FEBRERO 2009
VOLUMEN 16 SUPLEMENTO 2

revista colombiana de
cardiología

GUÍAS COLOMBIANAS DE CARDIOLOGÍA
TRANSPLANTE CARDÍACO

órgano oficial de la sociedad colombiana de cardiología y cirugía cardiovascular
www.scc.org.co

(ISSN 0120-5633)

RCC
revista colombiana de
cardiología

SOCIEDAD COLOMBIANA DE CARDIOLOGÍA Y CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

EDITOR
Jorge León Galindo, MD.

COMITÉ EDITORIAL
Jorge León Galindo, MD.
Alberto Barón Castañeda, MD.
Hernando del Portillo Carrasco, MD.
Darío Echeverri Arcila, MD.
Jaime Franco Rivera, MD.
Armando Gómez Ortiz, MD.
Claudia Jaramillo Villegas, MD.
Patricio López-Jaramillo, MD., PhD.
Dora Inés Molina de Salazar, MD.
Alejandro Orjuela Guerrero, MD.
Ana Cristina Palacio Eastman, MD.
Gustavo Restrepo Molina, MD.
Néstor Sandoval Reyes, MD.
Juan Pablo Umaña, MD.
Manuel Urina Triana, MD.
Adolfo Vera-Delgado, MD.

COMITÉ DIRECTIVO
Jorge León Galindo, MD.
Jaime Calderón Herrera, MD.
Fernando Manzur Jattin, MD.
Daniel Charria García, MD.
Miguel Urina Triana, MD.

COMITÉ CIENTÍFICO
Luisa Fernanda Bohórquez, MD., MSc., *Bogotá, Colombia*
Juan Carlos Briceño, PhD., Ing. Biomédico, *Bogotá, Colombia*
John Bustamante Osorno, MD., PhD., *Medellín, Colombia*
John Duperly Sánchez, MD., PhD., *Bogotá, Colombia*
Pedro Rafael Moreno, MD., *New York, USA*
Carlos Morillo Zárate, MD., *Ontario, Canadá*
Mónica Rincón, MD., *Bogotá, Colombia*
Kenny Rodríguez, MD., PhD., *Upsala, Suecia*
Stephen Schroeder, MD., PhD., *Tuebingen, Alemania*
Héctor R. Villarraga Ramón, MD., *Rochester, Minnesota*

COMITÉ ASESOR DE COMUNICACIONES INTERNACIONALES
José Guillermo Diez, MD.
Hernando Matiz Camacho, MD.
Pedro Rafael Moreno, MD.
Jorge Reynolds Pombo, Ing. Elect.
Enrique Urdaneta Holguín, MD.

COORDINACIÓN COMERCIAL Y EDITORIAL
María Eugenia Calderón Barraza

EDITORES ASOCIADOS
Harry Acquatella, MD., *Caracas*
Jorge Araujo Grau, MD., *Cali*
Joaquín Arciniegas, MD., *Birmingham, Alabama*
José A. Bernal Ramírez, MD., *New Orleans, Louisiana*
Juan Consuegra Zulaica, MD., *Bogotá*
Jorge Cheirif Berkstein, MD., *Dallas, Texas*
Mauricio Duque Ramírez, MD., *Medellín*
Eduardo Escorcia Ramírez MD., *Medellín*
Abel Giraldo Echeverri, MD., *Manizales*
Antonio Gotto M. Jr., MD., *New York, NY*
José F. Guadalajara, MD., *México, DF*
Fred E. Husserl, MD., *New Orleans, Louisiana*
Bijoy K. Khandheria, MD., *Scotdale, Arizona*
Joseph Kisslo, MD., *Durham, North Carolina*
Joseph F. Malouf, MD., *Rochester, Minnesota*
Franz Messerli, MD., *New Orleans, Louisiana*
Carlos Morillo Zárate, MD., *Ontario, Canadá*
Darío Moron, MD., *Cartagena*
Joseph Murgo, MD., *New Orleans, Louisiana*
Pastor Olaya, MD., *Cali*
Antonio Ramírez González, MD., *Medellín*
Gustavo Restrepo Uribe, MD., *Bogotá*
Jorge Reynolds Pombo, Ing. Elec., *Bogotá*
Gustavo Rincón, MD., *Cleveland, Ohio*
Edmond Saaibi Seifer, MD., *Bucaramanga*
Enrique Urdaneta Holguín, MD., *Bogotá*
Manuel Urina Daza, MD., *Barranquilla*
Alberto Vejarano Laverde, MD., *Bogotá*
Héctor O. Ventura, MD., *New Orleans, Louisiana*
Humberto J. Vidaillet, Jr., MD., *Marshfield, WI*
Martín Wartenberg Villegas, MD., *Cali*

ÁRBITROS
Juan J. Arango Escobar, MD., *Cali*
Claudia Anchique Santos, MD., *Duitama*
Dagnóvar Aristizábal Ocampo, MD., *Medellín*
Gustavo Barrios Montealegre, DDS., *Bogotá*
Mario Bernal Ramírez, MD., *Bogotá*
Ricardo Bohórquez Rodríguez, MD., *Bogotá*
Jorge M. Botero Bernal, MD., *Bogotá*
Renato Bresciani, MD., *Bogotá*
Juan Carlos Briceño, PhD., Ing. Biomédico, *Bogotá*
John Bustamante Osorno, MD., PhD., *Medellín*
Mauricio Cabrales Neira, MD., *Bogotá*
Camilo Cabrera Polanía, MD., *Bogotá*
Víctor Caicedo Ayerbe, MD., *Bogotá*
Jaime Camacho, MD., *Bogotá*
Gustavo Carrillo Ángel, MD., *Bogotá*
Iris Castro Aguilar, RN., *Bogotá*
Pablo Castro Covelli, MD., *Bogotá*
Juan Rafael Correa Ortiz, MD., *Bogotá*
Gina Cuenca Mantilla, MD., *Bogotá*
Gabriel Díaz Góngora, MD., *Bogotá*
Mónica Duarte Romero, MD., *Bogotá*
John Duperly Sánchez, MD., PhD., *Bogotá*
Mauricio Duque Ramírez, MD., *Medellín*
Gilberto Estrada Espinosa, MD., *Bogotá*
Humberto Forero Laverde, MD., *Bogotá*
Sergio Franco Sierra, MD., *Medellín*
Diego García García, MD., *Bogotá*
Efraín Gómez López, MD., *Bogotá*
Germán Gómez Segura, MD., *Bogotá*
Fernando Guzmán Mora, MD., *Bogotá*
Edgar Hernández Leyva, MD., *Bogotá*
Samuel Jaramillo Estrada, MD., *Medellín*
Nicolás I. Jaramillo Gómez, MD., *Medellín*
Mónica Jaramillo Jaramillo, MD., *Bogotá*
Claudia Jaramillo Villegas, MD., *Bogotá*
Fernando Lizcano Lozada, MD., *Bogotá*
Fernando Manzur Jattin, MD., *Cartagena*
Hernando Matiz Camacho, MD., *Bogotá*
Enrique Melgarejo Rojas, MD., *Bogotá*
Iván Melgarejo Romero, MD., *Bogotá*
Carolina Monroy, RN., *Bogotá*
Enrique Montoya Durán, MD., *Bogotá*
Jorge Mor Dale, MD., *Bogotá*
Pedro Moreno, MD., *New York*
Carlos Morillo Zárate, MD., *Ontario*
Pilar Navas, Ing., *Bogotá*
Federico J. Nuñez Ricardo, MD., *Bogotá*
Jairo E. Pedraza Morales, MD., *Bogotá*
Gustavo Restrepo Uribe, MD., *Bogotá*
Jorge Reynolds Pombo, Ing. Elec., *Bogotá*
Fanny Rincón O., RN., *Bogotá*
Mónica Rincón Roncancio, MD., *Bogotá*
Camilo Roa Amaya, MD., *Bogotá*
Diego Rodríguez Guerrero, MD., *Bogotá*
Nohora I. Rodríguez Guerrero, MD., *Bogotá*
Nubia L. Roa Buitrago, MD., *Bogotá*
Miguel Ronderos Dumit, MD., *Bogotá*
Fernando Rosas Andrade, MD., *Bogotá*
Oscar E. Sánchez Colmenares, MD., *Bogotá*
Alberto Suárez Nitola, MD., *Bogotá*
Enrique Urdaneta Holguín, MD., *Bogotá*
Miguel Urina Triana, MD., *Barranquilla*
Edgardo Vanegas Gascón, MD., *Bogotá*
Edgar Varela Guevara, MD., *Bogotá*
Fernando Vargas, MD., *Bogotá*
Sebastián Vélez Peláez, MD., *Medellín*
Juan Fernando Vélez Moreno, MD., *Medellín*

Las opiniones expresadas en los artículos firmados son las de los autores y no coinciden necesariamente con las de los directores o los editores de la Revista Colombiana de Cardiología. Las sugerencias diagnósticas o terapéuticas, como elección de productos, dosificación y métodos de empleo corresponden a la experiencia y al criterio de los autores. La Revista Colombiana de Cardiología es una publicación bimestral de la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Tarifa Postal Reducida No. 919 de la Administración Postal Nacional - ISSN 0120-5633. Todos los textos incluidos en la Revista Colombiana de Cardiología están protegidos por derechos de autor. Ninguna parte de esta publicación puede ser producida por cualquier medio, mecánico o electrónico, sin el permiso escrito del Editor.

Diagramación y composición electrónica: Adriana Cortés C. y Terry Stelle M.; Corrección de texto y estilo: Adriana M. Jaramillo Castro, Lic. LM. Colombia 2008.

revista colombiana de
cardiología

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

La Revista Colombiana de Cardiología (RCC) publica artículos originales clínicos y experimentales sobre enfermedades cardiovasculares, reportes sobre terapéutica médica y quirúrgica, cardiología pediátrica, estudios cooperativos, epidemiología, estudios de medicamentos, métodos diagnósticos, reportes de casos clínicos, cartas al editor y editoriales.

La Revista Colombiana de Cardiología es la publicación oficial de la Sociedad Colombiana de Cardiología y publica los resúmenes de investigaciones originales presentadas a los congresos de la Sociedad Colombiana de Cardiología.

Si el manuscrito es aceptado para su publicación, el autor debe enviar una autorización escrita a la Revista Colombiana de Cardiología concediendo a ésta los derechos de copia. Ninguna parte del material publicado puede ser reproducido sin permiso escrito del editor.

La revisión de los artículos sigue las normas sobre publicaciones médicas en cuanto al concepto que expresen los árbitros al Comité Editorial.

EVALUACIÓN POR PARES

Los trabajos deben ser inéditos y suministrados exclusivamente a la RCC donde se someten a evaluación por pares por el Grupo de Árbitros, quienes presentan su evaluación al Comité Editorial para su aceptación y publicación. Su reproducción total o parcial debe contar con la aprobación del Editor.

LISTA PARA REVISAR ANTES DE ENVIAR A PUBLICACIÓN

ASPECTO GENERAL

- Se deben enviar tres copias del manuscrito y un disquete o disco compacto (incluyendo fotografías, figuras y dibujos).
- El manuscrito debe ser escrito en computador a doble espacio, en papel bond blanco de tamaño 22 x 28 cm.
- El manuscrito debe ordenarse en la siguiente forma: (1) una página con el título, (2) una página con el resumen, en Español y en Inglés (3) texto, (4) referencias, (5) leyendas, (6) figuras y tablas. Las páginas deben ser enumeradas, comenzando con la página del título, como página No. 1.

PÁGINA CON EL TÍTULO

- Título del artículo con el nombre del autor o autores (nombre, apellidos y grado). El título debe ser lo más conciso posible y no se deben usar abreviaturas.
- Nombre y dirección de la institución o instituciones en las cuales se realizó el trabajo, incluyendo la ciudad y el país.
- Nombre, dirección y teléfono a donde se deben enviar las solicitudes de reimpresos del artículo. Estos datos se deben colocar en la parte inferior de la página.

RESÚMENES

- El resumen debe constar de 100 a 250 palabras en los artículos grandes, incluyendo los artículos de revisión, y de 50 a 10 palabras para los reportes de casos clínicos. Se deben enviar en hoja separada (en Español e Inglés).
- El resumen debe ser concreto y poco descriptivo y debe ser escrito en un estilo impersonal (no usar «nosotros» o «nuestro»). El cual debe tener el siguiente ordenamiento. Antecedentes, objetivo, diseño método, resultados, conclusiones.
- No se deben usar abreviaturas en el resumen, excepto cuando se utilizan unidades de medida.

TEXTO

- El texto debe, en lo posible, seguir este orden: introducción, métodos, resultados, discusión, conclusiones.
- No se pueden usar abreviaturas como ECG, HVI o MI, debe escribirse electrocardiograma, hipertrofia ventrícular izquierda o infarto agudo del miocardio, etc.
- Se pueden abreviar solamente las unidades de medidas (mm, kcal, etc.). según lo recomentado en «Requerimientos uniformes de manuscritos enviados a revistas biomédicas» preparado por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas y publicado en Ann Intern 1982; 96:766-71 y en Br Med J 1982; 284:1, 766-70.
- Cada referencia, figura o tabla, se debe citar en el texto de orden numérico (el orden en el cual de menciona en el texto determinará los números de las referencias, figuras o tablas).
- Se deben indicar en el texto los sitios de las figuras y tablas.
- Los reconocimientos se deben escribir al final del texto, antes de las referencias.

REFERENCIAS

- Las referencias se identifican en el texto con números arábigos colocados entre paréntesis. Se deben enviar a máquina a doble espacio, en hojas separadas del texto y enumeradas en el orden en el cual son mencionadas.
- En la sección de referencias no se deben citar comunicaciones personales, manuscritos en preparación y otros datos no publicados; éstos, sin embargo, se puede mencionar en el texto colocándolos entre paréntesis.
- Las referencias de revistas y de libros deben incluir el número de las páginas en las cuales se encuentran.
- Si el texto de la referencia es un resumen, debe citar la palabra «resumen» entre paréntesis. Si es una carta, se debe colocar entre paréntesis la palabra «carta».
- Las abreviaturas de los nombres de las revistas se deben poner de acuerdo con el Index Medicus de la National Library of Medicine.
- La forma u la puntualidad de las referencias deben seguir el formato que se ilustra a continuación:

Revistas

(Colocar la lista de los apellidos de todos los autores, si son seis y menos: si son más de seis, colocar los apellidos de tres y agregar «et al». No colocar puntos después de la inicial de los nombres).

21. Hager WD, Fenster P, Mayersohn M, et al. Digoxin-quinidine interaction pharmacokinetic evaluation. N Engl J Med 1979; 30 (2): 721-40.

Capítulo de un libro

14. Smith WM, Gallgher JJ. Management of arrhythmias and conduction abnormalities. En: Hurs JW. The Heart, New York: MacGraww-Hill, 1982. p. 557-75.

Libros

(Todas las referencias de libros deben citar las páginas).

45. Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature an Criteria for Diagnosis of the Heart and Great Vessels. 8th CD. Boston: Little, Brown; 1979. p. 290.

LEYENDAS DE FIGURAS

- Las leyendas de las figuras deben enviarse escritas en computador a doble espacio y en hojas separadas del texto. Los números de las figuras deben corresponder al orden en el cual se presentan en el texto.
- Todas las abreviaturas que aparecen en las figuras se deben identificar en orden alfabético al final de cada leyenda.
- Al reproducir cualquier figura publicada previamente se debe incluir por escrito el permiso de los editores o autores.

FIGURAS

- Si hay fotografías y/o dibujos, se deben enviar tres copias de cada uno en tres sobres separados. Nota: Los trabajos de arte no se devolverán.
- Las fotografías, particularmente de microscopio, se deben enviar con los siguientes requisitos: ninguna figura puede tener un tamaño mayor de 22 x 28 cm. Las letras en la figura deben tener un tamaño adecuado que permita su reducción.
- La anchura máxima de una figura de una columna es de 8.5 cm; para una figura que ocupe dos columnas la anchura máxima es de 17.5 cm. El tamaño máximo que puede tener una figura para que pueda ser publicada sin reducción, es de 17.5 x 22.5 cm.
- Se debe usar tinta negra en todos los dibujos. Los números, líneas, signos, etc., deben ser escritos en negro intenso para su mejor reproducción.
- Las marcas en las microfotografías deben solamente indicar lo esencial. Las estructuras o sitios de interés se deben indicar con flechas. Los símbolos y las letras en las microfotografías deben estar bien contrastadas con el fondo de la fotografía.
- Las ilustraciones que se envíen deben estar marcadas al respaldo con lápiz negro con el nombre del autor (se debe escribir suavemente).
- El título de la ilustración debe aparecer en la leyenda y no en la figura.
- La cantidad de figuras será la necesaria para tener claridad (todos los costos de impresión a color se cobrarán al autor).

TABLAS

- Las tablas deben ser escritas en computador, a doble espacio, en hojas separadas con el número de la tabla y el título de ésta en el centro de la hoja. Deben contener una nota aclaratoria, la cual se colocará debajo de la tabla. Los números de las tablas deben ser arábigos y corresponder al orden en el cual ellas aparecen en el texto.
- Las notas al margen de cada tabla se deben identificar en orden alfabético y se deben explicar las abreviaturas que se usan.
- Las tablas deben ser claras y los resultados no se deben duplicar en el texto y en la figura.
- Para reproducir tablas publicadas previamente, se debe enviar por escrito al editor el permiso del autor del artículo original.

CONFLICTO DE INTERESES

Cuando exista alguna relación entre los autores de un artículo y cualquier entidad pública o privada, de la que pudiera derivarse algún conflicto de intereses, esta circunstancia debe ser comunicada en carta aparte al Editor, quien garantiza su confidencialidad.

Si el artículo fuese aceptado para publicación, se acordará entre los autores y el Editor la forma más conveniente de comunicar esta información a los lectores.

ÉTICA

Los autores firmantes de los artículos aceptan la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (en http://www.icmje.org).

CERTIFICACIÓN

Los autores que envíen artículos originales de investigación o reportes de casos clínicos para ser publicados en la Revista Colombiana de Cardiología, deben enviar el siguiente certificado firmado:

Certifico que el material de este manuscrito no ha sido publicado previamente y no se encuentra en la actualidad en consideración para la publicación en otro medio. Esto incluye simposios, libros y publicaciones preliminares de cualquier clase, excepto resúmenes de 400 palabras o menos.

RCC
revista colombiana de
cardiología

SOCIEDAD COLOMBIANA DE CARDIOLOGÍA Y CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

SOCIEDAD COLOMBIANA DE CARDIOLOGÍA Y CIRUGÍA CARDIOV ASCULAR

JUNTA DIRECTIVA 2008-2010

Presidente:	Jaime Calderón Herrera, MD.
Primer Vicepresidente:	Manuel Urina Triana, MD.
Segundo Vicepresidente:	Gustavo Restrepo Molina, MD.
Secretario:	Alexis Llamas Jiménez, MD.
Tesorero:	Efraín Gómez López, MD.
Fiscal:	Fernando Rosas Andrade, MD.
Seccional Antioquia:	Carlos Arturo Gómez Echeverri, MD.
Seccional Atlántico:	Oscar Isaac Cure, MD.
Seccional Bolívar:	Aristides Sotomayor Herazo, MD.
Seccional Central:	Fernán Mendoza Beltrán, MD.
Seccional Eje Cafetero:	Hugo Castaño Ahumada, MD.
Seccional Magdalena Grande:	Julio Pérez Pérez, MD.
Seccional Morrosquillo:	Dairo Hernández Chávez, MD.
Seccional Santanderes:	Carlos Chacón Villamizar, MD.
Seccional Sur Occidente:	Roberto Díaz del Castillo Nader, MD.
Capítulo de Cirugía Cardiovascular:	Néstor Sandoval Reyes, MD.

CORRESPONDENCIA:
JORGE LEÓN GALINDO, MD. (Editor)
REVISTA COLOMBIANA DE CARDIOLOGÍA
SOCIEDAD COLOMBIANA DE CARDIOLOGÍA Y CIRUGÍA CARDIOVASCULAR
Avenida 9ª No. 126 - 18/30 Of. 201 - 202, Bogotá, DC., Colombia
Teléfonos y Fax: (571) 523 1640 - 523 0012 - 523 1650 - 523 0044
Correo electrónico: publicaciones@scc.org.co
Página web: www.scc.org.co

La Revista Colombiana de Cardiología está indexada en:
- *PUBLINDEX (Colciencias)* - Categoría A2
- *SciELO Colombia (Scientific Electronic Library Online) - http://www.scielo.org.co*
- *Lilacs (Literatura Latinoamericana en Ciencias de La Salud)**
  **http://bases.bvs.br/public/scripts/php/page_show_main.php?home=true&lang=es&form=simple*
- *Licocs (Literatura Colombiana en Ciencias de La Salud)***
  ***http://www.col.ops-oms.org/cgi-bin/wxis.exe/iah/?IsisScript=cgi-bin/iah/iah.xic&base=LICOC&lang=e*

Guías colombianas de cardiología
Transplante cardíaco

FEBRERO 2009 VOLUMEN 16 SUPLEMENTO 2

EDITOR

Juan Esteban Gómez Mesa, MD.
Especialista en Medicina Interna, Cardiología, Falla Cardíaca y Transplante Cardíaco.
Cardiólogo, Fundación Valle del Lili.
Director, Clínica de Falla Cardíaca y Transplante Cardíaco,
Fundación Valle del Lili,
Cali, Colombia.

AUTORES

Javier Ricardo Beltrán Bohórquez, MD.
Especialista en Medicina Interna, Cardiología y Cuidado Intensivo.
Docente Medicina Interna y Cardiología,
Pontificia Universidad Javeriana.
Jefe Unidad de Cuidado Intensivo,
Hospital Universitario San Ignacio.
Cardiólogo Clínico, Clínica Nueva.
Bogotá, DC., Colombia.

Luis Eduardo Echeverría, MD.
Especialista en Medicina Interna, Cardiología.
Jefe Programa de Falla y Transplante Cardíaco
Fundación Cardiovascular de Colombia.
Floridablanca, Santander.

Darío Fernández Vergara, MD.
Especialista en Cuidados Intensivos.
Docente, Universidad Pontificia Bolivariana.
Intensivista, Clínica Cardiovascular Santa María.
Medellín, Colombia.

Ricardo León Fernández Ruiz, MD.
Especialista en Medicina Interna, Cardiología.
Docente, Universidad Pontificia Bolivariana.
Cardiólogo Clínico, Clínica Cardiovascular Santa María.
Medellín, Colombia.

Noel Alberto Flórez, MD.
Especialista en Medicina Interna, Cardiología.
Docente, Univesidad CES y Universidad del Valle.
Cardiólogo, Fundación Valle del Lili.
Cali, Colombia.

Camilo Franco Reyes, MD.
Especialista en Medicina Interna y Cardiología.
Instructor Asistente – Universidad del Rosario.
Jefe Clínica de Falla Cardíaca, Jefe Médico Consulta Externa Adultos y Miembro grupo de transplante de corazón,
Fundación Cardio-Infantil - Instituto de Cardiología.*Bogotá, DC., Colombia.*

Efraín A. Gómez López, MD.
Especialista en Medicina Interna, Cardiología y Cuidado Crítico.
Docente, Universidad de la Sabana, Universidad El Bosque, Pontificia Universidad Javeriana.
Jefe Unidad de Cuidados Coronarios, Fundación Clínica Abood Shaio.
Bogotá,DC., Colombia.

Juan Esteban Gómez Mesa, MD.
Especialista en Medicina Interna, Cardiología, Falla Cardíaca y Transplante Cardíaco.
Docente, Univesidad CES y Universidad del Valle.
Cardiólogo, Fundación Valle del Lili.
Director, Clínica de Falla Cardíaca y Transplante Cardíaco, Fundación Valle del Lili.
Cali, Colombia.

Claudia Jaramillo Villegas, MD.
Especialista en Medicina Interna, Cardiología, Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Epidemiología en Salud Pública y Máster en Epidemiología Clínica.
Docente Cardiología, Universidad El Bosque.
Docente Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Universidad de la Sabana.
Cardióloga, Fundación Clínica Abood Shaio.
Bogotá, DC., Colombia.

Guías colombianas de cardiología
Transplante cardíaco

FEBRERO 2009 VOLUMEN 16 SUPLEMENTO 2

Juan Camilo Jaramillo, MD.
Especialista en Cirugía Cardiovascular.
Cirujano Cardiovascular,
Clínica Cardiovascular Santa María.
Medellín, Colombia.

Adriana Milena Jurado Arenales, Enf.
Enfermería.
Enfermera Coordinadora Falla Cardíaca y Transplante,
Fundación Cardiovascular de Colombia.
Bucaramanga, Colombia.

Mónica López Pareja, MD.
Especialista en Medicina Interna y Cardiología.
Cardiólogo, Área de Falla Cardíaca y Transplante,
Fundación Cardioinfantil, Instituto de Cardiología.
Bogotá, DC., Colombia.

Sandra Bibiana Mesa Villegas, MD.
Enfermería. Especialista en Auditoría en Salud
Coordinadora Programa Falla Cardíaca y Transplante Cardíaco, Fundación Valle del Lili.
Cali, Colombia.

Pastor Olaya, MD.
Especialista en Medicina Interna, Cardiología.
Docente, Univesidad CES y Universidad del Valle.
Ecocardiografista, Fundación Valle del Lili.
Cali, Colombia.

Nubia Lucía Roa, MD.
Especialista en Medicina Interna y Cardiología.
Falla cardíaca y transplante.
Docente, Departamento de Medicina Interna y Unidad de Cardiología en Programa de Pre-grado y Post-grado, Pontificia Universidad Javeriana.
Docente, Hospital Universitario San Ignacio.
Coordinadora, Clínica de Falla y Transplante Cardíaco, Hospital Universitario San Ignacio.
Bogotá, DC., Colombia.

Juan Manuel Senior Sánchez, MD.
Especialista en Medicina Interna, Cardiología Clínica, Medicina Crítica y Cuidados Intensivos.
Fellow Cardiología Intervencionista, Hemodinámica y Vascular Periférico.
Profesor Titular Posgrado Cardiología Clínica, Universidad de Antioquia .
Jefe, Clínica de Falla Cardíaca y Transplante, Hospital Universitario San Vicente de Paúl.
Presidente Electo, Asociación Colombiana de Medicina Interna -ACMI.
Medellín, Colombia.

FEBRERO 2009 VOLUMEN 16 SUPLEMENTO 2

INTEGRANTES GRUPOS DE TRANSPLANTE CARDÍACO

Bogotá

Clínica Abood Shaio
Efraín Gómez (Cardiólogo)
Claudia Jaramillo (Cardióloga)
Fernán Mendoza (Cardiólogo)
Federico Núñez (Cirujano Cardiovascular)
Silvia Martínez (Enfermera)

Fundación Cardioinfantil
Camilo Franco (Cardiólogo)
Mónica López (Cardióloga)
Juan Pablo Umaña (Cirujano Cardiovascular)
Néstor Sandoval (Cirujano Cardiovascular)
María Teresa Ibarra (Enfermera)
Marcela Urrego (Enfermera)

Hospital San Ignacio
Nubia Roa (Cardióloga)
Javier Beltrán (Cardiólogo)
Juan Rafael Correa (Cirujano Cardiovascular)
Oscar Sánchez (Cirujano Cardiovascular)
Luisa Aponte (Enfermera)

Bucaramanga

Fundación Cardiovascular
Luis Eduardo Echeverría (Cardiólogo)
Walter Mosquera (Cardiólogo Pediatra)
Víctor Raúl Castillo (Cirujano Cardiovascular)
Antonio Figueredo (Cirujano Cardiovascular)
Santiago Machuca (Cirujano Cardiovascular)
Guillermo Jaramillo (Cirujano Cardiovascular)
Adriana Jurado (Enfermera)

Medellín

Clínica Cardiovascular Santa María
Ricardo Fernández (Cardiólogo)
Darío Fernández (Cardiólogo)
Juan Camilo Jaramillo (Cirujano Cardiovascular)
Lucas Ramírez (Cirujano Cardiovascular)
Alejandro Ramírez (Cirujano Cardiovascular)
Juan Camilo Rendón (Cirujano Cardiovascular)
Dora Lopera (Enfermera)

Hospital San Vicente de Paúl
Juan Manuel Senior (Cardiólogo)

Santiago de Cali

Fundación Valle del Lili
Juan Esteban Gómez (Cardiólogo)
Noel Flórez (Cardiólogo)
Pastor Olaya (Cardiólogo)
Carlos Fragozo (Cirujano Cardiovascular)
Luis Felipe Rivas (Cirujano Cardiovascular)
Eduardo Cadavid (Cirujano Cardiovascular)
Martha Giraldo (Cirujana Cardiovascular)
Sandra Bibiana Mesa V. (Enfermera)
Julia Clemencia Arango (Enfermera)

Guías colombianas de cardiología
Transplante cardíaco

FEBRERO 2009 VOLUMEN 16 SUPLEMENTO 2

Introducción 29
Prólogo 30
Aspectos legales 31
Indicaciones ycontraindicaciones 37
Protocolo pre-transplantecardíaco 38
Hipertensión pulmonar 39
Estudio de reactividadpulmonar 40
Lista de espera 41
Técnica quirúrgica 42
Rechazo delinjerto 44
Biopsia endomiocárdica 45
Inmunosupresores 47
Tratamiento del rechazo humoral 53
Tratamiento del rechazo celular 54
Profilaxis antimicrobiana 55
Principales complicacionespos-transplante 58
Vacunación 66

FEBRERO 2009 VOLUMEN 16 SUPLEMENTO 2

INTRODUCCIÓN

El transplante cardíaco es una opción terapéutica válida para el manejo del síndrome de falla cardíaca avanzada refractario al tratamiento médico. En el último reporte del registro de la Sociedad de Transplante de Corazón y Pulmón, se estima una sobrevida media (tiempo en el cual 50% de los pacientes están vivos) de diez años y en quienes sobreviven el primer año aumenta a trece años. Aunque es difícil establecer en un registro las verdaderas causas de muerte, se observó que las más frecuentes durante los primeros treinta días fueron: falla primaria del órgano en 40%, falla orgánica múltiple (14%) e infección no relacionada a citomegalovirus (13%); entre el primer mes y el primer año las causas más comunes fueron: infección no relacionada a citomegalovirus (33%), falla del órgano (18%) y rechazo agudo (12%). Luego de cinco años la causa más frecuente de muerte es la vasculopatía del injerto asociada a falla tardía del órgano (30%), neoplasias (22%) e infecciones no relacionadas a citomegalovirus (10%). La prevalencia de la vasculopatía por ultrasonido intravascular es de 70% a cinco años de seguimiento.

El primer transplante de corazón en Colombia se llevó a cabo en 1985 en la Clínica Cardiovascular Santa María de Medellín. En la actualidad existen siete centros de transplante cardíaco distribuidos a lo largo de la geografía nacional, en los cuales, a la fecha, se han efectuado más de 500 transplantes.

Estas instituciones se distribuyen en diferentes departamentos, a saber:

Bucaramanga
- *Fundación Cardiovascular.*

Bogotá
- *Clínica Abood Shaio.*
- *Hospital San Ignacio.*
- *Fundación Cardioinfantil.*

Medellín
- *Clínica Cardiovascular Santa María.*
- *Hospital San Vicente de Paúl.*

Santiago de Cali
- *Fundación Valle del Lili.*

Jaime Calderón Herrera, MD.
Presidente
Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Juan Esteban Gómez Mesa, MD.
Editor
Guías de Transplante Cardíaco

FEBRERO 2009 VOLUMEN 16 SUPLEMENTO 2

PRÓLOGO

Para muchos de nosotros de estos tres nombres que menciono a continuación: Denise Darval, Louis Washkansky y Christiaan Barnard, posiblemente sólo el ciento por ciento de nosotros recuerda al eminente cirujano que inició la era del transplante cardíaco, los otros dos nombres corresponden al donante y al receptor del primer transplante exitoso realizado por el Dr. Barnard. Desde ese día del mes de diciembre de 1967 hasta hoy, esta opción terapéutica ha sufrido cambios importantes, si bien deslumbró al mundo médico de la época fue resistida por los resultados iniciales, no tan buenos, hasta el advenimiento de la terapia inmunosupresora. Pese al escepticismo primero, en la actualidad el transplante cardíaco se considera como el tratamiento de elección en la insuficiencia cardíaca terminal refractaria o terminal. Múltiples factores contribuyen a que exista una mayor esperanza de vida de la población, como por ejemplo la mayor sobrevida debido a un mejor manejo de los síndromes coronarios agudos, lo que explica que cada vez haya un número creciente de personas que padecen insuficiencia cardíaca. Se estima que la prevalencia de insuficiencia cardíaca aumenta cada vez más y por tanto puede haber mayor número de potenciales receptores de un transplante cardíaco. Esta alternativa terapéutica incluso cobija últimamente a pacientes que en esta parte del mundo padecen de miocardiopatía chagásica.

Si bien se han realizado más de 73.000 transplantes cardíacos alrededor del mundo, el problema radica en que es imposible ofrecer esta terapia a todos los pacientes que la requieren, lo cual obedece fundamentalmente a la falta de donantes. Pero, antes de llegar al transplante cardíaco se deben agotar recursos disponibles en el momento, tales como la optimización del tratamiento farmacológico, la terapia de resincronización, de forma eventual el tratamiento quirúrgico de la patología subyacente, y, según el lugar y la disponibilidad, los dispositivos de asistencia circulatoria.

Por toda esta complejidad se hace indispensable optimizar los resultados del transplante cardíaco mediante la selección adecuada de los pacientes, el manejo apropiado de los donantes así como del perioperatorio, y por supuesto el dolor de cabeza que representa el control de la enfermedad por rechazo del injerto.

Esta guía, cuya edición está a cargo del Dr. Juan Esteban Gómez en colaboración de todos los grupos transplante cardíaco que en la actualidad trabajan en Colombia, pone a disposición del cuerpo médico una secuencia lógica de cómo debe abordarse esta alternativa terapéutica. El documento inicia con un marco legal sobre el transplante de órganos, se explica cómo es la situación actual del transplante cardíaco en nuestro país, las indicaciones y contraindicaciones, el enfoque quirúrgico, la terapia inmunosupresora así como el tratamiento de las complicaciones. De igual forma, se da una visión global de cómo debe encaminarse al paciente que es potencialmente beneficiario de un transplante cardíaco.

Escribir no es una tarea sencilla y no lo es menos unificar fuerzas para obtener un documento de fácil compresión y lectura, que además sea práctico. Por ello considero que los autores cumplieron a cabalidad con esta labor y para ellos unas sinceras felicitaciones. Así, damos la bienvenida a las guías de transplante cardíaco de la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

Solón Navarrete Hurtado, MD.
Corordinador Comité de Falla y Transplante Cardíaco
Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Vol. 16 Suplemento 2
ISSN 0120-5633

Aspectos legales

Decretos constitucionales

A continuación se describen los aspectos más importantes dentro de las normas y leyes de transplante de órganos en Colombia. Esta información se basa en el decreto número 2493 de 2004 (agosto 4), mediante el cual se reglamentan de manera parcial las leyes 9 de 1979 y 73 de 1988 y la resolución número 002640 de 2005 (agosto 16), con la cual se reglamentan los artículos 3, 4, 6, parágrafo 2, 7, numeral 10, 25 y 46 del decreto 2493 de 2004, y se dictan otras disposiciones.

El rescate de órganos y los procedimientos de transplante, son de competencia exclusiva de las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPS), que tengan habilitados programas de transplantes. Las IPS donde exista un donante potencial, deberán notificar inmediatamente de este hecho a la Red Regional de Donación y Transplantes a través del personal médico responsable. Así mismo, están obligadas a permitir los procedimientos requeridos para el caso, so pena de las sanciones a que hubiere lugar.

El recurso humano autorizado para efectuar rescate de componentes anatómicos, podrá desplazarse a las IPS que no cuenten con programas de transplantes, con el fin de rescatarlos, y la institución no podrá negarse u oponerse a este procedimiento. Los componentes anatómicos serán distribuidos en el territorio nacional de manera tal que se garantice la equidad en la asignación de los componentes sin discriminación alguna, por razones de origen familiar, estrato socioeconómico, género, raza, lengua, religión, opinión política o filosófica, teniendo en cuenta los siguientes parámetros:

1. Las IPS que tengan habilitados programas de transplantes determinarán, de acuerdo con los criterios técnicos científicos de asignación y con su lista de receptores, si se puede utilizar el componente anatómico para transplante o implante en la respectiva institución.

2. De no ser posible lo establecido en el numeral anterior, la IPS informará a la Coordinación Regional sobre el rescate del componente anatómico para que determine su utilización en esa regional.

3. Si en las IPS habilitadas con programas de transplantes de la regional no hay receptor de acuerdo con los criterios técnicos científicos de asignación establecidos por el Ministerio de la Protección Social, la coordinación regional informará a la coordinación nacional para que ésta proceda a la asignación en cualquiera de las otras regionales.

El transplante de componentes anatómicos requiere:

1. Que la donación del componente anatómico a transplantar o implantar se efectúe cumpliendo los requisitos señalados en la Constitución.

2. Que se advierta previamente al receptor sobre la imposibilidad de conocer con certeza la totalidad de los riesgos que pueden generarse por el procedimiento.

3. Que el receptor reciba información previa sobre las consecuencias de su decisión, en cuanto puedan ser previsibles desde el punto de vista somático y psicológico y sobre las eventuales repercusiones que el transplante pueda tener sobre su vida personal, familiar y profesional.

4. Que el receptor exprese por escrito y en forma libre su consentimiento informado para la realización del transplante si se trata de una persona mayor de edad. Si fuere menor de edad o interdicto, el consentimiento escrito lo darán sus representantes legales.

5. El procedimiento de transplante sólo podrá ser efectuado de acuerdo con prácticas científicas y como una mejor opción disponible en el territorio nacional, para devolver o mejorar la calidad de vida y la salud de los pacientes.

El transplante sólo podrá ser efectuado por el equipo médico calificado del programa de transplante de la IPS habilitada para tal fin. El control y seguimiento del transplante o implante, deberá cumplir con los requisitos contenidos en la guía de manejo establecida por la IPS o por el Ministerio de la Protección Social.

Las IPS donde se realicen transplantes están obligadas a constituir un Comité Institucional de Transplantes. Las actividades del Comité Institucional serán vigiladas por las Secretarías Departamentales y Distritales de Salud.

Definiciones

Aloinjerto: es el reemplazo de componentes anatómicos de una persona por otros provenientes de otro cuerpo humano.

Vol. 16 Suplemento 2
ISSN 0120-5633

Componentes anatómicos: son los órganos, tejidos, células y, en general, todas las partes vivas que constituyen el organismo humano.

Donante: es la persona a la que durante su vida o después de su muerte, por su expresa voluntad o por la de sus deudos, se le extraen componentes anatómicos con el fin de utilizarlos para transplante o implante en otro individuo, con objetivos terapéuticos. La voluntad de donación expresada en vida por una persona, sólo puede ser revocada por ella misma y no podrá ser sustituida después de su muerte por sus deudos.

Donante efectivo: es el cadáver en el que se ha cumplido con todos los requisitos de donación conforme con lo establecido en el decreto y se le ha practicado la ablación quirúrgica de órganos y tejidos.

Donante fallecido: es aquel que ha fallecido bien sea por muerte encefálica o por cese irreversible de las funciones cardiorrespiratorias y a quien se le pretende extraer componentes anatómicos con fines de transplantes o implantes.

Donante potencial: es aquel a quien se le ha diagnosticado muerte encefálica y que ha sido aceptado por parte del programa de transplantes como donante de órganos y tejidos.

Lista de espera: es la relación de receptores potenciales, es decir, de pacientes que se encuentran pendientes por recibir transplantes o implantes a quienes se les ha efectuado el protocolo pertinente para ello.

Muerte encefálica: es el hecho biológico que se produce en una persona cuando en forma irreversible se presenta en ella ausencia de las funciones del tallo encefálico, comprobadas por examen clínico.

Órgano: es la entidad morfológica compuesta por la agrupación de tejidos diferentes que concurren al desempeño de la misma función.

Programa de transplante: es el conjunto de procesos y procedimientos que realiza la institución prestadora de servicios de salud con el objetivo de obtener, preservar, disponer y transplantar componentes anatómicos.

Receptor: es la persona en cuyo cuerpo se transplantan o implantan componentes anatómicos.

Red de donación y transplantes: es un sistema de integración de los Bancos de Tejidos y de Médula Ósea, IPS habilitadas con programas de transplante o implante, Instituto Nacional de Salud, Direcciones Departamentales y Distritales de Salud y demás actores del sistema para la coordinación de actividades relacionadas con la promoción, donación, extracción, transplante e implante de órganos y tejidos con el fin de hacerlos accesibles en condiciones de calidad, en forma oportuna y suficiente a la población siguiendo los principios de cooperación, eficacia, eficiencia, equidad y solidaridad.

Transplante: es la utilización terapéutica de los órganos o tejidos humanos, que consiste en la sustitución de un órgano o tejido enfermo, o su función, por otro sano procedente de un donante vivo o de uno fallecido.

Coordinador operativo de transplantes: es el médico que realiza actividades propias de la gestión operativa de la donación en las IPS habilitadas con programas de transplantes y en las IPS generadoras, que incluye promoción, identificación, detección de donantes potenciales, obtención del consentimiento informado familiar y manejo de los donantes de órganos y tejidos. Cuando se trate sólo del manejo de los donantes de tejidos del Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses, la labor de coordinador operativo podrá ser realizada por un profesional de la salud capacitado para tal fin.

IPS generadora: es cualquier IPS que cumple con las condiciones de infraestructura, dotación, recurso humano y demás estándares de habilitación del Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad, que puede generar donantes de componentes anatómicos para transplante o implante.

IPS habilitada para realizar procedimientos de transplantes o implantes: es la IPS que cuenta con el certificado de la verificación de la habilitación para la prestación del servicio de transplante o implante de órganos, tejidos y/o células progenitoras, la cual debe cumplir con las condiciones de infraestructura, dotación, recurso humano y demás estándares definidos para cada tipo de órgano y tejidos, así como para desarrollar las actividades de gestión de donación, extracción y transplante.

Programa o servicio de transplante: es el conjunto de recursos, procesos y procedimientos con los que cuentan las IPS con el objetivo de obtener, preservar, disponer y transplantar componentes anatómicos.

Red de donación y transplantes

La Red de Donación y Transplantes (RDT) estará estructurada en dos niveles: nacional y regional.

RDT del nivel nacional

La Coordinación Nacional de la RDT estará a cargo del Instituto Nacional de Salud (INS) y tendrá un Comité Asesor integrado por:

1. El Ministro de la Protección Social o su delegado.

2. El Director del INS o su delegado.

3. El Director del Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses o su delegado.

4. Un representante de la Asociación Colombiana de Transplante de Órganos, designado por ella misma.

5. Un representante de los Bancos de Tejidos y de Médula Ósea designado por ellos mismos.

6. Un representante de la Comisión Intersectorial de Bioética, designado por ella misma.

7. Un representante de las Asociaciones de Trasplantados designado por ellas mismas.

8. Un representante de las Asociaciones Científicas relacionadas con el objeto del decreto, que será aquel que designe la asociación que mayor número de asociados reúna.

9. Un representante de las Coordinaciones Regionales de la RDT designado por ellas mismas.

10. Un representante de las universidades con facultades de medicina designado por ellas mismas.

RDT del nivel regional

La Coordinación Regional de la RDT estará a cargo de las Direcciones Departamentales de Salud y Distritales en las cuales exista mayor número de programas activos de transplantes, implantes, bancos de tejidos y de médula ósea. La Coordinación Regional de la RDT tendrá un Comité Asesor que estará integrado por:

1. El Secretario Departamental o Distrital o su delegado donde se encuentre ubicada la sede.

2. Un representante de los Bancos de Tejidos o de Médula Ósea del área de su jurisdicción, designado por ellos mismos.

3. Un representante de Bioética, designado por la Comisión Intersectorial de Bioética.

4. Un representante de las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud, IPS, habilitadas con programa de transplante de órganos del área de su jurisdicción designado por ellas mismas.

5. Un representante de las Asociaciones de Transplantados, designado por ellas mismas.

6. Un representante de las universidades que tengan convenios docentes asistenciales con IPS, IPS habilitadas con Programas de Transplantes del área de su jurisdicción designado por ellas mismas.

De la naturaleza de las instituciones

Las instituciones que se dediquen a las actividades y procedimientos relacionados con componentes anatómicos, deberán ser sin ánimo de lucro, salvo las IPS.

Diagnóstico de muerte encefálica

Muerte encefálica en mayores de dos años

En el diagnóstico de muerte encefálica en adultos y niños mayores de dos años, previo a cualquier procedimiento destinado a la utilización de componentes anatómicos para fines de transplantes, deberá constatarse por lo menos, la existencia de los siguientes signos:

1. Ausencia de respiración espontánea.
2. Pupilas persistentemente dilatadas.
3. Ausencia de reflejos pupilares a la luz.
4. Ausencia de reflejo corneano.
5. Ausencia de reflejos óculo-vestibulares.
6. Ausencia de reflejo faríngeo o nauseoso.
7. Ausencia de reflejo tusígeno.

El diagnóstico de muerte encefálica no es procedente cuando en la persona exista cualesquiera de las siguientes causas o condiciones que la simulan pero son reversibles:

1. Alteraciones tóxicas (exógenas).

2. Alteraciones metabólicas reversibles.

3. Alteración por medicamentos o sustancias depresoras del sistema nervioso central y relajantes musculares.

4. Hipotermia.

El diagnóstico de muerte encefálica y la comprobación sobre la persistencia de los signos de la misma,

Vol. 16 Suplemento 2
ISSN 0120-5633

deben hacerlo dos o más médicos no interdependientes, que no formen parte del programa de transplantes, uno de los cuales deberá tener la condición de especialista en ciencias neurológicas. Dichas actuaciones deberán constar por escrito en la correspondiente historia clínica, indicando la fecha y hora de las mismas, su resultado y diagnóstico definitivo, el cual incluirá la constatación de los siete signos que determinan dicha calificación. Cuando no sea posible corroborar alguno de los siete signos establecidos, se deberá aplicar un test de certeza.

Muerte encefálica en menores de dos años

Los datos que permiten la determinación de muerte encefálica, historia clínica, exploración física, período de observación y exámenes complementarios en niños menores de dos años deberán consignarse en forma detallada y clara en la historia clínica del paciente y refrendarse con la firma de, como mínimo, dos miembros del equipo asistencial que hubieran actuado de manera simultánea en la obtención de los datos. Deberá constatarse por lo menos, la existencia de los siguientes signos:

1. Historia clínica:

a) Coma de etiología conocida y de carácter irreversible.

b) Evidencia, clínica o por neuroimagen, de lesión destructiva en el sistema nervioso central compatible con la situación de muerte encefálica.

2. Exploración clínica neurológica:

a) Inmediatamente antes de iniciar la exploración clínica neurológica se debe comprobar si el paciente presenta:

- Estabilidad hemodinámica.
- Oxigenación y ventilación adecuadas.
- Temperatura corporal central mayor de 32°.
- Ausencia de alteraciones metabólicas.
- Sustancias o fármacos depresores del sistema nervioso central, que pudieran ser causantes del coma.
- Ausencia de bloqueadores neuromusculares.
- Alteraciones de los electrolitos.

b) Debe establecerse el estado de coma arreactivo en el que no se encuentre ningún tipo de respuestas motoras o vegetativas al estímulo doloroso producido en el territorio de los nervios craneales; no deben existir posturas de descerebración ni de decorticación.

c) Ausencia de reflejos del tronco encefálico:
- Pupilas en posición media o dilatada.
- Ausencia de reflejo fotomotor.
- Ausencia de movimientos oculares: ni espontáneos ni provocados.
- Ausencia de parpadeo espontáneo.
- Ausencia de reflejo corneal.
- Ausencia de movimientos faciales.
- Ausencia de movimientos musculares espontáneos.
- Ausencia de reflejos oculovestibulares.
- Ausencia de reflejos oculocefálicos.
- Ausencia de reflejo nauseoso.
- Ausencia de reflejo tusígeno.
- Ausencia de respiración espontánea.

d) La presencia de actividad motora de origen espinal espontánea o inducida, no invalida el diagnóstico de la muerte encefálica.

e) El examen debe ser compatible con muerte encefálica durante todo el período de observación y de práctica de pruebas complementarias.

3. Período de observación. Es recomendable y depende de la edad del paciente y de las pruebas complementarias utilizadas.

a) Siete días a dos meses de edad:

- Dos exploraciones clínicas y electroencefalogramas separados al menos por 48 horas.

b) Dos meses a dos años de edad:

- Dos exploraciones clínicas y electroencefalogramas separados al menos por 24 horas (en la encefalopatía hipóxico- isquémica el período de observación debe ser de 24 horas).

c) En los niños de más de dos años de edad se semeja al adulto.

Si se cuenta con la posibilidad de realizar pruebas de certeza que evalúen el flujo sanguíneo cerebral, éstas se podrán utilizar para acortar el tiempo de observación.

Mantenimiento del donante fallecido

Cuando la muerte encefálica haya sido diagnosticada con sujeción a las disposiciones del decreto, podrán realizarse procedimientos de mantenimiento y sosteni-

miento del donante fallecido por medios artificiales, con el fin de mantener la óptima viabilidad de los componentes anatómicos que estén destinados para transplantes, lo cual no desvirtúa el diagnóstico de muerte encefálica.

En caso de muerte encefálica cualquiera de los médicos tratantes o el médico forense expedirá el certificado de defunción conforme a lo dispuesto en el artículo anterior del decreto. Este certificado no podrá ser expedido por los médicos que pertenezcan al programa de transplantes.

Donación de componentes anatómicos

Prohibición de remuneración

Se prohíbe la remuneración o cualquier tipo de compensación o retribución por la donación o suministro de un órgano o tejido al cual se refiere el presente decreto; particularmente se impide:

1. Gratificación o pago al donante vivo, a la familia del donante fallecido, al Banco de Tejidos o de Médula Ósea, a la IPS, a la EPS, o a cualquier otra persona natural o jurídica por la donación o suministro de órganos o tejidos humanos.

2. El cobro al receptor por el órgano transplantado.

3. La publicidad sobre la necesidad de un órgano o tejido o sobre su disponibilidad, ofreciendo o buscando algún tipo de gratificación o remuneración.

La extracción y costos conexos no podrán cobrarse en ningún caso al donante vivo o a la familia del donante fallecido, pero podrán incluirse como parte de los costos del transplante.

Utilización de los componentes anatómicos

La utilización de componentes anatómicos para fines de transplante o implante, podrá realizarse:

1. Cuando se trate de donante vivo y:

a) Que el donante sea mayor de edad, no se encuentre en estado de embarazo, sea civilmente capaz, goce de plenas facultades mentales y de un buen estado de salud, el cual deberá estar certificado por un médico distinto del o los que vayan a efectuar la extracción y el transplante.

b) Que exista consentimiento informado expreso, con un término mínimo entre la firma del documento y la extracción del órgano de 24 horas del proceso de extracción del donante, mediante declaración juramentada ante notario público.

c) Que haya concepto favorable del comité institucional de bioética o ética hospitalaria.

d) Que exista donación de sólo uno o parte de los órganos simétricos pares o sólo de parte de un órgano asimétrico o de médula ósea, para su transplante o implantación inmediata.

e) Que se le haya advertido previamente al donante sobre la imposibilidad de conocer con certeza la totalidad de los riesgos que pueden generarse dentro del procedimiento, por la ocurrencia de situaciones imprevisibles.

f) Que haya recibido previa información sobre las consecuencias de su decisión, en cuanto puedan ser previsibles desde el punto de vista somático y psicológico y sobre las eventuales repercusiones que la donación pueda tener sobre su vida personal, familiar y profesional, así como de los beneficios que con el transplante se esperan para el receptor.

g) Que en el momento de la extracción del componente anatómico no padezca enfermedad susceptible de ser agravada por la misma.

h) Que se garantice al donante vivo la asistencia precisa para su restablecimiento.

2. Cuando se trate de donante fallecido:

a) Siempre que se haya garantizado y asegurado el proceso de consentimiento informado del donante y a falta de este último el de los deudos.

b) Que el donante o los deudos responsables de la donación, en el momento de expresar su voluntad, sean mayores de edad y civilmente capaces.

c) Cuando obra la presunción legal de donación de conformidad con la ley.

Mecanismos de donación

La donación de componentes anatómicos, así como la oposición que se haga en ejercicio del derecho consagrado en la Ley 73 de 1988, para su validez deberá ser expresada por cualquiera de los siguientes medios:

1. Instrumento notarial.

2. Documento privado.

Vol. 16 Suplemento 2
ISSN 0120-5633

3. Carné único nacional de donación de componentes anatómicos.

La voluntad manifestada por la persona donante en la forma señalada en el presente artículo, prevalecerá sobre la de sus deudos. El donante podrá revocar en cualquier tiempo, en forma total o parcial, antes de la ablación, la donación de órganos o componentes anatómicos, con el mismo procedimiento que utilizó para la manifestación de donación.

Presunción legal de donación

De conformidad con el artículo 2° de la Ley 73 de 1988, la donación se presume cuando una persona durante su vida se haya abstenido de ejercer el derecho que tiene a oponerse a que de su cuerpo se extraigan componentes anatómicos después de su fallecimiento y si dentro de las seis horas siguientes a la muerte encefálica o antes de la iniciación de una necropsia, sus deudos no acreditan su condición de tales ni expresan su oposición en el mismo sentido.

Notificación

Cuando se extraigan componentes anatómicos en virtud de donación expresa o por presunción legal, el grupo encargado de realizar la extracción deberá informar por escrito el procedimiento a los deudos del donante fallecido en un tiempo máximo de diez días siguientes a la extracción.

Prestación de servicios de transplante o implante a extranjeros no residentes en Colombia

La prestación de servicios de transplante de órganos o implante de tejidos a extranjeros no residentes en el territorio nacional, podrá efectuarse siempre y cuando no existan receptores nacionales o extranjeros residentes en Colombia en lista regional y nacional de espera, teniendo en cuenta los criterios únicos técnico-científicos de asignación y selección y previa suscripción de contrato de la institución con el receptor o la entidad que asumirá el costo de la atención.

Para que una IPS realice el procedimiento de transplante o implante a un extranjero no residente en Colombia, deberá solicitar la certificación de la no existencia de receptores en lista de espera nacional a la Coordinación Regional de la RDT o la certificación de que habiendo lista de espera nacional, no existen las condiciones logísticas para trasladar de una región a otra el componente anatómico o el paciente. La Coordinación Regional deberá emitir de inmediato la certificación.

Promoción de la donación

El Ministerio de la Protección Social y las entidades territoriales de salud en coordinación con la RDT Nacional, realizarán campañas públicas de promoción de la donación, mediante estrategias de información, educación y comunicación para toda la población, con el fin de fomentar una conciencia solidaria que incremente la donación a favor de los enfermos que necesiten órganos y tejidos para transplantes. Estas campañas serán financiadas con recursos del Estado a través de las acciones de salud pública, sin perjuicio de que se puedan efectuar campañas de carácter privado.

Las entidades que tengan por objeto exclusivo la realización de actividades de promoción de la donación de órganos y tejidos, deberán ser instituciones sin ánimo de lucro y cumplir con los parámetros establecidos por el Ministerio de la Protección Social.

Todas las actividades de promoción de la donación deberán ser coordinadas con la RDT nacional y el Ministerio de la Protección Social. La promoción de la donación y la obtención de componentes anatómicos deberán ser realizadas en forma general denotando su carácter voluntario, altruista y desinteresado y no en beneficio de personas concretas o instituciones determinadas.

Carné único nacional de donante de componentes anatómicos

Es el documento único que identifica a la persona que expresó su voluntad de donar componentes anatómicos de acuerdo con lo dispuesto en el decreto, el cual será expedido sin costo por las Coordinaciones Regionales de la RDT de la respectiva jurisdicción del donante y constará de:

1. Anverso: identificación de la RDT e identificación del donante con nombres y apellidos completos, número del documento de identificación, grupo sanguíneo y factor Rh.

2. Reverso: el texto que autoriza la donación en caso de muerte, la identificación de los componentes anatómicos donados y la firma del donante.

Vol. 16 Suplemento 2
ISSN 0120-5633

Indicaciones y contraindicaciones

Indicaciones

Pacientes menores de 65 años* y una o más de las siguientes condiciones:

1. Falla cardíaca según la NYHA III – IV AHA / ACC D en manejo farmacológico óptimo o máximo tolerado.

2. Consumo pico O_2 < 14 mL/kg/min y/o consumo pico CO_2 < 35 mL/kg/min.

3. Angina persistente/refractaria: síntomas severos de isquemia que limitan en forma permanente las actividades diarias y que no tienen posibilidad de revascularización (quirúrgica o percutánea).

4. Arritmia ventricular sintomática, recurrente o refractaria, aun sin signos o síntomas de falla cardíaca.

5. Riesgo cardiovascular elevado según *score* de sobrevida HFSS.

Contraindicaciones absolutas

1. Hipertensión pulmonar no reactiva con: GTP > 15 mm Hg y/o RVP > 5 Unidades Wood.

2. Neoplasia activa o con posibilidad de recidiva (se evaluará en conjunto con Oncología).

3. Infección activa no controlada (se evaluará en conjunto con Infectología).

4. Edad mayor a 70 años.

5. TEP agudo (hasta un mes).

6. ACV isquémico/hemorrágico (un mes) (se evaluará en conjunto con Neurología).

Contraindicaciones relativas

1. Enfermedad sistémica: debe ser evaluado en conjunto con un especialista de cada área.

- Enfermedad renal crónica o irreversible: depuración renal menor de 30 mL/min (se evaluará en conjunto con Nefrología).
- Diabetes mellitus con compromiso multiorgánico (se evaluará en conjunto con Endocrinología).

2. Soporte psicosocial inadecuado (se evalúa en conjunto con Trabajo Social).

3. Consumo de sustancias tóxicas (se evalúa en conjunto con Trabajo Social y Psiquiatría).

- Un período mínimo de seis meses sin consumo de alcohol documentado por especialista o institución especializada y pertenecer a un programa de rehabilitación.
- Un período mínimo de seis meses sin consumo de sustancias psicoactivas documentado por especialista o institución especializada y estar en un programa de rehabilitación.
- El consumo de cigarrillo se debe evaluar por especialista o institución especializada y en programa de apoyo a fumadores.

4. Obesidad mórbida: índice de masa corporal mayor a 35 (peso seco).

* Los pacientes entre 65-70 años serán evaluados en cada institución y se considerarán para transplante según concepto institucional.

Vol. 16 Suplemento 2
ISSN 0120-5633

Protocolo pre-transplante cardíaco

Los pacientes remitidos para considerar transplante cardíaco, se evalúan en dos fases.

En la fase I el Cardiólogo de la Clínica de Falla Cardíaca evalúa en forma ambulatoria u hospitalaria, según la condición clínica del paciente. En ésta se elabora una historia clínica completa, se revisan los estudios y exámenes previos y se analiza si el paciente requiere otras terapias o intervenciones o si el transplante cardíaco debe considerarse como una opción terapéutica. Si se define que el transplante cardíaco es la única opción, se pasa a la siguiente fase.

La fase II consiste en la evaluación pre-transplante propiamente dicha, en donde se hacen diferentes exámenes y estudios (protocolo pre-transplante cardíaco) para buscar comorbilidades que requieran tratamiento previo al transplante o que puedan contraindicarlo. Una vez completada la fase II, en la Junta de Transplante Cardíaco se presenta la historia clínica, evolución y protocolo pre-transplante cardíaco del paciente, con el fin de definir si es candidato para transplante cardíaco o si se deben realizar otras intervenciones. De ser candidato para este procedimiento, se inician los trámites administrativos para su ingreso a lista activa.

Paraclínicos

- IgG CMV, herpes 1 y 2, varicela Zoster, toxoplasma, rubéola, sarampión, paperas, Chagas.
- Elisa VIH.
- Elisa VHC.
- Anticuerpos totales VHA.
- Core total VHB, HBsAg, HBsAc.
- Serología Epstein-Barr virus.
- Serología HTLV-1.
- Serología VDRL.
- Hemograma, hemoclasificación, PT, PTT.
- Ácido úrico, creatinina, BUN, Na, K, Cl, Ca, Mg, Fósforo.
- AST, ALT, bilirrubina total, directa e indirecta, LDH.
- Proteínas totales, albúmina, perfil lipídico, glicemia.
- Hemoglobina glicosilada (diabéticos).
- TSH.
- PSA (hombres) / Citología (mujeres).
- Prueba de embarazo (casos especiales).
- Panel Reactivo Anticuerpos (PRA).
- BK esputo, BK orina.
- Parcial de orina.
- Depuración de creatinina en orina de 24 horas.
- Coprológico.
- PPD.

Exámenes complementarios

- Radiografía de tórax PA y lateral.
- Radiografía de columna dorsal y lumbar.
- Densitometría ósea.
- Endoscopia digestiva alta (mayores de 40 años).
- Colonoscopia total (mayores de 50 años).
- Ecografía abdominal total.
- Ecocardiograma transtorácico.
- Ecografía dúplex carotídeo – vertebral (mayores de 40 años, coronarios y/o diabéticos).
- Ecografía dúplex MsIs (mayores de 40 años, coronarios y/o diabéticos).
- Cateterismo cardíaco derecho.
- Cateterismo cardíaco izquierdo (casos seleccionados).
- Espirometría.
- Electrocardiograma de 12 derivaciones.

Interconsultas

- Infectología.
- Urología (hombres).
- Gineco-Obstetricia (mujeres).
- Oftalmología (diabéticos).
- Psiquiatría.
- Nutrición.
- Odontología.
- Trabajo Social.
- Cirugía Cardiovascular.
- Anestesia Cardiovascular.

Vacunación

- Hepatitis B (mes 0, mes 1 y mes 6).
- Hepatitis A (mes 0 y mes 6).
- Neumococo (inicial y cada 5 años).
- DT (refuerzo cada 10 años).
- MMR o rubéola (mes 0 y mes 1).
- Varicela (mes 0 y mes 1).
- Influenza (cada año).

Hipertensión pulmonar

Hipertensión pulmonar pre-transplante

En los pacientes con disfunción ventricular izquierda crónica, el aumento de la presión intraventricular se refleja en forma retrógrada, lo que lleva al aumento de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) y del gradiente transpulmonar (GTP). A nivel de la arteria pulmonar se establecen dos procesos, el primero es la pérdida de la regulación del tono de músculo liso vascular y el segundo es el remodelamiento estructural. El primer fenómeno es secundario a la disminución de la disponibilidad de óxido nítrico y la pérdida de la vasodilatación dependiente de esta sustancia. Además, hay aumento de la concentración de endotelina que lleva a contracción de arterias y venas pulmonares a través del receptor de endotelina ET_A. En los pacientes con falla cardíaca hay sobre-expresión de dichos receptores. Estos cambios son reversibles en minutos a días con fármacos vasodilatadores. El remodelamiento estructural de la pared de la arteria pulmonar se produce a nivel de las fibras elásticas, fibrosis de la íntima e hipertrofia de la media, lo que lleva a rigidez vascular y disminución de la respuesta a vasodilatadores. Cuando se producen estos cambios se considera que el paciente tiene hipertensión pulmonar irreversible.

La falla cardíaca derecha es una causa común de morbimortalidad después del transplante cardíaco. La falla del injerto asociada a falla derecha, es la responsable de 42% de las muertes de los pacientes en los primeros treinta días pos-transplante según el registro de la Sociedad Internacional de Transplante de Corazón y Pulmón (ISHLT). No hay puntos de corte definitivos de niveles de presión arterial pulmonar en los cuales se contraindique el transplante de corazón. Algunas de las medidas de RVP tanto basales como dinámicas después de test con vasodilatadores que se han analizado y correlacionado con resultados pos-transplante y que permitirían establecer una contraindicación pos-transplante son:

- RVP $>$ 5 unidades Wood o índice de RVP (IRVP) $>$ 6 unidades Wood por metro de superficie corporal o si el GTP excede 16 a 20 mm Hg.

Si la presión sistólica pulmonar excede 60 mm Hg asociado a cualquiera de las tres variables anteriores, el riesgo de falla cardíaca derecha y muerte temprana aumenta.

Si la RVP se puede reducir a $<$ 2,5 unidades Wood con vasodilatador, pero la presión sistólica sistémica cae por debajo de 85 mm Hg, el paciente continúa con alto riesgo de muerte por falla derecha.

Cuando las medidas basales evidencian elevación de la RVP, se debe intentar disminuir la pos-carga del ventrículo izquierdo y mejorar el trabajo sistólico para evaluar si hay reversibilidad de la hipertensión pulmonar. En los pacientes con RVP altas y fijas se debe buscar enfermedad pulmonar concomitante, apnea del sueño o enfermedad tromboembólica.

Vol. 16 Suplemento 2
ISSN 0120-5633

Estudio de reactividad pulmonar

Antes de realizar el cateterismo derecho del protocolo pre-transplante cardíaco, se deben hacer esfuerzos por optimizar el tratamiento médico; si durante este primer cateterismo se documenta un GTP mayor de 15 mm Hg, se realizan maniobras especiales para ver la reversibilidad o reactividad de la vasculatura pulmonar y lograr disminuir este valor.

Los estudios de reactividad pulmonar se efectúan bajo monitorización invasiva mediante un catéter central tipo Swan-Ganz.

Se considera reactividad pulmonar positiva cuando se obtiene:

- Gradiente transpulmonar < 15 mm Hg.
- RVP < 5 Unidades Wood.

Intervenciones para reactividad pulmonar

1. Oxígeno complementario con FiO_2 100%

2. Vasodilatadores: considerar en pacientes con GTP y RVP altos.

- Nitroprusiato de sodio 0,5-4,0 μg/kg/min
- Nitroglicerina 10-200 μg/min
- Nesiritide: bolo de 2 μg/kg, seguido de infusión de 0,01 μg/kg en 30 min

3. Agentes inotrópicos: considerar en pacientes con GTP normal y RVP alta.

- Dobutamina 5-20 μg/kg/min
- Milrinone 0,25.0,75 μg/kg/min

4. Óxido nítrico (vida media: 15 a 30 s).

- 10-20 ppm vía máscara facial
- Dosis máxima: 80 ppm

5. Epoprostenol (vida media: 3 min).

- 1 ng/kg/min
- Aumentar 1-2 ng/kg/min cada 5 – 15 minutos
- Dosis máxima: 20 ng/kg/min

O

- 2,5 ng/kg/min
- Aumentar 2,5 ng/kg/min cada 10 minutos
- Dosis máxima: 10 ng/kg/min

O

- 2 ng/kg/min
- Aumentar 2 ng/kg/min cada 10 minutos
- Dosis máxima: 12 ng/kg/min

6. Inhibidores de fosfodiesterasa.

- Sildenafil 50-300 mg día

Vol. 16 Suplemento 2
ISSN 0120-5633

Lista de espera

Definición del estadio

Estadio 0 A

Tiene al menos uno de los siguientes dispositivos o terapias:

(a) Soporte circulatorio mecánico para descompensación hemodinámica aguda que incluya una de las siguientes características:

(i) Disfunción aguda del injerto en el postransplante inmediato.

(ii) Dispositivo de asistencia ventricular derecha y/o izquierda. Los pacientes que cumplen este criterio, pueden permanecer activos durante treinta días después de haber sido estratificados como 0 A.

(iii) Corazón artificial total.

(iv) Oxigenador extracorpóreo con membrana (ECMO).

(v) Balón de contrapulsación intra-aórtico.

(b) Ventilación mecánica invasiva.

(c) Infusión continua de un inotrópico, a dosis altas (dobutamina ≥ μ 7,5 g/kg/min o milrinone ≥ 0,5 μ g/kg/min), o varios inotrópicos intravenosos durante más de 72 horas, con o sin monitoría hemodinámica continua de las presiones de llenado ventricular.

(d) Arritmia ventricular refractaria.

Estadio 0 B

Tiene al menos uno de los siguientes dispositivos o terapias:

(aa) Dispositivo de asistencia ventricular izquierda y/o derecha por más de 30 días.

(bb) Infusión continua de inotrópicos por más de 7 días.

Estadio 1

Un paciente que no cumple los criterios para estadio 0 A o 0 B.

Estadio 2

Un paciente que se considera inactivo temporalmente para recibir un transplante de corazón.

Tiempo de espera

Los pacientes en lista activa de transplante en estadios 0 A, 0 B o 1 acumularán tiempo de espera según permanezcan en cada estadio. Sin embargo, el tiempo de espera acumulado en un estadio menor no se acumula en estadios mayores si el paciente ingresa a un estadio mayor.

Por ejemplo, un paciente que está en lista activa de transplante cardíaco en estadio 1 durante tres meses y que es elevado a estadio 0 A por una semana, acumulará una semana en lista de espera en estadio 0 A. Si el paciente es llevado nuevamente a estadio 1 por tres semanas, entonces acumulará un total de cuatro meses en lista de espera. Si nuevamente es elevado a estadio 0 A por una semana, acumulará dos semanas en lista de espera en estadio 0 A.

De otro lado, la prioridad de selección del receptor se hará con base en la condición clínica actual del mismo, y tienen prioridad aquellos en estadio 0 A (a) (ii) al compararlo con un paciente en estadio 0 A (a) (iv), estadio 0 (d) o estadio 1.

Tipificación ABO

Los donantes con grupo sanguíneo O deben ubicarse solamente en receptores con grupo O, grupo A o grupo B.

Los donantes con grupo sanguíneo A deben ubicarse sólo en receptores con grupo A o grupo AB.

Los donantes con grupo sanguíneo B deben ubicarse únicamente en receptores con grupo B o grupo AB.

Los donantes con grupo sanguíneo AB deben ubicarse exclusivamente en receptores con grupo AB.

Vol. 16 Suplemento 2
ISSN 0120-5633

Técnica quirúrgica

La técnica para la implantación del corazón fue establecida por Shumway en los años 50 y 60, practicando la anastomosis de ambas aurículas en forma individual (biauricular). A mediados de los 90 se describió la técnica de implantación bicava en la cual la aurícula derecha se implanta mediante la anastomosis individual de cada vena cava. Las ventajas teóricas de la técnica bicava implican una menor distorsión de la geometría de la aurícula derecha, con una disminución importante de arritmias auriculares y menos incidencia de insuficiencia tricúspide.

Preparación del paciente

El paciente debe estar listo en la sala de cirugía una vez se ha determinado que el donante es aceptable para la obtención de los órganos. Cuando el equipo encargado de la recuperación avisa que el órgano no tiene inconveniente para ser extraído, se da comienzo a la inducción anestésica y a la colocación de los catéteres para vigilancia hemodinámica, esto es una línea radial y un catéter de Swan-Ganz, generalmente colocado por la vena subclavia.

Esto depende, en parte, del tiempo estimado de trasporte del corazón desde el hospital donde se encuentra el donante. Por esta razón es muy importante la coordinación entre ambos grupos con el fin de minimizar hasta donde sea posible el tiempo de isquemia.

Después de realizar una esternotomía media convencional y una pericardiotomía en forma de T invertida, se disecan la aorta, la arteria pulmonar y ambas venas cavas en forma amplia. El paciente se canula en forma convencional, teniendo la precaución de hacerlo lo más distalmente posible con el fin de facilitar las anastomosis, en especial las de la aorta y las venas cavas; se pasan sendas hiladillas de algodón que abracen las venas cavas y se colocan torniquetes para poder ocluirlas.

Previa anticoagulación a dosis de 3 mg/Kg, de heparina, se inicia la circulación extracorpórea, se cierran los torniquetes venosos y se pinza la aorta de forma proximal al sitio de canulación. Con el corazón vacío se comienza la cardiectomía del receptor con la sección de la vena cava superior en el sitio de desembocadura en la aurícula derecha, teniendo precaución de no dañar el catéter de Swan-Ganz o la línea central de que se disponga y, si es el caso, se seccionan los electrodos de marcapaso que deben traccionarse antes de su corte con el fin de que no interfieran en la anastomosis más adelante. Luego se secciona la vena cava inferior, procurando dejar un muñón de aurícula derecha lo suficientemente largo que prevenga la retracción de la aurícula sobre la cánula, lo cual dificulta enormemente el procedimiento.

A continuación se seccionan la aorta y la arteria pulmonar por encima de las válvulas semilunares y se incide la aurícula izquierda, comenzando por el sitio de desembocadura de la vena pulmonar superior izquierda, y continuando la incisión por delante de las venas pulmonares intentando no dejar un muñón redundante.

En este momento se puede realizar hemostasia con electrocauterio de los muñones vasculares y del tejido mediastinal remanente con el fin de evitar un sangrado que pueda llegar a ser difícil de controlar.

Cirugía de banco del corazón a transplantar

Cuando se tiene lista la cardiectomía del donante o simultáneamente si es del caso, se procede a retirar el corazón del recipiente de transporte y en una mesa adyacente a la de cirugía, se procede a prepararlo para su implantación.

Inicialmente se separan la aorta y la arteria pulmonar y ésta del techo de la aurícula izquierda, retirando el tejido redundante que pueda haber. También se separa la vena cava superior de la aurícula izquierda. Mirando el corazón por su cara posterior se identifican las venas pulmonares y se unen con incisiones que permitan retirar la porción de tejido entre éstas; se evalúa el septo interauricular y si se identifica un foramen oval se sutura con Prolene® 3/0.

Implantación del corazón

La implantación del corazón comienza identificando la auriculilla izquierda, que sirve de punto de referencia para identificar la vena pulmonar superior izquierda. Con Prolene® 3/0 se inicia una sutura en este sitio que corre por la cara inferior de la aurícula izquierda y que

llega hasta la desembocadura de la vena pulmonar inferior derecha. En este sitio se pone un reparo a la aguja y se realiza la anastomosis de la vena cava inferior, con Prolene® 3/0, la cual puede dificultarse si se completa la anastomosis de la aurícula izquierda en forma previa. Luego se completa la anastomosis de la cara superior de la aurícula izquierda.

A continuación se anastomosa la arteria pulmonar utilizando sutura de Prolene® 4/0, previo ajuste del tamaño y longitud de la misma con el fin de evitar acodamientos que puedan causar obstrucción al tracto de salida del ventrículo derecho y por ende falla ventricular derecha aguda. Esta sutura no se anuda hasta que no se hayan desaireado las cavidades derechas en forma adecuada.

La anastomosis de la aorta se realiza con el mismo material y se tiene en cuenta dejar una aorta un poco más larga, con el fin de facilitar la hemostasia de la aurícula izquierda y de la arteria pulmonar al final del procedimiento. En este momento se puede despinzar la aorta con la colocación previa en la raíz aórtica de una cánula de cardioplejía, conectada a un aspirador de cavidades izquierdas con el fin de desairear las cavidades en forma gradual, y se realiza la anastomosis de la vena cava superior, la cual puede facilitarse al retirar el torniquete de la vena cava inferior, para mejorar el drenaje venoso del seno coronario.

Cuando se termina esta fase del procedimiento, se liga la auriculilla, si ésta fue abierta durante la obtención del órgano, y se completa la desaireación de las cavidades mediante la insuflación de los pulmones, el llenado del corazón y un masaje suave del mismo.

La reperfusión del corazón trasplantado debe ser gradual con el fin de evitar sobrecargas y permitir un llenado gradual mediante la oclusión progresiva del retorno venoso. Generalmente, es necesario utilizar algún inotrópico como dobutamina o milrinone, que ayude a disminuir las resistencias vasculares pulmonares.

Una vez se obtienen una temperatura adecuada y un ritmo y presiones normales, se suspende la circulación extracorpórea.

El resto del procedimiento se termina de forma convencional e incluye el uso de sondas de drenaje pleural y pericárdicas y la colocación de sendos electrodos epicárdicos de marcapaso en la aurícula y el ventrículo.

Vol. 16 Suplemento 2
ISSN 0120-5633

Rechazo del injerto

Después de realizado el transplante cardíaco, el paciente es sometido a un seguimiento periódico que incluye biopsia endomiocárdica con el fin de detectar la presencia de rechazo celular o humoral. De igual forma, este seguimiento permite evaluar la respuesta histológica al manejo del rechazo utilizado.

La Sociedad Internacional de Transplante de Corazón y Pulmón, modificó la clasificación de rechazo humoral. Para facilitar la comprensión y los cambios histológicos en el tiempo, se presentan las clasificaciones previas (1990) y actualizadas (2004).

De igual forma, existen otros hallazgos que también se describen en la biopsia endomiocárdica y que deben considerarse dentro de la interpretación de estos resultados.

Rechazo celular

Rechazo celular 1990	Rechazo celular 2004
Grado 0 No hay evidencia de rechazo celular.	Grado 0 R No hay rechazo
Grado 1A Infiltrado focal perivascular o intersticial sin daño miocítico. Grado 1B Infiltrado difuso o multifocal sin daño miocítico.	Grado 1 R Leve. Infiltrado intersticial y/o perivascular leve y hasta un foco de daño miocítico.
Grado 2 Foco simple de infiltrado denso con daño miocítico.	Grado 2 R Moderado. Dos o más focos de infiltrado con daño miocítico asociado.
Grado 3A Infiltrados densos multifocales con daño miocítico. Grado 3B Infiltrados densos y difusos con daño miocítico	Grado 3 R Severo. Infiltrado difuso, severo con daño miocítico multifocal ±edema, ±hemorragia ±vasculitis.
Grado 4 Infiltrado difuso, extenso y polimórfico con daño miocítico. Puede haber hemorragia, edema y daño microvascular.	

Rechazo humoral

Microscopía de luz
- PMN leucocitos y macrófagos intravasculares con o sin edema endotelial.
- Infiltrado inflamatorio vasculocéntrico, con poca concentración linfocitaria.
- Daño miocítico, incluyendo necrosis de áreas adyacentes a los vasos infiltrados.

Microscopía - Inmunofluorescencia

Documentar la presencia de inmunoglobulinas, complemento y, potencialmente, fibrina y positividad de HLA-DR en la biopsia. Existen al menos dos patrones diferentes:
- El más comun muestra depósitos en capilares, arteriolas y pequeñas arterias.
- El segundo muestra depósitos alrededor de los miocitos.

Inmunohistoquímica

Es común distinguir entre macrófagos elongados y células endoteliales edematizadas mediante técnicas de tinción con CD 68 y CD 31.

Estudios clínicos patológicos

Identificación de anticuerpos específicos del donante en el suero.

Vol. 16 Suplemento 2
ISSN 0120-5633

Otros hallazgos

Otros hallazgos 1990	Otros hallazgos 2004
Lesión isquémica - Hasta tres semanas pos-transplante. - Isquemia tardía. Efecto Quilty - Sin atrapamiento miocítico. - Con atrapamiento miocítico.	Lesión isquémica - Temprana. Hasta seis semanas pos-transplante. - Tardía. Relacionada con enfermedad coronaria del injerto. Efecto Quilty

Vol. 16 Suplemento 2
ISSN 0120-5633

Biopsia endomiocárdica

El estudio histopatológico del tejido cardíaco trasplantado, es el pilar fundamental para la detección del rechazo humoral o celular del injerto, dado que los síntomas y signos son poco específicos y los métodos diagnósticos no invasivos tienen baja especificidad.

La biopsia endomiocárdica ha evolucionado hasta convertirse en un procedimiento seguro, exitoso en más de 90% de los casos, en especial en corazones transplantados, con una frecuencia de complicaciones baja. La incidencia de complicaciones varía de 1% a 6%, con mortalidad de 0,4% de acuerdo con la serie revisada e influenciada en gran medida por la experiencia del operador.

El resultado de la biopsia endomiocárdica permite descartar o diagnosticar la presencia de rechazo humoral o celular del injerto. De igual forma, permite evaluar la respuesta al tratamiento instaurado según el tipo de rechazo y la severidad del mismo.

Vías de acceso

Existen múltiples abordajes para la realización de la biopsia endomiocárdica, sin embargo las dos más seguras son el acceso venoso yugular interno derecho y la vía venosa femoral.

Acceso yugular

Es el más utilizado por la facilidad de canulación venosa, por ser la vía más expedita al ventrículo derecho y por la posibilidad de controlar rápidamente las complicaciones más frecuentes. El procedimiento se realiza con el paciente en posición de Trendelenburg, la cabeza girada hacia la izquierda, con anestesia local con lidocaína y bajo visión fluoroscópica. Previo a la biopsia endomiocárdica, se recomienda realizar cateterismo derecho con medición de presiones y gasto cardíaco por termodilución, dado que la presencia de presiones de llenado elevadas (disfunción diastólica) o disminución del gasto cardíaco, son un indicio precoz de rechazo, teniendo en cuenta que el resultado de la biopsia se demora entre tres y cinco días.

Acceso femoral

El acceso venoso femoral es útil cuando por alguna razón no es posible usar el acceso por el cuello o en los controles que incluyen angiografía coronaria y ultrasonido intravascular o ambos.

Dificultades

A pesar de las bondades de la biopsia endomiocárdica, existen problemas técnicos que disminuyen el rendimiento diagnóstico de la prueba; estos son: el tamaño y número de muestras obtenidas para estudio, un análisis histopatológico deficiente o subjetivo, la distribución heterogénea de la afección miocárdica y la sensibilidad y especificidad desconocida en la mayoría de las patologías susceptibles de diagnóstico a través del método, incluyendo el rechazo del transplante cardíaco.

Por lo anterior y con el objetivo de mejorar el rendimiento diagnóstico, se recomienda la toma de mínimo cuatro a seis fragmentos de la pared septal del ventrículo derecho, los cuales se deben procesar para estudio histológico e inmunohistoquímica. Se toman múltiples cortes de 5 micras de grosor para tinción con hematoxilina-eosina. La tinción tricrómica puede ser útil para evaluar el daño del miocito y fibrosis y otras especiales de acuerdo con el caso y si está indicado por el comportamiento o seguimiento clínico.

Complicaciones

Casi todas las complicaciones de la biopsia endomiocárdica ocurren inmediatamente, mientras el paciente permanece en el laboratorio de hemodinámica. La más temida es la perforación ventricular, la cual puede llevar a taponamiento pericárdico. El tratamiento de elección es el drenaje percutáneo guiado por fluoroscopia o ecocardiografía y en escasas ocasiones es necesario el drenaje quirúrgico. Otras complicaciones son: arritmias supra o ventriculares, neumotórax, parálisis nerviosa, bloqueo cardíaco transitorio, punción de la arteria carótida y hematoma venoso.

Frecuencia de las biopsias

Está claro que durante el primer mes hasta 40% de los pacientes presenta un episodio de rechazo; al sexto mes 60% y al año sólo la tercera parte está libre de episodios, aunque estas cifras han variado significativamente en los recientes estudios aleatorizados

multicéntricos con nuevos inmunosupresores (hasta 20% y 40%). Si bien puede ser discutible, el riesgo de rechazo sigue siendo importante en el seguimiento a dos y más de cinco años; por lo tanto se recomienda la disminución de la frecuencia de la toma de biopsias (Tabla 1).

En presencia de síntomas o hallazgos ecocardiográficos que sugieran rechazo, se realiza una biopsia adicional; de la misma manera se repite la biopsia una semana después de iniciar la terapia anti-rechazo.

Tabla 1
FRECUENCIA DE LAS BIOPSIAS*

Meses pos-transplante	Frecuencia
Mes 1	Semanal
Mes 2-3	Bisemanal
Mes 4-12	Trimestral
Meses 13 a 24	Cada 6-12 meses
1-5 años	Anual**
> 5 años	Cada 1-2 años**

* Se requiere biopsia de control 15 a 30 días después de iniciar el manejo farmacológico para rechazo celular/humoral.
** Se complementa la biopsia endomiocárdica con arteriografía coronaria + IVUS (si está disponible) o ecocardiograma de estrés con dobutamina según se considere.

Vol. 16 Suplemento 2
ISSN 0120-5633

Inmunosupresores

Inhibidores de calcineurina (IC)

Ciclosporina

Ejerce su efecto inmunosupresor mediante la unión a una proteína citosólica, formando un complejo que se une a la calcineurina y subsecuentemente inhibe la síntesis y bloquea la transcripción de la interleuquina-2 (IL2). De esta forma, la ciclosporina disminuye el principal paso de estimulación y proliferación de los linfocitos. Así como también bloquea la regulación al alta de moléculas de adhesión y otros factores, reduciendo los eventos inflamatorios.

Dosis: dosis máxima de 10 – 20 mg/kg por día.

Niveles séricos

Ajuste de dosis basado en niveles C0

Tiempo pos-transplante	Niveles (ng/mL)
0-6 meses:	250-300
6 meses/1 año:	200-250
Mayor de 1 año:	100-150

Ajuste de dosis basado en niveles C2

Tiempo pos-transplante	Niveles (ng/mL)
0-3 meses	800 – 1.500
3-12 meses	600 – 1.300
Mayor de 1 año	300 – 600

Efectos adversos

- *Nefrotoxicidad aguda o crónica.* La toxicidad aguda usualmente se relaciona con dosis, y puede ser exacerbada por hipovolemia. Los mecanismos de disfunción renal parecen estar conectados con efectos a nivel intra-renal, vasoconstricción de arteriola aferente, inhibición de calcineurina, inhibición de prostaglandinas renales o incremento de la producción de tromboxano. La nefrotoxicidad puede incrementarse por el uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos, tales como antiinflamatorios no esteroides o aminoglicósidos.

- *Hipertensión arterial:* comúnmente se asocia con la ciclosporina, y ocurre hasta en 50% a 95% de los pacientes. El tratamiento incluye disminución de las dosis de ciclosporina y esteroides sumado a terapia antihipertensiva.

- *Dislipidemia:* con el uso de ciclosporina se halla incremento en los niveles de colesterol y triglicéridos hasta en 60% a 81% de los pacientes. Ésta desempeña un importante papel en el desarrollo de enfermedad vascular del injerto, enfermedad cerebro-vascular y enfermedad vascular periférica. Así como los inhibidores de calcineurina, el sirolimus y el everolimus exacerban la dislipidemia.

- *Neurotoxicidad:* se debe a la inhibición de la calcineurina dentro de las células nerviosas, dado que ésta cumple un extenso papel en la función neuronal del sistema nervioso central a corto plazo (transmisión) y largo plazo (aprendizaje y memoria). La neurotoxicidad puede oscilar desde temblor (más común) y cefalea, hasta convulsiones, parestesias y cambios del comportamiento.

- *Alteraciones metabólicas:* hipomagnesemia, hipercalemia, hiperglucemia e hiperuricemia. Los antiinflamatorios no esteroides con frecuencia empeoran la enfermedad renal y la hipercalemia.

- *Alteraciones mucocutáneas:* hiperplasia gingival e hipertricosis.

- *Alteraciones hepáticas:* hepatotoxicidad típicamente manifiesta por elevación de las enzimas hepáticas. Se resuelve con reducción de la dosis de ciclosporina.

- *Neoplasias:* aquellas que se asocian con el uso de ciclosporina, como desórdenes linfoproliferativos, cáncer de piel y tumores de órganos sólidos se relacionan más con el nivel de inmunosupresión que con el uso de ciclosporina.

Tacrolimus

Se une a la proteína intracelular FK506, formando un complejo con calcio y calmodulina, el cual inhibe la calcineurina (enzima envuelta en las señales de transducción de las celulas T). La inhibición de la calcineurina previene la translocación dentro del núcleo del factor de transcripción NF-AT (factor nuclear de las células T activadas), el cual es indispensable para la producción de IL-2 y otras citoquinas, inhibiendo así la activación de las células T mediadas por IL-2.

Dosis: 0,075 mg/kg/día dividido en dos dosis orales cada 12 horas.

Niveles séricos

Ajuste de dosis basado en niveles séricos

Tiempo pos-transplante	Niveles (ng/mL)
0-4 semanas	15-20
4-36 semanas	10-15
Más de 36 semanas	5-10

Efectos adversos

Nefrotoxicidad, hipertensión arterial, infecciones, anemia, temblor, leucopenia, trombocitopenia y diabetes mellitus.

En estudios comparativos, la incidencia de la mayoría de eventos adversos, incluyendo infecciones mayores y neoplasias, fueron similares entre tacrolimus y ciclosporina. Sin embargo, en varios estudios comparativos tacrolimus mostró un perfil de eventos adversos más favorable que ciclosporina.

Conversión ciclosporina a tacrolimus

Indicaciones

1. Hiperplasia gingival.
2. Hirsutismo.
3. Hiperlipidemia significativa.
4. Hipertensión.
5. Rechazo refractario.

Para cambiar ciclosporina a tacrolimus o viceversa, se descontinúa la dosis de uno u otro 24 horas antes de iniciar el medicamento a cambiar, y si los niveles de cualquiera de los que se va a cambiar están elevados se retrasa el inicio del medicamento por un tiempo más largo.

Medicamentos que potencian disfunción renal con inhibidores de calcineurina

Ciprofloxacina, gentamicina, vancomicina, TMP-SMX, melfalan, ketoconazol, anfotericina, colchicina, diclofenaco, naproxeno, ranitidina, tacrolimus, bezafibrato, fenofibrato.

Medicamentos que aumentan los niveles de inhibidores de calcineurina

Diltiazem, verapamilo, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, azitromicina, claritromicina, eritromicina, metilprednisolona, alopurinol, amiodarona, colchicina, imatinib, metoclopramida, anticonceptivos orales, inhibidores de proteasas, jugo de uvas y uvas.

Medicamentos que disminuyen los niveles de inhibidores de calcineurina

Rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, orlistat, ticlopidina, St. Jhon's Wort.

Ajuste de dosis de inhibidor de calcineurina con sirolimus/everolimus

- Según niveles séricos de inhibidores de calcineurina, función renal y rechazo del injerto
- *De novo:* niveles alrededor de 50% al 75%.
- *Mantenimiento:* niveles alrededor de 25% a 50%.

Antagonistas m-TOR

Estos medicamentos pertenecen al grupo de los inhibidores de la señal de proliferación (en Inglés: PSI) o inhibidores de los receptores de rapamicina de los mamíferos (en Inglés: m-TOR). Tienen mecanismo de acción distinto al de los inhibidores de calcineurina (ICN) (ciclosporina: ciclo- y tacrolimus: tacro-) y los antimetabolitos antiproliferativos (MMF y azatioprina-Aza-). Tanto everolimus (Ever) como sirolimus (Sir) se unen a la proteína circulante FK506 para producir una molécula que bloquea de manera efectiva los receptores de rapamicina de los mamíferos, la cual a su vez inhibe la proliferación de células T mediada por interleuquinas; adicionalmente se produce una inhibición de la proliferación y la diferenciación de linfocitos B y de las células de la íntima arterial. Las principales indicaciones para uso de este grupo de medicamentos incluyen pacientes con:

- Riego de enfermedad vascular del injerto (ejemplo: donante mayor) o establecida.
- Paciente sensibilizado en riesgo inmunológico alto (PARA > 10%).
- Infección por EB virus o en riesgo de infección por CMV.
- Corazón del donante con enfermedad coronaria establecida.
- Malignidad pre-existente o historia de malignidad.
- Re-transplante debido a enfermedad vascular del injerto.
- Enfermedad renal pre-existente (con MMF, sin IC).
- En pacientes con riesgo elevado de infección por CMV.

Combinaciones recomendadas

- m-TOR + IC + esteroides.
- m-TOR + MMF + esteroides.
- m-TOR + IC + esteroides + MMF.

Vol. 16 Suplemento 2
ISSN 0120-5633

Sirolimus

- *Dosis:* dosis inicial: 6 mg. Dosis de mantenimiento de 2 a 5 mg/día.

Niveles séricos

Entre 4 y 12 ng/mL. Tomar el medicamento a la misma hora del día, siempre con o sin alimentos. Obtener niveles dos a cinco días después de ajustar la dosis. Tomar el medicamento cuatro horas después de la ciclosporina.

Efectos adversos

- *Mielosupresión:* la trombocitopenia y la leucopenia son efectos adversos comunes de sirolimus. La incidencia de cada uno de ellos se correlaciona con los niveles séricos de sirolimus. La mayoría de los pacientes normalizan su conteo sanguíneo ya sea de forma espontánea o con reducción de la dosis. Los inhibidores de la m-TOR también pueden tener un efecto negativo en la eritropoyesis y por tanto pueden acompañarse de anemia.

- *Nefrotoxicidad:* hay incremento en la nefrotoxicidad cuando se combina con inhibidores de la calcineurina. Una estrategia para minimizar la nefrotoxicidad con sirolimus es minimizar la exposición a ciclosporina.

- *Proteinuria:* existen varios informes de proteinuria en pacientes con transplante que reciben sirolimus, en especial en conversión de inhibidores de calcineurina.

- *Alteraciones en la cicatrización:* hay retardo en la curación de las heridas y colección pos-operatoria de líquido en la pleura. La etiología de la colección de los fluidos y la pobre curación de las heridas, es tal vez un resultado de paro del ciclo celular inducido por sirolimus, el cual inhibe la proliferación de fibroblastos y otras células durante la curación de heridas. El efecto negativo de los inhibidores de la m-TOR sobre la angiogénesis, también podría ser un factor contribuyente.

- *Otros efectos adversos:* dislipidemia, hepatotoxicidad, edema de miembros inferiores, linfoedema, alteraciones dermatológicas (aftas, fisura labial, acné, edema palpebral, angioedema, dermatitis etc.), neumonitis intersticial.

Everolimus

Dosis: 0,5 a 1,5 mg cada 12 horas.

Niveles séricos

Entre 3 y 8 ng/mL. Tomar el medicamento a la misma hora del día, siempre con o sin alimentos. Obtener niveles tres a seis días después de ajustar la dosis. Tomar el medicamento cuatro horas después de la ciclosporina.

Efectos adversos

- *Alteraciones cutáneas:* acné, psoriasis.

- *Dislipidemia.*

- *Angioedema.*

- *Alteraciones en la cicatrización:* se observa menos evidencia de problemas asociados a la curación de las heridas con everolimus que con sirolimus. En caso de intervenciones quirúrgicas, el everolimus se descontinúa siete días antes de cirugía hasta diez días después del pos-operatorio. La inmunosupresión debería ser dada, por ejemplo, por mofetil micofenolato o azatioprina.

- *Hipertensión arterial:* la combinación de ciclosporina y everolimus podría aumentar las cifras de presión arterial.

- *Neumonitis intersticial.*

- *Leucopenia, trombocitopenia.*

- *Contraindicado en embarazo.*

En el pos-transplante inmediato, el uso de inhibidores de calcineurina con antagonistas m-TOR se recomienda una vez se estabilicen la diuresis y la creatinina, utilizando dosis menores para obtener niveles séricos entre 50% y 75% de los habituales al combinarlos con m-TOR. Cuando se adiciona everolimus al régimen inmunosupresor crónico con inhibidores de calcineurina, se recomiendan niveles séricos de estos últimos entre 25% y 50% de los habituales, con dosis convencionales de everolimus o sirolimus.

Medicamentos que aumentan los niveles de antagonistas m-TOR

Verapamilo, diltiazem, voriconazol, itraconazol, fluconazol, ketoconazol, claritromicina, eritromicina, inhibidores de proteasas, metoclopramida.

Medicamentos que disminuyen los niveles de antagonistas m-TOR

Rifampicina, fenitoína, carbamazepina, St. John's Wort.

Corticosteroides

Intra-operatorio

- Metilprednisolona 500 mg IV antes de entrar en bomba.
- Metilprednisolona 500 mg IV después de liberar el clamp aórtico.

Post-operatorio

- Metilprednisolona parenteral cada 12 horas titulando según protocolo institucional.
- Continuar prednisona oral según protocolo institucional.

Suspensión de esteroides

- La suspensión temprana de esteroides debe lograrse al sexto y décimo-segundo mes pos-transplante.
- Si el transplante es menor de un año, se disminuye 1 mg/mes dependiendo de las biopsias.
- Si el transplante es mayor de un año y el paciente recibe 5 mg/día, se disminuye a la mitad de la dosis mensual de acuerdo con ecocardiograma y biopsia endomiocárdica.

Anticuerpos monoclonales

Muromonab CD-3

El OKT3 es un anticuerpo IgG2 monoclonal murino, que reacciona específicamente con el complejo receptor de células T-CD3 ubicado en la superficie de las células T circulantes en humanos. La célula T tiene dos moléculas en su superficie, las cuales funcionan principalmente en el reconocimiento antigénico. Estas estructuras de reconocimiento antigénico se asocian a tres cadenas de polipéptidos (complejo CD-3). El complejo CD-3 realiza transducción de señales para reaccionar con los antígenos extraños, proliferar y atacar sustancias extrañas. El OKT3 es un anticuerpo monoclonal que específicamente reacciona con el complejo T-3 mediante bloqueo de la función de las células T. Como resultado, las células T se vuelven incompetentes para responder a estímulos de antígenos externos. OKT 3 depleta virtualmente todas las células T circulantes en minutos a horas después de que se inicia la administración intravenosa. Sin embargo, poco después de la descontinuación del agente las células con receptor CD3 empiezan a aparecer.

Dosis

La presentación comercial se llama Ortoclone OKT3®, ampolla de 5 mg (1 mg/mL). La dosis usual de OKT3 es 5 mg/día administrado por cinco a catorce días, dependiendo de la indicación para su uso. Varios centros usan regímenes alternativos que incluyen la administración de cursos más cortos en los que se vigilan los niveles de CD3 para asegurar una terapia adecuada.

Efectos adversos

La mayoría de los efectos adversos se presentan inmediatamente después de la primera dosis, pero pueden retrasarse días o semanas. Todos los pacientes experimentan síntomas autolimitados con la primera dosis, y usualmente son fiebre, escalofrío y síntomas pulmonares y gastrointestinales leves. Aproximadamente 5% de los pacientes experimentan reacciones más serias, como distrés cardiopulmonar, convulsiones, encefalopatía, meningitis, enfermedad renal y trombosis del injerto. Las reacciones de hipersensibilidad son raras. También pueden ocurrir sibilancias, disnea, broncoespasmo, dolor torácico, diarrea, náuseas, vómito, temblores, debilidad generalizada, artralgias, mialgias y cefalea. De igual forma se pueden presentar signos y síntomas cardiopulmonares, hematológicos, renales y neurológicos.

Los efectos adversos que se presentan después de la segunda dosis de OKT3 incluyen dolor articular, diarrea y síntomas respiratorios. Las infecciones por CMV y VHS son comunes después de la segunda a tercera semanas de administrado el OKT3. Además, se ha documentado un incremento del riesgo de enfermedades linfoproliferativas.

Anticuerpos contra el receptor de interleuquina (IL-2)

Son inmunosupresores más específicos, ya que el receptor de IL-2 sólo lo expresan los linfocitos activados. La estructura del MAb tiene forma de Y con dos regiones distintas: el final de la Y, o región variable, que une antígenos, y el tallo de la Y, región constante o región Fc que sirve como soporte estructural, activa el complemento y permite que la molécula del anticuerpo se una a receptores Fc en neutrófilos, linfocitos y monocitos. En estos anticuerpos se disminuyó la inmunogenicidad debido a que la región constante es de origen humano.

El receptor de IL-2 es un complejo multimérico de tres proteínas transmembranas (α, β, γ). La asociación no covalente de estas cadenas forma un sitio de alta afinidad para la IL-2. La cadena alfa no se expresa en los

Vol. 16 Suplemento 2
ISSN 0120-5633

linfocitos en reposo como sí lo hacen las cadenas beta y gama, pero se induce después de la activación y es necesaria para la formación de señales de transducción. Debido a que sólo las células T activadas expresan el antígeno Tac (antígeno CD 25 o cadena α del receptor de IL-2), se espera que el anticuerpo monoclonal del receptor de IL-2 anti-Tac sólo actúe en los linfocitos que reaccionan contra el injerto inmediatamente después del transplante en un protocolo de inducción o secuencial. Sólo los linfocitos T activados en ese momento serán destruidos. Este MAb está diseñado para usarse con un agente bloqueador de calcineurina tal como la ciclosporina o el tacrolimus que disminuyen la cantidad de IL-2 que podría estar disponible para los receptores de IL-2 no bloqueados.

Hay dos agentes para uso clínico. El basiliximab (Simulect®) el cual es un anticuerpo quimérico que retiene parte de sus elementos murinos en la porción variable de la cadena de inmunoglobulinas, y el daclizumab (Zenapax®), que es un anticuerpo más humanizado que retiene una pequeña región del anticuerpo murino.

Dosis: basiliximab o Simulect® viene en presentación de 6 mL/20 mg vial. De otro lado, daclizumab o Zenapax® viene en vial de 25 mg/5 mL.

El esquema actual de manejo de basiliximab es 20 mg el día del transplante y el cuarto día pos-transplante. Para daclizumab todavía no se ha establecido un esquema definitivo; en general se usa 1 mg/kg/día administrado en las 24 horas del transplante seguido de igual dosis cada catorce días por cinco veces.

Efectos adversos

En los trabajos clínicos, daclizumab y basiliximab exhiben unos efectos colaterales a aquellos asociados con los pacientes que reciben placebo. Ambos agentes tienen un perfil de efectos colaterales leves y no se asocian con el síndrome de liberación de citoquinas.

Anticuerpos policlonales-Globulinas

Los anticuerpos policlonales son preparaciones de inmunoglobulinas purificadas derivadas de animales después de la inmunización con timocitos humanos. Los anticuerpos monoclonales disponibles en la actualidad son globulinas anti-timocíticas que se obtienen a partir de la inmunización de ratas (rATG) o caballos (ATG).

La administración de anticuerpos policlonales anti-linfocíticos se asocia con linfopenia rápida y profunda en la mayoría de los pacientes, probablemente debido a la lisis celular mediada por el complemento y la recaptación por parte del sistema retículo-endotelial de células T opsonizadas. Además de la depleción, los anticuerpos policlonales pueden interactuar con el receptor de células T, ocasionando activación parcial de células T y bloqueo de la proliferación de las mismas células.

Efectos adversos

- Formación de auto-anticuerpos que alteran la función de los anticuerpos (40%-46%).
- Enfermedad del suero resultante de la formación de complejos entre autoanticuerpos y la droga (6%).
- Leucopenia dependiente de la dosis (especialmente con el uso de rATG) (20%-50%)
- Riesgo elevado de desarrollar infecciones y neoplasias.

Dosis

- *Timoglobulina:* 1,5 mg/kg/día por siete días ó 125 mg/día por tres días. La primera dosis se administra por vía central durante seis horas a través de un filtro 0,22 micrones. Las dosis restantes se administran en períodos de cuatro horas.
- *ATGAM:* 15 mg/kg/día por catorce días, seguido de igual dosis cada 48 horas por catorce días (un total de 21 dosis en veintiocho días). La primera dosis de ATGAM se debe administrar 24 horas previas o siguientes al transplante cardíaco.

Premedicación

- Solu-Medrol: 100 mg IV 1 hora antes de la primera dosis.
- Acetaminofén: 1.000 mg VO 30 minutos antes de cada dosis.
- Benadryl: 15 mg VO 30 minutos antes de cada dosis.
- Se debe disponer de: oxígeno por máscara – FiO_2 40% O_2, epinefrina ampolla 1:1.000, aminofilina ampolla 240 mg, hidrocortisona ampolla 100 mg y un equipo para intubación orotraqueal durante la administración de timoglobulina.
- Ganciclovir: 2,5 mg/kg IV cada 12 horas mientras se administra la terapia con rATG. Se ajusta la dosis según la función renal.

Consideraciones

- Monitoría de signos vitales durante la administración de anticuerpos policlonales: cada 15 minutos por la primera hora, luego cada 30 minutos por la segunda hora y luego cada hora hasta terminar la infusión.
- Monitoría de leucograma y plaquetas cada día.
- Disminuir dosis de globulina en 50% si el recuento de leucocitos es menor a 3.000 o el de plaquetas es menor a 75.000.
- Suspender la globulina si el recuento de leucocitos es menor a 2.000 o el de plaquetas es menor a 50.000.

Ajuste de medicamentos durante la administración de globulina

- Micofenolato-mofetil: no ajustar dosis.
- Inhibidor de calcineurina: iniciarlo en el segundo a tercer día pos-operatorio.
- Tacrolimus: ajustar la dosis para niveles séricos entre 5 y 15 durante el tratamiento con globulina. Después de terminado el ciclo, mantener niveles entre 15 y 20.
- Ciclosporina: iniciar 2 a 6 mg/kg cada 12 horas según los niveles séricos.

Recomendaciones

- rATG: disolver en SS 0,9% o DAD 5%.
- ATGAM: disolver en 250–1.000 mL de SS 0,45% o 0,9%.
- La concentración final del reconstituyente ATGAM no debe ser mayor de 1 mg por mL.
- La concentración final del reconstituyente rATG es 0,5 mg/mL.
- Administrar en un tiempo no menor a cuatro horas.
- Administrar por catéter central, fístula AV o *shunt* vascular.
- Para profilaxis de rechazo ver protocolo de corticosteroides.

Vol. 16 Suplemento 2
ISSN 0120-5633

Tratamiento del rechazo humoral

Ciclofosfamida

Mecanismo de acción

La ciclofosfamida es un agente inmunosupresor y antimetabolito que interfiere con el crecimiento de células susceptibles rápidamente proliferativas, posiblemente a través de enlaces cruzados con el ADN celular.

Dosis

0,5-1,0 g/m^2 cada tres a cuatro semanas. La dosis y la frecuencia se ajustan según recuento leucocitario.

Premedicación

Dexametasona 20 mg IV previo a cada dosis y ondansetrón 1 mg IV previo a cada dosis.

Paraclínicos necesarios antes de la administración

Hemograma completo, peso y talla para cálculo de dosis y depuración de creatinina.

Monitoreo

Hemograma completo siete a diez días después de administrada cada dosis con el fin de identificar el valor leucocitario más bajo (nadir) y siete días después del nadir para documentar recuperación.

Efectos adversos

Pérdida de cabello, náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal, lesiones orales, esterilidad, ictericia, cistitis, cistitis hemorrágica, falla renal, leucopenia, anemia, trombocitopenia, infecciones, lesiones cutáneas, fibrosis vesical, neumonitis intersticial.

Interacciones farmacológicas

El alopurinol aumenta la capacidad de la ciclofosfamida para reducir la producción de células sanguíneas de la médula ósea. Aumenta el efecto de la warfarina y disminuye el de las quinolonas.

Presentación

- Tabletas: 25 mg y 50 mg.
- Inyección: viales de 500 mg, 1.000 mg y 2.000 mg.

Plasmaféresis

Mecanismo de acción

El recambio plasmático o plasmaféresis, se realiza a través de equipos con capacidad de centrifugación utilizados en procedimientos del banco de sangre. Éstos ofrecen la posibilidad de hacer una remoción selectiva de células (citoféresis). Sin embargo, el método más popular y eficiente de separación plasmática es el que se efectúa con filtros altamente permeables con equipos de diálisis convencionales.

Un recambio plasmático puede disminuir los niveles de macromoléculas plasmáticas en 60%, y un recambio equivalente a 1,4 veces el volumen plasmático disminuye los niveles de macromoléculas en 75%. Si se realiza más de un recambio plasmático se aumenta el tiempo del procedimiento, la tolerancia del paciente y los costos. En la actualidad se recomienda realizar 1,0-1,5 recambios plasmáticos por procedimiento.

La siguiente fórmula se utiliza para calcular el volumen plasmático estimado en adultos:

Volumen plasmático estimado (en litros) = 0,07 x peso (kg) x (1 - hematocrito)

La recomendación general de la «American Association of Blood Banks» para condiciones que requieren plasmaféresis es:

- Realizar un recambio de plasma cada dos o tres días.
- Efectuar cada recambio con 1,0-1,5 volúmenes plasmáticos.
- Hacer un total de 3 a 5 recambios.

Líquido para recambio

El líquido que se remueve mediante plasmaféresis debe ser reemplazado para evitar la depleción de volumen. Se recomienda utilizar albúmina, albúmina con solución salina o plasma fresco congelado.

Evaluación de laboratorio

Se hace con base en los desenlaces terapéuticos y el número de recambios que se requerirán. Para las plasmaféresis, se realiza inicialmente un recuento leucocitario y plaquetario, electroforesis de proteínas séricas, pruebas de coagulación y electrolitos (incluido calcio). Después de cada recambio se hace recuento leucocitario y de plaquetas, y pruebas de coagulación y electrolitos (incluido calcio).

Vol. 16 Suplemento 2
ISSN 0120-5633

Tratamiento del rechazo celular

Bipsia ISHLT	Compromiso hemodinámico	Tratamiento
Grado 1R	Si	Metil-prednisolona IV**
	No	Control biopsia en 7-30 días Optimizar inmunosupresión* Prednisona oral***
Grado 2R	Si	Metil-prednisolona IV**
	No	Control biopsia en 7-30 días Optimizar inmunosupresión* Prednisona oral***
Grado 3R	No	Prednisona oral***
	Si	Metil-prednisolona IV**
	Considerar además	Timoglobulina Plasmaféresis

** Aumentar la dosis de inhibidor de calcineurina basándose en niveles sanguíneos y/o aumentar Micofenolato Mofetil (dosis máxima: 1.500 mg c/12 h).*

*** Metil-prednisolona IV 500 - 1.000 mg IV cada día por tres días y después continuar con prednisona oral 100 mg/día y disminuir 10 mg/día hasta control con biopsia.*

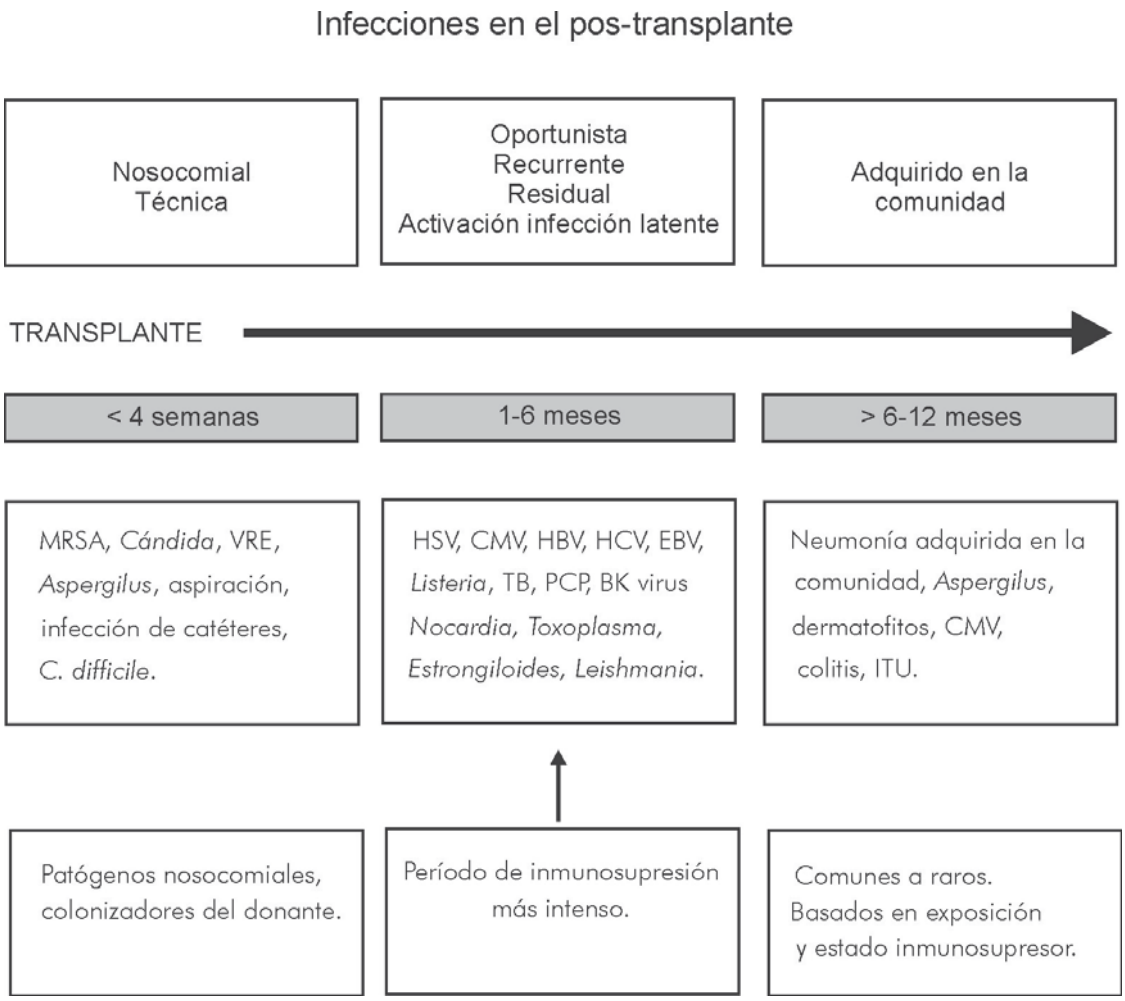
**** Prednisona 100 mg/día por tres días y disminuir 10 mg/día hasta control con biopsia.*

Vol. 16 Suplemento 2
ISSN 0120-5633

Profilaxis antimicrobiana

Los principios básicos de un esquema profiláctico óptimo son:

1. Eficacia (no sólo contra CMV, sino también contra otros patógenos, como algunos virus herpes).
2. Facilidad de administración, preferiblemente oral.
3. Mínimas interacciones farmacológicas.
4. Mínima toxicidad para el paciente.
5. Costo-efectividad.



Citomegalovirus (CMV)

Serología pre-transplante y riesgo relativo para enfermedad por CMV

Riesgo elevado

- Donante +/Receptor -
- receptor tratado con anticuerpos anti-linfocitos.

Riesgo intermedio

- Donante +/Receptor +
- Donante -/Receptor +

Riesgo bajo

- Donante -/Receptor -

Recomendaciones

Se recomienda profilaxis para CMV en pacientes de riesgo pre-transplante intermedio y alto. Ésta incluye ganciclovir IV como terapia de inducción por catorce días seguido de ganciclovir o valganciclovir oral por tres meses (100 días).

La terapia recomendada para la enfermedad por CMV es ganciclovir IV por dos a cuatro semanas, y después continuar valganciclovir 900 mg cada 12 horas durante cuatro a ocho semanas.

Monitoreo

- Función renal.
- Recuento de leucocitos y plaquetas. Ganciclovir no se debe administrar en pacientes con neutropenia (< 500/μL) o trombocitopenia severas (< 25.000/μL).

Evaluar para antigenemia negativa (pp65, PCR).

Antigenemia – viremia persistentemente positiva o en incremento sugieren CMV resistente a ganciclovir.

Pneumocistis carinii Jiroveci (PCP)

Recomendaciones

Se recomienda iniciar la profilaxis durante el primer mes post-transplante y continuarla por un período mínimo de seis meses hasta uno de dos años.

Se sugiere que, además del período de profilaxis inicial, se considere la reiniciación de la profilaxis en pacientes con transplante de órganos sólidos y de médula ósea durante los períodos de rechazo o enfermedad injerto versus huésped, debido a la alteración de la inmunosupresión.

La terapia profiláctica de primera línea en la población de receptores de órganos, debe ser el trimetoprim-sulfametoxazole (TMP-SMX). Además de prevenir contra infección y neumonía por PC, el TMP-SMX también protege contra infecciones causadas por *Nocardia* y *Toxoplasma*.

Profilaxis

- TMP-SMX: (160-800 mg) tres días a la semana (5 mg/kg/dosis según el componente TMP) durante dos años.
- Pentamidina isetionato aeroso: 300 mg cada tres a cuatro semanas.
- Dapsona: 50-100 mg/día con o sin TMP o pirimetamina (25-50 mg semanal).

Monitoreo

- Ajustar la dosis basándose en la función renal y hepática.
- Recuento de leucocitos y plaquetas.

Herpes virus

Recomendaciones

- HHV-6, HHV-7 y HHV-8 no requieren profilaxis rutinaria.

- La mayoría de las infecciones por VHS en pacientes con transplante, se debe a reactivación de virus latente endógeno, aunque también se describe infección primaria proveniente del injerto.

- La presentación más común del VHS es la enfermedad orolabial y genital o la enfermedad perianal. También puede presentarse la enfermedad invasiva o diseminada y se manifiesta como esofagitis, hepatitis o neumonía.

- La incidencia de la enfermedad asociada a VHS en pacientes con transplante que no reciben profilaxis, oscila entre 24% y 34%.

- La frecuencia de herpes zoster en pacientes con transplante de riñón o hígado es de 2% a 10%, y en cardíacos de 20%.

Vol. 16 Suplemento 2
ISSN 0120-5633

- Los pacientes con inmunosupresión severa e infección por herpes zoster, tienen un riesgo de diseminación de la enfermedad hasta de 40%, lo cual se asocia con una mortalidad, a pesar de la terapia antiviral, de entre 4% y 34%.

- La intensidad y severidad de la inmunosupresión, así como el uso de inductores como OKT3, se consideran factores de riesgo para la reactivación viral.

- Se debe evaluar la función renal y hepática.

Profilaxis

Aciclovir 400 mg VO cada 12 horas por seis meses.

Tratamiento

- Aciclovir IV 5 mg/kg cada 8 horas para enfermedad severa.
- Aciclovir 200 mg 5 veces/día; aciclovir 400 mg 3 veces/día; valaciclovir 1.000 mg cada 12 horas; famciclovir 250 mg cada 8 horas.
- La duración recomendada del tratamiento es de siete días.
- Se debe reajustar la inmunosupresión.

Cándida

La *Cándida albicans* es un comensal normal de la cavidad oral y generalmente no causa problemas en la población sana.

El crecimiento aumentado de cándida puede asociarse a molestias locales, alteración del sentido del gusto y disfagia secundaria al sobrecrecimiento esofágico. Lo anterior se asocia con malnutrición, recuperación lenta y aumento en la estancia hospitalaria.

En pacientes con transplante, la infección se puede diseminar a través del torrente sanguíneo o tracto gastrointestinal, lo cual se asocia a infección severa con morbilidad y mortalidad elevadas.

La candidiasis sistémica se asocia con una mortalidad de 71% a 79%.

Profilaxis

- Clotrimazol enjuagues (10 mg) o nistatina suspensión (500.000 U) cuatro a cinco veces al día.
- Duración de la profilaxis: seis meses.

Tratamiento de la enfermedad

Candidiasis orofaríngea

- Clotrimazol 10 mg enjuagues 5 veces/día.
- Nistatina 200.000-400.000 U enjuagues 5 veces/día.
- Fluconazol 100-200 mg VO/día.

Enfermedad sistémica

- Itraconazol 200 mg VO/día.
- Amfotericina B 3-5 mg IV/kg cada día.
- Caspofungina 50 mg IV cada día.
- Duración del tratamiento dependiendo de la respuesta (hasta seis meses).

Pacientes con riesgo de aspergilosis

- Itraconazol por tres meses.
- Nistatina por tres meses.

Tuberculosis

- Se recomienda en pacientes con prueba de tuberculina positiva (+).
- Se recomienda isoniazida 300 mg cada día durante seis a doce meses.
- No se debe disminuir el esquema inmunosupresor cuando se inicia tratamiento para TBC en el paciente con transplante.

Principales complicaciones pos-transplante

Vasculopatía del injerto

Es un fenómeno inmunológico que se relaciona con la circulación de anticuerpos HLA y el rechazo humoral; esta alteración se encuentra en todos los órganos trasplantados vascularizados. Consiste en una arteriopatía distal obliterante, longitudinal, difusa y concéntrica *(diferente de la enfermedad coronaria excéntrica de los no trasplantados)* en donde las arterias coronarias presentan hiperplasia de las células musculares lisas de la pared vascular por la migración de macrófagos hacia la íntima, con compromiso de la luz del vaso. Se producen placas poco calcificadas, ricas en células y lípidos y raramente se ulceran.

La enfermedad vascular del injerto, llamada también rechazo crónico, se presenta hasta en 50% de los pacientes dentro de los primeros cinco años después del transplante y constituye la principal causa de muerte después del primer año. También aparece en la poblacion pediátrica transplantada, en menor incidencia. La infección por CMV, la hiperlipemia y la obesidad aumentan su incidencia mientras que los hipolipemiantes parecen reducirla.

La patogénesis de la vasculopatía del injerto no está claramente definida, sin embargo se han determinado algunos factores inmunológicos y no inmunológicos en su desarrollo. Existe evidencia considerable que implica al daño endotelial asintomático como mecanismo disparador, relacionado probablemente con la injuria inicial de isquemia/reperfusión, episodios de rechazo celular agudo, rechazo mediado por anticuerpos, infecciones, en especial por Citomegalovirus, y la exposición crónica del endotelio activado al sistema inmune del huésped. La integridad del endotelio es vital para mantener las características antitrombóticas y antiproliferativas de la pared de los vasos sanguíneos. La injuria puede categorizarse según se produzca o no denudación. La denudación implica pérdida de un área importante de cubrimiento endotelial y por lo tanto permite la interacción directa con los componentes celulares y no celulares del plasma. La injuria no denudante no implica pérdida de la integridad vascular y se refleja principalmente con disfunción endotelial, en la cual se implican diversos factores como virus, isquemia, fuerzas de cizallamiento y otros factores metabólicos. Existen otros factores no inmunológicos involucrados en la patogénesis: infección por Citomegalovirus, hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemia, elevación de la lipoproteína (a) e hiperhomocisteinemia.

El diagnóstico de vasculopatía del injerto es difícil dada la denervación simpática y la naturaleza difusa del compromiso. Los síntomas clásicos como angina o equivalente anginoso están ausentes y tiende a presentarse como síndrome de falla cardíaca, infarto del miocardio o muerte súbita en estados avanzados. La angiografía coronaria es básicamente un «luminograma» y con dificultad detecta el compromiso uniforme de la arteria, por lo que se recomienda la comparación cuidadosa con los estudios previos y en algunos casos realizar angiografía cuantitativa. También es útil establecer en la angiografía el TIMI *frame count* y el TIMI *myocardial perfusion* -TMP- cuyo deterioro se relaciona con la presencia de vasculopatía y afecta el pronóstico.

Debido a que el corazón transplantado está denervado, el paciente no tiene angina y la enfermedad puede manifestarse como infarto, disfunción ventricular o muerte súbita. El diagnóstico se hace por ecocardiograma de esfuerzo, angiografía o ultasonido intravascular y el único tratamiento eficaz es el re-transplante, aunque algunas lesiones pueden ser susceptibles de angioplastia coronaria con implantación de *stent*.

El ultrasonido intravascular permite evaluar el lumen vascular, la íntima, la capa media y la capa elástica; adicionalmente, permite tomar medidas del diámetro luminal, área de sección luminal, área de sección intimal y engrosamiento máximo de la íntima para establecer comparaciones en el seguimiento. Estas medidas están justificadas dado que existen alternativas terapéuticas que permiten modificar la progresión de la vasculopatía. Las pruebas no invasivas para la detección de la enfermedad, tienen una utilidad limitada debido a su inadecuada sensibilidad, especificidad y valor predictivo, además de que no poseen valor pronóstico.

El objetivo inicial es la prevención del desarrollo de la vasculopatía, ya que afecta la morbilidad y mortalidad a largo plazo. Antes del transplante se debe prevenir al máximo la injuria endotelial luego de la muerte cerebral, reducir el tiempo de isquemia y mejorar la preservación

Vol. 16 Suplemento 2
ISSN 0120-5633

del órgano durante la extracción, el almacenamiento y el transporte. Después del transplante se deben controlar los factores inmunológicos y no inmunológicos implicados en su desarrollo. Existe suficiente evidencia del efecto de las estatinas en la disminución de la incidencia (pravastatina y simvastatina).

La utilización de diltiazem en el paciente con transplante e hipertenso, disminuye el estrechamiento arterial, reduce la mortalidad por enfermedad coronaria y posiblemente la mortalidad asociada a vasculopatía del injerto. El uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina también se asocia con disminución de la incidencia de vasculopatía del injerto. A pesar de la falta de evidencia del efecto de la aspirina sobre la vasculopatía, se ha convertido en terapia estándar pos-transplante. Algunos inmunosupresores como el micofenolato y el everolimus, disminuyen la hiperplasia intimal al año de seguimiento y podrían ser útiles en los pacientes con vasculopatía demostrada por ultrasonido intravascular. En casos de lesiones focales se indica revascularización percutánea o quirúrgica.

Recomendaciones

- En todo paciente pos-transplante debe realizarse tamizaje para detectar la presencia de vasculopatía del injerto al año de seguimiento y controlarse cada uno a dos años.

- El método de elección para detectar la presencia de vasculopatía del injerto, es el ultrasonido intravascular.

- Cuando el ultrasonido no está disponible, se debe realizar angiografía coronaria.

- Es posible utilizar métodos no invasivos como ecocardiografía de estrés o perfusión miocárdica para la evaluación de pacientes con sospecha o diagnóstico de vasculopatía del injerto, de acuerdo con la experiencia del centro, disponibilidad y aplicabilidad en conjunto con un método invasivo.

- Todos los pacientes deben recibir pravastatina o simvastatina independiente de su nivel de colesterol. El nivel de colesterol objetivo LDL debe ser menor de 70 mg/dL.

- Si se requiere tratamiento antihipertensivo, se debe preferir un antagonista de los canales de calcio (diltiazem) o un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

- En caso de vasculopatía en pacientes en tratamiento con micofenolato, se considera la administración de everolimus.

- Todo paciente con transplante debe recibir aspirina 100 mg/día.

- En pacientes con enfermedad coronaria focal se considera la revascularización quirúrgica o percutánea, de acuerdo con la anatomía.

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial es la complicación más común de la terapia inmunosupresora con inhibidores de calcineurina. La hipertensión pos-transplante no parece estar determinada por las características demográficas asociadas con la hipertensión esencial tales como raza, obesidad y edad. Antes de la era de la ciclosporina la incidencia era de 20%. Después de la introducción de la ciclosporina, se reporta una incidencia entre 40% y 90%. Aparece desde las primeras semanas o meses pos-transplante, independientemente del grado de nefrotoxicidad. Lo claro es que el uso de ciclosporina guarda directa relación con la aparición de hipertensión pos-transplante. Los mecanismos responsables propuestos para la hipertensión pos-transplante son:

- Estimulación simpática directa.

- Activación neurohormonal.

- Efectos vasculares directos mediados por aumento de los niveles de endotelina.

Aunque los mecanismos del tacrolimus y la ciclosporina son similares (bloqueadores de la calcineurina), la prevalencia de hipertensión puede ser algo menor en pacientes que reciben tacrolimus en lugar de ciclosporina.

La suspensión de los esteroides ha demostrado una disminución de la hipertensión, por lo que se infiere que los esteroides tienen un papel menor en el desarrollo de hipertensión pos-transplante, debido a la retención de sodio que produce su efecto mineralocorticoide intrínseco.

Tratamiento

Como en el caso de la hipertensión esencial, la terapia se puede dividir entre tratamiento farmacológico y no farmacológico. La restricción de sodio se considera como la estrategia más importante en el esquema de tratamiento no farmacológico. El tratamiento de la hipertensión puede llevar a la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda pos-transplante y ciertos agentes también pueden preservar la función renal.

Aunque la reducción de la ciclosporina y los esteroides se sugiere como un mecanismo para controlar la hipertensión, tales reducciones generalmente son inefectivas para disminuir la hipertensión y potencialmente peligrosas en términos de rechazo. La monoterapia es efectiva en menos de 50% de los pacientes y con frecuencia es necesario el esquema de múltiples agentes para alcanzar un adecuado control de las cifras de tensión.

Los agentes bloqueadores de los canales del calcio, se consideran como la primera línea para la terapia en pacientes tratados con ciclosporina. El diltiazem tiene la ventaja de disminuir la dosis de ciclosporina. Éstos también parecen tener un efecto nefroprotector.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina también son efectivos para la hipertensión pos-transplante, solos o en combinación con un bloqueador de los canales de calcio. Pueden ayudar a la reducción de la masa ventricular en correlación con el grado de reducción de la presión arterial.

Los diuréticos se consideran como parte de una estrategia general de tratamiento, teniendo en cuenta el aumento del volumen plasmático después del transplante cardíaco. Sin embargo, se deben tener precauciones por el peligro potencial de exacerbar la toxicidad renal de otros agentes.

Los bloqueadores alfa-adrenérgicos y otros vasodilatadores de acción central pueden ser útiles en el tratamiento de la hipertensión pos-transplante. La clonidina es muy usada en enfermos con pobre respuesta a las medicinas antes mencionadas. Se evita el uso de beta-bloqueadores por su efecto cronotrópico negativo y la inadecuada respuesta de la frecuencia cardíaca al ejercicio.

Enfermedad renal

Los pacientes con transplante de órgano sólido pueden desarrollar algún grado de disfunción renal (hasta 91% durante los primeros seis meses después del transplante cardíaco). La disfunción renal en el post-transplante inmediato al parecer no predice enfermedad renal crónica, asumiendo que la función renal se normaliza después del daño inicial.

El mayor deterioro de la función renal en pacientes tratados con inhibidores de calcineurina (ciclosporina) ocurre en los primeros seis a doce meses pos-transplante, seguido por una disminución gradual posterior.

El principal factor de riesgo es la administración crónica de inhibidores de calcineurina (ciclosporina o tacrolimus). Otros factores que pueden considerarse de riesgo son: disfunción renal pre-existente, disfunción renal perioperatoria, hipotensión posquirúrgica, hipovolemia, diabetes, hipertensión arterial, enfermedad coronaria, edad, género y aterosclerosis generalizada.

La incidencia de enfermedad renal avanzada relacionada con el uso de ciclosporina, es de aproximadamente 20% después del primer año y 24% a los cuatro años. Cerca de 7% de los pacientes tienen una creatinina mayor de 2,5 mg/dL a los cuatro años y 2% están en diálisis crónica.

El método utilizado para evaluar la disfunción renal no es único, lo cual hace que la incidencia y las repercusiones de la enfermedad sean muy variables; de todas formas, bien sea con creatinina sérica, depuración de creatinina o tasa de filtración glomerular, es un hecho que un porcentaje importante de pacientes con transplante presenta la enfermedad.

Las características más importantes de la disfunción renal pos-transplante cardíaco son:

1. La mayoría de las veces (cerca de 90%) es leve (creatinina menor de 2,5) y sólo entre 1% y 5% llega a necesitar diálisis y transplante renal o ambos.

2. La incidencia aumenta con el tiempo post-transplante: 7%-10% a los treinta días y hasta 57% a los diez años.

3. La sobrevida del paciente con transplante es menor si coexiste disfunción renal.

4. El factor de riesgo más importante para la aparición de la disfunción renal es el uso de inhibidores de calcineurina.

La toxicidad renal de los inhibidores de la calcineurina se presenta en dos formas: 1. Temprana, de manera funcional y 2. Tardía, con cambios estructurales. La administración de ciclosporina puede causar una intensa y rápida vasoconstricción de las arteriolas aferentes, mediada por aumento del tono simpático, activación del sistema renina-angiotensina, disminución de la producción de moléculas vasodilatadoras y aumento de la producción de moléculas vasoconstrictoras. El efecto de esta vasoconstricción inicial es la reducción en el flujo renal y de la tasa de filtración glomerular, lo cual se relaciona con la dosis y es reversible.

Vol. 16 Suplemento 2
ISSN 0120-5633

El mecanismo de nefrotoxicidad estructural tiene que ver con los efectos directos de la ciclosporina sobre la célula tubular renal combinado con el daño funcional sostenido que induce isquemia y lesión glomerular. La ciclosporina también causa apoptosis en las células intersticiales y tubulares e induce atrofia y fibrosis tubular.

El manejo de la insuficiencia renal crónica debe considerarse cuando exista una elevación persistente de los niveles de creatinina (>2 mg/dL). Comprende monitorización rigurosa de los niveles séricos de ciclosporina, tratamiento adecuado de la hipertensión, reducción de la dosis de ciclosporina y evitar otros agentes nefrotóxicos. Se propone a los bloqueadores de los canales del calcio para reducir la nefrotoxicidad de la ciclosporina por disminución del tono vascular de la arteriola aferente. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina también demostraron algún beneficio para mejorar el efecto deletéreo renal de la ciclosporina.

Aunque hay limitada experiencia en transplante cardíaco, ahora se propone cambiar el esquema de inmunosupresión basado en ciclosporina o tacrolimus por sirolimus o everolimus. El sirolimus puede usarse con micofenolato y prednisona o combinado con bajas dosis de ciclosporina o tacrolimus. Cuando este cambio se realiza entre uno o dos meses después del transplante, la creatinina sérica puede mejorar hasta en 15%. Parece que el tacrolimus tiene menos nefrotoxicidad que la ciclosporina cuando se utiliza en los primeros seis meses después del transplante.

La nefrotoxicidad por ciclosporina puede progresar a pesar de la reducción en la dosis de ciclosporina. La necesidad de diálisis crónica empeora el pronóstico. Si la función del corazón trasplantado es buena y hay otros órganos intactos, se puede considerar la opción del transplante renal.

A continuación se describen las principales intervenciones para el tratamiento de pacientes con enfermedad renal en diferentes momentos del transplante cardíaco.

Enfermedad renal pre-transplante (creatinina > 1,5 mg/dL)

- Utilizar terapia de inducción.
- Posponer el uso de inhibidores de calcineurina.
- Continuar con inhibidores de calcineurina a dosis convencional en quienes se normaliza la función renal en el pos-transplante.

Enfermedad renal pos-transplante temprano (primer año pos-transplante)

- Utilizar dosis bajas de inhibidores de calcineurina (preferiblemente tacrolimus), monitorizando los niveles séricos.
- Utilizar dosis bajas de inhibidores de calcineurina asociado a uso de m-TOR (everolimus o sirolimus) según niveles.
  - Niveles C0 -C2 Ciclosporina: 50% a 75% de los niveles séricos.
  - Niveles de tacrolimus: 5 - 10 ng/mL.
- Utilizar esquema inmunosupresor libre de inhibidor de calcineurina (everolimus-sirolimus/ MMF/ esteroides).

Enfermedad renal pos-transplante tardío (> 1 año pos-transplante)

- Mantener niveles de ciclosporina C0 - C2 bajos asociado al uso de everolimus o sirolimus.
- Mantener niveles séricos bajos de tacrolimus asociado a uso de everolimus o sirolimus.
- Niveles C0 ciclosporina: 50%-75% de los niveles séricos.
  - Niveles de tacrolimus: 5-8 ng/mL.
  - Niveles de everolimus: 3-8 ng/mL.
  - Niveles de sirolimus: 4-12 ng/mL.
  - Suspender inhibidores de calcineurina y utilizar m-TOR (everolimus o sirolimus) según niveles séricos.

Dislipidemia

Se reporta una incidencia de dislipidemia entre 60% y 80% de los pacientes con transplante cardíaco. La conocida relación entre dislipidemia y aterosclerosis en la población general, permite suponer que los pacientes con transplante y dislipidemia tienen alto riesgo de desarrollar aterosclerosis y eventos cardiovasculares después del transplante. Los niveles de lipoproteína A pueden disminuir cerca de 40% después del transplante y este es un factor que predice aterosclerosis en la población general.

Varios factores se asocian con el desarrollo de hiperlipidemia después del transplante, incluyendo historia previa de enfermedad cardíaca isquémica, dieta rica

en grasas, predisposición genética, resistencia a la insulina, aumento de peso y uso de medicamentos inmunosupresores.

La ciclosporina disminuye la síntesis de ácido biliar del colesterol, aumentando así los niveles de colesterol. También se sabe que se une al receptor del LDL con lo cual eleva los niveles de colesterol LDL. Contrario a la ciclosporina, el tacrolimus parece tener un efecto menos pronunciado sobre el metabolismo de los lípidos.

Mediante el aumento de la actividad de la acetil coenzima A, la síntesis de ácidos grasos libres, el aumento de la actividad de la HMG-CoA reductasa y la inhibición de la proteína lipasa, la prednisona aumenta los niveles de VLDL, colesterol total y triglicéridos mientras disminuye los niveles de HDL.

La pravastatina es efectiva en la reducción de los niveles de colesterol después del transplante. La rabdomiólisis es una complicación que se asocia con la combinación de inhibidores de la HMG-CoA con ciclosporina, particularmente si se dan con gemfibrozilo o niacina.

Hoy se recomienda pravastatina lo más temprano posible después del transplante, sin importar los niveles de lípidos y hasta donde la función hepática permanezca normal. También se puede considerar rosuvastatina (metas: triglicéridos $<$ 200 mg/dL, LDL $<$ 100 mg/dL, HDL $>$ 40 mg/dL).

Los fibratos disminuyen efectivamente los niveles de triglicéridos y de VLDL y aumentan el HDL. El gemfibrozilo se usa cuando hay elevación aislada del nivel de triglicéridos, y se comienza con una dosis diaria de 600 mg hasta 600 mg dos veces al día.

En los pacientes con hiperlipidemia que no responden a los agentes hipolipemiantes, debe considerarse la suspensión de esteroides o el cambio de ciclosporina por tacrolimus.

Diabetes mellitus

La diabetes pos-transplante es una complicación de los transplantes de órgano sólido. Su frecuencia va desde 2% a 50% y los factores de riesgo tienen relación con la edad del receptor, la raza, el peso, la inmunosupresión y los antecedentes familiares para diabetes. Los pacientes con diabetes mellitus pos-transplante son en promedio hasta 12 años mayores que los que no la sufrieron. Los pacientes mayores de 45 años y por encima de 70 kg de peso, tienen mayor riesgo de presentarla. El riesgo de diabetes fue dos veces mayor en los pacientes no blancos. La inmunosupresión es el factor que más se asocia con diabetes mellitus pos-transplante. Los esteroides, la ciclosporina y el tacrolimus afectan la secreción y disminuyen la acción de la insulina, un efecto que es dosis-dependiente. Se conoce bien la asociación entre esteroides utilizados en pulsos para el tratamiento de los episodios de rechazo agudo con la aparición de diabetes mellitus pos-transplante. La utilización de tacrolimus revela una mayor incidencia de diabetes mellitus pos-transplante que el uso de ciclosporina. Los estudios con sirolimus no reportan efecto diabetogénico en comparación con placebo y azatioprina. La diabetes mellitus pos-transplante tiene efecto sobre la mortalidad, la supervivencia del injerto y la aparición de infecciones y eventos cardiovasculares.

La terapia es la habitual de los pacientes diabéticos y los cambios de inmunodepresión se dirigen hacia la suspensión de esteroides y la sustitución del tacrolimus por otros inmunodepresores.

Otro asunto es el transplante cardíaco en pacientes diabéticos ya conocidos. Muy al comienzo de la era del transplante cardíaco se consideraba que la diabetes era una contraindicación para este procedimiento. Luego esta limitación se ha reservado sólo para aquellos enfermos que presentan daño terminal de órgano blanco, como neuropatía o retinopatía diabéticas. La ciclosporina y en mayor grado el tacrolimus, pueden inducir también intolerancia a la glucosa, pero su efecto es considerablemente menor que el de los esteroides. La presencia de diabetes mellitus en el momento del transplante cardíaco, afecta de manera adversa la supervivencia a largo plazo, pero no predice la ocurrencia de enfermedad coronaria. Los mecanismos definitivos parecen relacionarse con el deterioro global de la función de los órganos. A pesar del pronóstico menos favorable, se justifica el transplante cardíaco en pacientes diabéticos en falla cardíaca terminal.

Osteoporosis

Los candidatos a un transplante cardíaco tienen aproximadamente 20% de reducción de la densidad ósea en la columna vertebral. Hay plena evidencia de que este proceso comienza antes del transplante y se relaciona con la falla cardíaca, la edad, el tabaquismo, la inmovilidad, los diuréticos de asa y el deterioro del estado

Vol. 16 Suplemento 2
ISSN 0120-5633

nutricional. El transplante cardíaco produce más disminución de la densidad ósea a pesar de los suplementos de calcio. La pérdida rápida de hueso es predominante durante el primer año y la incidencia de fracturas vertebrales durante los primeros tres años va desde 18% a 35%.

Los esteroides reducen la densidad ósea por inhibición directa de la función osteoblástica y deterioro del colágeno y la nueva formación de hueso. Otros efectos de los esteroides incluyen deterioro de la absorción de calcio, aumento de la pérdida de calcio por los riñones, y en los hombres, disminución de la producción de hormonas gonadales. La ciclosporina, la falta de estrógenos y la insuficiencia renal también se asocian con la osteoporosis. La siguiente es la lista de recomendaciones para el manejo de la osteoporosis después del transplante cardíaco según el protocolo de la Universidad de Alabama:

- Disminución o eliminación de esteroides.
- Suplementos de calcio.
- Estrógenos en mujeres pos-menopáusicas.
- Testosterona en hombres con hipogonadismo.
- Bifosfonatos.
- Calcitonina (si no se toleran bifosfonatos).
- Vitamina D (probablemente no es necesaria si la función renal es normal).
- Ejercicio regular.
- Caminata diaria.
- Densitometría ósea cada año.

Necrosis avascular

La prevalencia de necrosis avascular después del transplante cardíaco oscila entre 3% y 6%. El principal factor que predispone es el uso crónico de esteroides, y la cabeza femoral es el hueso más comprometido. El tratamiento depende de la severidad de los síntomas y del hueso involucrado.

La necrosis avascular de la cabeza del fémur termina en destrucción de la articulación y la terapia efectiva es el reemplazo total de la cadera.

Neoplasias

Los desórdenes neoplásicos después del transplante cardíaco provienen de tres causas principales: malignidades pre-existentes, transmisión de una malignidad del donante al receptor y malignidad de novo en el receptor después del transplante.

1. Recurrencia de tumor pre-existente. El antecedente de enfermedad neoplásica previa se considera contraindicación para la realización de un transplante cardíaco. El requisito establecido para considerar esta alternativa de tratamiento es un período de curación mínimo de cinco años después del tratamiento. Aun así, la recurrencia puede darse en 19% de los pacientes. Los tumores que tienen mayor probabilidad de reaparecer son los carcinomas de pulmón, los cánceres de piel no melanomas, los linfomas, los carcinomas de vejiga y el cáncer de páncreas.

2. Se describen casos de transplante de una malignidad del donante a un recipiente pero es muy poco frecuente debido a que la historia de enfermedades malignas conocidas son un criterio de rechazo del donante, excepto en los cánceres de piel no melanomas y en los tumores primarios del sistema nervioso central.

3. La incidencia de malignidad en los recipientes de transplante de órgano sólido es tres a cuatro veces mayor que en la población general. Los tumores de piel, los desórdenes linfoproliferativos (DLP) y el carcinoma de pulmón, son las malignidades más frecuentes después de un transplante cardíaco.

Al igual que en la población normal, el desarrollo de un tumor es el resultado de múltiples factores, pero en los pacientes con transplante se involucran factores adicionales entre los que se incluyen la presencia de un injerto de diferente histocompatibilidad al huésped, agentes inmunosupresores y medicamentos potencialmente carcinogénicos. Con todo, los factores más importantes que tienen que ver con el desarrollo de neoplasias después del transplante, son los disturbios en la función inmune y los virus oncogénicos.

La inmunorregulación, que es el mecanismo para prevenir la proliferación descontrolada de células malignas, está alterada por la inmunosupresión. La radiación de la luz ultravioleta en combinación con la inmunosupresión, crea un medio favorable para la carcinogénesis de piel. El uso de OKT3 se asocia con el

aumento de la incidencia de DLP. Las dosis mayores de inmunosupresores usadas en transplante cardíaco pueden explicar la mayor incidencia de linfoma no Hodgkin en recipientes de transplante de corazón.

La infección por el virus Ebstein-Barr (EBV) en la población normal se asocia con enfermedad de Hodgkin, linfomas de células T, linfoma de Burkitt y carcinoma nasofaríngeo. El papilomavirus humano se involucra en la génesis del cáncer anogenital y del cuello uterino. Es posible que el herpes virus simple esté implicado en la génesis del carcinoma de labio y de cuello uterino.

El DLP se define como la presencia de una proliferación anormal de las células B del receptor inducida por el virus Ebstein-Barr generalmente por transmisión de un donante seropositivo a un receptor seronegativo. También puede adquirirse a través de transfusiones de sangre o por contacto de la comunidad. Así mismo, puede ocurrir la reactivación de una enfermedad de EBV en presencia de inmunosupresión crónica. El uso de terapia citolítica con OKT3 y la presencia de enfermedad por CVM aumentan el riesgo de DLP.

El diagnóstico se fundamenta en la biopsia de tejido. Las técnicas de PCR pueden permitir la detección temprana de EBV circulante y la cuantificación de la carga viral, permitiendo la identificación precoz del DLP. La presentación clínica puede semejarse a una monucleosis infecciosa, involucrar el injerto (raramente el corazón), el tracto gastrointestinal, el sistema nervioso central, los pulmones o presentarse como una enfermedad diseminada.

El enfoque general del DLP comprende:

1. Prevención:

- Grupo de alto riesgo (R-D+): vigilar seroconversión. En seroconversión, aciclovir o ganciclovir por seis meses. Evitar terapia citolítica.

2. Tratamiento:

a. Enfermedad localizada: reducir inmunosupresión, resección quirúrgica si es posible, instaurar ganciclovir, quimioterapia si no responde a las medidas anteriores o si no es resecable mediante cirugía.

b. Enfermedad de más de un sitio anatómico: reducir inmunosupresión e iniciar ganciclovir y quimioterapia.

Cáncer de pulmón

Es el tumor maligno más común en pacientes con transplante cardíaco, después de los tumores cutáneos. Ocurre principalmente en enfermos con historia de tabaquismo antes del transplante. El diagnóstico se hace en etapa avanzada y el pronóstico es demasiado pobre.

Cáncer de piel y labios

Las lesiones epiteliales malignas y premalignas son los tumores más comunes después del transplante cardíaco. Representan 40% de todos los tumores de novo. La exposición a la luz ultravioleta, la edad, el género masculino, la piel suave y los ojos azules son factores de riesgo conocidos. Se considera la reducción de la inmunosupresión en todas las lesiones cutáneas malignas. Las lesiones premalignas pueden ser tratadas con 5-fluorurouracil tópico por seis semanas. Otras formas de tratamiento incluyen resección quirúrgica y criocirugía.

Complicaciones gastrointestinales

Complicaciones menores como dolor abdominal, náuseas y vómito, diarrea, constipación, estomatitis y reflujo afectan hasta 60% de los pacientes. Aproximadamente de 15% a 30% de los transplantados desarrollan complicaciones gastrointestinales mayores durante los primeros tres a cinco años. Los esteroides se asocian con aumento del riesgo de úlcera péptica, perforación intestinal, sangrado gastrointestinal y pancreatitis.

Las enfermedades del tracto gastrointestinal superior pueden ser causadas por *Helicobacter pylori*, CMV o herpes virus propiciados por los esteroides. La incidencia de úlcera péptica es mayor en los pacientes que reciben esteroides. La esofagitis puede ser la consecuencia de candidiasis, enfermedad por CMV invasiva o infección por herpes.

La colelitiasis se reporta hasta en 30% de los recipientes de transplante. Si el paciente es sintomático se hace colecistectomía laparoscópica antes del transplante para evitar la posibilidad de colecistitis pos-operatoria. Después del transplante se han descrito colelitiasis, colecistitis aguda, colangitis y colecistitis acalculosa. La ciclosporina está implicada en la génesis de los cálculos.

La enfermedad diverticular en recipientes de transplante cardíaco tiene una incidencia igual a la de la población general. La diverticulitis se trata con antibióticos venosos y se considera la resección del colon si hay recurrencia. La perforación de un divertículo precisa cirugía urgente.

La toxicidad hepática pos-operatoria puede ser ocasionada por medicamentos como ciclosporina,

Vol. 16 Suplemento 2
ISSN 0120-5633

azatioprina o agentes antilipémicos, infecciones virales como CMV o virus de la hepatitis o por colecistitis. La azatioprina es la causa más común de disfunción hepática pero generalmente responde a la disminución de la dosis o descontinuación del fármaco.

La pancreatitis tiene una incidencia entre 5% y 10% de los pacientes con transplante cardíaco. Se asocia con colelitiasis, hiperlipidemia, enfermedad por CMV y toxicidad por medicamentos como la azatioprina.

Complicaciones oculares

La más común es la aparición de cataratas relacionadas con el uso de esteroides. Se requiere una dosis diaria de 15 mg durante un año para desarrollar esta complicación. También puede aparecer glaucoma. La ciclosporina puede afectar el nervio óptico y producir papiledema y ceguera. Los ojos pueden afectarse por infecciones incluyendo CMV, herpes y cándida.

Hiperuricemia y gota

La hiperuricemia aparece entre 70% a 80% de los pacientes con transplante cardíaco. Casi en la mitad de los enfermos el padecimiento puede progresar hasta artritis poliarticular o gota tofácea. Aunque la hiperuricemia no se correlaciona con los niveles de ciclosporina o la insuficiencia renal, se cree que la ciclosporina induce la disminución del aclaramiento de los uratos.

El tratamiento del ataque agudo puede hacerse con colchicina, aunque la insuficiencia renal y hepática aumentan los riesgos de neuropatía, miopatía y mielosupresión de la colchicina. El alopurinol se utiliza para el tratamiento de la hiperuricemia, pero puede interferir con el metabolismo de la azatioprina y producir severa mielosupresión. El micofenolato mofetil no interactúa con el alopurinol y puede ser una alternativa apropiada para los pacientes con gota de difícil control.

Vol. 16 Suplemento 2
ISSN 0120-5633

Vacunación

En general, las vacunas de virus vivos no se administran después del transplante cardíaco. Con base en lo anterior, se recomienda la administración pre-transplante de las vacunas triple viral (MMR) y varicela. La vacuna inhalada de influenza es viva y no se debe administrar a pacientes con transplante, familiares o personal de salud. Aunque no hay datos en relación al momento de colocar las vacunas en el período pos-transplante, los esquemas de vacunación deben iniciarse generalmente después de seis meses de la cirugía, cuando los niveles de inmunosupresión se estabilicen.

Los trabajadores de la salud, familiares y contactos cercanos deben tener un esquema de vacunación completo. En especial, se recomienda la vacuna inyectable anual de influenza.

Las vacunas contra varicela, BCG, sarampión, paperas, viruela, rubéola, cólera, fiebre amarilla y *S. typhi* son vacunas de virus vivos atenuados, por lo que no se recomienda su administración después del transplante.

Se recomienda la medición de títulos séricos para vacunación contra hepatitis A, hepatitis B, *S. pneumoniae* y varicela.

Vacunas recomendadas

Pre-transplante	Pos-transplante
Influenza inyectada, hepatitis B*, hepatitis A, tétanos, polio, inactivada, *S. pneumoniae***, *N. meningitidis****, Rabia~. Varicela, BCG*~	Influenza inyectada, hepatitis B*, hepatitis A, tétanos polio, inactivada, *S. pneumoniae***, *N. meningitidis****

Vacunas no recomendadas

Pre-transplante	Pos-transplante
Varicela, Ántrax.	Varicela, Ántrax, BCG.

Vacunación en viajeros

Pre-transplante	Pos-transplante
V. colerae (vivo atenuado), fiebre amarilla (vivo atenuado), encefalitis japonesa, *S. typhi* (vivo atenuado).	Encefalitis japonesa, *S. typhi* (vivo atenuado).

Trabajadores de la salud-contactos cercanos

Influenza inyectada, hepatitis B*, hepatitis A, *H. influenzae*, varicela, sarampión, paperas, rubéola.

* Esquema de vacunación recomendado previo al transplante y tan pronto como se documente la enfermedad. Lo anterior obedece a que la vacuna es muy poco inmunogénica después del transplante, y los esquemas acelerados pueden ser menos inmunogénicos.
** La vacuna polisacárido – Neumococo debe administrarse antes del transplante y repetirse cada tres a cinco anos después de la vacunación inicial.
*** Algunos pacientes son candidatos para recibir la vacuna de Meningococo (miembros de las fuerzas armadas, viajeros a zonas de riesgo elevado, deficiencia de properdina, deficiencia de complemento, asplenia funcional o anatómica, estudiantes que vivan en zonas campestres).
~ No se administra de rutina.
*~ Su administración se encuentra limitada a situaciones en las cuales la exposición a TBC es inevitable y en donde las medidas para prevenir la diseminación han fallado o no son posibles.

Vol. 16 Suplemento 2
ISSN 0120-5633

Lecturas recomendadas

1. Manual Único de Estándares y Verificación. República de Colombia. Anexo Técnico No.1 de la Resolución No. 1043 de Abril 3 de 2006: 1-239.
2. Ministerio de la Protección Social. Decreto Número 2493 de 2004: 1-23.
3. Diario Oficial 46.007. Bogotá D.C. Domingo 21 de Agosto de 2005. Ministerio de la Protección Social. Resolución Número 002640 de 2005: 1-10.
4. Anexo Técnico No. 2. Manual Único de Procedimientos de Habilitación. De la Resolución No. 1043 del 3 de Abril de 2006: 1-64.
5. Crespo Leiro MG et al. Conferencia de Consenso de los Grupos Españoles de Transplante Cardíaco. Rev Esp Cardiol 2007; 7 (supl): 4B-54B.
6. United Network for Organ Sharing – UNOS – Policies. June 2005.
7. Billingham B, Kobashigawa A. Heart biopsy grading scale, J Heart Lung Transplant 2005; 24: 1709.
8. Rodríguez ER. The pathology of heart transplant biopsy specimens: revisiting the 1990 ISHLT Working Formulation. J Heart Lung Transplant 2003; 22: 3-15.
9. International Society of Heart and Lung Transplant (ISHLT) CONSENSUS REPORT. Revision of the 1990 Working Formulation for the Standardization of Nomenclature in the Diagnosis of Heart Rejection. J Heart Lung Transplant 2005; 24: 1710-20.
10. Cardiac transplantation: The Columbia University Medical center. New York – Presbyterian Hospital Manual. 2004: 1-283.
11. Coe PF. Managing pulmonary hypertension in heart transplantation: meeting the challenge. Critical Care Nurse 2000; 20 (2): 22-28.
12. De Marco T, McGlothlin D. Pulmonary hypertension complicating left ventricular dysfunction. Medscape Cardiology 2005; 9 (1).
13. Galie N, Torbicki A, Barst R et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension: The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004; 25: 2243-2278.
14. Badesch DB, Abman SH et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2004; 126: 35-62.
15. McLaughlin VV, Presberg KW et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2004: 126; 78-92
16. Galie N, Seeger W, Naejie R, Simonneau G, Rubin LJ. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 81S-88S.
17. Taylor AL, Watson CJ, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: mechanisms of action and therapeutic efficacy. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2005; 56: 23-46.
18. Smith SL. Immunosuppressive therapies in organ transplantation: organ transplant. Fujisawa Healthcare, Inc. 2002 Medscape.
19. Kushwaha SS. Sirolimus in cardiac transplantation: use as a primary immunosuppressant in calcineurin inhibitor–induced nephrotoxicity. J Heart Lung Transplant 2005; 24: 2129-36.
20. Abramowicz D, Wissing KM, Broeders N. Nephrotoxicity of calcineurin inhibitors: new therapeutic approaches. Transplantation Proceedings 2000; 32 (S1A): 3S-5S.
21. Fellstrom B. Renal dysfunction: cyclosporine nephrotoxicity. Transplantation Proceedings 2004; 36 (S 2S): 220S - 223S.
22. Eisen H, Ross H. Optimizing the immunosuppressive regimen in heart transplantation. J Heart Lung Transplant 2004; 23: S207-13.
23. Crespo-Leiro MG. Tacrolimus in heart transplantation. Transplantation Proceedings 2003; 35: 1981-1983.
24. Keogh A. Calcineurin inhibitors in heart transplantation. J Heart Lung Transplant 2004; 23: S202-6.
25. Cole E. Recommendations for the implementation of neoral C2 monitoring in clinical practice. Transplantation 2002; 73 (9): S19-S22.
26. Levy G. Patient Management by neoral C2 monitoring: an International Consensus Statement. Transplantation 2002; 73 (9): S12-S18.
27. Baran D. Tacrolimus in cardiac transplantation: efficacy and safety of a novel dosing protocol. Transplantation 2002; 74 (8): 1136-1141.
28. Citterlo F et al. Rapid conversion to sirolimus for chronic progressive deterioration. Transplant Proc 2003; 35: 1292-4.
29. Kaplinsky EJ et al. Sirolimus in heart transplantation: a single center initial experience. Transplant Proc 2003; 35: 1978-80.
30. Snell GI et al. Sirolimus allows renal recovery in lung and heart transplant recipients with chronic renal impairment. J Heart Lung Transplant 2002; 21: 540-6.
31. Hunt J et al. Improvement of renal dysfunction by conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus after heart transplantation. J Heart Lung Transplant 2005; 24: 1863-7.
32. Drug Insert Package Information: Cell-Cept®, Prograf®, Neoral®, Sandimmune®, Imuran®, Solu-Medrol®, Deltasone®, ATGAM®, Thymoglobulin®, Orthoclone OKT3®, Rapamune®, Zenapax®, Simulect®, Cytoxan®.
33. Barbara AP. Et al. Plasmapheresis with intravenous immunoglobulin G is effective in patients with elevated panel reactive antibody prior to cardiac transplantation. J Heart Lung Transplant 1999; 18: 701-706.
34. Ranjit J. et al. Intravenous immunoglobulin reduces anti-HLA alloreactivity and shortens waiting time to cardiac transplantation in highly sensitized left ventricular assist device recipients. Circulation 1999; 100 (SII): II229-II235.
35. Dowling RD et al. Use of intravenous immunoglobulin in sensitized LVAD recipients. Transplantation Proceedings 1998; 30: 1110-1111.
36. Poston RS and Griffith BP. Heart transplantation. J Intensive Care Med 2004; 19 (1): 1-10.
37. Ramasubbu K et al. Plasmapheresis for humoral rejection and severe graft dysfunction after heart transplantation. J Heart and Lung Transplant 2004 Abstract.
38. Itescu S. et al. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide is an effective and safe treatment for sensitized cardiac allograft recipients. Circulation 2002; 105: 1214-1219.
39. Cohen AT et al. Controlled trial of prophylactic versus therapeutic use of ganciclovir after liver transplantation in adults. J Med Virol 1993; 40 (1): 5-9.
40. Merigan TC et al. A controlled trial of ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after heart transplantation. N Engl J Med 1992; 326 (18): 1182-6.
41. Patel R et al. Cytomegalovirus prophylaxis in solid organ transplant recipients. Transplantation 1996; 61 (9): 1279-89.
42. Pescovitz MD et al. Valganciclovir results in improved oral absorption of ganciclovir in liver transplant recipients. Antimicrob Agent Chem 2000; 44 (10): 2811–5.
43. Marc EU, David LD. Cytomegalovirus infection and disease after solid-organ transplantation: epidemiology, prevention, and therapy. Transplantation Reviews 2000; 114 (4): 199-209.
44. Legendre C, Thervet E. Cytomegalovirus prophylaxis in solid organ transplant recipients: the issues. Transplant Proc 2000; 32: 377-378.
45. Marc EU. Prophylaxis of cytomegalovirus disease in transplant patients. Am J Health-Syst Pharm 2005; 62 (S1): S3-S6.
46. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report: Guidelines for Preventing Opportunistic Infections Among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. October 20, 2000; 49 (10): 1-147.
47. Andre CK. Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. Ann Intern Med 2005; 143: 870-880.
48. Kusne R, et al. Control of CMV infection in transplant patients. Transpl Infect Dis 1999; 1: 187-203.
49. Torre-Cisneros J, et al. Recomendaciones GESITRA-SEIMC y RESITRA sobre prevención y tratamiento de la infección por citomegalovirus en pacientes trasplantados. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005; 23 (7): 424-37.
50. Casillo R et al. Efficacy and limitations of preemptive therapy against cytomegalovirus infections in heart transplant patients. Transplant Proc 2004; 36 (3): 651-3.
51. Paya C et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. Am J Transplantation 2004; 4: 611-620.
52. Infectious Disease Guidelines: Cytomegalovirus. American J Transplantation 2004; 4 (S10): 51-58.
53. Valantine HA et al. Impact of cytomegalovirus hyperimmune globulin on outcome after cardiothoracic transplantation. Transplantation 2001; 72 (10): 1647-1652.
54. Gordon SM, LaRosa SP, Kalmadi S et al. Should prophylaxis for Pneumocystis *carinii* pneumonia in solid organ transplant recipients ever be discontinued. Clin Infect Dis 1999; 28 (2): 240–6.
55. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. N Engl J Med 1998; 338 (24): 1741–51.
56. Rubin RH, Wolfson JS, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin NE. Infection in the renal transplant recipient. Am J Med 1981; 70 (2): 405–11.

57. Kramer MR, Stoehr C et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for *Pneumocystis carinii* infections in heart-lung and lung transplantation -how effective and for how long? Transplantation 1992; 53 (3): 586–9.

58. Ioannidis JP, Cappelleri JC, Skolnik PR, Lau J, Sacks HS. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of *Pneumocystis carinii* prophylactic regimens. Arch Intern Med 1996; 156 (2): 177-88.

59. Olsen SL, Renlund DG, O'Connell JB, Taylor DO, Lassetter JE, Eastburn TE, et al. Prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in cardiac transplant recipients by trimethoprim sulfamethoxazole. Transplantation 1993; 56 (2): 359-62.

60. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, Thornton D, Lott L. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. N Engl J Med 1987; 316 (26): 1627-32.

61. Munoz P et al. Pneumocystis carinii infection in heart transplant recipients. Efficacy of a weekend prophylaxis schedule. Medicine (Baltimore) 1997; 76 (6): 415-22.

62. Kramer MR, Stoehr C, Lewiston NJ, Starnes VA, Theodore J. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis - how effective and for how long. Transplantation 1992; 53: 586-589.

63. Infectious Disease Guidelines: *Pneumocystis jiroveci*. Am J Transplant 2004; 4 (S10): 135-141.

64. Munoz P et al. Risk factors of invasive aspergillosis after heart transplantation: Protective role of oral itraconazole prophylaxis. Am J Transplant 2004; 4 (4): 636–43.

65. Montoya JG et al. Invasive aspergillosis in the setting of cardiac transplantation. Clin Infect Dis 2003; 37 (S3): S281-92.

66. Utili Ret al. Improved outcome of pulmonary aspergillosis in heart transplant recipients with early diagnosis and itraconazole treatment. Clin Transplant 2000; 14 (4 Pt 1): 282-6.

67. Stevens DA et al. Practice Guidelines for Diseases Caused by Aspergillus. Clinical Infectious Diseases 2000; 30: 696-709.

68. Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. Chest 2002; 121 (6): 1988-1999.

69. Gourishankar S et al. Herpes zoster infection following solid organ transplantation: incidence, risk factors and outcomes in the current immunosuppressive era. Am J Transplant 2004; 4: 108-115.

70. Infectious Disease Guidelines: Other herpesviruses: HHV-6, HHV-7, HHV-8, HSV-1 and -2, VZV. Am J Transplant 2004; 4 S (10): 66-71.

71. Moschettini D. et al. Detection of human herpesviruses 6 and 7 in heart transplant recipients by a multiplex polymerase chain reaction method. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17 (2): 117-9.

72. Weinberg A. et al. Cytomegalovirus and other herpesviruses infections in heart and bone marrow transplant recipients. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1990; 32 (5): 338-45.

73. Bhoopchand A et al. Regression of Kaposi's sarcoma after reduction of immunosuppressive therapy in a heart transplant patient. J Heart Transplant. 1986 Nov-Dec; 5 (6): 461 – 4

74. Farge D. Kaposi's sarcoma in organ transplant recipients. The Collaborative Transplantation Research Group of Ile de France. Eur J Med 1993; 2 (6): 339-43.

75. Infectious Disease Guidelines: Epstein-Barr virus and lymphoproliferative disorders after transplantation. Am J Transplant 2004; 4 S (10): 59-65.

76. Elsie SL et al. The association of Epstein–Barr virus with smooth-muscle tumors occurring after organ transplantation. N Eng J Med 1995; 332 (1): 19-25.

77. Limaye AP et al. Detection of Epstein-Barr virus DNA in sera from transplant recipients with lymphoproliferative disorders. J Clinical Microbiology 1999: 37 (4); 1113-1116.

78. Hopwood P, Crawford DH. The role of EBV in post-transplant malignancies: a review. J Clin Pathol 2000; 53: 248-254.

79. Baldanti F. et al. High levels of Epstein-Barr virus DNA in Blood of solid-organ transplant recipients and their value in predicting posttransplant lymphoproliferative disorders. J. Clinical Microbiology2000; 38 (2): 613-619.

80. Peter GP et al. IDSA Guidelines: Guidelines for treatment of Candidiasis. Clinical Infectious Diseases 2004; 38: 161-89.

81. Gombert ME et al. A comparative trial of clotrimazole troches and oral nystatin suspension in recipients of renal transplants. Use in prophylaxis of oropharyngeal candidiasis. JAMA 1987; 258: 2553-2555.

82. Owens NJ et al. Prophylaxis of oral candidiasis with clotrimazole troches. Arch Intern Med 1984; 144 (2): 290-3.

83. Kirkpatrick CH, Alling DW. Treatment of chronic oral candidiasis with clotrimazole troches. A controlled clinical trial. N Engl J Med 1978; 299 (22): 1201-3.

84. Ruskin JD et al. Comparative trial of oral clotrimazole and nystatin for oropharyngeal candidiasis prophylaxis in orthotopic liver transplant patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992; 74 (5): 567-71.

85. Pons V, Greenspan D, Debruin M. Therapy for oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients: a randomized, prospective multicentric study of oral fluconazole versus clotrimazole troches. The Multicenter Study Group. J Acquir Immune Defic Syndr. 1993; 6 (12): 1311-6.

86. Epstein JB, Gorsky M, Caldwell J. Fluconazole mouth rinses for oral candidiasis in post irradiation, transplant, and other patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002; 93 (6): 671-5.

87. Akpan A, Morgan R. Oral candidiasis. Postgrad Med J 2002; 78: 455-459.