotomía media, con derivación de la sangre que llega al corazón mediante auriculotomías izquierda y derecha, pinzamiento aórtico e infusión de cardioplejía cristaloides hipotérmica. Por regla general, en pediatría (y sobre todo cuando el receptor padece una cardiopatía congénita) debe incluirse en el bloque cardiaco del

donador la vena innominada, el arco aórtico y ambas ramas de la arteria pulmonar para la reconstrucción de estas estructuras. El injerto se coloca en bolsas estériles, con solución salina a 4 C y se transporta en contenedor térmico, esto se realiza en el 100% de nuestros injertos.

El tiempo de quirúrgico tuvo una media de 5 horas (rango de 3 horas a 6 horas), el tiempo de isquemia con una media de 4 horas (rango de 45 minutos a 6 horas), el tiempo de perfusión con media de 3 horas (rango de 80 minutos a 5 horas).

POSTOPERATORIO

Durante el manejo postoperatorio todos los pacientes requirieron apoyo aminergico del tipo dopamina, dobutamina, isoproterenol permanecieron con ventilación mecánica asistida con una moda de 1 día, (rango de 1 día a 20 días). La estancia en terapia quirúrgica tuvo una moda de 5 días (rango de 2 a 55 días). Se reintervinieron 2 pacientes (9%) por sangrado postoperatorio, la estancia hospitalaria postquirúrgica tuvo una moda de 20 días (rango 1 día a 180 días).

INMUNOSUPRESION

El 100% inició metilprednisolona como inmunosupresor en el postoperatorio inmediato, al iniciar la vía oral se cambió a deflazacort en el 86% (19 pacientes), a partir del 2008 se cambió a prednisona en el 13% (3 pacientes). En el segundo día del postoperatorio el 60% de los pacientes (13 pacientes que iniciaron la vía oral) se inició Ciclosporina a 8 mg/kg/día cada 8 hrs y azatioprina en el 100% de los pacientes a 1 mg/kg/día cada 12 horas, a partir del año 2008 se cambió la ciclosporina por tacrolimus.

COMPLICACIONES

La incidencia de infección postoperatoria inmediata (< 1 mes del trasplante) fue de 63.6% (14 pacientes), la causa más común fue infección bacteriana en el 78% (12 pacientes), infección viral 7% y micótica 7% (1 paciente respectivamente). Entre las cuales destacaron Neumonía Nosocomial (7 pacientes), infección de herida quirúrgica, sepsis, peritonitis, mediastinitis, IVU, EBV (1 paciente de cada una). Al receptor con antecedente de donador positivo a CMV se inicia ganciclovir, el resto de los pacientes infectados se trataron con antibióticos de amplio espectro. Un paciente se complica con absceso pulmonar secundario a Neumonía nosocomial, el cual se trata quirúrgicamente con lobectomía (Tabla4, Gráfico 4). En estos pacientes se suspende temporalmente la azatioprina hasta controlar la infección.

La incidencia de infección del mes a los seis meses del trasplante se presenta en 18% (4 pacientes), de los cuales el 100% la causa fue bacteriana, agregándose en 2 pacientes sobreinfección viral con CMV tratándose con ganciclovir. En un paciente se agrega además tuberculosis la cual se trata con isoniacida, rifampicina y etambutol durante 18 meses, agregándose en este mismo paciente además resistencia a ganciclovir por lo cual se agrega gammaglobulina.

La incidencia de infección de los seis meses al año se presenta en 22% (5 pacientes), el 60% de etiología bacteriana (3 pacientes). CMV en el 40% (2 pacientes) tratados con ganciclovir en el caso viral (Tabla 5, Gráfico 5).

La incidencia de infección al año del trasplante fue del 18%, de las cuales el 75% fue de etiología viral (CMV, Parvovirus, EBV) los cuales se trataron con ganciclovir e inmunoglobulina (Parvovirus) así como suspensión temporal de inmunosupresor. (Tabla 6, Gráfico 6).

La incidencia de infección más allá del año del trasplante se presentó en 27% de los pacientes, el 66% correspondió a etiología bacteriana, 33% de etiología viral. Un paciente con CMV persistente (aproximadamente 6 meses sin mejoría a tratamiento) se realiza plasmaféresis. Un paciente con influenza el cual se trata con amantadina. Un paciente con neumonía adquirida en la comunidad se complica con empiema el cual se trata con antibiótico cefotaxima/vancomicina.

RECHAZO

Con relación a la detección y seguimiento de rechazo, en los casos iniciales se realizó biopsia endomiocárdica para control de rechazo y los hallazgos de anatomía patológica se correlacionaron con la clasificación del consenso de la ISHLT vigente, además se realiza seguimiento ecocardiográfico comparando en cada paciente en forma secuencial. En todos los casos se tomó al menos tres muestras en el momento de la biopsia. Se ha tomado biopsia en 12 pacientes, de los cuales en 10 pacientes se ha reportado rechazo agudo grado IA o 0 sin ameritar cambios en el manejo inmunosupresor. Un paciente presentó rechazo grado IIIA, que se manejó con pulsos de metilprednisolona con adecuada respuesta y en el seguimiento a 3 años después del evento se encontró sólo con rechazo grado IA o sin evidencia de rechazo. Otro paciente presentó rechazo IB

que no respondió al ajuste en la dosis de los inmunosupresores y evolucionó en dos meses a grado IIIA, se manejó con bolos de metilprednisolona y mejoró a grado IA, sin embargo con poca cooperación para el manejo y recidiva el rechazo a grado IB, acompañándose de derrame pericárdico ameritando pericardiocentesis en tres ocasiones. Un paciente al cual no se le realizó biopsia presentó falla cardiaca grave y datos de disfunción al ecocardiograma que se correlacionaron con lo reportado en rechazo grave, por lo que fue manejado con éxito con muromonab-CD3, anticuerpos monoclonales anti CD3 (Orthoclone OKT3, Janssen-Cilag MR).

MORTALIDAD

La incidencia de mortalidad postoperatoria inmediata (< 1 mes) fue de 23%, durante el transoperatorio el 4.5% (1 paciente). El rechazo al injerto se presenta en el 9% (2 pacientes), 13.6% secundario a infección (choque séptico, ECN y mediastinitis) el 100% de etiología bacteriana.

La mortalidad de 1 mes a 6 meses es del 6% (1 paciente) secundario a hemotórax e infarto pulmonar por infección (antecedente de reintervención por sangrado postoperatorio).

La mortalidad de 6 meses a 1 año es de 13% (2 pacientes), 1 por rechazo del injerto, el otro paciente secundario a perforación intestinal y sepsis por disentería bacteriana.

La sobrevivencia a 1 mes del trasplante fue de 77%, al año del trasplante 64% a los 5 años 50% y finalmente a los 10 años solo del 27.2%. (Tabla 7, Gráfico 7).

ANEXO

Tabla 1 EDAD AL TRASPLANTE

		edad			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	lactante menor	2	8.0	9.1	9.1
	lactante mayor	2	8.0	9.1	18.2
	preescolar	4	16.0	18.2	36.4
	escolar	10	40.0	45.5	81.8
	adolescente	4	16.0	18.2	100.0
	Total	22	88.0	100.0	
Perdidos	Sistema	0	.0		
Total		22	100.0		

TABLA 2 PESO AL TRASPLANTE.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0 a 5	1	4.0	4.5	4.5
	5 a 10	4	16.0	18.2	22.7
	10 a 15	1	4.0	4.5	27.3
	15 a 20	6	24.0	27.3	54.5
	20 a 25	4	16.0	18.2	72.7
	30 a 35	2	8.0	9.1	81.8
	35 a 40	1	4.0	4.5	86.4
	40 a 45	2	8.0	9.1	95.5
	50 a 55	1	4.0	4.5	100.0
	Total	22	88.0	100.0	
Perdidos	Sistema	0	.0		
Total		22	100.0		

TABLA 3. INFECCIÓN NOSOCOMIAL PREVIA TRASPLANTE

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos si	5	22.7	22.7	22.7
no	17	77.3	77.3	100.0
Total	22	100.0	100.0	

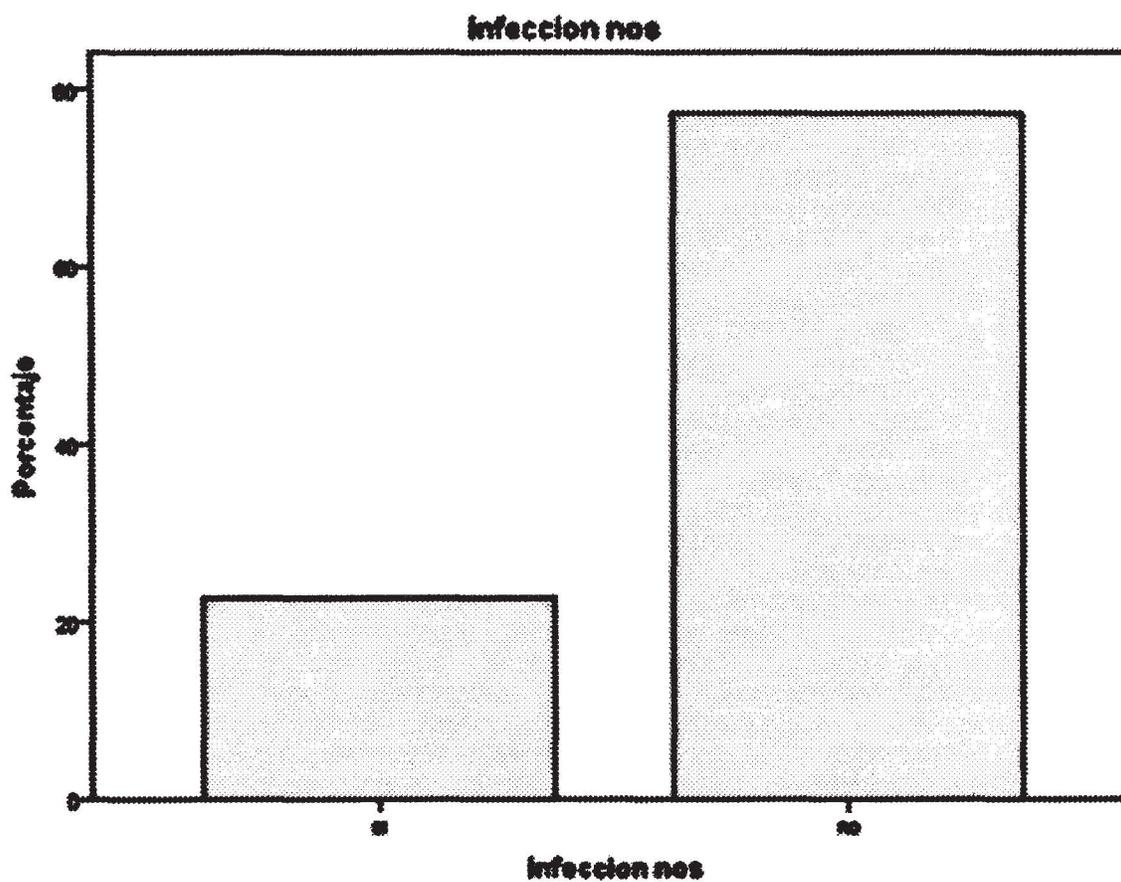
GRÁFICO 3 INFECCIÓN PREVIA AL TRASPLANTE

TABLA 4. INFECCIÓN AL PRIMER MES DE TRASPLANTE

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	ninguna	7	31.8	31.8	31.8
	neumonía	7	31.8	31.8	63.6
	absceso pulmonar	1	4.5	4.5	68.2
	infección herida quirúrgica	1	4.5	4.5	72.7
	pericarditis	1	4.5	4.5	77.3
	peritonitis	1	4.5	4.5	81.8
	ivu	2	9.1	9.1	90.9
	sepsis	2	9.1	9.1	100.0
	Total	22	100.0	100.0	

GRAFICO 4. INFECCIÓN AL PRIMER MES

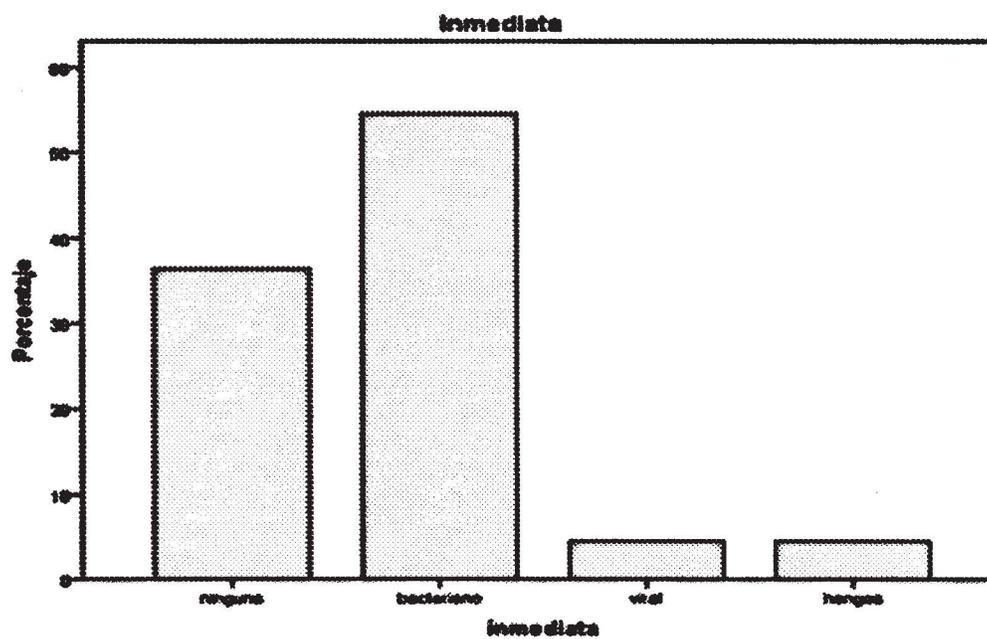


TABLA 5. INFECCIÓN DE 6 MESES A 11 MESES DE TRASPLANTE

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	ninguna	17	77.3	77.3	77.3
	uretritis	1	4.5	4.5	81.8
	citomegalovirus	2	9.1	9.1	90.9
	faringitis	1	4.5	4.5	95.5
	pseudomona	1	4.5	4.5	100.0
	Total	22	100.0	100.0	

GRAFICO 5. INFECCIÓN DE 6 A 11 MESES DE TRASPLANTE

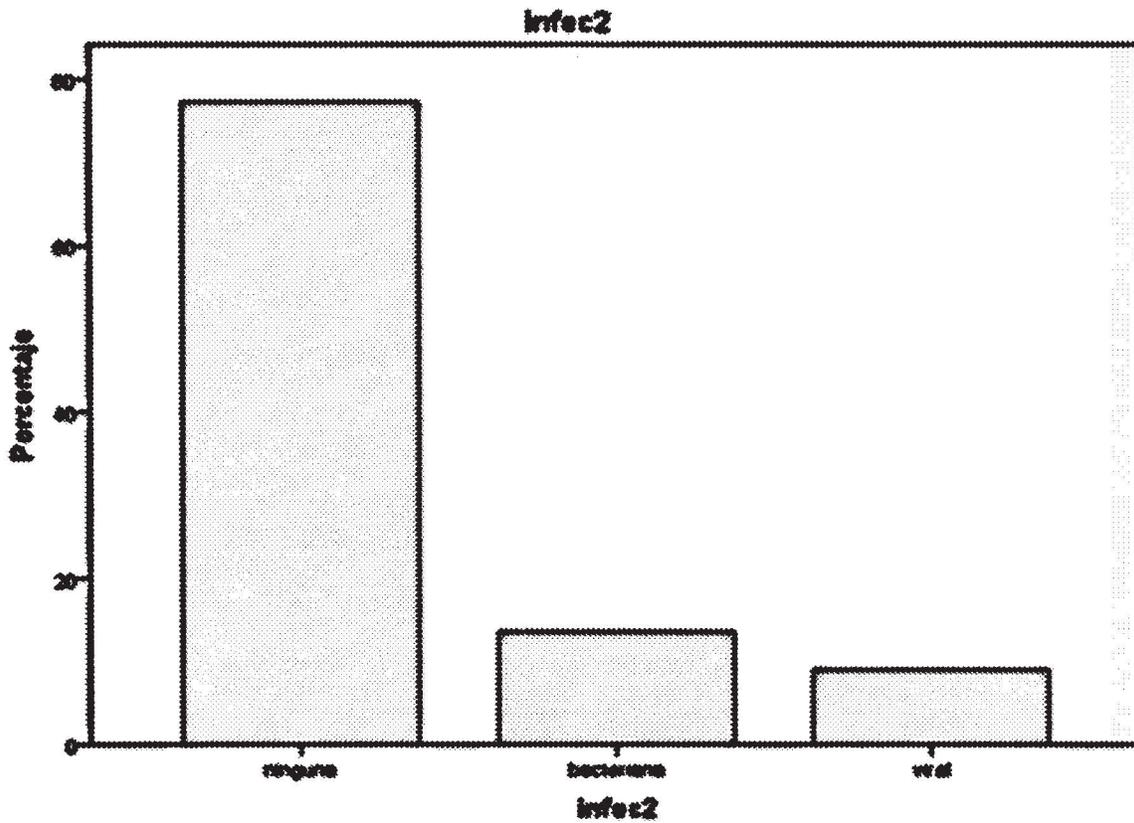


TABLA 6. INFECCIÓN AL AÑO DE TRASPLANTE

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos ninguna	18	81.8	81.8	81.8
citomegalovirus	2	9.1	9.1	90.9
ebsteinbarr	1	4.5	4.5	95.5
parvovirus b6	1	4.5	4.5	100.0
Total	22	100.0	100.0	

GRAFICO 6. INFECCIÓN AL AÑO DE TRASPLANTE

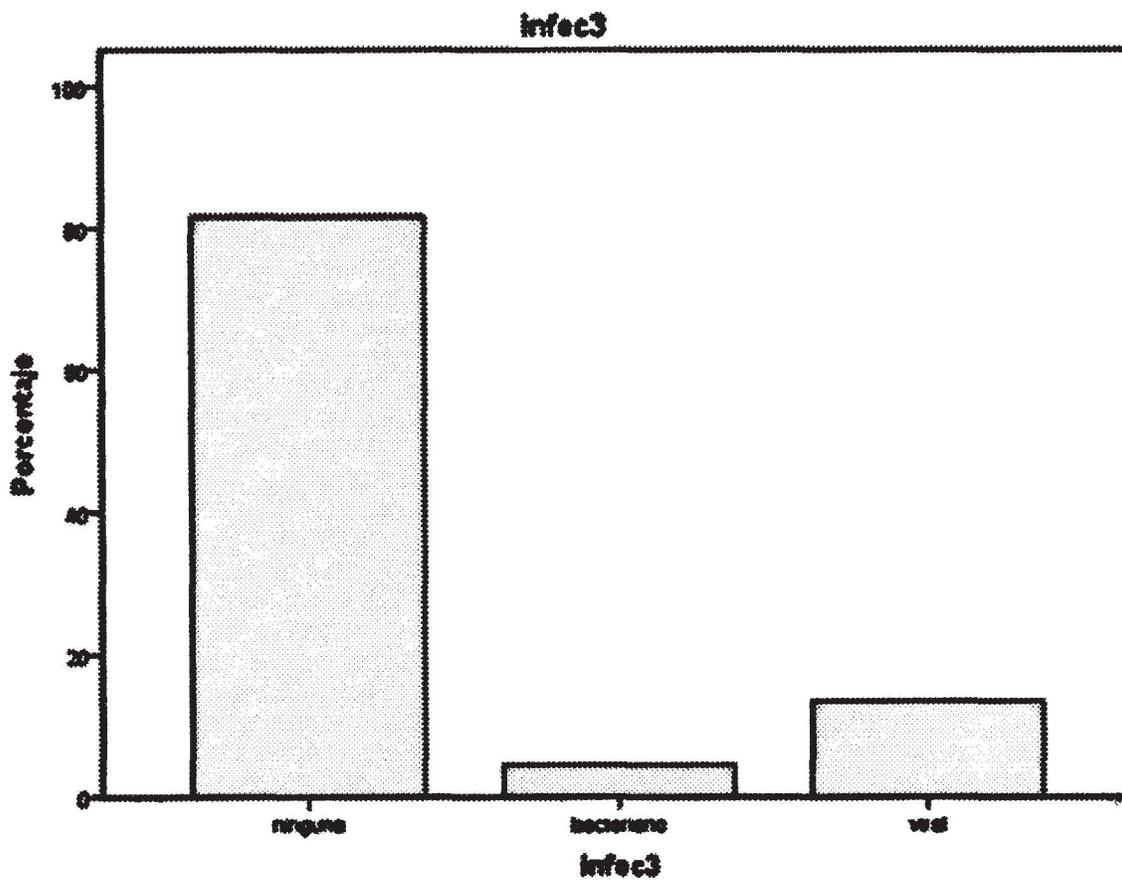


GRAFICO 7. CAUSA DE MORTALIDAD

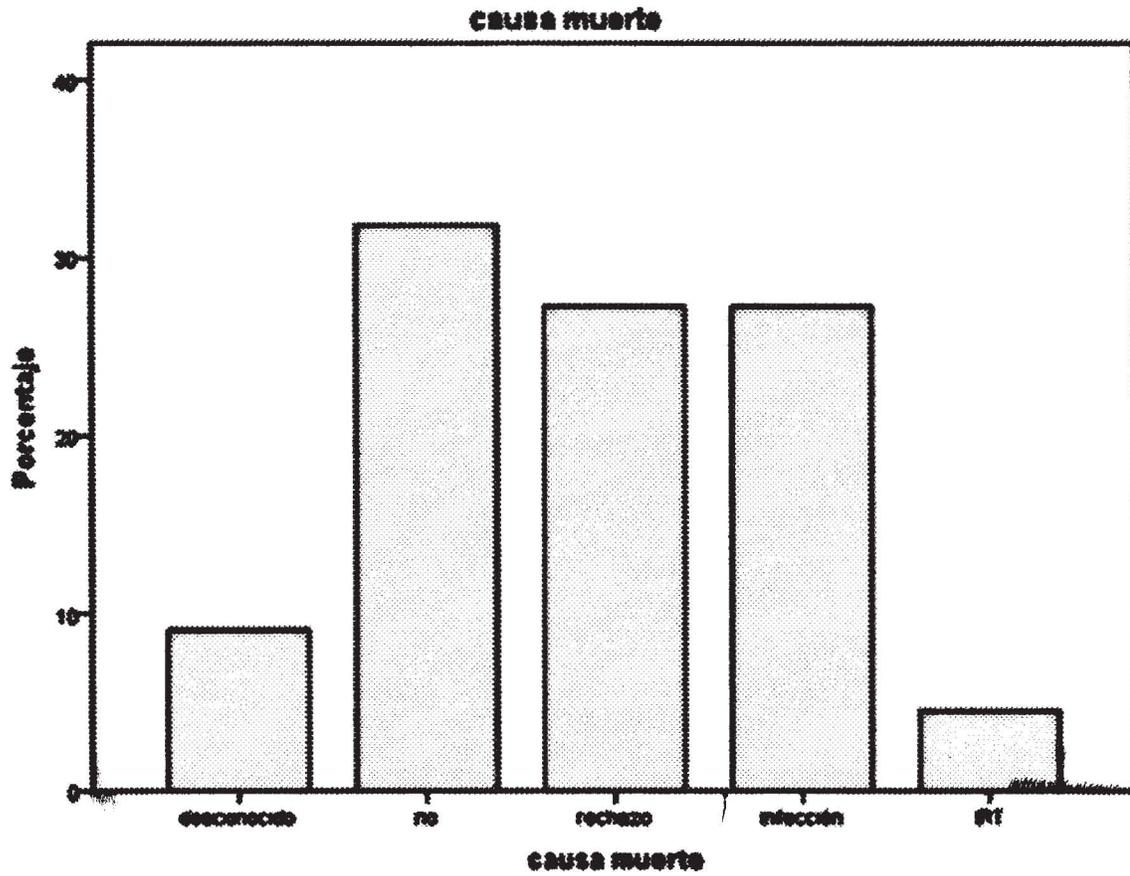
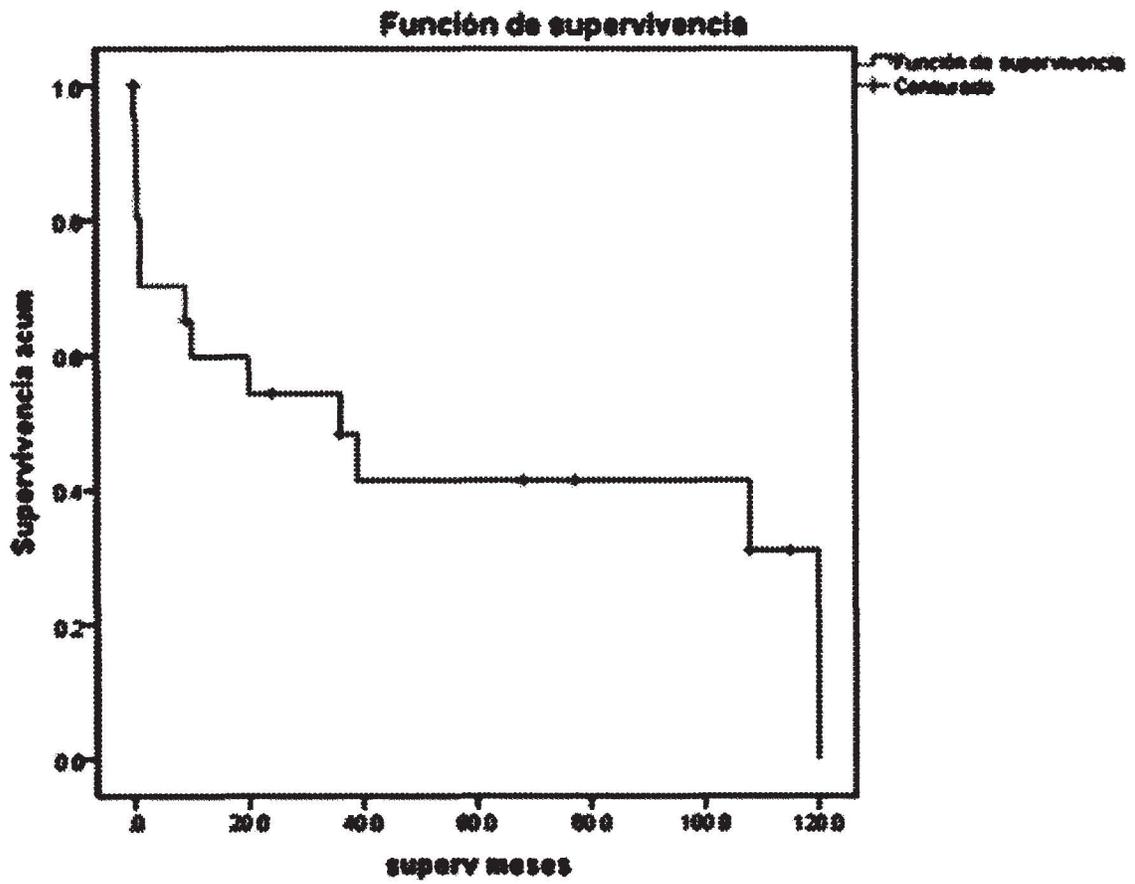


GRAFICO SUPERVIVENCIA KAPLAN MEIER



DISCUSIÓN

Los primeros trasplantes cardiacos se realizaron en adultos en la década de los años 60; no fue sino hasta la aparición de la ciclosporina como inmunosupresor cuando el trasplante cardiaco surgió como una forma terapéutica novedosa y exitosa en pacientes cardiopatas terminales, evolucionando con la aparición de nuevos agentes inmunosupresores hasta la fecha. En la presente serie de pacientes, los casos iniciales se manejaron con ciclosporina y en la actualidad se inicia el manejo con tacrolimus siendo el inhibidor de calcineurina de primera elección. Algunos casos desarrollaron datos de falla renal con incremento de la creatinina, los cuales revirtieron al cambiar de ciclosporina a tacrolimus, sin embargo hemos encontrado casos en los que dicha falla renal se presenta con el tacrolimus y revierte al cambiar por ciclosporina, También dentro de esta evolución del manejo inmunosupresor un caso desarrolló diabetes mellitus que se consideró secundaria al tacrolimus, y al cambiarlo a ciclosporina presentó falla renal, sin revertir adecuadamente la diabetes mellitus; actualmente en este paciente se ha logrado disminuir las dosis de hipoglucemiantes, y suspender la insulina con el uso de sirolimus.

El primer trasplante cardiaco en pediatría se registra en 1982, desde entonces se han registrado al año 2010 8,500 trasplantes a nivel mundial, reportados el 52% realizados en Norteamérica, 35% en Europa y solo el 8% en países subdesarrollados (25).

En México, el programa de trasplante cardiaco con mayor número de casos se tiene en el HIMFG, cumpliéndose en el presente año 10 años de realizar trasplante cardiaco pediátrico en esta unidad, sin embargo para la población del país resulta insuficiente e impráctico que sólo exista un programa bien establecido, aun cuando existen centros que tienen buena atención quirúrgica de pacientes cardiopatas en edad pediátrica. Probablemente el costo, la falta de personal capacitado, el tiempo que se consume y lo impredecible del momento en que

surgirá un donador, sea lo que no ha despertado el ánimo en otros centros para considerar el trasplante cardiaco como una opción, aunado a la falta de otros estímulos en las instituciones públicas.

En esta primera serie de casos la indicación de trasplante fue en un porcentaje igual para cardiomiopatía como cardiopatía congénita terminal (50%) a diferencia de lo que se ha reportado en el registro de la ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation) en la cual reporta como indicación el 63% para cardiopatías congénitas terminales contra solo el 31% para cardiomiopatías. Dicha diferencia tal vez radica en el nivel socioeconómico bajo en los pacientes tratados en nuestro hospital lo que condiciona más relación con desnutrición severa dando lugar a infecciones virales que se reconocen como causa importante o predisponentes en cardiomiopatía dilatada. También en dicha sociedad se reporta de los trasplantados un 27% de pacientes con SVIH (síndrome ventrículo izquierdo hipoplásico). En nuestro Hospital a pesar de haber listado a varios pacientes con dicho diagnóstico, sólo hemos conseguido concretar el procedimiento en 1 paciente, debido a la baja donación en nuestra sociedad y menos de pacientes recién nacidos, llevándolos a fallecer en la lista de espera.

BIBLIOGRAFIA

1. Cooper DKC. Heart transplantation. In: Hakim NS, Danovitch GM, editors. Transplantation surgery. London: Springer; 2001. P. 91-121.
2. Backer CL, Mavroudis C, Pahl E. Heart transplantation. In: Mavroudis C, Backer CL, editors. Pediatric cardiac surgery 3rd ed. Philadelphia: Mosby; 2003. p. 739-54.
3. Bailey LL, Nehlsen- Cannarella SL, Doroshow RW, et al. Cardiac allotransplantation in newborns as therapy for hypoplastic left heart syndrome. N Engl J Med. 1986; 315:49.
4. Khalpey Z, Koch CA, Platt JL. Xenograft transplantation. Anesthesiol Clin North Am. 2004; 22:871-85.
5. Nieto-Zermeño J. Primeros trasplantes exitosos de corazón en lactantes en Mexico. Bol Med Hosp Infant Mex 2001; 58:751.
6. Anisman SSG. What pediatric residents should learn for what pediatricians should know about congenital heart disease. Pediatr Cardiol 2003;24: 418-23.
7. Walter H, Merrill MD, William H, Frist D. Heart Transplantation in Children. Ann Surg. 1991; 213: 394-98.
8. Sanjiv K, Gandhi C, Agnieszka K. Infant Heart Transplantation Ten Years Later- Where Are They Now?. Ann Thorac Surg 2007; 83:169-72.
9. Groetzner J, Reichart B, Roemer U. Cardiac Transplantation in Pediatric Patients: Fifteen-Year Experience of a Single Center. Ann Thorac Surg 2005; 79: 53-60.

10. Niloo R, Sinha E, Mancini DM. Long-term outcomes after cardiac transplantation: an experience based on different eras of immunosuppressive therapy. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 440-49.
11. Stenlund B, Bairaktaris A, Körfer R. Heart Transplantation in Children: Clinical Outcomes in a Single Center. *Ann Thorac Surg* 2007; 84:1640-44.
12. Schowengerdt KO, Naftel DC, Seib PM. Infection after pediatric heart transplantation: results of a multiinstitutional study. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16:1207-16.
13. Stoica C, Campbell D. Results of consecutive training procedures in pediatric cardiac surgery. *J Card Surg*, 2010; 5:105.
14. Odenheimer DB, Matas Aj, Tellis VA. Donor cultures reported positive after transplantation a clinical dilemma. *Transplant Proc* 1986;18:465-66
15. Freeman RB, Giatras I, Falagas ME, Supran S. Outcome of transplantation of organs procured from bacteremic donors. *Transplantation* 1999; 14: 204-10.
16. Hasan A, Au J, Hamilton JR. Orthotopic Heart Transplantation for congenital heart disease. Technical considerations. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993; 7: 65-70
17. Hsu J, Griffith BP, Dowling RD. Infections in mortally ill cardiac transplant recipients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:506-09.
18. Miller LW, Naftel DC, Bourge RC, Kirklin JK. Infection after heart transplantation: a multiinstitutional study. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:381-93.
19. Rex JH, Walsh TJ, Anaissie EA. Fungal infections in iatrogenically compromised hosts. *Adv Intern Med* 1998;43:321-71

20. Massin E, Zeluff BJ, Carrol CL. Cardiac transplantation and aspergilosis. *Circulation* 1994;90: 1552-56.
21. Pittet D, Monod M, Suter PM. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg*, 1994;220: 751-58
22. Janner D, Bork J, Baum M. Pneumocystis carinii pneumonia in infants after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:758-63.
23. Studemeister AE, Kozak K, Garrity E. Survival of a heart transplant recipient after pulmonary cavity mucormycosis. *J Heart Transplant* 1988;7:159-61
24. Kirklin JK, Young JB, Mc Giffin. *Heart Transplantation*. London, Churchill Livingstone,2002. Pp 540-72.
25. Kirk R, Edwards L, Kuchervavaya A. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirteenth official pediatric heart transplantation report – 2010. *J Heart and Lung Transplantation*, 2010, 10: 1119-28.