

Manual de Trasplante Cardíaco para Residentes

Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco
Hospital Universitario A Coruña



Autores

Óscar Prada Delgado

Médico Interno Residente en Cardiología de 5º año. Hospital Universitario A Coruña

Marisa Crespo Leiro

Médico Especialista en Cardiología. Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco. Hospital Universitario A Coruña.



Diseño y maquetación:

CONGREGA S.L.

c/ Rosalía de Castro, 13 - 1ºIzda. 15004 · A Coruña

Depósito Legal

C 2741-2012

ISBN

978-84-695-6803-3



Querido lector:

El manual que tienes en la mano responde a una necesidad a la que nos hemos venido enfrentando los últimos años y es la de poner al día, en un tema que no es propio de la práctica clínica del cardiólogo medio, a todos los médicos, especialmente residentes, que rotan con nosotros para formarse en el cuidado del paciente trasplantado de corazón.

Tiene su origen en notas o apuntes que ofrecíamos a los rotantes a lo largo de estos años, apuntes que fueron refinándose e hilvanando uno con otro hasta que, las versiones más recientes, nos animaron a hacer un esfuerzo adicional para darle forma de manual.

La idea de fondo del manual sigue siendo la misma de los apuntes: ofrecer a los residentes de cardiología, de manera sencilla y clara, los conocimientos mínimos indispensables que todo residente debe saber en relación con el cuidado del paciente trasplantado cardíaco. Hay muchos aspectos que los pacientes trasplantados de corazón comparten con otros cardiopatas, pero también otros muchos que los diferencian. Estos últimos son el objeto principal de este documento. Selección del receptor, inmunosupresión, las infecciones más frecuentes, rechazo, complicaciones más relevantes a largo plazo y las precauciones que hay que tener con el paciente trasplantado de corazón que ha de ser sometido a una cirugía no cardiológica (en especial en lo que se refiere al manejo de la inmunosupresión) son algunos de estos temas diferenciadores abordados.

Como verás, en la ejecución del manual se ha contado con dos puntos de vista no necesariamente coincidentes: el del formador y el del formado, tanto en la propia redacción del documento como en la revisión llevada a cabo por el resto de médicos de la unidad y por dos residentes de cardiología. Esto creemos que ha permitido decantar y recoger los contenidos de verdad importantes para un cardiólogo que no centra su actividad en el cuidado del paciente trasplantado, evitando lo superfluo y permitiendo un manual breve y manejable.

No es una obra cerrada y contamos con tus sugerencias para mejorar su utilidad.

Esperamos haber tenido éxito en el empeño y, resultado de ello, ¡que lo uses!

Marisa Crespo Leiro

Directora Unidad de Insuficiencia Cardíaca
Avanzada y Trasplante Cardíaco

Alfonso Castro Beiras

Jefe de Servicio de Cardiología-Área del Corazón



Índice

Prólogo	3
Introducción	7
Indicaciones y contraindicaciones	7
Valoración del pronóstico de la insuficiencia cardíaca	7
Valoración de factores de riesgo y contraindicaciones para el trasplante cardíaco	9
Selección de candidatos a trasplante urgente	11
Consideraciones farmacológicas. Inmunosupresión	12
Introducción	12
Tratamiento de inducción	12
Inmunosupresión de mantenimiento	12
Complicaciones y urgencias en el paciente trasplantado	16
Rechazo del injerto cardíaco	16
Enfermedad vascular del injerto	19
Infecciones en el trasplante cardíaco	21
Neoplasias tras el trasplante cardíaco	23
Otras complicaciones por la inmunosupresión crónica tras el trasplante cardíaco	23
Arritmias y muerte súbita en el paciente con trasplante cardíaco	24
Cirugía no cardíaca en el paciente con trasplante cardíaco	25
Bibliografía	26



Introducción

A pesar de los avances en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC) severa, la mortalidad continúa siendo elevada y para un grupo seleccionado de pacientes, el trasplante cardíaco (TC) es la única alternativa de tratamiento. En pacientes con IC refractaria o estadio D de la clasificación de la American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) el TC proporciona una mejoría importante en la supervivencia y calidad de vida, siempre que se apliquen los criterios correctos de selección del receptor. Las dos principales limitaciones del TC son el insuficiente número de donantes y la presencia de contraindicaciones para el TC en un paciente candidato al mismo¹.

Indicaciones y contraindicaciones

La decisión de indicar un TC no es sencilla, por lo que el estudio pre-TC ha de ser riguroso y exhaustivo. Los objetivos del estudio son: 1) Constatar la presencia de IC refractaria con mal pronóstico a corto plazo, 2) La ausencia de otras alternativas terapéuticas médicas o quirúrgicas, 3) La ausencia de contraindicaciones y 4) Determinar el momento de inclusión en lista de espera. Según los datos del Registro Español de Trasplante Cardíaco la mortalidad en el primer año tras el TC es del 22%². Por tanto, la correcta elección del candidato a TC se apoyará por un lado en la adecuada valoración del pronóstico de la IC y por otro en la identificación de los factores de riesgo que puedan aumentar la mortalidad tras el TC.

Valoración del pronóstico de la insuficiencia cardíaca

En la evaluación del pronóstico de los pacientes con IC crónica en situación ambulatoria, el principal determinante de cara a la inclusión en lista de espera para TC, es la limitación grave de la capacidad funcional. *La prueba ergométrica con determinación del consumo máximo de oxígeno (VO₂ max)* constituye el método más objetivo para la evaluación de la capacidad funcional y que mejor se correlaciona con el pronóstico. Un VO₂ max > 14 ml/Kg/min se ha asociado con una supervivencia al año similar a la obtenida con el TC, mientras que un VO₂ max < 10 ml/Kg/min conlleva una alta mortalidad a corto plazo. Hoy en día se considera como indicación de TC un VO₂ max < 10-12 ml/Kg/min mientras que si este es > 14 ml/Kg/min el paciente debe seguir con el tratamiento médico puesto que no se beneficiaría del TC.

En todo caso, el VO₂ max no debe de ser nunca el único criterio empleado para incluir a un paciente en lista para TC. Otros parámetros como la determinación de la clase funcional mediante la clasificación de la NYHA, una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) muy reducida (< 20%), hospitalizaciones repetidas por IC, péptidos natriuréticos persistentemente muy elevados, la etiología isquémica de la IC, la presencia de arritmias ventriculares, la hipotensión mantenida, un índice cardíaco bajo (< 2,5 l/min/m²) o la hiponatremia (< 130 mEq/l) se han asociado con un peor pronóstico de la IC, y aunque tampoco constituyen por si solos una indicación para el TC, si pueden ser de ayuda en la toma de decisiones en circunstancias intermedias (VO₂ max > 12 y < 14 ml/Kg/min). En este sentido, se han desarrollado scores pronósticos como el HFSS (Heart Failure Survival Score) que pueden ser útiles a la hora de decidir la indicación del TC. Este sistema se basa en el análisis de 7 variables habitualmente obtenidas en la evaluación del paciente candidato a TC: etiología isquémica, trastornos de la conducción intraventricular, frecuencia cardíaca en reposo, presión arterial media, FEVI, VO₂ max y sodio sérico. Los pacientes con una puntuación de alto riesgo (HFSS < 7) son los que presentan un mayor beneficio pronóstico con el TC.



Las últimas recomendaciones de la International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) establecen las siguientes indicaciones para TC³:

- En pacientes tratados con betabloqueantes, debe utilizarse un punto de corte de VO₂ max < 12 ml/Kg/min como guía para indicar el TC (*grado de recomendación I, nivel de evidencia B*).
- En pacientes que no toleran el tratamiento con betabloqueantes se aconseja utilizar un punto de corte de VO₂ max < 14 ml/Kg/min para indicar el TC (*grado de recomendación I, nivel de evidencia B*).
- En circunstancias intermedias (VO₂ max > 12 y < 14 ml/Kg/min) puede considerarse la utilización del HFSS en la evaluación del pronóstico como guía para indicar el TC en pacientes ambulatorios (*grado de recomendación IIb, nivel de evidencia C*).
- En pacientes jóvenes (<50 años) y mujeres, se recomienda la utilización de parámetros alternativos además del valor absoluto del VO₂ max para guiar la indicación del TC, como son el porcentaje (≤ 50%) del valor previsto de VO₂ max según el paciente (*grado de recomendación IIa, nivel de evidencia B*).
- La inclusión de un paciente en lista de TC no debe realizarse basada exclusivamente en el valor de VO₂ max (*grado de recomendación III, nivel de evidencia C*).

Otras indicaciones menos habituales para el TC electivo, son las arritmias ventriculares sintomáticas sin respuesta a tratamiento médico, quirúrgico o del desfibrilador implantable y la isquemia severa con limitación de la actividad habitual y no susceptible de revascularización quirúrgica o percutánea. En la tabla 1 se muestran las indicaciones para TC que se recogen en las guías de manejo de la IC de la AHA/ACC⁴.

Tabla 1 Indicaciones para TC de la AHA/ACC

I. Indicaciones absolutas

- Deterioro hemodinámico debido a insuficiencia cardíaca
 - Shock cardiogénico refractario
 - Dependencia demostrada de soporte inotrópico intravenoso para una perfusión adecuada de los órganos
 - VO₂ max < 10 ml/Kg/min habiendo alcanzado el umbral anaeróbico
- Isquemia miocárdica severa con limitación de la actividad rutinaria y no susceptible de revascularización quirúrgica o percutánea.
- Arritmias ventriculares sintomáticas recurrentes a todas las modalidades terapéuticas

II. Indicaciones relativas

- VO₂ max entre 11 y 14 ml/Kg/min (o el 55% del previsto) y limitación importante de la capacidad funcional
- Isquemia inestable y recurrente no susceptible de otra intervención
- Inestabilidad recurrente del equilibrio hídrico/función renal no debida a incumplimiento terapéutico

III. Indicaciones insuficientes

- Baja fracción de eyección del ventrículo izquierdo
- Historia de clase funcional previa III o IV de la NYHA
- Arritmias ventriculares previas
- VO₂ max > 15 ml/Kg/min (mayor del 55% del previsto) sin otras indicaciones



Valoración de factores de riesgo y contraindicaciones para el trasplante cardíaco

Se consideran contraindicaciones para el TC aquellas condiciones que solas o en combinación puedan aumentar de forma significativa la morbimortalidad tras el TC. En el pasado se hablaba de contraindicaciones absolutas y relativas, si bien con el tiempo el concepto de contraindicación “absoluta” ha ido cambiando y se prefiere hablar de condiciones que aumentan la morbimortalidad post-TC (Tabla 2). Estas condiciones deben ser valoradas en conjunto y en todo caso la decisión de contraindicar el TC debe establecerse de forma individualizada en cada paciente⁵.

Tabla 2. Factores de riesgo asociados a mayor morbimortalidad para TC

- Edad generalmente > 70 años (prevalece la “edad biológica” frente a la “cronológica”)
- Neoplasias malignas con alta posibilidad de recidiva tras el tratamiento inmunosupresor
- Infección activa
- Diabetes mellitus con afectación severa de órgano diana
- Tabaco, etilismo y drogadicción
- Entorno psicosocial desfavorable que impida la adherencia al tratamiento o seguimiento post-TC
- Deterioro severo de función renal o hepática salvo que sea susceptible de trasplante combinado
- Hipertensión pulmonar severa fija
- Obesidad. Enfermedad vascular cerebral o periférica severa
- Úlcera péptica o enfermedad diverticular activa. Tromboembolismo reciente
- Otras enfermedades sistémicas con mal pronóstico

Desde el punto de vista del estudio hemodinámico en los candidatos a TC, la evaluación de la *hipertensión pulmonar (HTP)* mediante la realización del cateterismo derecho, constituye uno de los puntos críticos en la determinación del riesgo tras el TC. La HTP, definida como una presión pulmonar media > 25 mmHg, es un predictor independiente de mortalidad tras el TC. En la evaluación pre-TC son importantes también la determinación del gradiente transpulmonar ($GTP = \text{diferencia entre la presión arterial pulmonar media y la presión capilar pulmonar}$) y de las resistencias vasculares pulmonares ($RVP = GTP / \text{gasto cardíaco}$).

En los pacientes con IC izquierda crónica, la elevación mantenida de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo (PTDVI) se trasmite de forma retrógrada hacia el lecho vascular pulmonar, produciendo una elevación pasiva de la presión arterial pulmonar y una vasoconstricción reactiva del lecho pulmonar. Inicialmente tanto la HTP como la elevación de las RVP son reversibles y responden rápidamente a medidas farmacológicas o mecánicas que descarguen el ventrículo izquierdo y con el uso de vasodilatadores. Sin embargo, cuando el proceso se perpetúa, se produce un remodelado patológico de los vasos pulmonares, que conlleva una elevación fija de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) haciendo finalmente que la HTP se vuelva irreversible. La identificación de cual de estos dos componentes predomina en un paciente candidato a TC es de vital importancia. Si bien la HTP y elevación de RVP reversibles permitirán un manejo farmacológico tras el TC, cuando estas se vuelven fundamentalmente irreversibles constituirán un obstáculo insalvable que determinará el fracaso del ventrículo derecho del injerto incrementando prohibitivamente la morbimortalidad.

El riesgo tras el TC se incrementa significativamente cuando las $RVP > 3 \text{ UW}$ y el $GTP > 14 \text{ mmHg}$. Habitualmente en presencia de $RVP > 5 \text{ UW}$ y $GTP > 16 \text{ mmHg}$ se considera contraindicado el TC³. Se considera que la HTP es reversible cuando se consigue una reducción de las presiones pulmonares a $GTP < 12 \text{ mmHg}$ y $RVP < 3 \text{ UW}$ con el uso de test farmacológicos con inotrópicos y/o vasodilatadores. Si la HTP es predominantemente reversible el riesgo se reduce significativamente, permitiendo llevar a cabo el TC con aceptables tasas de éxito.



Finalmente, en la figura 1 se establece un algoritmo orientativo para la toma de decisiones en la elección de los candidatos a TC. Los estudios diagnósticos/pronósticos recomendados en el estudio pre-TC, destinados a establecer el pronóstico de la IC, identificar factores de riesgo y establecer la situación con vistas a profilaxis o tratamiento de enfermedades infecciosas pueden consultarse en los documentos publicados al respecto⁵.

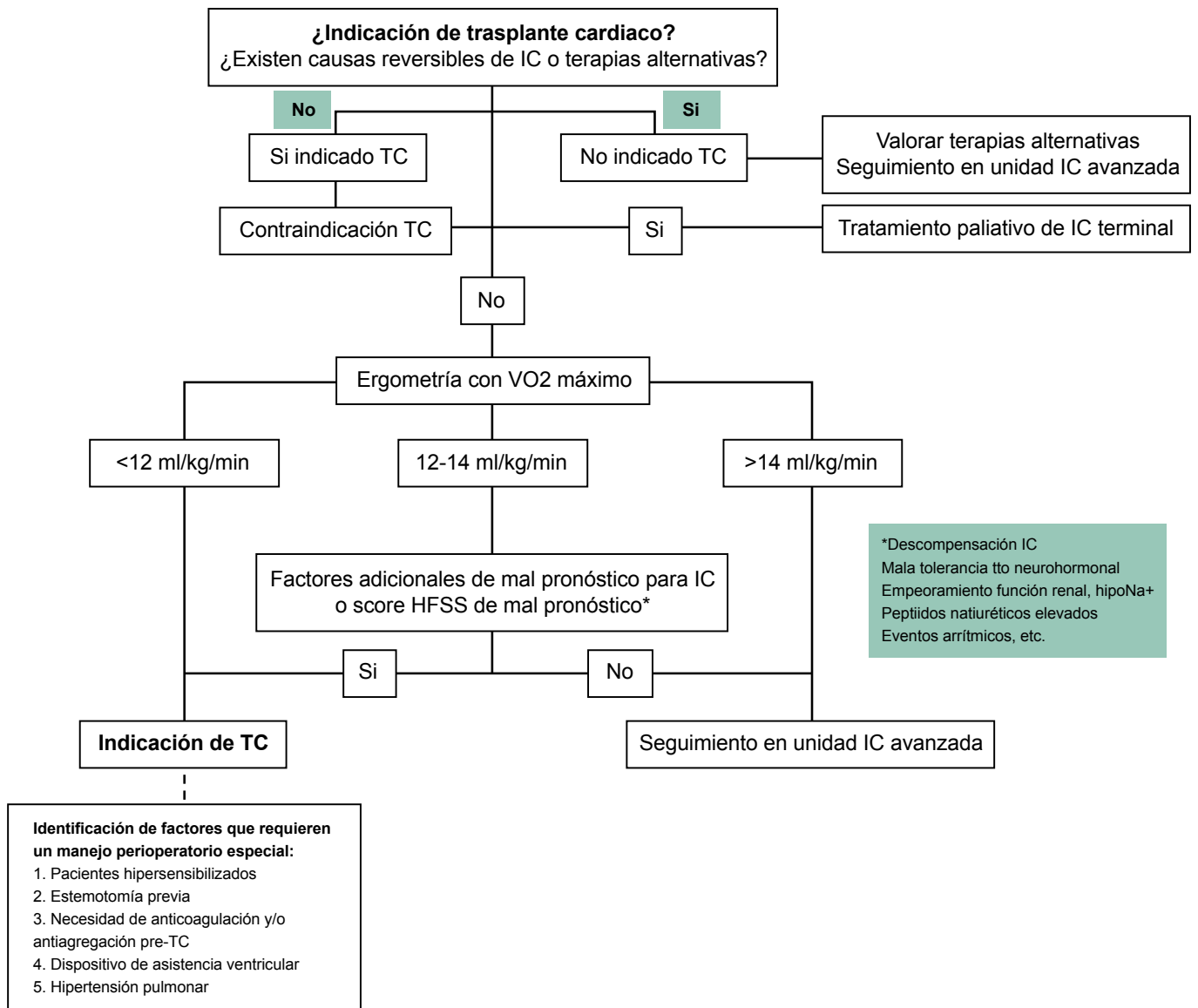


Figura 1. Estudio y selección del receptor del TC



Selección de candidatos a trasplante urgente

La indicación de TC urgente ha crecido de forma progresiva en los últimos años, suponiendo en España el 34% de los TC realizados en el año 2010². Los criterios para incluir a un paciente en lista para TC urgente se deciden por consenso entre los grupos españoles de TC y la Organización Nacional de Trasplantes (ONT). En la actualidad esta indicación se acepta para pacientes en shock cardiogénico refractario irreversible con necesidad de asistencia ventricular, balón de contrapulsación intraaórtico, con fármacos vasoactivos a dosis altas y ventilación mecánica. Para el éxito del TC urgente y la optimización de los recursos deben excluirse aquellos pacientes con un riesgo inaceptablemente elevado. De forma específica, se asume que los pacientes con fracaso multiorgánico (definido como 2 o más órganos afectados además del cardiovascular con deterioro progresivo a pesar de tratamiento), especialmente en caso de sospecha de sepsis, no se benefician del TC urgente por lo que suele contraindicarse en dichas situaciones. La escala INTERMACS es una herramienta útil también para estratificar el pronóstico postoperatorio tras el TC urgente⁶.

En la tabla 3 se recogen los criterios clínicos de prioridad en lista de espera de la ONT para la distribución de donantes adultos.

Tabla 3. Criterios clínicos de prioridad en lista de espera ONT para distribución de donantes	
Situación clínica inestable	
<p>Urgencia 0</p> <p>Prioridad nacional</p>	<p>1. Asistencia ventricular o ECMO de corta duración (≤ 30 días)</p> <p>2. Asistencia ventricular de larga duración (> 30 días) disfuncionante por: disfunción mecánica, infección o tromboembolismo</p>
<p>Urgencia 1</p> <p>Prioridad sobre el resto de urgencias grado 1 de otras regiones y sobre el TC electivo nacional</p>	<p>1. Shock cardiogénico que requiere al menos 1 de los siguientes:</p> <p>1.1. Fármacos vasoactivos y ventilación mecánica con intubación invasiva</p> <p>1.2. Balón de contrapulsación intraaórtico con o sin intubación asociada</p> <p>1.3. Asistencia ventricular de larga duración (> 30 días)</p> <p>2. Pacientes en situación de tormenta arrítmica</p>
Situación clínica estable	
<p>Electivo</p>	<p>Paciente estable que es candidato a incluirse en lista de espera de TC</p>

ECMO: Sistema de oxigenación por membrana extracorpórea. Los criterios de distribución se revisan anualmente y se deciden entre la ONT y los grupos españoles de TC.



Consideraciones farmacológicas. Inmunosupresión

Introducción

El éxito a largo plazo del TC se basa en el mantenimiento de una supresión efectiva de la respuesta inmune que prevenga rechazo agudo y crónico del injerto, utilizando la menor dosis posible de fármacos inmunosupresores con el fin de minimizar sus efectos adversos a largo plazo, especialmente infecciones y neoplasias.

La mayoría de regímenes de inmunosupresión utilizados en la actualidad emplean una combinación de varios agentes que actúan de forma sinérgica permitiendo reducir la dosis de cada fármaco y por tanto sus efectos adversos. A continuación, de forma breve se describen los distintos fármacos y regímenes empleados en la inmunosupresión del TC, sus posibles efectos adversos e interacciones.

Tratamiento de inducción

El término tratamiento de inducción (TI) se emplea para designar el grado de inmunosupresión más intensa utilizada en los primeros momentos tras el TC para garantizar una rápida y profunda supresión de la respuesta inmune. El TI disminuye la incidencia de rechazo agudo del injerto y permite la introducción más tardía de los inhibidores de la calcineurina (ICN), evitando el deterioro de la función renal en los momentos críticos iniciales del TC. Sin embargo, se ha asociado a un mayor riesgo de infecciones. Tras 40 años de TC el uso de la TI continúa siendo controvertido al carecer de grandes ensayos clínicos que hayan probado su superioridad en lo que se refiere a supervivencia en comparación con el inicio directamente de la inmunosupresión de mantenimiento⁷. En España más del 80% de los TC reciben TI siendo el *basiliximab* (anticuerpo monoclonal anti CD25) el fármaco más frecuentemente empleado².

Inmunosupresión de mantenimiento

La inmunosupresión de mantenimiento en el TC incluye tres componentes básicos, un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), un agente antiproliferativo (micofenolato mofetil) y esteroides. El mayor riesgo de rechazo ocurre en los primeros 3-6 meses tras el TC, por tanto en este periodo el objetivo es alcanzar el máximo grado de inmunosupresión. Posteriormente el riesgo disminuye y el nivel de inmunosupresión puede reducirse progresivamente basándose, en los resultados de las biopsias y el riesgo individual del paciente. La tendencia hoy en día, es tratar de reducir la nefrotoxicidad por ICN y los efectos metabólicos de los esteroides. Actualmente algunos regímenes utilizan inhibidores de la señal de proliferación (ISP, everolimus y sirolimus) para reducir dosis o eliminar los ICN o esteroides.

Inhibidores de la calcineurina (ICN). Hoy en día se emplean en España dos ICN, ciclosporina (CsA) y tacrolimus (Tac). Su acción inmunosupresora se basa en la inhibición de los genes que codifican la expresión de citoquinas inflamatorias, como la IL-2, evitando la activación y proliferación de los linfocitos T. La introducción de la CsA en la práctica clínica supuso un incremento significativo de la supervivencia tras el TC. El uso de la fórmula en microemulsión se asocia a reducción de los episodios de rechazo y a necesidad de una menor dosis por lo que es de uso generalizado hoy en día. Al final de la década de los 90 fue introducido el Tac y progresivamente se ha ido incorporando como ICN. Estudios recientes indican que la inmunosupresión de inicio con Tac reduce el rechazo a los 6 meses y al año sin diferencias en la supervivencia en comparación con la CsA⁸. Por su vida media, ambos se administran cada 12 horas. Recientemente se ha comercializado el Tac de liberación prolongada con administración una vez al día, que supone una mejoría en la adherencia, en especial en pacientes jóvenes.

La mayor limitación de los ICN son los efectos adversos que dependen de la concentración del fármaco en la sangre. La dosis inicial de CsA es de 2-3 mg/Kg/12 horas y para el Tac 1-2 mg/12 horas. Posteriormente, la dosificación y monitorización de los niveles del fármaco se ajusta según las características del paciente y el tiempo desde el TC con el fin de minimizar la toxicidad manteniendo niveles terapéuticos. Los niveles valle (C0) recomendados para los ICN se muestran en la tabla 4⁹.



Tabla 4. Niveles valle objetivo para CsA y Tac en asociación con MMF y esteroides

Periodo post-TC	CsA (ng/ml)	Tac (ng/ml)
Meses 1 y 2:	200-350	10-20
Meses 3 y 4:	200-300	10-15
Meses 5-6:	150-250	5-15
Meses 7-12	100-250	5-15

Los principales efectos adversos de los ICN incluyen toxicidad renal, hipertensión arterial (HTA), dislipemia, diabetes mellitus (DM), neurotoxicidad y alteraciones electrolíticas. De especial importancia es la nefrotoxicidad, que aparece en algún grado en prácticamente todos los pacientes trasplantados tratados con ICN. El deterioro de la función renal es más intenso en el primer año, estabilizándose posteriormente. CsA y Tac se asocian con una nefrotoxicidad similar y las dosis deben ajustarse según la función renal del paciente. En lo que tiene que ver con los efectos metabólicos, el Tac produce más DM y la CsA más HTA y dislipemia. El uso de CsA se asocia también a hirsutismo e hiperplasia gingival.

Otro aspecto relevante de los ICN son las potenciales interacciones farmacológicas por su metabolización a través del citocromo P-450. En la tabla 5 se recogen las principales interacciones de los ICN⁹.

Tabla 5. Interacciones farmacológicas más frecuentes con los ICN

Aumento de los niveles de ICN	Disminución de los niveles de ICN	Aumento de los niveles de estos fármacos	Disminución de los efectos de estos fármacos	Nefrotoxicidad
<i>Macrólidos, antifúngicos azólicos, antagonistas del calcio, amiodarona, metilprednisolona, metoclopramida.</i>	<i>Rifampicina, isoniacina, fenobarbital, fenitoína, carbamacepina.</i>	<i>Digoxina, estatinas, prednisona, acenocumarol.</i>	<i>Warfarina, vacunas.</i>	<i>AINE, aminoglicosidos, anfotericina, cotrimoxazol, radiocontrastes, ISP, aciclovir.</i>

Fármacos antiproliferativos. Azatioprina (Aza) y micofenolato mofetil (MMF) actúan inhibiendo el proceso de síntesis de las purinas suprimiendo la proliferación de linfocitos T y B. En los regímenes actuales de inmunosupresión el MMF ha sustituido a la Aza, primer antiproliferativo utilizado en el TC, al presentar una mayor potencia inmunosupresora y asociarse a una mayor supervivencia y menor incidencia de rechazo durante el primer año de seguimiento. Asimismo, la mayor potencia del MMF permite disminuir la dosis de ICN en pacientes con insuficiencia renal sin aumentar el riesgo de rechazo. También se ha observado un papel protector del MMF frente a la Aza en la enfermedad vascular del injerto (EVI)¹⁰.

La dosis de MMF utilizada en la clínica es de 2-3 g/día repartidos en dos tomas. La dosificación debe ajustarse, reduciéndose en caso de aparición de efectos adversos del fármaco, siendo los más comunes mielotoxicidad (especialmente leucopenia) e intolerancia gastrointestinal. Continúa siendo controvertida la utilidad de la monitorización de los niveles de ácido micofenólico, metabolito activo del MMF, para controlar su eficacia y efectos adversos, por lo que su uso en la clínica se reserva para situaciones concretas como la sospecha de



incumplimiento terapéutico, cambios importantes en la inmunosupresión o eventos clínicos relevantes. Las interacciones farmacológicas del MMF son escasas y en general de poca relevancia. El micofenolato sódico (MFS) es una nueva formulación con recubrimiento entérico ideado para mejorar la tolerancia digestiva del MMF y con un perfil de eficacia y seguridad similar al del MMF. Las equivalencias de dosis son 1.000 mg MMF = 720 mg de MFS y 1500 mg MMF = 1080 mg de MFS.

Esteroides. Los esteroides son un componente habitual del tratamiento de inducción, de mantenimiento y del rechazo tras el TC. Habitualmente se emplea una pauta inicial de metilprednisolona 125 mg iv cada 8 horas tres dosis, la primera inmediatamente tras el TC. Posteriormente se continúa con prednisona oral en dosis de 0,8 mg/kg/día repartido en 2 dosis durante la primera semana tras el TC, y a continuación se irá reduciendo dicha dosis paulatinamente cada semana a razón de 0,2 mg/kg hasta alcanzar la dosis de 0,2 mg/kg/día una vez al día, siendo ésta la dosis de mantenimiento como mínimo hasta los 3-6 meses.

El tratamiento con esteroides se asocia con una gran variedad de efectos adversos que incluyen HTA, DM, hiperlipidemia, osteopenia, retraso en la curación de las heridas, miopatía y labilidad emocional, que pueden conllevar un perjuicio en la calidad de vida, morbilidad o progresión de la enfermedad vascular del injerto. Por ello, después de los primeros 3-6 meses del TC la mayoría de centros tratan de reducir la dosis de esteroides progresivamente hasta una dosis basal mínima o incluso retirándolos definitivamente en pacientes de bajo riesgo de rechazo y/o alto riesgo de complicaciones por esteroides. Es aconsejable que la reducción de esteroides se monitorice con la realización periódica de biopsias endomiocárdicas de control. La presencia de rechazo del injerto obligaría a reintroducir o incrementar las dosis de esteroides. Según el registro de la ISHLT la tasa de retirada con éxito de los esteroides al año y a los 5 años del TC es del 20% y 49% respectivamente¹¹.

Inhibidores de la señal de proliferación (ISP). Everolimus y sirolimus actúan sobre la proliferación de los linfocitos T y B, y de las células musculares lisas y han abierto nuevas expectativas en la inmunosupresión del TC. El tratamiento con ISP se ha asociado con una reducción de los episodios de rechazo agudo en comparación con la Aza en pacientes tratados con CsA y esteroides. Asimismo, everolimus y sirolimus han mostrado un papel protector en el desarrollo de la EVI. Sin embargo, hasta el momento la asociación de ICN e ISP no ha demostrado mejorar la supervivencia en comparación con la terapia clásica con ICN y antiproliferativo⁷.

La dosis inicial de everolimus es de 0,75 mg vía oral cada 12 horas, ajustándola para mantener niveles valle objetivo entre 3 y 8 ng/ml. El sirolimus se administra en una dosis única diaria inicial de 2 mg, 4 horas después del ICN y ajustándola posteriormente para niveles objetivo entre 6 y 12 ng/ml. Los principales efectos adversos de los ISP incluyen mielotoxicidad (especialmente leucopenia), dislipemia, edema, alteraciones gastrointestinales, retraso en la cicatrización y neumonitis intersticial. Asimismo, los ISP se han asociado con un mayor riesgo de infecciones bacterianas, especialmente neumonía. Por ello, tras iniciar el tratamiento con ISP se recomienda la administración de cotrimoxazol para profilaxis de P. Jiroveci al menos durante un año. Los ISP no tienen toxicidad renal *per se*, sin embargo en combinación con ICN aumentan los efectos nefrotóxicos de estos últimos.

Los ISP tienen un metabolismo hepático por la vía del citocromo P-450, presentando algunas interacciones farmacológicas a destacar. Con respecto a la combinación de ISP e ICN la asociación más estudiada es la de CsA y everolimus. La administración conjunta de ambos no altera la farmacocinética de la CsA, pero si se produce un aumento de la concentración máxima del everolimus, aspecto que debe tenerse en cuenta en caso de modificación o retirada de las dosis de CsA. Otros fármacos que aumentan los niveles de ISP son los antagonistas del calcio, macrólidos y los antifúngicos azólicos. Por otro lado rifampicina, carbamacepina, fenobarbital y fenitoina reducen los niveles de ISP.

Hoy en día los ISP se emplean fundamentalmente en la EVI sustituyendo al MMF y también como alternativa a los ICN, ya sea en sustitución o combinados con dosis bajas de éstos en pacientes con insuficiencia renal y como antineoplásicos⁷.



Estatinas. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa o estatinas actúan no solo como hipolipemiantes, sino también como agentes inmunomoduladores por mecanismos independientes de los niveles de colesterol. En los pacientes con TC la introducción precoz del tratamiento con estatinas se asocia con un menor riesgo de rechazo agudo y EVI durante el primer año de seguimiento, por lo que su administración se recomienda en todos los pacientes con TC desde la primera o segunda semana independientemente de los niveles de colesterol (*grado de recomendación I, nivel de evidencia A*)⁷. En los pacientes trasplantados el riesgo de rabdomiolisis es mayor por el uso concomitante de ICN que incrementan los niveles de estatinas. Por ello, es de vital importancia evitar el uso de otros fármacos que incrementen los niveles de estatinas como fibratos, antifúngicos azólicos, macrólidos y antagonistas del calcio (diltiazem y verapamilo). El riesgo de rabdomiolisis es menor con el uso de pravastatina 20-40 mg o fluvastatina 40-80 mg⁷. La tasa de retirada del tratamiento con estatinas por efectos adversos o intolerancia es baja (inferior al 5%) cuando la monitorización analítica y el seguimiento clínico son estrechos¹².

En la tabla 6 se recogen las equivalencias de dosis para la vía oral y la endovenosa de los principales fármacos inmunosupresores utilizados en el TC⁷.

Tabla 6. Dosificación intravenosa de los principales inmunosupresores utilizados en el TC

Ciclosporina	Un tercio de la dosis oral diaria administrada, bien en infusión continua durante 24 horas o dividida en dos infusiones diarias de 6 horas
Tacrolimus	Un quinto de la dosis oral diaria administrada en infusión continua durante 24 horas
Micofenolato mofetil	Misma dosis que oral
Azatioprina	Misma dosis que oral



Complicaciones y urgencias en el paciente trasplantado

La supervivencia tras el TC ha mejorado con los años, y según los datos del último registro internacional la vida media alcanza actualmente los 11 años. El periodo de mayor riesgo tras el TC es el primer año, con una mortalidad cercana al 20%. Entre los pacientes que sobreviven al primer año, la supervivencia media es de 14 años¹¹. En el registro español de TC, la causa más frecuente de fallecimiento es el fallo precoz del injerto (16,5%), seguida de la infección (15,9%), la enfermedad vascular del injerto (EVI) (13,7%), los tumores (11,9%) y el rechazo agudo (7,8%). Cuando se analiza la mortalidad por periodos, se aprecia que el fallo precoz del injerto es la principal causa de muerte en el primer mes post-TC, las infecciones lo son del primer mes al primer año y la EVI y los tumores a partir del primer año².

A la hora de atender las complicaciones y urgencias en el paciente con TC, debemos tener en cuenta los siguientes principios básicos:

- En caso de urgencia, se ha de considerar siempre la consulta con el equipo de TC responsable del seguimiento del paciente.
- La inmunosupresión no debe suspenderse nunca sin previa consulta con el equipo de TC responsable del paciente.
- En el punto de mira, siempre se tendrán en cuenta: 1. la posibilidad de rechazo agudo y/o crónico; y 2. las complicaciones del uso crónico de los inmunosupresores (toxicidad, riesgo de infecciones y tumores).

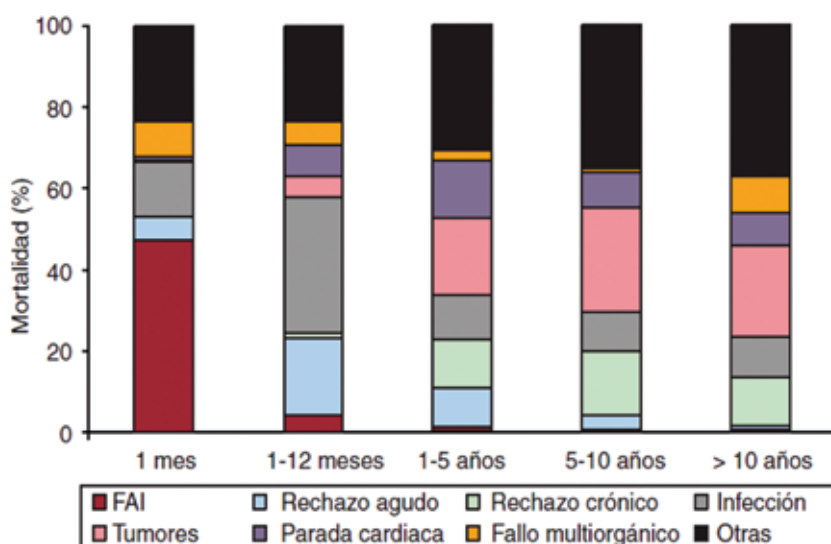


Figura 2. Causas de muerte por tiempo desde el trasplante. FAI: fallo agudo del injerto (fallo precoz). Tomado de Almenar L, et al¹⁹

Rechazo del injerto cardíaco

El *rechazo hiperagudo*, muy poco frecuente hoy en día, ocurre en los primeros minutos-horas después de la implantación del injerto y se debe a la presencia en el receptor de anticuerpos preformados circulantes dirigidos contra antígenos del endotelio vascular del injerto. Se produce inflamación, isquemia y necrosis miocárdica generalizada con un curso clínico habitualmente fulminante.

Mucho más frecuente es el *rechazo celular agudo*, especialmente en los 6 primeros meses tras el TC. Aproximadamente entre el 20% y el 40% de los receptores de TC experimentarán al menos un episodio de rechazo celular agudo en el primer año. Se trata de una respuesta inmunológica mediada por células T contra el injerto, caracterizada por la infiltración miocárdica por células inflamatorias, edema y muerte celular, produciendo inicialmente disfunción diastólica del injerto y en caso de no iniciarse a tiempo el tratamiento conlleva disfunción sistólica y finalmente fracaso del injerto.



En la tabla 7 se muestran las dos nomenclaturas de trabajo, recomendadas por la ISHLT, para la clasificación histológica del rechazo agudo, la del año 1990 y la versión revisada del año 2004⁷.

Tabla 7. Clasificación de la ISHLT del rechazo celular agudo	
1990	2004
Grado 0 (ausencia de rechazo agudo)	Grado 0R
Grado 1A (rechazo agudo leve, focal) Grado 1B (rechazo agudo leve, difuso) Grado 2 (rechazo agudo moderado, focal)	Grado 1R (leve infiltrado intersticial y/o perimiocítico con un solo foco de daño de miocitos)
Grado 3A (rechazo agudo moderado, multifocal)	Grado 2R (dos o más focos de infiltrado inflamatorio con daño de miocitos)
Grado 3B (rechazo agudo severo borderline) Grado 4 (rechazo agudo severo)	Grado 3R (infiltrados inflamatorios difusos con múltiples focos de daño de miocitos, edema, hemorragia y vasculitis)

¿Cuándo debemos sospechar clínicamente la existencia de un episodio de rechazo agudo? Inicialmente los síntomas son muy inespecíficos (astenia, mareo, náuseas y febrícula). Posteriormente a medida que se incrementan las presiones de llenado ventriculares aparecen síntomas de congestión izquierda (disnea de esfuerzo, ortopnea y disnea paroxística nocturna) y/o derecha (edema, distensión abdominal, etc.). Finalmente, con el deterioro de la función sistólica del injerto pueden aparecer síntomas de bajo gasto (somnia, oliguria, hipotensión e incluso shock cardiogénico franco). Asimismo, la inflamación miocárdica puede actuar como desencadenante de taquiarritmias auriculares y ventriculares, bradiarritmias y bloqueo AV. Por ello, la aparición de dichas arritmias en un paciente con TC debe hacernos descartar siempre la existencia de un episodio de rechazo agudo.

Ante la sospecha clínica de rechazo celular agudo, y con el fin de evitar la progresión del daño miocárdico, se establecen las siguientes recomendaciones⁷:

- Debe iniciarse inmediatamente el tratamiento. La administración de bolos endovenosos de esteroides constituye la primera línea para el tratamiento del rechazo celular agudo sintomático (*grado de recomendación I, nivel de evidencia C*). En caso de deterioro hemodinámico, debe considerarse la administración de terapia citolítica con anticuerpos antilinfocitarios (*grado de recomendación I, nivel de evidencia C*). En la tabla 8 se detallan las pautas habituales usadas para el tratamiento del rechazo agudo.
- Debe realizarse urgentemente una biopsia endomiocárdica (BEM) para confirmar el diagnóstico (*grado de recomendación I, nivel de evidencia C*).



Tabla 8. Tratamiento del rechazo agudo

	Medicación	Dosis	Duración
Rechazo celular sin deterioro hemodinámico	Metilprednisolona iv	250-500 mg/día	3 días
Rechazo celular con deterioro hemodinámico	Metilprednisolona iv +/-	500-1000 mg/día	3 días
	Timoglobulina iv	0,75-1,5 mg/Kg/día	3-7 días
Rechazo humoral o mediado por anticuerpos	Metilprednisolona iv +	500-1000 mg/día	3 días
	Plasmaferesis (+/-Ig iv) +	1 sesión diaria o en días alternos	6-10 días
	Rituximab iv	375 mg/ m2/semanal	4 semanas

Sin embargo, con las pautas de inmunosupresión actuales, la mayoría de los episodios de rechazo cursan de forma asintomática. Uno de los retos en el seguimiento del TC es el diagnóstico temprano de estos episodios para su tratamiento, evitando así el consecuente daño sobre el injerto. En este sentido, el seguimiento clínico estrecho y la realización rutinaria de ecocardiogramas de control se han mostrado como herramientas útiles. Sin embargo, hasta la fecha, la realización de *biopsias endomiocárdicas (BEM)* periódicas continúa siendo el único método avalado para el despistaje del rechazo celular agudo, sobre todo durante el primer año tras el TC, cuando el riesgo de rechazo es mayor. Las actuales recomendaciones para la vigilancia del rechazo agudo asintomático son las siguientes⁷:

- Se recomienda la realización de BEM periódicas durante los primeros 6-12 meses tras el TC (*grado de recomendación IIa, nivel de evidencia C*).
- Después del primer año, se recomienda continuar con las BEM de control en pacientes con alto riesgo de rechazo (*grado de recomendación IIa, nivel de evidencia C*).
- Se recomienda el tratamiento con bolos de esteroides en caso de rechazo asintomático grado ISHLT \geq 2R/3A (*grado de recomendación IIa, nivel de evidencia C*).

Una forma mucho menos frecuente de rechazo agudo es el *rechazo mediado por anticuerpos (llamado también "rechazo humoral")*. Se trata de una forma de rechazo dependiente de células B, que producen anticuerpos dirigidos contra el endotelio vascular del injerto y daño mediado por activación del complemento. Se asocia con disfunción del injerto y vasculopatía del injerto. Este tipo de rechazo debe sospecharse cuando exista disfunción del injerto, pero la BEM no muestre signos de rechazo celular o este sea de bajo grado. Todavía existe controversia en el diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico en la BEM, se basa en hallazgos histopatológicos (afectación vascular) e inmunopatológicos (en especial depósito de complemento en los capilares del injerto) y se reconocen 4 grados según el consenso de la ISHLT (pAMR 0, pAMR1, pAMR2 y pAMR 3; pAMR: *pathology Antibody Mediated Rejection*) tal y como se recoge en la tabla 9¹³. Existe bastante acuerdo en tratar cuando existe disfunción del injerto. El tratamiento va encaminado a eliminar, bloquear o reducir la producción de anticuerpos. Incluye bolos de esteroides a altas dosis, plasmaféresis, administración de anticuerpos monoclonales frente a células B como el rituximab (anti-CD20), timoglobulina o inmunoglobulinas intravenosas (Tabla 8).



Tabla 9. Clasificación patológica del rechazo mediado por anticuerpos. Consenso de la ISHLT 2011

	Hallazgos de la BEM
pAMR0 o Negativo para AMR	H (-) I (-)
pAMR1 o Sospecha de AMR	pAMR1-H: H(+) I (-); pAMR1-I: H(-) I (+)
pAMR2 o AMR positivo patológico	H(+) I (+)
pAMR3 o AMR severo patológico	H (+), I (+) y hemorragia intersticial, edema, fragmentación capilar, picnosis células endoteliales, etc*

pAMR: pathology Antibody Mediated Rejection. H: Histopatología. I: Inmunopatología. *suele asociarse con disfunción del injerto severa.

Enfermedad vascular del injerto

La EVI es la causa principal de morbilidad y fallecimientos tras el primer año de TC. Se caracteriza por un engrosamiento difuso, concéntrico y longitudinal de la íntima del árbol vascular del injerto, que afecta desde las grandes arterias epicárdicas hasta la microvasculatura coronaria. Este proceso de remodelado vascular termina por condicionar una grave afectación del flujo sanguíneo al miocardio del injerto con disfunción tanto diastólica (de forma característica patrón restrictivo de llenado) como sistólica del mismo. A los 5 años del TC un 30% de los pacientes presentaran algún grado de EVI¹¹. La etiopatogenia de la EVI no es totalmente conocida, pero actualmente se postula un mecanismo multifactorial en el que intervienen tanto factores inmunológicos (respuesta inmunitaria crónica) como no inmunológicos (factores de riesgo clásicos de aterosclerosis, rechazo agudo, infección por CMV, etc.).

La expresión clínica en forma de angina e infarto de miocardio es poco frecuente por la denervación del injerto cardíaco y por la naturaleza difusa de la vasculopatía, respectivamente. Por ello lo habitual es que la enfermedad curse de forma silente hasta fases avanzadas en que aparecen síntomas y signos de IC por disfunción del injerto o muerte súbita.

La coronariografía convencional es el método más empleado para la evaluación de la EVI, pese a su baja sensibilidad, dada la naturaleza difusa de la enfermedad. La ecografía intravascular coronaria (IVUS) es un método de diagnóstico más sensible y de elección para estudios de intervención. La ecocardiografía de estrés puede ser de utilidad en la detección de EVI en pacientes que no puedan someterse a estudios invasivos. Recientemente la ISHLT ha establecido una clasificación de severidad de la EVI que se basa en los hallazgos de la coronariografía y la función del injerto (tabla 10)¹⁴. La prevención y diagnóstico precoz de la EVI son pilares esenciales en el seguimiento del TC, dado el carácter asintomático de la enfermedad hasta su fase terminal. En este sentido se establecen las siguientes recomendaciones¹⁵:

- La prevención primaria de la EVI debe incluir el estricto control de los factores de riesgo cardiovascular clásicos: tabaquismo, HTA, dislipemia, DM y obesidad, así como medidas de prevención contra la infección por CMV (*grado de recomendación I, nivel de evidencia C*).



- El tratamiento con *estatinas* ha demostrado reducir el desarrollo y progresión de la EVI, así como los eventos a largo plazo, por lo que debe ser considerado en todos los pacientes con TC (*grado de recomendación I, nivel de evidencia A*).
- Se recomienda la realización de una coronariografía anual o bianual tras el TC para el diagnóstico precoz de EVI (*grado de recomendación I, nivel de evidencia C*).

Tabla 10. Clasificación de la enfermedad vascular del injerto según la ISHLT

ISHLT CAV0 : No significativa	Sin lesión angiográfica detectable
ISHLT CAV1: leve	TCI < 50%, o vaso primario < 70% o cualquier estenosis de rama < 70% (incluyendo estrechamiento difuso) SIN disfunción injerto
ISHLT CAV2: Moderada	TCI < 50%, un único vaso primario ≥ 70%, o rama ≥ 70% de dos sistemas, SIN disfunción injerto
ISHLT CAV3: Severa	TCI ≥ 50%, 2 o más vasos primarios ≥70% o ramas aisladas ≥70% de los 3 sistemas, o CAV1 o CAV2 CON disfunción del injerto (bien FEVI ≤ 45% o fisiología restrictiva).

CAV: Cardiac allograft vasculopathy. TCI: tronco coronario izquierdo.

Una vez establecida la enfermedad, las alternativas terapéuticas son limitadas y con escasa eficacia. El uso de inhibidores de la mTOR también llamados *inhibidores de la señal de la proliferación (ISP)*, *sirolimus* y *everolimus*, se ha asociado a una reducción de la EVI a los 12 y 24 meses del TC. Sin embargo su uso está limitado por sus efectos adversos y la falta de información en cuanto a eventos a largo plazo. Aunque no se dispone de suficiente evidencia al respecto, los pacientes con EVI suelen recibir *antiagregantes plaquetarios*, asumiendo los mismos beneficios que para los pacientes con enfermedad arteriosclerótica. *Las intervenciones coronarias percutáneas (ICP)* pueden contemplarse para el tratamiento de lesiones focales de EVI, aunque la tasa de reestenosis es alta y el impacto global en la evolución de los pacientes es pequeño. La *revascularización quirúrgica* se reserva para casos muy seleccionados, como aquellos con lesiones de alto riesgo no abordables percutáneamente. En los pacientes con EVI avanzada y síntomas de IC, se desconoce la utilidad de fármacos vasodilatadores, betabloqueantes o nitratos empleados en la IC de la población general. Los *diuréticos* son muy efectivos en el alivio sintomático de estos pacientes. En caso de síntomas refractarios puede ser necesario el uso de inotrópicos intravenosos. Para los pacientes con EVI en fase terminal el re-TC es el único tratamiento definitivo. Las recomendaciones específicas para el manejo de la EVI establecida son las siguientes¹⁵:

- Debe considerarse la sustitución de la inmunosupresión con micofenolato mofetil (MMF) o azatioprina (Aza) por un ISP (*grado de recomendación IIa, nivel de evidencia B*).
- Se recomienda ICP con stents liberadores de fármacos para el tratamiento de lesiones focales apropiadas. La cirugía de revascularización coronaria es una opción para pacientes muy seleccionados con lesiones de mal pronóstico no abordables con ICP (*grado de recomendación IIa, nivel de evidencia C*).
- El re-TC debe ser considerado en los pacientes con EVI terminal sin contraindicaciones para repetir el TC (*grado de recomendación IIa, nivel de evidencia C*).



En resumen, la atención a los pacientes con TC y síntomas agudos de IC con o sin disfunción del injerto requerirá su ingreso hospitalario tanto para el alivio de los síntomas como para confirmar el diagnóstico y establecer el tratamiento específico. Deberá realizarse una BEM para descartar rechazo agudo y una coronariografía para confirmar el diagnóstico de EVI (Figura 3).

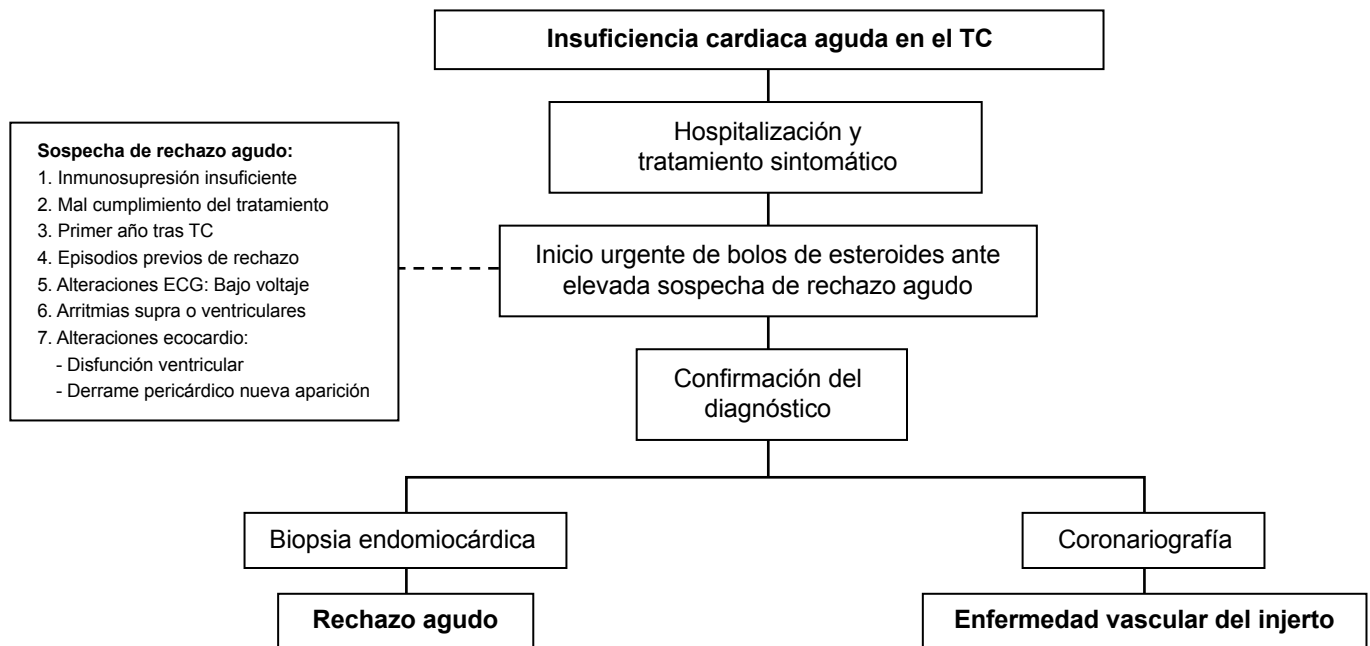


Figura 3. Manejo del paciente con TC y síntomas de IC aguda

Infecciones en el trasplante cardíaco

La necesidad de inmunosupresión tras el TC hace que la infección continúe siendo una complicación importante y una de las causas de muerte más frecuentes tras el TC¹¹. La frecuencia y etiología de las infecciones varía según el tiempo transcurrido desde el TC. Las infecciones ocurren especialmente durante los primeros 6 meses post-TC¹⁶. En el primer mes pueden aparecer tres tipos de infecciones, las asintomáticas presentes en el receptor exacerbadas por la intervención, las recibidas a través de un injerto infectado y las relacionadas con el acto quirúrgico. Entre el segundo mes y el sexto mes son frecuentes las infecciones oportunistas ligadas a la inmunosupresión farmacológica, especialmente citomegalovirus (CMV), *Pneumocystis jiroveci*, fúngicas (*Aspergillus*) y por bacterias oportunistas (*Listeria*, *Nocardia*). A partir del sexto mes y con la reducción de la inmunosupresión las infecciones están más relacionadas con exposiciones en la comunidad, especialmente infecciones respiratorias comunitarias, infecciones gastrointestinales alimentarias y micosis sistémicas o tuberculosis.

En la atención de la infección del paciente con TC, además de la mayor gravedad por la situación de inmunosupresión se ha de tener en cuenta algunos aspectos particulares¹⁶:

- El diagnóstico precoz y específico es fundamental en el paciente inmunodeprimido.
- Las manifestaciones clínicas y radiológicas pueden ser escasas al estar alterada la respuesta inflamatoria en estos pacientes. Por ello, habitualmente son necesarias técnicas radiológicas más sensibles como el TAC o la resonancia magnética.
- El diagnóstico debe ser preferentemente microbiológico o histológico. La serología tiene escaso valor por la alteración de la inmunidad humoral del paciente con TC.



- En el espectro etiológico deben incluirse las infecciones oportunistas debidas a la inmunosupresión.
- En la elección de antibióticos se ha de tener en cuenta la urgencia del tratamiento, las toxicidades solapadas así como las interacciones con los inmunosupresores.
- La reducción de la inmunosupresión puede ser útil durante el proceso agudo pero conlleva un riesgo de rechazo del injerto.

En la tabla 11 se recogen las profilaxis de infecciones habituales en el TC, contra *Pneumocystis jiroveci*, *Aspergillus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Toxoplasma* y CMV. De especial importancia ésta última, pues la infección por CMV es la más frecuente en el TC y conlleva efectos deletéreos, no solo por las consecuencias directas de la infección, sino también por una variedad de efectos indirectos que incluyen rechazo del injerto, infecciones oportunistas y EVI. En cuanto a la profilaxis de endocarditis, las directrices internacionales vigentes no la recomiendan específicamente en los receptores de TC.

Tabla 11. Profilaxis antiinfecciosa tras el TC

Agente	Recomendaciones	Pauta	Duración
P. Jiroveci	Todo paciente con TC	Cotrimoxazol vo 400/80 mg/d	6-12 meses tras el TC
M. Tuberculosis	Prueba tuberculina preTC + Antecedentes de TBC Contacto cercano TBC	Isoniacina vo 300 mg/d	6-12 meses tras el TC
CMV	1. Todo paciente con TC	Ganciclovir iv 5 mg/ Kg/12h* 14 días y luego 5 mg/Kg/d* 14 días o Valganciclovir vo 900 mg/d* + Aciclovir vo 200 mg/8h	4 semanas post-TC (En caso de R-/D+ mantener 6 meses) 3 meses tras finalizar Ganciclovir/Valganciclovir
	2. Terapia anticipada si: a. Ag CMV + o PCR CMV + b. Tratamiento rechazo agudo con CS y enfermedad CMV previa c. Tratamiento rechazo agudo con CS en TC (R-D+)	Ganciclovir iv 5 mg/ Kg/12h* o Valganciclovir vo 900 mg/d*	7-14 días o hasta negativización de Ag CMV o PCR CMV
Aspergillus	Todo paciente con TC hospitalizado	Anfotericina B complejo lipídico inh. 50 mg/ semanal	Hasta 3 meses tras TC (diaria los 4 primeros días)
Toxoplasma	TC (R-D+)	Pirimetamina vo 25 mg + Lederfolin vo 15 mg/d	6 meses tras TC
Micosis oral	Todo paciente con TC	Nistatina vo tras las comidas	3-6 meses tras TC

Ag: Antigenemia. CMV: Citomegalovirus. CS: Corticoesteroides. D+: Serología donante positiva. R-: Serología receptor negativa. TBC: Tuberculosis. *Dosis ajustada según función renal. *Nota: El protocolo de profilaxis puede variar según los centros*



Neoplasias tras el trasplante cardíaco

Las neoplasias son, junto con la EVI, la principal causa de mortalidad tardía post-TC. Según los datos del registro español de tumores post-TC, la incidencia de neoplasias tras un periodo de 20 años de seguimiento fue del 14,4%. Del total, los tumores cutáneos constituyeron aproximadamente la mitad de las neoplasias, le siguieron en frecuencia los síndromes linfoproliferativos y en menor medida el resto de tumores de órganos sólidos, en especial el cáncer de pulmón y próstata¹⁷.

El manejo terapéutico del paciente trasplantado con cáncer no difiere en lo esencial al de la población no trasplantada. Existe cierta evidencia, procedente de estudios experimentales y en el trasplante renal, de que el cambio de la pauta de inmunosupresión, con la introducción de un ISP puede retrasar la progresión de las neoplasias post-TC, por lo que esta es una práctica generalizada en la actualidad¹⁸. En los síndromes linfoproliferativos la reducción de la inmunosupresión se ha utilizado con éxito en combinación con el tratamiento oncológico convencional¹⁵.

Al igual que en la población general, el pilar clave en el manejo de las neoplasias post-TC es la prevención, estableciéndose las siguientes recomendaciones al respecto¹⁵:

- En los pacientes con TC deben seguirse las recomendaciones establecidas para la población general en cuanto al screening de cáncer de mama, colon y próstata (*grado de recomendación I, nivel de evidencia C*).
- Se recomienda el seguimiento estrecho de los tumores cutáneos incluyendo una evaluación dermatológica anual (*grado de recomendación I, nivel de evidencia C*).
- La inmunosupresión crónica debe minimizarse en lo posible en pacientes con TC, especialmente en aquellos con alto riesgo de neoplasias (*grado de recomendación IIa, nivel de evidencia C*).

Otras complicaciones por la inmunosupresión crónica tras el trasplante cardíaco

1. Hipertensión arterial (HTA). Se trata de la complicación más frecuente tras el TC afectando hasta al 95% de los receptores a los 5 años y está directamente relacionada con el uso de inmunosupresores inhibidores de la calcineurina (ICN) y corticosteroides (CS). Para el manejo de la HTA del paciente con TC se recomienda¹⁵:

- Los objetivos de tensión arterial y las medidas higiénico-dietéticas son los mismos que los recomendados para la población general (*grado de recomendación I, nivel de evidencia C*).
- Los fármacos de elección en el tratamiento de la HTA del TC son los antagonistas del calcio, los IECA y los ARA-II (*grado de recomendación I, nivel de evidencia C*).
- El ajuste apropiado de la inmunosupresión así como la minimización o supresión de los CS son estrategias útiles para el control de la HTA (*grado de recomendación I, nivel de evidencia C*).

2. Diabetes Mellitus (DM). Es una complicación común en los pacientes con TC afectando al 32% a los 5 años. El uso de CS se asocia con el mayor riesgo de DM tras el TC. Los ICN también presentan efectos diabetógenos. Por tanto, los regímenes de inmunosupresión libres de CS y la minimización de las dosis de ICN son estrategias apropiadas para la prevención y control de la DM tras el TC (*grado de recomendación I, nivel de evidencia C*). Para el manejo de la DM en el paciente trasplantado se aconseja seguir las recomendaciones establecidas por la American Diabetes Association (ADA; grado de recomendación I, nivel de evidencia C)¹⁵.

3. Insuficiencia renal crónica (IRC). El deterioro de la función renal es frecuente tras el TC y se asocia a un incremento sustancial de la morbimortalidad. En torno a un 10% de los pacientes presentan a los 5 años del TC una tasa de filtrado glomerular (FG) estimada $< 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$. La IRC tras el TC está directamente relacionada con el uso de ICN. Las principales recomendaciones para el manejo de la disfunción renal en el paciente trasplantado son las siguientes¹⁵:

- Se recomienda el cálculo del FG (mediante la ecuación MDRD), análisis orina y cociente albumina/creatinina en orina al menos una vez al año tras el TC. Pacientes con $\text{FG} < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$, proteinuria $>$



500 mg/día (o cociente albúmina/creatinina > 500 mg/g) o deterioro rápido del FG deberían ser referidos al Nefrólogo para manejo y consideración de alternativas terapéuticas (*grado de recomendación I, nivel de evidencia C*).

- Deben considerarse todas aquellas intervenciones que han demostrado reducción de la progresión de la disfunción renal en la población general, incluyendo un estricto control de los factores de riesgo cardiovascular, especialmente HTA y DM (*grado de recomendación I, nivel de evidencia C*).
- En los pacientes con TC e IRC debe reducirse la exposición a ICN al mínimo nivel requerido para mantener una inmunosupresión eficaz (*grado de recomendación I, nivel de evidencia B*).
- Debido al mayor riesgo de rechazo, los regímenes libres de ICN deben utilizarse con precaución en pacientes trasplantados en los que persiste el deterioro de la función renal a pesar de disminución de las dosis de ICN (*grado de recomendación I, nivel de evidencia B*).
- Debe considerarse el trasplante renal en todos los pacientes receptores de TC con IRC terminal y que no presenten contraindicaciones (*grado de recomendación I, nivel de evidencia C*).

4. Enfermedad ósea. Tan solo una minoría de los candidatos a TC tiene una densidad ósea normal. Entre los pacientes con IC en clase funcional NYHA III o IV, la incidencia de osteopenia y osteoporosis es del 42% y 19% respectivamente. Tras el TC la pérdida de densidad ósea se acelera, fundamentalmente en relación con el uso de CS y en menor medida de ICN. La incidencia de fracturas vertebrales entre los pacientes con TC es de hasta el 35%, ocurriendo la mayoría de ellas en el primer año. Con el fin de prevenir la enfermedad ósea tras el TC se recomienda¹⁵:

- En el paciente con TC debe favorecerse la carga de peso regular y la realización de ejercicios de fortalecimiento muscular (*grado de recomendación I, nivel de evidencia C*).
- En todos los adultos con TC debería iniciarse tratamiento con bifosfonatos inmediatamente después del TC y continuar al menos durante el primer año (*grado de recomendación I, nivel de evidencia B*), pudiendo mantener el tratamiento a largo plazo en combinación con calcio y vitamina D con el fin de evitar la pérdida ósea tras el TC (*grado de recomendación I, nivel de evidencia C*).

Arritmias y muerte súbita en el paciente con trasplante cardíaco

A la hora de aproximarse al manejo de las arritmias en el paciente trasplantado debe tenerse en cuenta el estado de denervación del injerto cardíaco, que se encuentra aislado del control del sistema nervioso autónomo del receptor. La mayoría de los pacientes con TC tienen una frecuencia cardíaca en reposo de en torno a 90 lpm, sin embargo algunos pacientes pueden presentar frecuencias sinusales de hasta 130 lpm sin precisar ningún tratamiento específico^{5,15}.

Las bradiarritmias son frecuentes en el postoperatorio del TC con una incidencia aproximada del 20%. El tratamiento en la fase aguda se realiza con isoproterenol o estimulación cardíaca y la evolución suele ser favorable con una incidencia actual de implante de marcapasos definitivo del 2%. Las bradiarritmias tardías, más allá del 5º mes son muy poco frecuentes. Conviene recordar, que en caso de bradiarritmia sintomática que requiera tratamiento, la atropina resulta ineficaz por la denervación del injerto y debe utilizarse isoproterenol o estimulación cardíaca. Aproximadamente la mitad de los casos de bradicardia sintomática o bloqueo AV son secundarios a un episodio de rechazo agudo y el tratamiento del mismo conseguiría resolverlos. En caso de descartar la existencia de una causa reversible debe considerarse la indicación de marcapasos definitivo.

La taquiarritmia auricular más frecuente en el TC es el flutter auricular. Cuando se detecta, está indicada la realización de una BEM para descartar rechazo agudo, ya que el tratamiento podría revertirlo. En caso de que se descarte el rechazo, el tratamiento de elección dada la elevada tasa de recidiva, es la ablación con radiofrecuencia.



La incidencia de flutter auricular o fibrilación auricular tras el TC es del 9-15% según las series. La amiodarona es el fármaco de elección para el tratamiento de las taquiarritmias auriculares en el TC. La denervación del injerto lo hace especialmente sensible a la adenosina, por lo que debe tenerse en cuenta que el uso de este fármaco en dosis estándar podría conllevar una asistolia prolongada. Por último, los betabloqueantes son en general poco eficaces en el TC, sin embargo por la posibilidad de reinervación parcial del injerto, si podrían ser de utilidad en algunos pacientes.

Las arritmias ventriculares sostenidas son muy raras en el TC y obliga a descartar rechazo o EVI. La muerte súbita puede representar hasta el 10% de las muertes en el TC y suele relacionarse con EVI, y en el primer año con rechazo agudo. Continua existiendo controversia acerca del origen arrítmico de la muerte súbita del paciente trasplantado, así como sobre la indicación de desfibrilador automático implantable (DAI) en prevención primaria en pacientes con EVI avanzada. En este sentido, se han descrito casos de muerte súbita en pacientes con TC no rescatados por el DAI¹⁹.

Cirugía no cardíaca en el paciente con trasplante cardíaco

La evaluación de los pacientes con TC que van a ser sometidos a una intervención debe realizarse en colaboración con el equipo de trasplante responsable del seguimiento del paciente. Para el manejo de la cirugía no cardíaca en el paciente trasplantado se recomienda¹⁵:

- La inmunosupresión no debe suspenderse nunca sin consulta previa con el equipo de trasplante responsable del paciente. En caso de que la medicación no pueda administrarse por vía oral debe continuarse por vía endovenosa (*grado de recomendación I, nivel de evidencia C*). En la tabla 6 se recogen las dosis para la conversión a la vía intravenosa de los principales fármacos inmunosupresores.
- La inmunosupresión con ISP se asocia a retraso de la cicatrización. Por ello se aconseja suspender dicho tratamiento desde unos 5-7 días antes de la cirugía hasta 14 días después. El tratamiento debe ser sustituido por otro inmunosupresor según las características del paciente.
- Con respecto a los esteroides, se recomienda la administración de una dosis adicional "de estrés", en pacientes con TC sometidos a cirugía mayor o aquellos que han recibido dosis de esteroides diarias > 10 mg durante los tres meses previos.
- Se recomienda suspender el tratamiento de larga duración con bifosfonatos 3 meses antes de la realización de cualquier procedimiento quirúrgico oral, por el riesgo de osteonecrosis mandibular.
- En caso de necesidad de transfusión de productos hematológicos deben utilizarse preparaciones pobres en leucocitos (*grado de recomendación I, nivel de evidencia C*).

Agradecimientos:

Los autores quieren agradecer a Paula Gargallo Fernández y Jesús Jiménez López, Médicos Internos Residentes del Hospital Universitario A Coruña y del Hospital Virgen de la Salud de Toledo respectivamente, por su colaboración en la revisión y redacción de este Manual. Y de igual modo agradecer a María Jesús Paniagua Martín, Raquel Marzoa Rivas y Eduardo Barge Caballero, Médicos Adjuntos de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario A Coruña, por su colaboración en la revisión de este Manual y su contribución en el cuidado de los pacientes con Trasplante Cardíaco.



Bibliografía

- 1 Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J*. 2008;29:2388-442.
- 2 Almenar L, Segovia J, Crespo-Leiro MG, et al. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XXII Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:1138-1146.
- 3 Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, et al. Listing criteria for heart Transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac Transplant candidates. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:1024-42.
- 4 Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1116-43.
- 5 Crespo Leiro MG, Almenar Bonet L, Alonso-Pulpón L, et al. Conferencia de consenso de los grupos españoles de trasplante cardíaco. *Rev Esp Cardiol*. 2007;Supl B:S4-54.
- 6 Barge-Caballero E, Paniagua-Martín MJ, Marzoa-Rivas R. Utilidad de la escala INTERMACS para estratificar el pronóstico tras el trasplante cardíaco urgente. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:193-200.
- 7 Taylor D, Meiser B, Webber S, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart Transplant recipients. Task Force 2: Immunosuppression and Rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:914-56.
- 8 Ye F, Ying-Bin X, Yu-Guo W, Hetzer R. Tacrolimus versus cyclosporine microemulsion for heart Transplant recipients: a meta-analysis. *Heart Lung Transplant*. 2009;28:58-66.
- 9 Delgado JF, Ruiz Cano MJ, Escribano P. Inmunosupresión. En: Alonso Pulpón L, Crespo Leiro MG. *Trasplante Cardíaco*. Madrid: Médica Panamericana, 2009. ISBN 978-84-9835-107-1.
- 10 Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, Mentzer R, Alderman E, Bourge R, et al. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart Transplant recipients. *Transplantation*. 1998;66:507-15.
- 11 Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Heart Transplant Report—2011. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30:1078-94.
- 12 Marzoa-Rivas R, Crespo-Leiro M. Tratamiento de la hiperlipidemia en el paciente trasplantado cardíaco: un reto del siglo XXI. *Rev Argent Cardiol*. 2008; 76:171-72.
- 13 Berry GJ, Angelini A, Burke MM. The ISHLT working formulation for pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation: evolution and current status (2005-2011). *J Heart Lung Transplant*. 2011;30:601-11.
- 14 Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, et al. ISHLT working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy - 2010. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 717-27.
- 15 Hunt S, Burch M, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart Transplant recipients. Task Force 3: Long-term Care of Heart Transplant Recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:914-56.
- 16 Paniagua Martín MJ, Díez M, Crespo Leiro MG. Infecciones en trasplante cardíaco. En: Alonso Pulpón L, Crespo Leiro MG. *Trasplante Cardíaco*. Madrid: Médica Panamericana, 2009. ISBN 978-84-9835-107-1.
- 17 Crespo-Leiro MG, Alonso-Pulpon L, Vazquez de Prada JA et al. Malignancy after heart Transplantation: incidence, prognosis and risk factors. *Am J Transplant* 2008;8:1031-1039.
- 18 Valantine H. Is There a Role for Proliferation Signal/mTOR Inhibitors in the Prevention and Treatment of De Novo Malignancies After Heart Transplantation? Lessons Learned From Renal Transplantation and Oncology. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26:557-64.
- 19 Marzoa-Rivas R, Perez-Alvarez L, Paniagua-Martin MJ, et al. Sudden cardiac death of two heart Transplant patients with correctly functioning implantable cardioverter defibrillators. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28:412-4.



Patrocinio no condicionado de Novartis Trasplantes

