



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA Y
COMPLICACIONES EN PACIENTES CON TRASPLANTE CARDIACO
EN HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ (2001-
2017)

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DR. LENIN MIGUEL CASTILLO ESPINOZA

TUTORES:

DRA. BEGOÑA SEGURA STANFORD

DR. JULIO ERDMENGER ORELLANA

DR. ALFONSO REYES LÓPEZ

DR. ALEJANDRO BOLIO Cerdán



Ciudad de México, Febrero 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

HOJA DE FIRMAS

**DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**

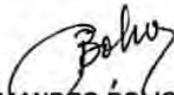
TUTORES



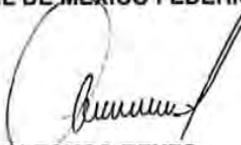
**DRA. BEGOÑA MAGDALENA SEGURA STANDFORD
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



**DR. JULIO ROBERTO ERDMENGER ORELLANA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



**DR. ALEJANDRO BOLIO Cerdán
JEFE DEL SERVICIO DE CIRUGÍA CARDIOVASCULAR
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



**DR. ALFONSO REYES
MAESTRO EN CIENCIAS
INVESTIGADOR DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDRICO GÓMEZ**

DEDICATORIA

A Dios: por permitirme tener la fuerza de llegar a este momento de mi formación profesional.

A mi madre, Rosa María: por ser el pilar más importante y por demostrarme siempre su cariño y apoyo incondicional para poder estudiar.

A mi esposa, Oglazela: por estar conmigo incluso en los momentos más turbulentos, me has motivado y ayudado brindándome tu cariño.

A mis familiares: A mi hermana, Nelly, por ser el ejemplo de una hermana mayor y de la cual aprendí aciertos y desaciertos. A mi sobrina, Hazell, que cada vez logras importantes metas, así debes cumplir tus sueños.

A mis maestros: por su gran apoyo y motivación para la culminación de nuestros estudios profesionales y para la elaboración de esta tesis.

A mi amiga: Dra. Mercedes Aburto, le agradezco su ayuda desinteresada, por darme una mano y aportar considerablemente en mi formación profesional.

INDICE

I.	RESUMEN.....	4
II.	INTRODUCCION.....	5
III.	ANTECEDENTES.....	6
IV.	MARCO TEORICO.....	7
V.	PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	21
VI.	JUSTIFICACION.....	22
VII.	OBJETIVOS.....	23
VIII.	DISEÑO METODOLOGICO.....	24
IX.	CONSIDERACIONES ETICAS.....	29
X.	RESULTADOS.....	30
XI.	DISCUSION Y ANALISIS.....	41
XII.	CONCLUSIONES.....	44
XIII.	RECOMENDACIONES.....	45
XIV.	LIMITACIONES	46
XV.	CRONOGRAMA.....	46
XVI.	BIBLIOGRAFIA.....	47
XVII.	ANEXOS.....	49

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El trasplante cardíaco se realiza a pacientes en quienes se ha agotado otras alternativas terapéuticas, el objetivo de salvar la vida. Nuestro Hospital, es reconocido como el centro de referencia nacional para trasplantes cardíacos pediátricos, hasta Diciembre 2017 se han realizado 32 trasplantes.

El éxito incluye: Los cuidados pre y post operatorios, apego al tratamiento y manejo de un protocolo con un equipo multidisciplinario capacitado.

OBJETIVO: Determinar los factores pronósticos de supervivencia en pacientes que recibieron trasplante cardiaco en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo de 2001 a 2017.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio Descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo. 32 pacientes hasta Diciembre 2017. Para estadística descriptiva se utilizaron frecuencias y porcentajes para variables cualitativas. Para variables cuantitativas se utilizaron medias y rangos en caso de curva no simétrica. Se realizó función de supervivencia utilizando curvas de Kaplan-Meier, con el programa estadístico STATA.

RESULTADOS: La edad promedio fue 4-7 años, sexo masculino 53.1%, la mortalidad fue del 97%, choque séptico 33.3% como causa. Miocardiopatía Dilatada fue el diagnóstico más frecuente 56.3%. 20 pacientes no sobrevivieron por más de 48 meses. Los tratamiento más usados fueron Azatriopina, Ticrolimus, Prednisona en 15.6%. Las complicaciones asociadas a tratamiento inmunosupresor fueron la enfermedad renal, hipertensión arterial y diabetes.

CONCLUSIONES: A pesar de los avances en los métodos diagnósticos y tratamiento post trasplantes en las últimas décadas, la supervivencia es baja a mediano plazo, y las complicaciones asociadas o no a su tratamiento inmunosupresor es muy frecuente.

INTRODUCCION

El trasplante cardíaco es un tratamiento realizado a pacientes en quienes se ha agotado otras alternativas terapéuticas, con el objetivo de salvar la vida ya que presentan una expectativa de vida limitada en el tiempo. ⁽¹⁾

El número de trasplante registrado en el mundo es superior a 1400, de los cuales, el 52% se reportan en Norteamérica, el 35% en Europa y sólo el 8% en países subdesarrollados. Sin embargo, debido al limitado número de donantes, su impacto es escaso en comparación con la magnitud del problema. ⁽¹⁾

El Hospital Infantil de México Federico Gómez, es reconocido como el centro de referencia nacional para trasplantes cardíacos pediátricos, inició el programa en Junio 2001 con el primer trasplante cardíaco realizado por el Dr. Alejandro Bolio (4). Hasta Diciembre 2017 se han realizado 32 trasplantes con supervivencia al año de 65% y a los 5 años del 40%.

La selección de los pacientes, los cuidados pre y post operatorios y los recursos económicos adecuados, combinados con equipos multidisciplinarios capacitados y manejo de un protocolo, son los determinantes del éxito en los pacientes trasplantados. ⁽⁵⁾ El presente estudio se realizó con el objetivo de conocer los factores pronósticos de supervivencia y complicaciones de los pacientes que se les realizó trasplante cardíaco, con el propósito de sistematizar una alternativa para mejorar la esperanza de vida y disminuir las complicaciones de los pacientes.

ANTECEDENTES

El trasplante cardíaco ha contribuido a reducir la mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Se ha reportado la disminución significativa en la mortalidad de los pacientes con Insuficiencia Cardíaca Congestiva en estadio III-IV, del 14-18% a finales de los 90 a 9.7% en la actualidad. ⁽⁵⁾

En 1985 se realizó el primer trasplante cardíaco neonatal en un paciente con corazón izquierdo hipoplásico en Loma Linda, Estados Unidos, por el equipo del Dr. Leonard Bailey. ^(2,8)

En la actualidad se han realizado más de 14,000 trasplantes cardíacos en el mundo, según informe de The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Hasta Junio 2016, se reporta en la población pediátrica un total de 684 niños trasplantados, realizándose en Norte América, Europa, Sur América. Con predominio del sexo masculino. ⁽⁵⁾

Las principales causas que llevan a trasplantes cardíacos descritas por la ISHLT hasta Junio 2016 son: cardiopatías congénitas < 1 año 55%, miocardiopatías 54%, retrasplante 7-8%. La supervivencia según el momento del trasplante es: lactancia 22.3 años, 1-5 años 18.5 años, 6-10 años 14.4 años, adolescentes 13.3 años. ⁽⁵⁾

Las causas de mortalidad hasta Junio de 2016 según ISHLT fueron: Vasculopatía coronaria (2.7%), Rechazo (15.5%), Falla de injerto (21%), Falla multiorgánica (20.7%), Infección (12.2%). ⁽⁵⁾

En el I Informe del Registro Español de Trasplante Cardíaco en menores de 16 años, Desde el primer trasplante cardíaco pediátrico llevado a cabo en España en 1984 hasta el momento, se han realizado 379 trasplantes en menores de 16 años. De los 379 trasplantes cardíacos, 364 fueron de novo, 9 retrasplantes y 6 trasplantes combinados: 2 de corazón y pulmón, 1 de corazón e hígado y en 3 casos en que no consta el tipo de combinación. ^(6,7)

La supervivencia en relación con la edad del receptor es del 74,6% al primer año, el 68,4% a los 5 años el 58,9% a los 10 años y el 51,5% a los 15 años. ^(6,7), el diagnóstico de base, el uso de asistencia ventricular y la década en que se llevó a cabo el trasplante son factores determinantes de la supervivencia.

MARCO TEORICO

El Trasplante Cardíaco (TC) infantil se diferencia del adulto en varios aspectos. La cardiopatía congénita con intervención quirúrgica previa es la principal indicación en los receptores menores de 1 año y a medida que aumenta la edad del receptor la indicación de miocardiopatía con disfunción ventricular se convierte en la indicación más frecuente en el grupo de adolescentes. La escasez en el número de donantes, especialmente en los menores de 1 año, obliga a un tiempo de espera prolongado y a la aceptación de donantes subóptimos. Sin embargo, la inmadurez del sistema inmune en este grupo de edad determina una mejor tolerancia inmunológica del injerto, con menor tasa de rechazo agudo y menor necesidad de inmunosupresión, con la posibilidad de realizar TC incluso con incompatibilidad de grupo sanguíneo. Por último, la necesidad de un buen apoyo familiar siempre es indispensable para garantizar el adecuado seguimiento de estos pacientes. ^(5,15)

Sin embargo, al igual que ocurre en la población adulta, la enfermedad coronaria del injerto es el principal limitante de su duración y hoy en día el TC no es un tratamiento definitivo, ya que a veces es necesario un retrasplante. Nuevas estrategias inmunosupresoras e inmunológicas se están desarrollando hoy en día para conseguir que sea un tratamiento definitivo. ^(5,15)

INDICACIONES DE TRASPLANTE CARDIACO PEDIÁTRICO

Las dos indicaciones principales de TC pediátrico son: las cardiopatías congénitas (habitualmente tras cirugías cardíacas previas) y las miocardiopatías (la más frecuente de las cuales es la miocardiopatía dilatada). Otras indicaciones mucho menos frecuentes son: los tumores cardíacos no resecables que producen disfunción ventricular severa o arritmias intratables, las arritmias malignas intratables, la enfermedad isquémica por enfermedad de Kawasaki con disfunción ventricular y síntomas isquémicos y sin posibilidades de revascularización coronaria. ^(2, 3, 15)

Cardiopatías congénitas

Hoy en día, gracias a los avances en cirugía cardíaca infantil, el TC como primera opción terapéutica es raro. El síndrome de corazón izquierdo hipoplásico, que en el pasado fue la

principal indicación de trasplante en el periodo neonatal, hoy en día cuenta con una opción quirúrgica: la cirugía de Norwood.

Por tanto, hoy en día las patologías cardiacas en las que el TC se considera la única opción son aquellas que cursan con disfunción ventricular asociada a cardiopatía, generalmente con cirugías previas. Las más frecuentes son ventrículo izquierdo hipoplásico con cirugía de Norwood en estadios I, II o Fontan, ventrículo único en estadio Fontan, o cualquier cardiopatía congénita en la que aparezca disfunción ventricular severa asociada y refractaria a tratamiento médico y sin más opción quirúrgica. ^(5,6, 15)

Miocardiopatías

La causa más frecuente es la miocardiopatía dilatada (la indicación más frecuente en los receptores de 10-18 años); su etiología más frecuente es la idiopática, seguida de la secundaria y la miocarditis. ^(3, 5,6)

CONTRAINDICACIONES PARA TRASPLANTE CARDIACO INFANTIL ⁽²⁾

- A. No se considera un tratamiento eficaz cuando la enfermedad cardiaca se asocia con enfermedad severa e irreversible de otros órganos o sistemas o forma parte de un proceso de enfermedad multi-sistémica irreversible. Puede considerarse la posibilidad de trasplante multi-orgánico (lo más frecuente es que sea cardiorrenal).
- B. Tampoco es eficaz cuando las resistencias vasculares pulmonares (RVP) son fijas e irreversibles. Actualmente, la utilización de mediaciones vasodilatadoras pulmonares (bosentán, sildenafil) pretrasplante, así como el uso de dispositivos de asistencia ventricular que han demostrado reversibilidad de las resistencias pulmonares al optimizar el gasto cardiaco han permitido realizar TC en situaciones que hace años eran consideradas contraindicación.
- C. No se puede efectuar en presencia de hipoplasia severa de arterias pulmonares centrales o de venas pulmonares bilateral.

EVALUACIÓN DEL DONANTE

El criterio de selección primaria es que tenga una función cardiaca aceptable determinada por el examen físico, los signos vitales, la analítica, la radiografía de tórax, el ECG y

ecocardiograma; aunque el ECO y la inspección en el momento de la extracción son los métodos más eficaces en su valoración. Donante y receptor deben ser compatibles en cuanto al grupo sanguíneo ABO, no considerándose el factor Rh. ^(5, 6, 15)

Se contraindica el trasplante con grupos sanguíneos incompatibles, debido al alto riesgo de rechazo hiperagudo, que se produce cuando hay anticuerpos anti-A o anti-B (isohemaglutininas naturales) en el receptor, que se unirán a sus respectivos antígenos de grupo en las células del endotelio vascular del órgano donante, provocando la activación del complemento y la rápida trombosis de los vasos del injerto. Los neonatos no producen isohemaglutininas, y los títulos de anticuerpos anti-A o anti-B son bajos hasta los 12-14 meses de edad, debido a que no ha habido exposición a los antígenos de los carbohidratos A y B presentes en las bacterias colonizadoras del intestino tras el nacimiento; además, la inmadurez del sistema inmune provoca niveles bajos en la actividad del complemento. Por ello, algunos centros han realizado con éxito TC con incompatibilidad ABO, con una supervivencia a medio plazo buena. ^(5, 6, 15)

TÉCNICA QUIRÚRGICA

Existen varios factores que incrementan la complejidad del TC en el grupo de pacientes pediátricos, incluyendo:

A. Problemas anatómicos:

1. Elevada incidencia de anomalías anatómicas: retorno venoso sistémico o pulmonar anómalo.
2. Dextrocardia con o sin *situs inversus*.
3. Malposición de las grandes arterias.

B. Menor tamaño: da como resultado una discrepancia significativa en el tamaño entre el órgano del donante y el receptor.

C. Intervenciones quirúrgicas previas:

1. Alteraciones en la anatomía.
2. Fisiología circulatoria anormal.
3. Aumento del riesgo de hemorragia.

Un conocimiento exhaustivo de la anatomía cardíaca del paciente en el momento del trasplante es crucial para poder identificar necesidades especiales y permitir la planificación adecuada del procedimiento quirúrgico. La necesidad de un equipo de cirugía cardíaca especializado en cardiopatía congénita es esencial para el éxito de la intervención. ^(1,2)

MANEJO POSTOPERATORIO

Los cuidados postoperatorios en el TC infantil no difieren de los habituales posteriores de cualquier cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (monitorización, optimización hemodinámica con las drogas adecuadas, manejo respiratorio, sedación y analgesia, etc.), salvo la obligatoria administración de isoprotenerol por su efecto cronotrópico deseable en corazones denervados. ⁽¹⁵⁾

Hay algunas peculiaridades dignas de tener en cuenta: ⁽¹⁵⁾

- En corazones sobredimensionados la presencia de hipertensión arterial que puede controlarse con betabloqueantes, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o antagonistas del calcio.
- La frecuencia de fracaso ventricular derecho, que se hace más manifiesto clínicamente con hipertensión arterial pulmonar previa y que obliga a la utilización de óxido nítrico y vasodilatadores pulmonares (sildenafil) y, en casos extremos, a soporte con ECMO.
- También prolonga la ventilación mecánica la utilización de corazones sobredimensionados, al ser necesario el cierre esternal diferido con escisión pericárdica amplia e incluso plicatura diafragmática izquierda, con los consiguientes riesgos de compresión bronquial y atelectasia.
- Con cirugías previas es más frecuente la aparición de quilotórax, que obliga a mantener drenajes torácicos prolongados y tratamiento específico.
- Son frecuentes las complicaciones por sangrado en multi-operados, anti coagulados, anti agregados, cianóticos, con vasos colaterales o con alteraciones de la coagulación. Se

deben evitar en la medida de lo posible las transfusiones de hemoderivados y, en caso necesario, se utilizará sangre irradiada.

- Debe ser precoz el diagnóstico y tratamiento de las infecciones, especialmente en los pacientes previamente inmunodeficientes (asplenia, Di George).

INMUNOSUPRESIÓN

El objetivo de la terapia inmunosupresora es prevenir el rechazo minimizando los riesgos infecciosos, de malignidad y toxicidad. ⁽¹⁷⁾

Los fármacos en el TC infantil son similares a los de los adultos tanto en la terapia de inducción como en la de mantenimiento (corticoides, anticalcineurínicos, antimetabolitos, antiproliferativos). Los protocolos han variado en el tiempo y entre distintas instituciones.

La terapia de inducción se ha seguido utilizando comúnmente en los receptores de trasplante de corazón pediátrico, con el 71% recibiendo alguna forma de terapia de inducción en la era actual. Anti-timociteglobulina policlonal se utilizó en el 52% de los receptores de trasplante de corazón pediátrico como el agente más comúnmente utilizado, con antagonistas de los receptores de interleucina-2 utilizados en el 21% de los pacientes. Como en informes anteriores, el uso de la terapia de inducción no se asoció con la supervivencia a largo plazo, aunque la supervivencia fue menor, independientemente de la terapia de inducción, si hubo rechazo tratado en el primer año posterior al trasplante. ⁽⁵⁾

Para la inmunosupresión de mantenimiento, tacrolimus y miofenolato mofetil o ácido micofenólico (MMF / MPA) se han utilizado en el 86% y el 92% de los pacientes, respectivamente, en el momento del alta en la era actual. El uso de prednisona en el momento del alta continuó siendo común al 68%, con sirolimus o everolimus utilizados en <2% de los pacientes. En 1 año después del trasplante, la combinación de tacrolimus y MMF / MPA se utilizó en la mayoría de los pacientes, pero hubo un mayor uso de sirolimus o everolimus en el 10% de los pacientes en comparación con el alta. ⁽⁵⁾

La terapia de inducción (basiliximab, daclizumab, timoglobulina) se utiliza para retrasar el inicio de los inhibidores de la calcineurina, para no agravar la disfunción renal en el postoperatorio inmediato, en especial en los pacientes con insuficiencia renal previa por bajo gasto.

Cerca del 50% de los receptores de TC infantil reciben terapia de inducción en el momento del trasplante. ⁽¹⁷⁾

Como esquema de inmunosupresión se utilizan y aceptan en el TC infantil diversas combinaciones (**Tablas 1 y 2**). Lo más habitual es utilizar inicialmente triple terapia con un inhibidor de la calcineurina (tacrolimus o micofenolato) asociado a un antimetabolito (micofenolato cada vez más extendido o azatioprina) y corticoides. Tras varios meses (generalmente los 6 primeros), si no existe rechazo agudo, se recomienda retirar los corticoides y mantener doble terapia. En algunos casos se puede utilizar monoterapia con tacrolimus o ciclosporina (existe mayor experiencia con tacrolimus, en especial en receptores pequeños menores de 1 año sin historia de rechazo ni factores de riesgo de rechazo). ⁽¹⁷⁾

Tabla 1. Procedimiento de Inmunosupresión habituales*		
Número de fármacos	Combinaciones	Comentarios
Monoterapia	Tac o CSA	Monoterapia más frecuente con TAC. En especial en grupo de receptores de menor edad sin historia de rechazo.
Doble Terapia	TAC o CSA + MMF (el más usado) TAC o CSA + AZA TAC o CSA + Sir TAC o CSA + Eve TAC o CSA + corticoides	Cada vez mayor uso de MMF. El uso de Sir o Eve: poca experiencia pero está aumentado. Tendencia cada vez mayor a evitar corticoterapia crónica.
Triple terapia	TAC o CSA + corticoides + AZA TAC o CSA + corticoides + MMF	
AZA: azatioprina, CSA: ciclosporina, EVE: everolimus, MMF: micofenolato, Sir: sirolimus, TAC: tacrolimus. Todos los esquemas pueden usarse con o sin terapia de inducción		

Inmunosupresor	Dosis Habituales*	Niveles*
CSA (oral o SNG)	10-15 mg/kg/día c 8-12 h 3 meses 5-10 mg/kg/do c 8-12 h >3 meses	200-250 ng/ml 3 meses 100-150 ng/ml >3 meses
TAC (oral o SNG)	Inicio 0.2-0.5 mg 8-12 h	10 ng/ml 3 meses 5-7 ng/ml >3 meses
MMF (oral, SNG o IV)	600 mg/m ² /dosis c 12 h	Poco valorable en niños
AZA (oral, SNG o IV)	1-2 mg/kg/día c 24 h	
Sir (oral o SNG)	1-3 mg/m ² /día c 24 h	5-10 ng/ml (a los 7 días)
Eve (oral o SNG)	0.8 mg/m ² /día c 12 h	3-8 ng/ml (a los 5 días)
Prednisona o metilprednisolona*	1 mg/kg/día c 24 h disminución progresiva hasta 0.1 mg/kg/día	Retirar en primeros 6 meses (si no historia de rechazo)
Timoglobulina	1.5 mg/Kg IV c 24 h	Durante 5-7 días
Basilximab	10 mg/m ² dosis IV	Día 0 y día 4 post TC

Ref: M. Camino, C. Medrano "Trasplante Cardíaco Pediátrico" servicio de cardiología Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid, España.

COMPLICACIONES A MEDIO Y LARGO PLAZO

Las complicaciones a medio y largo plazo en el TC infantil son las mismas que en el adulto, pero con algunas peculiaridades. En el primer año post-trasplante el rechazo agudo y las infecciones van a ser los principales problemas. (4, 9)

La enfermedad coronaria del injerto o rechazo crónico es menos prevalente en el TC infantil, en especial en receptores menores de 1 año. Por último, la enfermedad linfoproliferativa post-trasplante (PTLD) es el principal tumor relacionado con TC infantil. (4, 9)

INFECCIONES

Las infecciones tienen mayor prevalencia en los pacientes trasplantados que en la población general. Los 6 primeros meses del trasplante (1-6 meses) –al igual que en los adultos– las infecciones pueden aparecer, al igual que en pacientes con aumento de su inmunosupresión de forma temporal por rechazo o en cambios de inmunosupresión con aumento transitorio de los niveles de medicación. Su profilaxis no difiere de la de los adultos.

Pasados los 3-6 meses post-TC las infecciones adquiridas en la comunidad son las más frecuentes y son más graves que en pacientes no inmunocomprometidos. Representan la segunda causa de muerte en el primer año post-trasplante. Las infecciones más frecuentes son las producidas por virus respiratorios y por neumococo. Mención especial merece la varicela, por la prevalencia de esta infección en la comunidad y su necesidad de tratamiento IV. en pacientes inmunodeprimidos. ⁽⁴⁾

Citomegalovirus

Los principales avances en los últimos años se han producido en el diagnóstico mediante reacción en cadena de las polimerasas (PCR) cuantitativa a CMV, y en la profilaxis con valganciclovir, un derivado con mucha mejor absorción y biodisponibilidad que el ganciclovir oral que existía previamente.

Dada la asociación entre infección por CMV y enfermedad coronaria del injerto, la infección por CMV debe prevenirse con una profilaxis adecuada ⁽⁴⁾

Además, en el grupo de mayor riesgo (donante +; receptor -) más del 30% de las infecciones por CMV se presentan en los 120-144 días post-TC, cuando ya se ha retirado la profilaxis con valganciclovir. Todo ello nos indica que se necesita una adecuada profilaxis con valganciclovir en todos los grupos de riesgo, que la duración de la misma debe ser mayor (quizás ha de prolongarse 6 meses-1 año) y que se han de realizar periódicamente determinaciones de PCR a CMV. La administración de inmunoglobulina anti-CMV como profilaxis no está aceptada por todos los centros. ⁽⁴⁾

Varicela

Esta infección en pacientes inmunodeprimidos precisa tratamiento con aciclovir intravenoso. Si existe contacto con varicela y el paciente no la ha padecido, deberá recibir inmunoglobulina anti-virus de varicela zóster (anti-VVZ) en las primeras 72 horas. ⁽⁴⁾

Esta infección va a afectar preferentemente al grupo de receptores de menor edad que no han padecido la varicela ni recibido vacunación anti-varicela pre trasplante. ⁽⁴⁾

RECHAZO AGUDO

Los datos del último registro pediátrico de la Sociedad Internacional para el Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT) establece que el rechazo agudo es la principal causa de muerte 1 mes-3 años post-TC, con mayor incidencia entre 1 y 2 meses post-TC. ^(11, 14)

La probabilidad de estar libre de rechazo al año de trasplante es del 40%, es decir, que el 60% de los niños van a experimentar un episodio de rechazo durante el primer año.

A partir del primer año, la probabilidad de estar libre de rechazo se mantiene más o menos constante, en torno al 30%. Los episodios de rechazo agudo más allá del primer año (rechazo tardío) ensombrecen el pronóstico a largo plazo. ^(11, 14)

El **rechazo agudo celular** se define por los mismos criterios histológicos que el TC de adultos.

El método diagnóstico más fiable para detectar rechazo agudo, es la **biopsia endomiocárdica**, y se sigue la misma clasificación. Sin embargo, se trata de una técnica invasiva, y en los receptores menores de 1 año existe mayor riesgo de complicaciones relacionadas con esta técnica (perforación y daño de la válvula tricúspide) y pueden existir problemas de acceso vascular, en especial en los pacientes con cirugías cardíacas previas. Por ello, no todas las instituciones realizan protocolos de biopsia seriada en el primer año de TC en este grupo de edad. ^(11, 14)

En vez de ello, se utiliza la ecocardiografía y la clínica. Se han desarrollado toda una serie de parámetros ecocardiográficos para ayudar a su diagnóstico: aumento de hipertrofia miocárdica, derrame pericárdico *de novo*, insuficiencia de las válvulas AV, que aumenta o aparece *de novo*, disfunción sistólica.

El diagnóstico de rechazo agudo celular se lleva a cabo en todas las instituciones que realizan TC. Sin embargo, además del rechazo celular agudo, existe el **rechazo humoral** (RH) o mediado por anticuerpos. La última clasificación anatomopatológica revisada para diagnóstico de rechazo agudo pone especial énfasis en la detección de este tipo de rechazo. El diagnóstico también se realiza a través de biopsia, pero utilizando un medio

diferente y tinción de inmunofluorescencia e inmunohistoquímica, que no están disponibles en todas las instituciones. Se trata de un proceso inflamatorio mediado por el complemento e inducido por anticuerpos que causa edema, coagulación intravascular y finalmente isquemia focal a nivel capilar. La tinción con inmunofluorescencia revela depósitos de inmunoglobulinas y complemento dentro de los capilares, y con la tinción inmunohistoquímica se aprecian macrófagos CD68+ dentro de los capilares y C4d+ (complemento) unido a las paredes de los capilares. ^(11, 14)

El Rechazo Humoral (RH) se asocia a fallo del injerto y peor pronóstico. El 55% de los RH se producen en el primer mes. Por ello, se recomienda que en todas las biopsias seriadas de los primeros meses del TC se busquen los dos tipos de rechazo. ^(11, 14)

El conocimiento de los factores de riesgo de rechazo es vital para diseñar estrategias efectivas de prevención de rechazo. Recientemente ha aumentado el interés por el estudio de factores genéticos que puedan contribuir al rechazo agudo. ^(11, 14)

Clasificación Anatomopatológica

Desde el punto de vista anatomopatológico el rechazo miocárdico agudo está formado por un filtrado más o menos denso de linfocitos T en las regiones perivasculares o en las fibras miocárdicas con o sin fenómenos de necrosis. Su extensión y localización definen el grado de rechazo y la severidad del mismo. En 1990 en una reunión de expertos propiciada por la Sociedad Internacional de Trasplantes Cardíacos se realizó una clasificación histológica del rechazo agudo 95, que ha sido actualizada en el congreso de ISHLT de 2004. **Tabla 3.** ⁽¹⁶⁾

Tabla 3. Clasificación histológica del rechazo en trasplante cardíaco		
Grado	1990	2004
0	Sin rechazo. Miocardio sin lesiones.	Sin rechazo, OR
1 A	Rechazo leve focal. Infiltrado focal perivascular o intersticial sin miocitos en una o más piezas.	Rechazo Ligeró 1R
1 B	Rechazo leve multifocal leve. Infiltrado linfocitario difuso sin miocitólisis en una o más piezas	
2	Rechazo moderado focal. Infiltrado agresivo focal con miocitólisis o distorsión de miocardio. Infiltrado compuesto por linfocitos, linfocitos grandes y a veces eosinófilos.	

3 A	Rechazo moderado multifocal. Infiltrados agresivos con miocitólisis multifocal en una o más piezas. Puede haber eosinófilos. Miocardio normal entre los infiltrados.	Rechazo moderado 2R
3 B	Rechazo moderado-grave. Inflamación agresiva difusa con miocitólisis. Puede haber PMF, eosinófilos, hemorragia.	Rechazo severo, 3 R
4	Rechazo grave. Inflamación difusa agresiva con miocitólisis, endotelitis y vasculitis, hemorragia, PMF y eosinófilos.	

Ref. Lacayo, Ada Lila "Trasplante Cardíaco. Experiencia de 10 años en el Hospital infantil de México Federico Gómez, 2001-2011" Febrero 2013.

RECHAZO CRÓNICO O ENFERMEDAD VASCULAR DEL INJERTO

La enfermedad coronaria del injerto o rechazo crónico es responsable de casi el 40% de las muertes a los 3-5 años post-TC según datos del último registro internacional de TC infantil.

Sin embargo, su incidencia es menor (2,5% al año; 11% a los 3 años, y 16,7% a los 5 años). La enfermedad coronaria moderada o severa afecta al 6% de los receptores pediátricos. Asimismo, la edad mayor del receptor (11-17 años), la edad mayor del donante (> 30 años) y el mayor número de rechazos en el primer año parecen ser los principales factores de riesgo de enfermedad coronaria. ^(11, 14)

La prevalencia de libertad de pérdida del injerto por coronariopatía es del 99%, 96% y 91% al año, a los 5 años y a los 9 años post-TC, respectivamente. Sin embargo, el 24% de los pacientes con enfermedad coronaria moderada severa fallecieron o se retrasplantaron a los 2 años de su diagnóstico, lo que nos indica que es rápidamente progresiva.

Los receptores de menor edad tienen mayor probabilidad de libertad de rechazo crónico. El 85% de los receptores < 1 año están libres de coronariopatía a los 8 años; en el grupo de entre 1 y 10 años, lo está el 78%; y, sin embargo, en el grupo de 11-17 años, lo está el 62% (similar al de adultos). ^(11, 14)

VIRUS DE EBSTEIN-BARR Y ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA POST-TRASPLANTE

El principal tumor que afecta a los receptores de TC es la PTLD. Se define como la presencia de una proliferación anormal de células linfoides inducida por el VEB. Comprende un amplio espectro clínico. En un extremo, está la infección (de tipo mononucleosis infecciosa e hiperplasia de células plasmáticas), y en el otro extremo, los linfomas. Al referirnos a la PTLD nos referiremos a los linfomas. Su prevalencia es baja. Según el estudio *PHTS*, que engloba datos de 19 centros de TC infantil en EE UU, la PTLD sólo afecta al 5% de los TC. La probabilidad de estar libre de PTLD al año es del 98%; a los 3 años, del 94%, y a los 5 años, del 92%. ⁽⁴⁾

El tiempo medio de aparición tras el trasplante es de casi 2 años. Sin embargo, su mortalidad es elevada. ⁽⁴⁾

La biopsia revela que el 99% de las proliferaciones linfoides son de tipo B, y en el 87% de los casos se detecta el VEB en el tejido biopsiado. Es importante reseñar que los hallazgos histológicos que sugieren malignidad no son predictivos de peor pronóstico en la PTLD. ⁽⁴⁾

INSUFICIENCIA RENAL

La insuficiencia renal se incrementa con el tiempo post-TC, siendo su prevalencia del 6% al año, del 9% a los 5 años, y del 17% a los 10 años. Sin embargo, la necesidad de trasplante renal sólo es del 1% a los 10 años. ^(5, 15)

Los factores de riesgo de desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC) y la necesidad de diálisis o trasplante renal han sido mayores en la población de TC infantil. Los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de insuficiencia renal crónica y necesidad de trasplante renal o diálisis fueron: miocardiopatía hipertrófica, raza negra, estancia en una unidad de cuidados intensivos (UCI) pre-TC, necesidad de ECMO en el momento del TC, necesidad de diálisis pre-TC, diabetes pre-TC y TC previo. El desarrollo de enfermedad renal incrementa de forma importante el riesgo de mortalidad post-TC.

La necesidad de diagnosticar precozmente la insuficiencia renal, en el seguimiento ambulatorio de los pacientes, es importante para elaborar estrategias de cambio de inmunosupresión que resulten menos nefrotóxicas y preservar la función renal. ^(5, 15)

HIPERLIPIDEMIA

La presencia de hiperlipidemia post-TC se incrementa hasta el 38% a los 10 años del TC. En los pacientes pediátricos, la presencia de hiperlipidemia se debe en la mayoría de los casos a toxicidad farmacológica (especialmente con el uso sirolimus, everolimus y también con ciclosporina o tacrolimus y corticoides).

La reducción de las dosis de estos fármacos podría prevenir la hiperlipidemia siempre que no se produzca rechazo. Las estatinas (atorvastatina y pravastatina) se han utilizado con éxito en la población de TC infantil, en la que han demostrado ser seguras y eficaces, con efectos secundarios de rabdomiolisis en < 5% de los casos. ^(5, 15)

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Está relacionada con la corticoterapia crónica. La tendencia cada vez más extendida hoy en día de retirada precoz de corticoides hará disminuir la prevalencia de esta complicación. Los fármacos antihipertensivos más utilizados son los antagonistas del calcio (diltiazem y amlodipino) y los IECA (captopril, enalapril). En algunos casos, la HTA se debe a la importante discrepancia de tamaño entre el donante y el receptor (3-4:1). El uso de betabloqueantes (propranolol, atenolol) resulta más útil en este caso. ^(5, 15)

DIABETES MELLITUS POST-TRASPLANTE

Su prevalencia a los 5 y 10 años del trasplante es del 5%. Se asocia a tratamiento con inhibidores de la calcineurina (con mayor frecuencia, tacrolimus). Aparece en los primeros meses del TC y en muchos casos es transitoria. Su mecanismo es uno de resistencia a la insulina y produce hiperglucemia sin cuadro de cetoacidosis. Se controla bien con insulina. Si la diabetes es permanente, se puede plantear el cambio de inmunosupresión (generalmente de tacrolimus a ciclosporina). ^(5, 15)

SUPERVIVENCIA Y CALIDAD DE VIDA

Los análisis más recientes del Registro Internacional demuestran una tendencia a la disminución de la mortalidad precoz tras el trasplante, permaneciendo estable la mortalidad tardía. ^(6, 7, 13)

Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, basadas en la edad del receptor y la vida media del injerto, demuestran una supervivencia al año de aproximadamente el 80%, y a los 5 años, del 70%. En la supervivencia superior al año, es superior a la de los menores de 1 año en comparación con la de adolescentes. Es destacable también que los supervivientes tras el primer año permanecen vivos a los 14 años en cifras cercanas al 60%. La evidencia en los últimos años es que la mayor supervivencia es debida a los mejores resultados precoces. ^(6, 7, 13)

Los datos del Registro Internacional confirman que los supervivientes mantienen una excelente calidad de vida. El crecimiento parece similar al de la población normal (excepto en pacientes mantenidos con corticoterapia crónica). En referencia a los lactantes, parece existir un leve retraso cognitivo y motor de origen multifactorial (situación de bajo gasto, episodios de parada cardíaca, episodios de accidente cerebrovascular, etc.).

El factor principal limitante de la supervivencia del corazón trasplantado es la enfermedad coronaria del injerto, que es la que determina la función cardíaca a medio y largo plazo y la que finalmente hace que sea necesario el retrasplante. ^(6, 7, 13)

Son necesarias estrategias que permitan desarrollar tolerancia inmunológica, para evitar el rechazo crónico y agudo, así como investigaciones sobre la etiología de las malformaciones congénitas y un mejor conocimiento de los mecanismos de fallo cardíaco que nos permitan aportar un tratamiento más efectivo de la situación de insuficiencia cardíaca que evite la necesidad de TC. ^(6, 7, 13)

PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Qué factores interfieren en la supervivencia y complicaciones de los pacientes que se les ha realizado trasplante cardiaco en el HIMFG?

JUSTIFICACION

El Hospital Infantil de México es el único centro donde se realizan trasplantes cardiacos en niños en México, sin embargo consideramos que la supervivencia de estos pacientes es menor que la reportada en centros médicos internacionales además cursan con complicaciones importantes durante su evolución.

OBJETIVO DE INVESTIGACION

Determinar los factores pronósticos de supervivencia y complicaciones en pacientes que recibieron trasplante cardiaco en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo de 2001 a 2017

DISEÑO METODOLOGICO

Tipo de Estudio

Descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo.

Población y Muestra

En Hospital Infantil de México Federico Gómez hasta Diciembre 2017 se han realizado 32 trasplantes cardíacos.

Criterios de Inclusión

Los 32 pacientes (100%), a los que se realizó trasplante cardiaco.

Instrumento de Recolección de información

Por medio de un formulario donde se revisará los expedientes de los pacientes que recibieron trasplante cardiaco desde 2001 hasta 2017. Se procedió a llenar formulario (ver anexo), donde se incluyen datos generales de diagnóstico, del procedimiento quirúrgico, complicaciones y procedimientos de los pacientes.

Instrumento de medición

-La información obtenida fue procesada en el Sistema estadístico STATA 13.0. se obtuvieron frecuencias relativas y medidas de tendencia central y dispersión, los cuales fueron tabulados en grupos. Se realizó análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan Meier.

-Microsoft Office 10/ Word, Excel, Power Point.

OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

Variable	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala
Año del trasplante	Año en que se realizó el trasplante cardíaco	Cuantitativa	2001-2003 2004-2006 2007-2009 2010-2012 2013-2015 2016-2017
Sexo	Es el conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos, y hacen posible una reproducción que se caracteriza por una diversificación genética	Cualitativa	Femenino Masculino
Procedencia	Origen, principio de donde nace o se deriva alguien.	Cualitativa	Nombre de un Estado Mexicano
Nivel socio económico	Clasificación el trabajo social, para determinar las condiciones socio económicas.	Cuantitativa	I,II, III, IV, V, VI.
Diagnóstico cardiológico	Enfermedad cardíaca previo a trasplante	Cualitativa	Cardiopatías congénitas Miocardiopatías
Clase funcional previa a trasplante	Determinación del nivel de insuficiencia cardíaca realizada a partir de la clasificación de Ross y NYHA	Cuantitativa	I, II, III, IV
Edad del paciente de presentación	Edad en que se determinó la necesidad de trasplante cardíaco	Cuantitativa	Edad en años 0-3 4-7 8-10 11-13

Tiempo de Espera	Tiempo en meses que esperó el paciente para su trasplante desde su presentación.	Cuantitativa	Tiempo en meses 0-5 5-10 11-15 16-20 21-25 26-30 31-35 36-40 41-45 46-50 >50
Edad del paciente	Es el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta su trasplante.	Cuantitativa	Edad en años 0-3 4-7 8-10 11-13 14-17
Complicaciones post quirúrgicas inmediatas	Complicaciones que se presentaron en los primero 5 días posterior al trasplante cardíaco.	Cualitativa	Rechazo Agudo Rechazo Infecciosas Neurológicas Ninguna
Complicaciones posteriores al trasplante	Agravamiento posterior al trasplante con una patología intercurrente.	Cualitativa	Infecciosas Neurológicas Cardio- metabólicas Renales Otras
Resultado de Biopsia	Resultados de patología que indican el grado de rechazo del injerto.	Cuantitativa	0, IA, IB, II, IIIA, IIIB, IV
Lesión coronaria	Resultado del cateterismo sobre circulación coronaria	Cuantitativa	Con lesión Sin lesión
Ecocardiograma post trasplante.	Valoración de Fracción de eyección de ventrículo izquierdo valorado por ecocardiograma posterior al trasplante.	Cuantitativa	0-20% 21-30% 31-40% 41-50% >50%

Estatus actual del paciente	Condición del paciente en su última valoración médica.	Cualitativa	Vivo Fallecido
Clase funcional posterior a trasplante	Determinación del nivel de insuficiencia cardíaca realizada a partir de la clasificación de Ross y NYHA	Cuantitativa	I, II, III, IV (previo a fallecimiento)
Causas de muerte	Causas por la cual se produjo el fin de la vida posterior a trasplante.	Cualitativa	Infecciosas Rechazo Agudo Rechazo crónico Falla primaria de injerto otras
Supervivencia	Tiempo en que se ha conservado la vida posterior al trasplante	Cuantitativa	En meses 0-2 2-6 7-12 13-24 25-48 49-60 61-85 86-100 >100

PLAN DE ANALISIS ESTADISTICOS

- Para estadística descriptiva se utilizaron frecuencias y porcentajes para variables cualitativas.
- Para variables cuantitativas se utilizaron medias y desviación standard en caso de curva simétrica o bien medianas y rangos en caso de curva no simétrica.
- La correlación entre variables cualitativas se realizó a través de tablas de contingencia y prueba exacta de Fisher.
- Se realizó función de supervivencia utilizando curvas de Kaplan – Meier.
- Se realizó una base de datos en Excel 2010.
- Para su análisis se utilizó el programa STATA 13.
- Los resultados se presentaron en cuadros y gráficas.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

En correspondencia con el artículo 17, inciso 1, del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el presente estudio se clasificó como una investigación sin riesgo. El desarrollo del estudio se llevó a cabo en cumplimiento de los principios de la Declaración de Helsinki de 1975, enmendada en 1989; las leyes y reglamentos del Código de la Ley General de Salud de investigación en seres humanos en México, en sus artículos XVI y XVII; los lineamientos internacionales para las buenas prácticas de la investigación clínica y la normatividad vigente en el Instituto Mexicano del Seguro Social. De igual manera se declaran que se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Núremberg, la enmienda de Tokio, el informe Belmont, el código de Reglamentos Federales de Estados Unidos (Regla común).

RESULTADOS

El Hospital Infantil de México Federico Gómez, es la única Institución a nivel Nacional que realiza trasplantes cardíacos. Iniciando el programa desde 2001. Hasta Diciembre 2017 se han realizado 32 trasplantes cardíacos, 53.1% corresponde al sexo masculino y 46.9% al femenino. El rango de edad entre 4-7 años con 31.3% fue el más frecuente.

La Ciudad de México con 34.4% seguido por el Estado de México con 31.1% fue la procedencia estudiada. Todos los pacientes (100%) con un nivel socio económico I.

Entre el año 2001 al 2003 se realizó el 43.8% de los trasplantes. El tiempo promedio que debió esperar un paciente para que se le realizara su trasplante cardíaco desde su presentación fue entre 21-25 meses. **(Ver tablas 1 y 2)**

Tabla 1. Datos Generales de los Pacientes con Trasplantes Cardíacos. (N=32)

	VARIABLE	NÚMERO	PORCENTAJE (%)
Sexo	Femenino	15	46.9
	Masculino	17	53.1
Nivel Socio-económico	I	32	100
Procedencia	Ciudad de México	11	34.4
	Estado de México	10	31.3
	Guanajuato	1	3.1
	Guerrero	1	3.1
	Hidalgo	1	3.1
	Jalisco	1	3.1
	Puebla	3	9.4
	Tlaxcala	1	3.1
	Veracruz	3	9.4

Tabla 2. Datos con respecto al Trasplante Cardíaco N=32

	VARIABLE	NÚMERO	PORCENTAJE
Fecha de Trasplante	2001-2003	14	43.8
	2004-2006	3	9.4
	2007-2009	4	12.5
	2010-2012	3	9.4
	2013-2015	5	15.6
	2016-2017	3	3.1
Edad en años de Presentación para trasplante	0-3	9	28.1
	4-7	10	31.3
	8-10	7	21.9
	11-13	6	18.8
Edad en años del trasplante	0-3	7	21.9
	4-7	10	31.3
	8-10	5	15.6
	11-13	5	15.6
	14-17	5	15.6
Tiempo de Espera (en meses) para el trasplante	0-5	4	12.5
	6-10	4	9.4
	11-15	5	15.6
	16-20	5	15.6
	21-25	7	21.9
	26-30	1	3.1
	31-35	2	6.3
	36-40	3	9.4
	41-45	1	3.1
>50	1	3.1	

La Miocardiopatía Dilatada con 56.3% fue el diagnóstico de base más frecuente, el rechazo IA del Injerto se presentó en el 37.5%, hubo lesión coronaria en el 15.6% de los pacientes, posterior al trasplante cardíaco la Función de excursión del ventrículo derecho, valorada por ecocardiograma fue mayor al 50% en un 87.5%, 81.3% de los pacientes presentaron Clase funcional II/IV previo al trasplante y posteriormente mejoró a I/IV en un 68.8%. La causa de muerte más frecuente fue el choque séptico con un 33.3% seguido por el rechazo de Injerto en un 25.9% (**ver tablas 3, 4, 5**)

Tabla 3. Diagnóstico de Base de los pacientes que se les realizó Trasplante Cardíaco.

	VARIABLE	NÚMERO	PORCENTAJE (%)
Diagnóstico de Base	Anomalía de Ebstein	1	3.1
	Displasia Aritmogénica del VD	1	3.1
	Doble Discordancia	2	6.3
	Doble Vía de Salida del VD	2	6.3
	Heterotaxia Asplenia + Arteria Pulmonar	2	6.3
	Miocardopatía Dilatada	18	56.3
	Miocardopatía Restrictiva	2	6.3
	Miocarditis Fulminante	1	3.1
	Síndrome Shone	1	3.1
	Síndrome Ventrículo Izquierdo Hipoplásico	2	6.3
	Total	32	100

Tabla 4. Estudios y resultados de los pacientes que se les realizó Trasplante Cardíaco. N=32

	VARIABLE	NÚMERO	PORCENTAJE (%)
Biopsia	0	13	40.6
	IA	12	37.5
	IB	0	0
	II	2	6.3
	IIIA	5	15.6
	IIIB	0	0
Lesión coronaria	Si	5	15.6
	No	27	84.4
FEVI	>50%	28	87.5
	41-50%	1	3.1
	31-40%	2	6.3
	21-30%	1	3.1
Clase Funcional Pre Trasplante	I	1	3.1
	II	26	81.3
	III	5	15.6
Clase Funcional Post Trasplante	I	22	68.8
	II	2	6.3
	III	3	9.4
	IV	5	15.6

Tabla 5. Causas de muerte de los pacientes que han fallecido posterior al Trasplante Cardíaco.

	VARIABLE	NÚMERO	PORCENTAJE (%)
Causa de muerte	Choque cardiogénico	3	11.1
	Choque Séptico	9	33.3
	Entero Colitis Necrotizante	1	3.7
	Enfermedad Renal Crónica	1	3.7
	Falla de Injerto	1	3.7
	Hemorragia Pulmonar	1	3.7
	Hemotórax	1	3.7
	Neumonía Grave	1	3.7
	Perforación Intestinal	1	3.7
	Rechazo	7	25.9
	Rechazo por Incompatibilidad de grupo	1	3.7
	Total	27	100

Únicamente el 5 pacientes (3%) aún viven posterior al trasplante cardíaco, la combinación de fármacos posterior al trasplante cardíaco fue Azatioprina, Tacrolimus y Prednisona en el 15.6%, el 37.5% de los pacientes dejaron de tomar el tratamiento por cuenta por cuenta propia. Sólo 6 pacientes lograron sobrevivir más de 100 meses posterior al trasplante. (Ver gráficos 1, 2, 3).

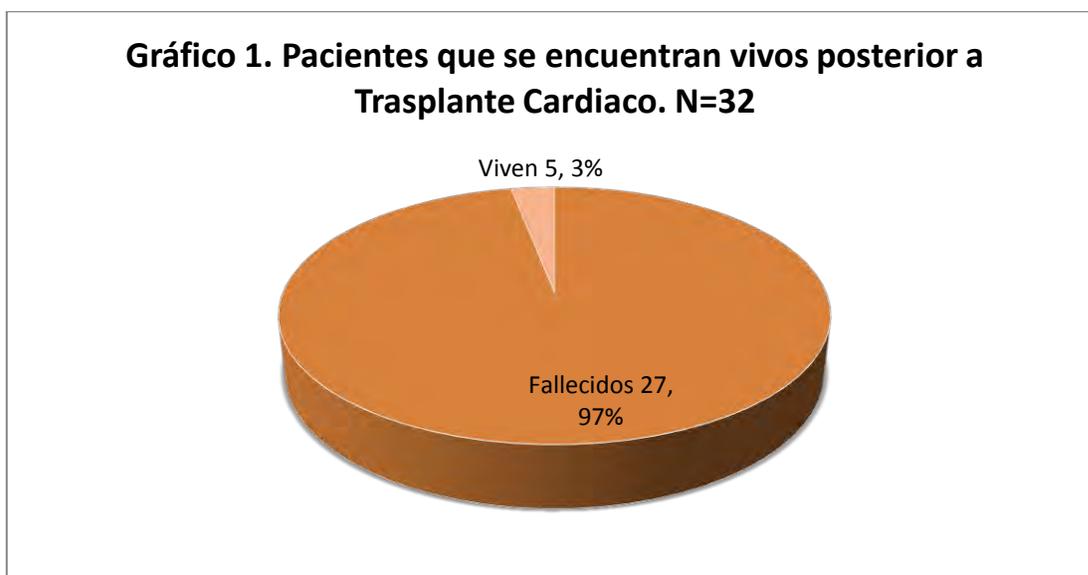
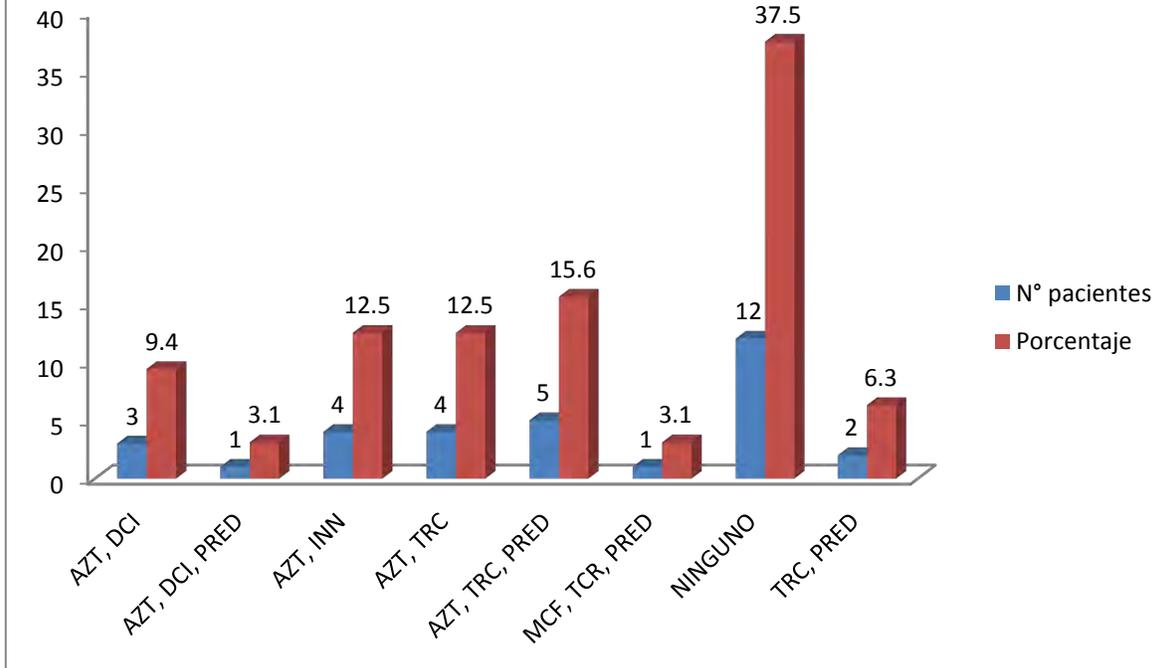
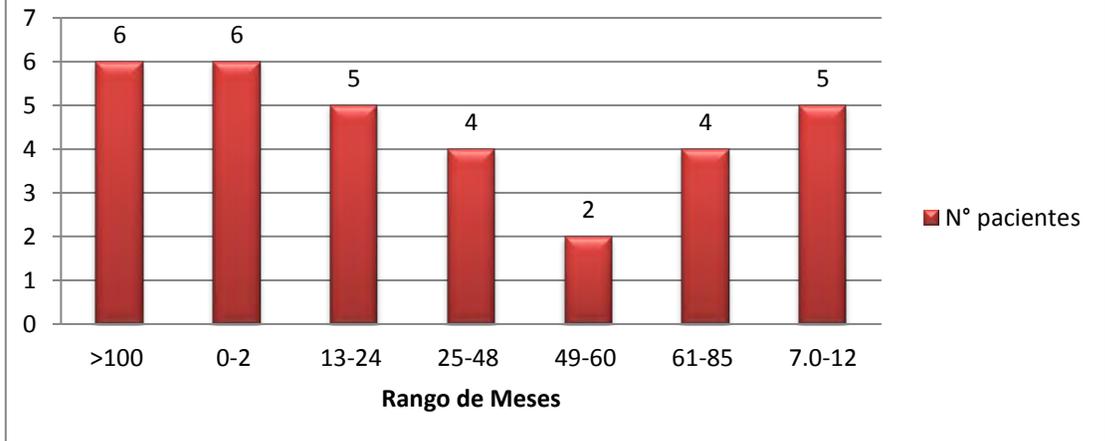


Gráfico 2. Combinaciones de manejo a los pacientes utilizadas posterior al trasplante. N= 32



AZT: Azatriopina, DCI: ciclosporina, PRED: prednisona, INN: sirolimus, TRC: tacrolimus, MCF: micofenolato

Gráfico 3. Sobrevida de pacientes en meses, después del trasplante cardiaco N=32



Con respecto al sexo masculino y el femenino el 82.4% y el 86.7% respectivamente se encuentran fallecidos. La Neumonía con 25% fue la complicación inmediata más frecuente, el daño renal 12.5%, la sepsis 15.6% y la sepsis nuevamente fueron las complicaciones más frecuentes entre 1-6 meses, 6-12 meses y mayor de 1 año post trasplante respectivamente. En relación a la sobrevivencia de los pacientes y la causa de muerte el choque séptico fue el más frecuente provocando la muerte entre 7-12 meses posteriores al trasplante. (Ver Gráfico 4, tablas 6 y 7)

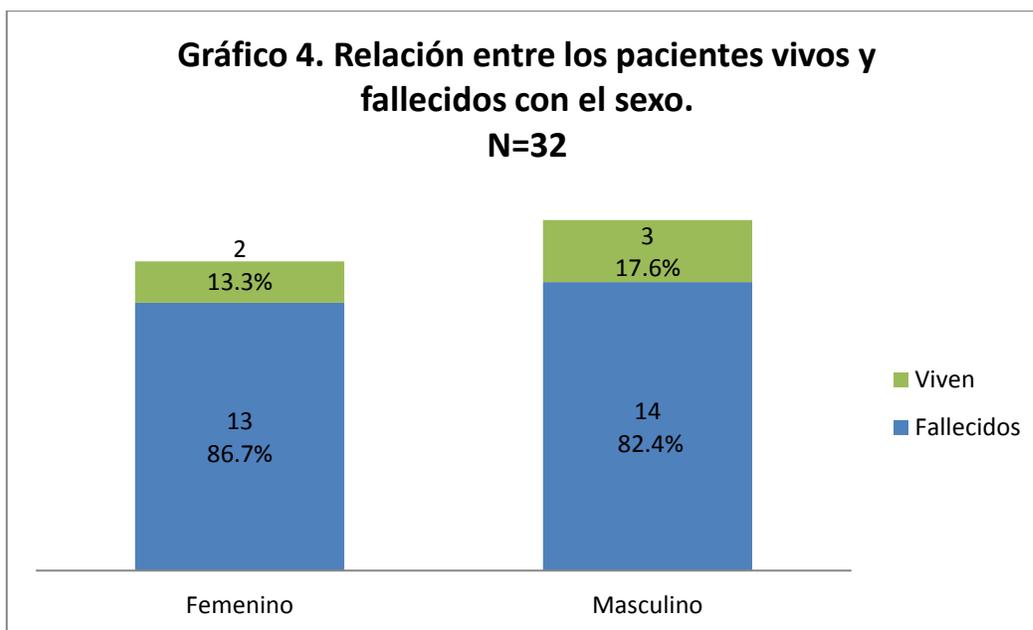


Tabla 6. Complicaciones más frecuentes presentadas por los pacientes post Trasplante Cardíaco. N=32

	VARIABLE	NÚMERO	PORCENTAJE (%)
Complicaciones Inmediatas	Absceso Pulmonar	1	3.1
	Daño Renal	5	15.6
	Infección Herida Quirúrgica	1	3.1
	Infección Vías Urinarias	2	6.3
	Neumonía	8	25
	No	10	31.3
	Pericarditis	1	3.1
	Peritonitis	2	6.3
	Sepsis	2	6.3
	Citomegalovirus	2	6.3

Complicaciones 1-6 meses	Infección de Vías Urinarias	1	3.1
	Neumonía	1	3.1
	No	19	59.4
	Virus Ebstein Barr	1	3.1
	Daño Renal	4	12.5
	Dislipidemia	2	6.3
	Leucopenia	2	6.3
Complicaciones 6-12 meses	Citomegalovirus	1	3.1
	Faringitis	1	3.1
	No	10	31.3
	Sepsis	5	15.6
	Uretritis	1	3.1
	Daño renal	4	12.5
	Dislipidemia	2	6.3
	Hipertensión arterial	8	25
Complicaciones > 1 año	Daño Renal	2	6.3
	Empiema	1	3.1
	Herpes Virus	1	3.1
	Neumonía	2	6.3
	No	11	34.4
	Sepsis	8	25
	Dislipidemia	2	6.3
	Hipertensión Arterial	5	15.6

Tabla 7. Relación entre la Causa de muertes y la sobrevida de los pacientes posterior al trasplante cardíaco.

Causa de muerte	Sobrevida (en meses)						TOTAL (%)
	>100	0-2	13-24	25-48	61-85	7-12	
Choque cardiogénico	2	0	0	0	1	0	3 (11.1)
Choque séptico	1	2	1	0	1	4	9 (33.3)
ECN	0	1	0	0	0	0	1 (3.7)
ERC	1	0	0	0	0	0	1 (3.7)
Falla de injerto	0	1	0	0	0	0	1 (3.7)
Hemorragia pulmonar	0	0	1	0	0	0	1 (3.7)

Hemotórax	0	1	0	0	0	0	1 (3.7)
Neumonía grave	1	0	0	0	0	0	1 (3.7)
Perforación intestinal	0	0	0	0	0	1	1 (3.7)
Rechazo agudo	1	0	2	3	1	0	7 (25.9)
Rechazo x incomp grupo	0	1	0	0	0	0	1 (3.7)
Total (%)	6 (22.2)	6 (22.2)	4 (14.8)	3 (11.1)	3 (11.1)	5 (18.5)	27 (100)

Con respecto a la relación de la sobrevida de los pacientes y el tiempo que esperaron los pacientes para que se les realizara su trasplante cardíaco, se valoró que entre menos tiempo de espera presentaron los pacientes, mayor tiempo de supervivencia presentaron. Y con respecto a la relación a la sobrevida de los pacientes con respecto a la edad en que se trasplantaron se obtuvo como resultado que los pacientes que se lograron trasplantar entre los 4-7 años presentaron mayor supervivencia. **(Ver tablas 8 y 9).**

Tabla 8. Relación de la sobrevida y el tiempo de espera para trasplante cardíaco de los pacientes.

Tiempo de espera en meses	Sobrevida (en meses)							TOTAL (%)
	>100	0-2	13-24	25-48	49-60	61-85	7-12	
>50	0	0	1	0	0	0	0	1 (3.1)
0-5	1	1	0	0	0	1	1	4 (12.4)
6-10	1	1	0	0	0	0	1	3 (3.1)
11-15	0	0	1	0	0	3	1	5 (15.6)
16-20	2	1	1	1	0	0	0	5 (15.6)
21-25	0	2	0	1	2	0	2	7 (21.9)
26-30	0	0	1	0	0	0	0	1 (3.1)
31-35	1	0	0	1	0	0	0	2 (6.3)
36-40	0	1	1	1	0	0	0	3 (9.4)
41-45	1	0	0	0	0	0	0	1 (3.1)
46-50	0	0	0	0	0	0	0	0
Total (%)	6 (18.8)	6 (18.8)	5 (15.6)	4 (12.5)	2 (6.3)	4 (12.5)	5 (15.6)	32 (100)

Tabla 9. Relación de la sobrevida y la edad en la que se realizó trasplante cardíaco a los pacientes.

Edad de Trasplante (Años)	Sobrevida (en meses)							TOTAL (%)
	>100	0-2	13-24	25-48	49-60	61-85	7-12	
0-3	2	3	1	0	1	0	0	7 (21.9)
4-7	2	0	0	1	1	3	3	10 (31.3)
8-10	0	1	1	1	0	1	1	5 (15.6)
11-13	1	0	1	2	0	0	1	5 (15.6)
14-17	1	2	2	0	0	0	0	5 (15.6)
Total (%)	6 (18.8)	6 (18.8)	5 (15.6)	4 (12.5)	2 (6.3)	4 (12.5)	5 (15.6)	32 (100)

Con respecto a las complicaciones relacionadas con el uso de tratamiento inmunosupresor, el 31.3%, 9.4%, 28.1% y 34.4% presentó enfermedad renal, dislipidemia, hipertensión arterial y diabetes respectivamente. Mientras que la combinación de Azatriopina, Tacrolimus y Azatriopina, Tracolimus y Prednisona fueron las combinaciones de tratamiento que más presentaron complicaciones secundarias como diabetes, enfermedad renal e hipertensión arterial. El paciente vivo con mayor tiempo de vida posterior al trasplante es de 197 meses. **(Ver gráficos 5, 6 y 7)**

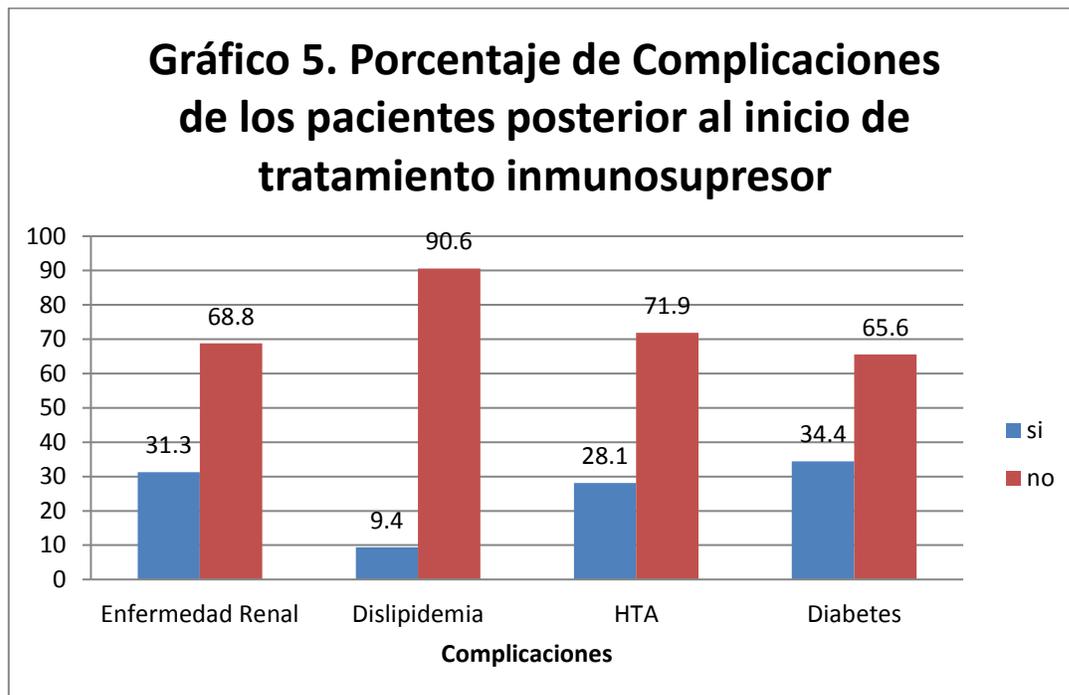
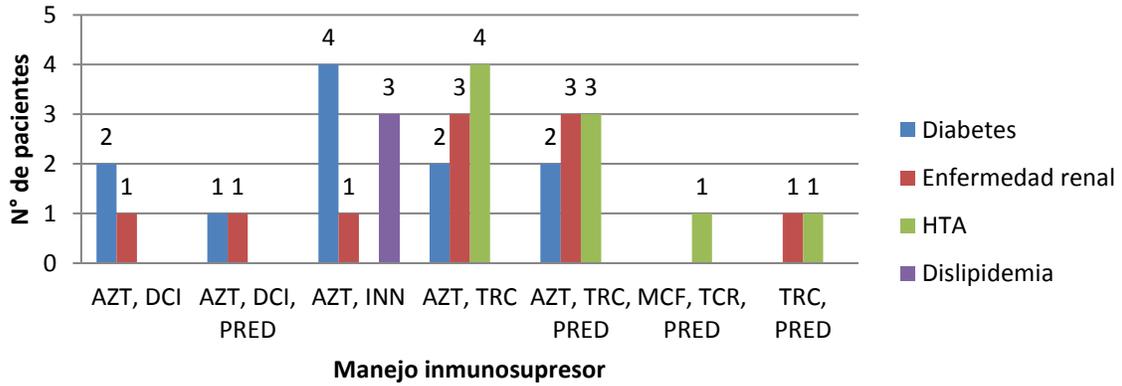
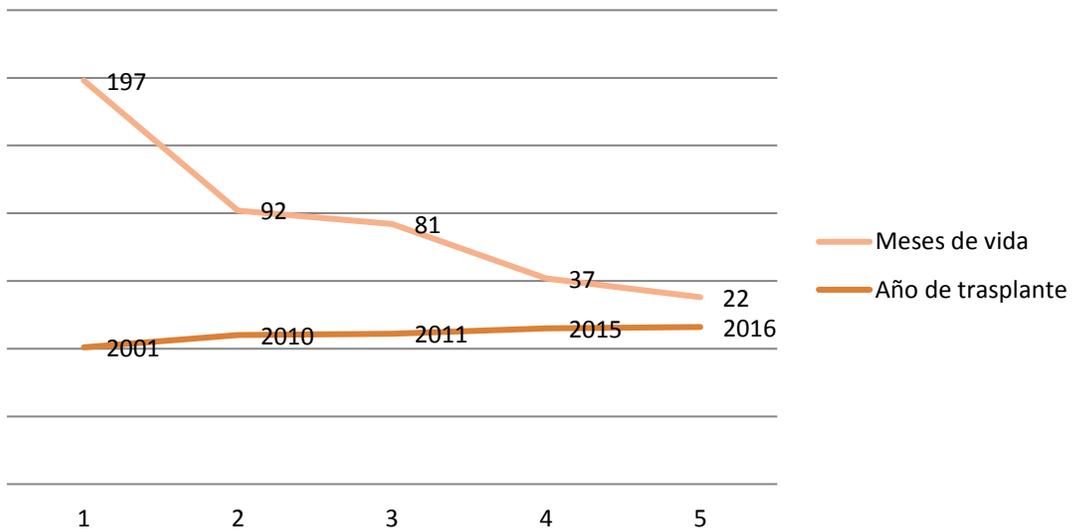


Gráfico 6. Relación entre el manejo inmunosupresor y sus complicaciones secundarias.



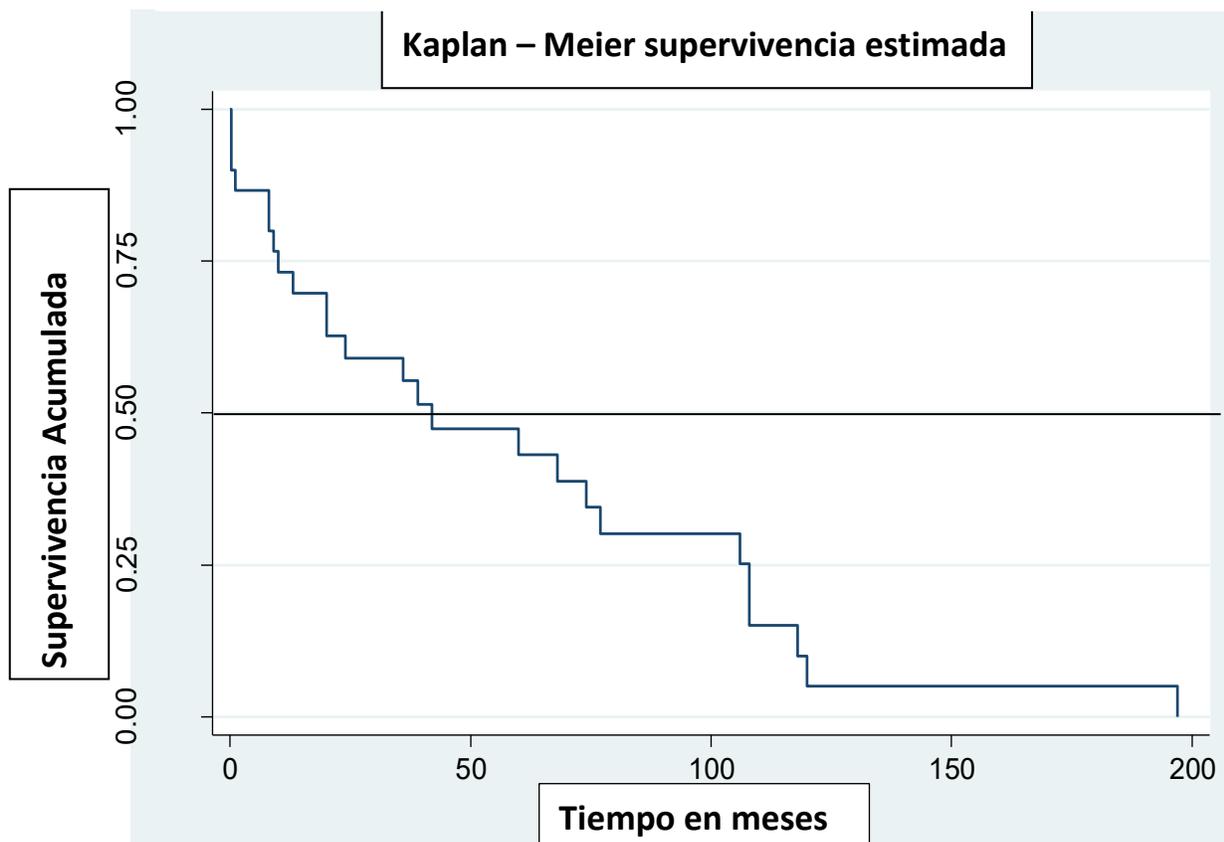
AZT: Azatriopina, DCI: ciclosporina, PRED: prednisona, INN: sirolimus, TRC: tacrolimus, MCF: micofenolato

Gráfico 7. Tiempo en meses de vida de los pacientes que aún se encuentran con vida. N= 5



Se determinó la supervivencia por el método de Kaplan-Meier, a los 50 meses de haber recibido el trasplante fue de 47% y a los 100 meses fue 19% (Ver gráfico 8)

Gráfico 8. Supervivencia por Kaplan Meier de los pacientes trasplantados



DISCUSION Y ANÁLISIS

El trasplante cardíaco comprende una amplia y compleja medida de supervivencia debido a las múltiples complicaciones que se presentan y que a pesar de los avances diagnósticos y de tratamiento aún exista una elevada mortalidad a nivel nacional.

El sexo masculino fue el más frecuente en este estudio con un 53.6%, que hace correlación con el “XVIII registro español de trasplante cardíaco” en el que el sexo masculino se presentó en un 74.7%.⁽⁶⁾

El tiempo de espera promedio para realizar trasplante cardíaco fue entre 21 – 25 meses, a diferencia del “I Informe del registro español de trasplante cardíaco en menores de 16 años” que la media de tiempo en lista de espera fue 68 ± 124 días.⁽⁷⁾

La causa más frecuente de trasplante cardíaco fue la miocardiopatía dilatada y el rango de edad más frecuente en que se realizó fue entre los 4-7 años. A diferencia del “Registro de la Sociedad Internacional para Trasplante Cardíaco y Pulmonar (ISHLT)” que reporta que el 55% se presentó en cardiopatías congénitas principalmente en menores de 10 años y entre los 11-17 años fue la miocardiopatía dilatada.⁽⁵⁾

El manejo más frecuente utilizado fue la combinación con Azatriopina, Tacrolimus y Prednisona, mientras que el “XVIII registro español de trasplante cardíaco” utiliza Basiliximab 78.4%, 63% corticoides y 30 % con Sirolimus o Everolimus como seguimiento, Tacrolimus es utilizado como tratamiento inmunosupresor inicial. En el estudio español el 17.6% no tomaban su tratamiento. En el “I registro español de trasplante cardíaco en menores de 16 años” refiere que la terapia triple actual es Tacrolimus, Micofenolato y Esteroides. Con respecto a la terapia de inducción, el Basiliximab es actualmente la primera opción en la mayoría de los centros, seguido de la Timoglobulina. A diferencia del “Registro de la Sociedad Internacional para Trasplante Cardíaco y Pulmonar (ISHLT)” utiliza como terapia de inducción Timoglobulina en 72% y Basiliximab en un 21% y como tratamiento de mantenimiento fue tacrolimus, micofenolato en un 92% y prednisona en un 68%.^(5,6, 7)

Las causas de muerte, en este estudio, fue choque séptico 33.7% y el rechazo humoral 25.9%, a diferencia del “XVIII registro español de trasplante cardíaco”, que fue

enfermedad vascular de injerto (20.3%), infecciones (17%), rechazo primario de injerto 13.3%. El “Registro de la Sociedad Internacional para Trasplante Cardíaco y Pulmonar (ISHLT)” la causa de muerte ha variado, pero el rechazo de injerto ha causado muchas muertes. ^(5, 6)

La supervivencia en promedio fue menor de 48 meses, con sólo 6 pacientes sobreviviendo por más de 100 meses, a diferencia del “XVIII registro español de Trasplante Cardíaco”, que presenta una supervivencia al año, 5, 10, 15, 15, 20 años de 76%, 65%, 53%, 38%, 26% respectivamente con una mortalidad anual 2-3%. Y una media de supervivencia de 11.2 años. En el “I registro español en menores de 16 años”, en un seguimiento de 10 años observó que los pacientes con miocardiopatía dilatada tenían un 10% mayor que aquellos cuyo diagnóstico era cardiopatía congénita. En el “Registro de la Sociedad Internacional para Trasplante Cardíaco y Pulmonar (ISHLT)” presenta una supervivencia media de 22.3 años en niños entre 1-5 años (con una media de 18.4 años) y en adolescentes (media de supervivencia 13.1 años). Los pacientes que sobrevivían por más de un año con uso de Prednisona presentaron un peor pronóstico. ^(5, 6, 7)

La sepsis y la Neumonía fueron las complicaciones más frecuentemente presentadas, sin incluir el rechazo, mientras que el “I Registro español de Trasplante Cardíaco en menores de 16 años” el 52.2% tuvieron algún tipo de infección, el 20.7% durante el primer año, la causa más frecuente fue de infección viral (31.9%), seguida de la infección bacteriana (27%). ⁽⁷⁾

El 15.6% de los pacientes presentaron lesión coronaria, que es un riesgo para vasculopatía aloinjerto. Mientras que el “Registro de la Sociedad Internacional para Trasplante Cardíaco y Pulmonar (ISHLT)” el 67% se encontraban libres de lesión coronaria a los 10 años post trasplante, los pacientes que sí presentaron vasculopatía aloinjerto tuvieron una supervivencia promedio de 2 años. ⁽⁵⁾

El daño renal fue una de las complicaciones más frecuentes presentadas tanto a mediano como a largo plazo o relacionada con el tratamiento inmunosupresor, en tanto, el “Registro de la Sociedad Internacional para Trasplante Cardíaco y Pulmonar (ISHLT)” reporta un incremento en cuanto a la disfunción renal post trasplante, que fue menor la

presentación en los niños menores de 10 años que en los mayores de 10 años con 83% y 97% respectivamente a los 10 años post trasplante. ⁽⁵⁾

Las complicaciones relacionadas con terapia inmunosupresora en este estudio, fueron diabetes, enfermedad renal, hipertensión arterial y dislipidemia. En el “Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid”, reporta que en la enfermedad renal se asocia con las dosis de calcineurínicos y micofenolato o sirolimus. En casos de Insuficiencia renal crónica, la inmunosupresión sin inhibidores de calcineurina es una opción válida, siempre que se vigile la posibilidad de rechazo agudo. La hiperlipidemia se presenta en un 38% a los 10 años post trasplante, se asocia con sirolimus, everolimus y también con ciclosporina o tacrolimus y corticoides. La hipertensión arterial es del 63%, 72.3% a los 5 y 10 años respectivamente. Está más relacionada con corticoides. Diabetes mellitus su prevalencia a los 5 y 10 años es del 5%, se asocia con mayor frecuencia a tacrolimus. ⁽¹⁷⁾

CONCLUSIONES

1. Desde 2001 se han realizado 32 trasplantes cardíacos, siendo más frecuentes: el sexo masculino, la procedencia de Ciudad de México, las edades de trasplante entre 4-7 años y el tiempo de espera promedio entre 21-25 meses.
2. La Miocardiopatía Dilatada fue la indicación más frecuente para trasplante cardíaco.
3. La monitorización clínico-ecocardiográfica representa una alternativa de monitorización para seguimiento de rechazo y disminuir el número de biopsias.
4. Las causas de muerte más frecuentes fueron el choque séptico y rechazo de humoral.
5. Azatriopina, Tracolimus y Prednisona fue la combinación farmacológica más utilizada, aunque muchos pacientes abandonaron su tratamiento.
6. La supervivencia de los pacientes en promedio es menor con respecto a la que se espera a nivel mundial. Actualmente se encuentran 5 pacientes vivos.
7. La Neumonía, daño renal y sepsis fueron las complicaciones generales que más se presentaron. Mientras que la dislipidemia, diabetes, enfermedad renal e hipertensión arterial se relacionaron con los fármacos inmunosupresores.
8. A pesar de los avances en métodos diagnósticos y tratamiento inmunosupresor, el trasplante cardíaco continua siendo un reto tanto para el cardiólogo pediatra y el cirujano cardiovascular.
9. México en vías de desarrollo la falta de protocolos, de vigilancia médica, de cultura en la familia sobre el apego al tratamiento y las condiciones higiénico-dietéticas adecuadas presenta una importante disminución de la sobrevida comparada con los reportes internacionales para los reportes de trasplante cardíaco.

RECOMENDACIONES

1. Actualizar protocolo de trasplante cardíaco, para garantizar un seguimiento adecuado de los pacientes, y mejorar su calidad de vida.
2. Realizar una clínica especializada en atender complicaciones del tratamiento inmunosupresor post trasplantes cardíaco.
3. Dar mayor educación a familiares de paciente sobre la importancia de tomar el tratamiento inmunosupresor y mejorar la sobrevida.
4. Realizar un programa de rehabilitación cardíaca, para mejorar la salud de los pacientes.
5. Crear terapias de apoyo emocional para ayudar a ser consciente de sus problemas cardíacos.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación es que se trata de un estudio retrospectivo y dependemos de los datos del expediente clínico para la recolección de las variables.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	TIEMPO EN MESES						
	1 Nov	2 Dic	3 Ene	4 Feb	5 Mar	6 Abr	9 May
Presentación y aprobación del protocolo							
Recolección de datos							
Tabulación y medida de resultados							
Análisis e interpretación de datos							
Elaboración de conclusiones y recomendaciones							
Elaboración del informe							

BIBLIOGRAFÍA

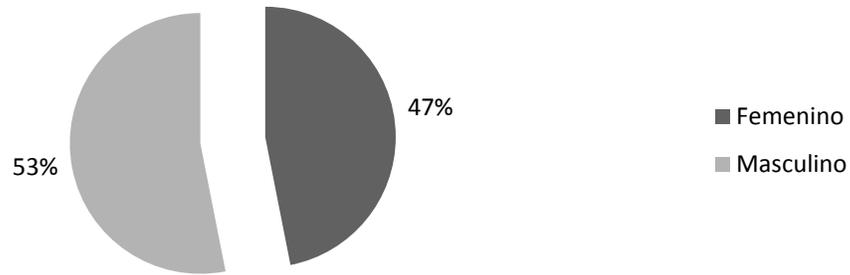
1. Raúl Burgos et al. Cirugía Cardiovascular 2011
2. Vicente Rosario et al, Trasplante de órganos Arán Ediciones, 2006.
3. Francés, Roberto, Utilidad diagnóstica de un protocolo de ecocardiografía transeofágica en el período perioperatorio del trasplante cardíaco, 2009
4. Santos Mitzi, Infección como complicación en pacientes con trasplante cardíaco en el hospital infantil de México Federico Gómez. 2011.
5. Mehra, Mandeep, The 2016 International Society for Heart and Lung Transplantation listing criteria for heart transplantatio: a 10-year update. Volumen 35. N° 1, January 2016.
6. González-Vílchez, Francisco, Registro Español de Trasplante Cardíaco. XXVIII Informe Oficial de la sección de insuficiencia cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología. (1984-2016). Revista Española 2017.
7. Marcos-Alonso, Sonia. I Informe del Registro Español de Trasplante Cardíaco en menores de 16 años. Revista Española 2015.
8. Pediatric Heart Transplantation Protocol, Loma Linda University medical center and children´s Hospital, USA. 2011.
9. The pathophysiology of chronic Graft failure in the cardiac transplant patient, american journal of trasnplantation 2009.
10. Areju Zejinab et al, Inmunosupprive therapy in older cardiac transplant patients, 2007.
11. Labarrere, Early prediction of cardiac allograft vasculopathy and heart transplant failure, american Journal of transplantation 2011.

12. Marrón – Liñares, Grecia. Polymorphisms in genes related to the complement system and antibody-mediated cardiac allograft rejection, The Journal of Heart and Lung transplantation. Volumen 37, N° 4, April 2018.
13. Bachmann, Justin. Cardiac rehabilitation and readmissions after heart transplantation. The Journal of Heart and Lung transplantation. Volumen 37, N° 4, April 2018.
14. Almond, Christopher. Development and validation of a major adverse transplant event (MATE) score to predict late graft loss in pediatric heart transplantation. The Journal of Heart and Lung transplantation. Volumen 37, N° 4, April 2018.
15. Moss and Adams´ Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents. Eight edition. Volumen II. 2013
16. Lacayo, Ada Lila “Trasplante Cardíaco. Experiencia de 10 años en el Hospital infantil de México Federico Gómez, 2001-2011” Febrero 2013.
17. M. Camino, C. Medrano “Trasplante Cardíaco Pediátrico” servicio de cardiología Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid, España.

ANEXOS

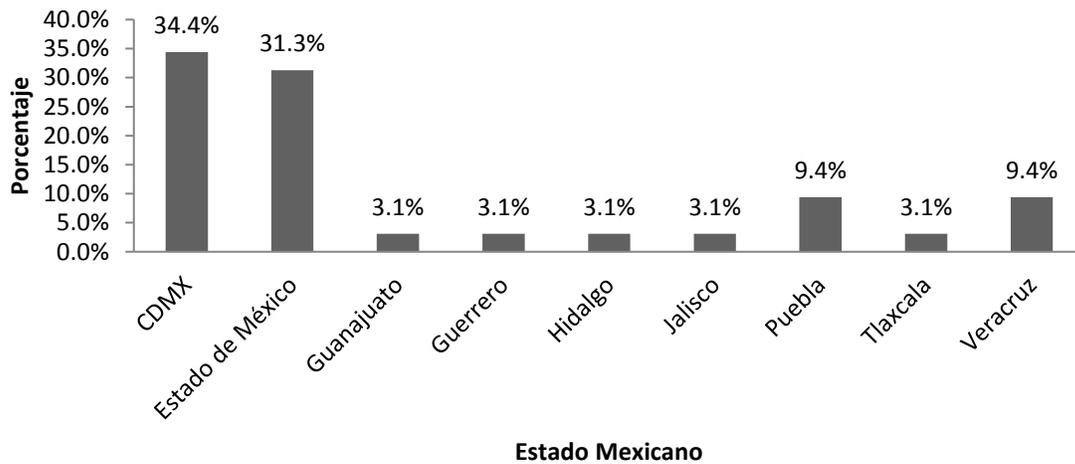
Porcentaje del Sexo de los pacientes que se les realizó trasplante cardíaco.

N= 32



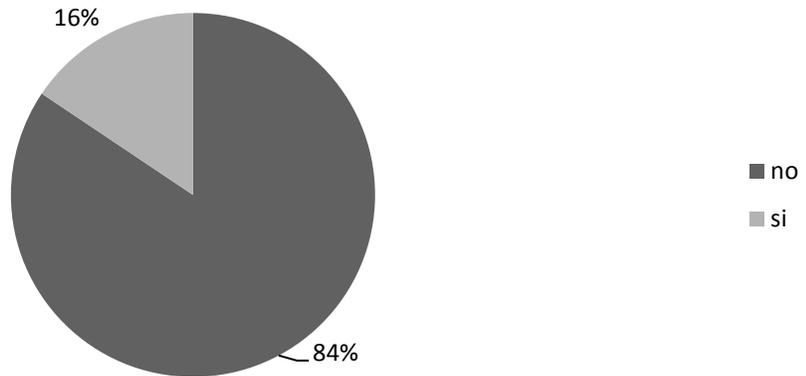
Porcentaje de la Procedencia de los pacientes con trasplante cardíaco

N= 32



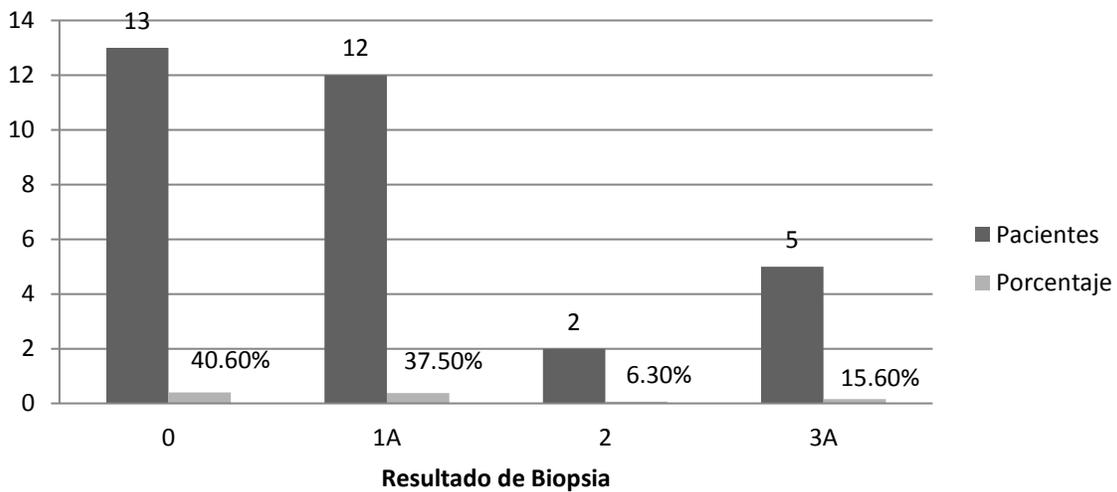
Porcentaje de pacientes con lesión coronaria en pacientes con trasplante cardíaco.

N= 32



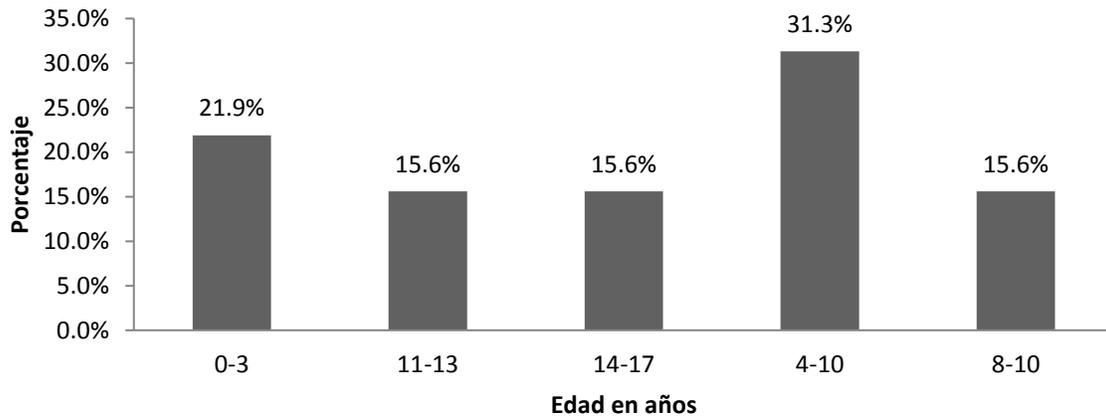
Clasificación histológica del rechazo del trasplante cardíaco.

N= 32



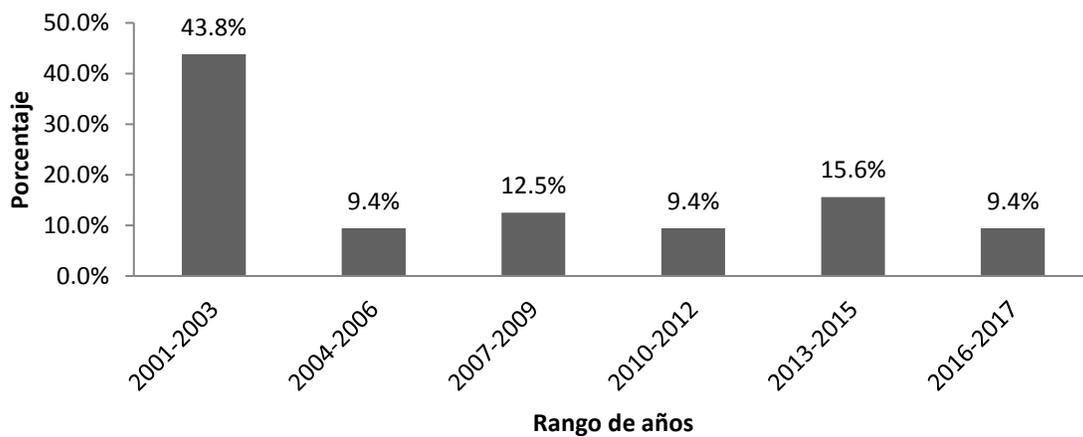
Edad, en años, más frecuentes de los pacientes con trasplantes cardíaco.

N= 32

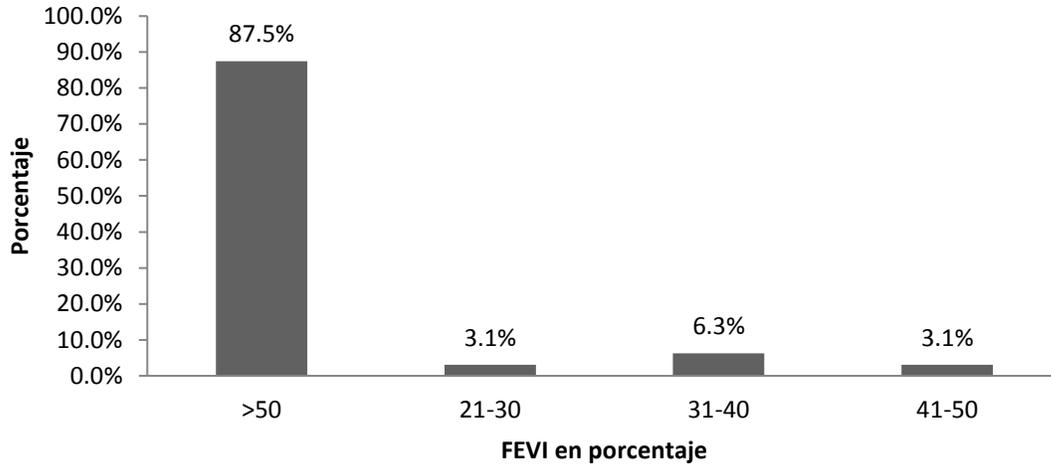


Porcentaje de los años en los que se realizó trasplante cardíaco.

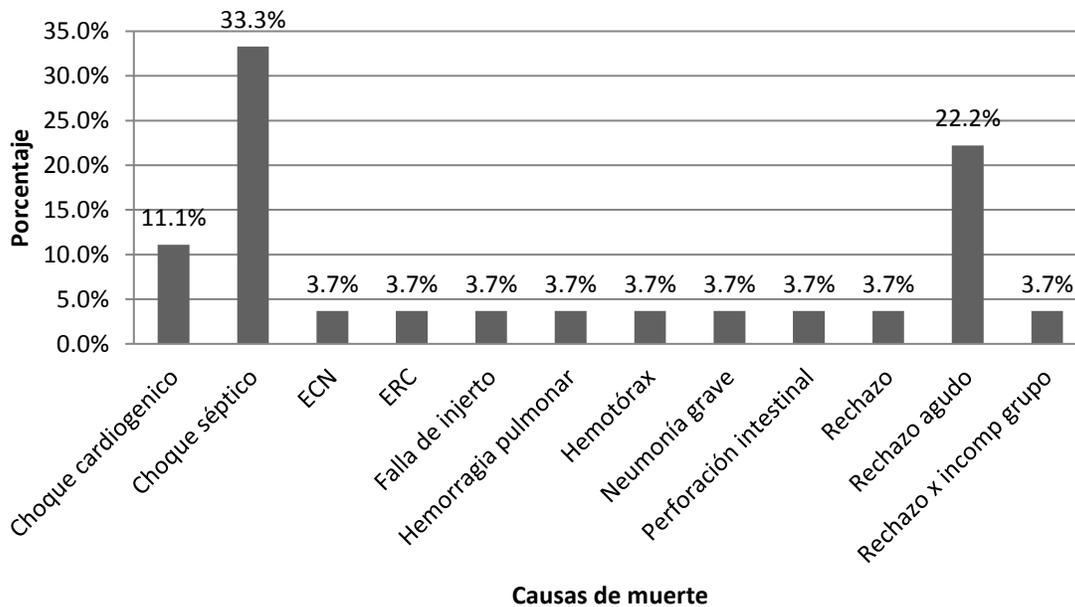
N= 32



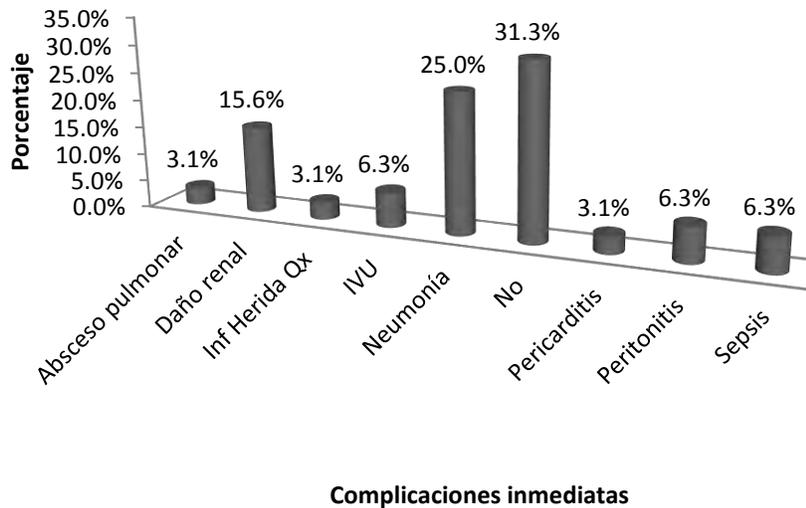
**Porcentaje de la Fracción de eyección del ventrículo izquierdo en pacientes posterior al trasplante cardíaco
N=32**



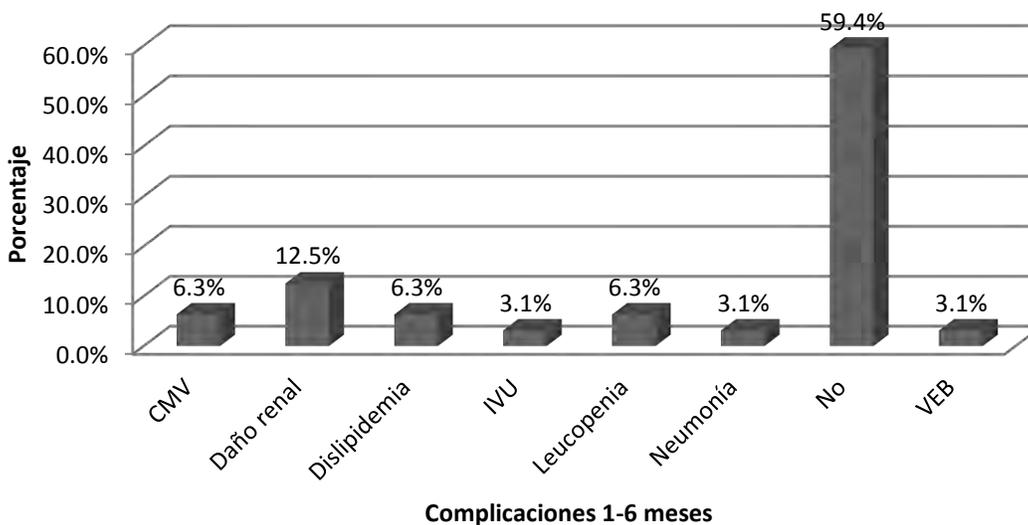
**Porcentaje de causas de muerte en pacientes con trasplantes cardíacos.
N=32**



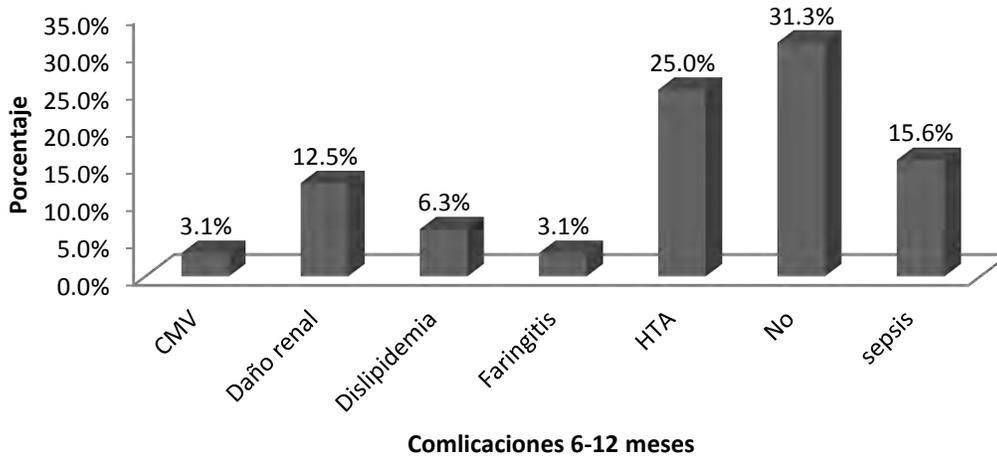
Porcentaje de las complicaciones inmediatas presentadas en pacientes con trasplante cardíaco.



Porcentaje de las complicaciones entre 1 - 6 meses presentadas en pacientes con trasplante cardíaco.



Porcentaje de las complicaciones entre 6-12 meses presentadas en pacientes con trasplante cardíaco.



Porcentaje de las complicaciones presentadas en pacientes con trasplante cardíaco después de 1 año.

