

Resultados de un programa nacional de trasplante cardiaco pediátrico: fortalezas y debilidades

Results of a national program of pediatric heart transplantation: strengths and weakness

Pedro Becker^a, Santiago Besa^c, Sergio Riveros^d, Rodrigo González^a, Alfonso Navia^c, Paulina Dellepiane^b, Daniel Springmuller^b, Gonzalo Urcelay^b

^aDivisión de Enfermedades Cardiovasculares, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

^bDivisión de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

^cResidente Cirugía General, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

^dInterno de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

Recibido el 8 de diciembre de 2016; aceptado el 14 de marzo de 2017

Resumen

Introducción: El trasplante cardiaco pediátrico es una terapia efectiva para tratar la insuficiencia cardiaca avanzada. **Objetivos:** Analizar los resultados inmediatos y a mediano plazo de niños enlistados para trasplante cardiaco. **Material y método:** Se analizó el registro de pacientes enlistados para trasplante, entre octubre de 2001 y julio de 2016, analizando datos demográficos, diagnósticos, status de enlistamiento, tiempo de espera, datos de donantes, uso de asistencia ventricular, complicaciones y mortalidad. **Resultados:** La serie abarca 30 pacientes con edad promedio de 9,4 años (1 mes a 15 años). El diagnóstico principal fue miocardiopatía dilatada en 24 pacientes (80%). El status de ingreso fue I (urgencia) en 19 casos y II (no urgencia) en 11. Fallecieron 10 en la lista de espera (33,3%) en un promedio de 52 días (13 a 139 días). Catorce pacientes fueron trasplantados (46,7%), con un tiempo de espera de 199,6 días (4 a 586 días). Requirieron asistencia ventricular 9 pacientes (30%). Todos recibieron inmunosupresión tri asociada. Un paciente falleció a los 16 días por falla primaria del injerto (7,1%). El seguimiento promedio fue de 43 meses (0,5 a 159 meses). Dos pacientes fallecieron alejadamente (55 y 82 meses) por rechazo secundario al abandono de tratamiento inmunosupresor. La supervivencia a 1 y 5 años fue 93% y 74%, respectivamente. **Conclusiones:** Nuestro programa ha trasplantado al 50% de los pacientes enlistados con buena supervivencia a mediano plazo. Una proporción significativa de pacientes se enlistó con carácter de urgencia y un 34,5% de los pacientes fallecieron en la lista de espera.

Palabras clave:

Trasplante cardiaco pediátrico, asistencia circulatoria, dispositivos, rechazo, inmunosupresión, lista de espera

Abstract

Introduction: Pediatric heart transplantation is an effective therapy to treat advanced heart failure in children. **Objectives:** To analyze the immediate and mid-term results of pediatric patients listed for heart transplantation. **Material and Methods:** Registration of patients admitted to our transplant protocol between October 2001 and July 2016 were reviewed, analyzing demographic data, diagnosis, status at the time of listing, waiting time until transplantation, donor data, use of ventricular assist device, hemodynamic data, complications and global mortality. **Results:** Thirity patients were included with a mean age of 9.4 years (1 month to 15 years). The most frequent diagnosis was dilated cardiomyopathy in 24 patients (80%). The status was I (urgency) in 19 cases and II in 11 cases. Ten patients died on the waiting list (33.3%) at an average of 52 days (13-139 days). Fourteen were transplanted (46.7%), with a waiting time of 199.6 days (4-586 days). Nine patients required mechanical support (30%). All patients received triple association of immunosuppression. One patient died 16 days post transplant due to primary graft failure (7.1%). The average follow-up was 43 months (0.5-159 months). Two patients died later on (82 and 55 months), both due to secondary rejection because of voluntary cessation of immunosuppressive therapy. Survival at 1 and 5 years was 93% and 74%, respectively. **Conclusions:** Our program has successfully transplanted 50% of patients enrolled, with good medium-term survival. A significant proportion of patients were listed urgently and 34.5% died on the waiting list.

Keywords:

Pediatric Heart transplantation, Mechanical circulatory assist devices, rejection, immunosuppressive treatment, waiting list

Introducción

El primer trasplante cardíaco lo realizó Christian Barnard en un paciente adulto, el 3 de Diciembre de 1967 en Sudáfrica¹. Tres días después, Adrian Kantrowitz realizó en Estados Unidos el segundo trasplante cardíaco pero primero pediátrico; el receptor fue un recién nacido portador de enfermedad de Ebstein grave, recibiendo el corazón de un donante anencefálico. El paciente sólo sobrevivió unas pocas horas².

Así como Norman Shumway es considerado el padre del trasplante cardíaco por su exhaustivo trabajo en la Universidad de Stanford, Leonard Bailey es quien dio mayor impulso y desarrollo al trasplante cardíaco pediátrico, en la Universidad de Loma Linda. Su interés inicial se enfocó en aquellas cardiopatías congénitas que no eran susceptibles de una corrección o paliación quirúrgica adecuada. El 26 de Octubre de 1984 trasplantó a la niña Stephanie Fae Beuclair, realizando el primer xenotrasplante al utilizar un corazón de mandril; la niña sobrevivió 20 días³. Un año más tarde, realizó el primer trasplante en otro lactante, pero recibiendo esta vez el corazón de otro niño; fue un trasplante exitoso, siendo el paciente con mayor sobrevida a la fecha⁴. Bailey obtuvo excelentes resultados alejados en pacientes portadores de hipoplasia de corazón izquierdo, demostrando que el trasplante cardíaco pediátrico es una opción válida, con resultados comparables al trasplante en adultos⁵.

De acuerdo a la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT) unos 100 centros a nivel mundial reportan trasplantes cardíacos pediátricos, con más de ocho mil trasplantes reportados

entre los años 2004-2014, y con un promedio entre 500 a 600 trasplantes por año⁶. De la mano con el aumento en el número de trasplantes, ha aumentado el porcentaje de pacientes con soporte circulatorio mecánico, utilizados como puente para el trasplante cardíaco, alcanzando un 34,2% para el año 2013⁶. Con el progreso de la técnica quirúrgica, de la selección de los receptores y donantes, mejores cuidados postoperatorios, inmunosupresión y uso de nuevas tecnologías, la sobrevida ha mejorado década tras década⁶⁻⁸.

Las indicaciones para trasplante, desde el punto de vista etiológico, varían con la edad, siendo las malformaciones congénitas "incoregibles" la principal indicación en los primeros meses de vida. Posteriormente, toman mayor preponderancia aquellas enfermedades que afectan primariamente al miocardio, como las miocardiopatías dilatadas o restrictivas, aquellas secundarias al uso de quimioterapias, o secundarias a miocarditis viral, por ejemplo. Así también, en niños mayores, adolescentes y adultos, algunas cardiopatías congénitas corregidas o paliadas previamente pueden también requerir de trasplante, como los pacientes con cirugía de Fontan⁹.

Chile no está ajeno a estas enfermedades. Existe una buena cobertura de atención de las cardiopatías congénitas¹⁰, y por lo tanto, muchos niños están expuestos a defectos que pueden beneficiarse de esta terapia. Se estima que alrededor de un 10% de los niños nacidos con cardiopatía congénita requerirán trasplante. A esto se suman las miocardiopatías que son enfermedades que afectan el músculo cardíaco. En Pediatría tienen una incidencia de 1.13 casos por 100.000 y una prevalencia de 2,6 casos por 100.000 niños menores de 18

años¹¹. Dentro de las miocardiopatías, la forma dilatada de origen idiopático (MCD) es la forma más común y principal razón para trasplante cardíaco tanto en adultos como en niños^{12,13}. Aunque infrecuentes, con una incidencia anual de 0.57 casos por 100.000 niños menores de 18 años, las MCD son causa de importante morbilidad y mortalidad, con una probabilidad de “muerte cardíaca” (muerte o trasplante) a 1 y 5 años de 39% y 53%¹⁴.

En el año 2001 iniciamos un programa de trasplante cardíaco pediátrico destinado a satisfacer esta demanda, y como complemento a nuestro programa de trasplante cardíaco de adultos iniciado en 1987¹⁵. Por ser el primer programa de trasplante cardíaco pediátrico, desde el inicio se estableció un acuerdo con el sistema público de salud, concentrando la referencia de todo el país. Según nuestras estimaciones, Chile necesitaría unos 15 trasplantes cardíacos por año para cubrir sus necesidades.

El objetivo de este estudio es describir y analizar los resultados inmediatos y a mediano plazo de pacientes pediátricos que han sido evaluados e ingresados a la lista de espera para trasplante cardíaco en nuestra Institución.

Material y Método

El estudio se realizó a partir de un análisis retrospectivo del registro de pacientes enlistados para trasplante cardíaco pediátrico del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Se incluyeron todos los pacientes ingresados al protocolo de trasplante pediátrico entre Octubre del 2001 y Julio del 2016.

Se registraron las variables demográficas (edad, sexo, peso, previsión, origen), los diagnósticos de ingreso, nivel de gravedad al momento del ingreso y uso de dispositivos de asistencia ventricular. Se analizó la evolución en lista de espera, calculando la mortalidad de aquellos pacientes no trasplantados y el tiempo promedio de espera hasta el trasplante o fallecimiento en lista de espera. En los pacientes trasplantados, se analizaron además datos específicos relacionados al trasplante, mortalidad, complicaciones, tratamiento inmunosupresor, episodios de rechazo y supervivencia a mediano plazo. También se realizó un análisis de los datos demográficos y lugar de origen de los donantes.

El nivel de gravedad al momento de enlistamiento se define según convención en urgente (status I) para aquéllos pacientes que requieren estar hospitalizados, con uso de drogas vasoactivas y/o asistencia ventricular, y no urgente (status II) para los pacientes que pueden esperar el trasplante en su casa, vale decir, no hospitalizados¹⁶.

Nuestra institución cuenta con un protocolo estableciendo en la evaluación del receptor. La evaluación

general cuenta con una historia clínica y examen físico minucioso, además de exámenes de laboratorio que incluyen hemograma, tiempo protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), perfil bioquímico, pruebas tiroideas, perfil lipídico, cultivos, serología (CMV) e inmunología (PRA). La evaluación cardiovascular consta de radiografía de tórax, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma, holter de arritmias y en algunos, test de esfuerzo con medición del consumo de oxígeno, junto con el estudio hemodinámico por cateterismo. Se realiza una evaluación multisistémica con sedimento de orina, nitrógeno ureico (BUN), creatinina clearance renal, test de función pulmonar y evaluación neurológica con tomografía computada (CT), resonancia magnética (RNM) y/o electroencefalograma (EEG). Finalmente, los pacientes y sus familias son evaluados por psicólogo y asistente social.

Respecto de los donantes, son todos pacientes en muerte encefálica, con electrocardiograma, anatomía cardíaca y función ventricular normales. En caso de requerir drogas vasoactivas (DVA), éstas deben ser en dosis bajas. Si el donante tuvo paro cardíaco, éste debe haber sido presenciado por el equipo tratante, idealmente, y con recuperación de la función ventricular. Deben ser grupo sanguíneo ABO compatible con el receptor y la relación del tamaño donante/receptor debe ser de 75 a 150% respecto al receptor en recién nacidos, lactantes y preescolares, y de $\pm 20\%$ en niños mayores y adolescentes.

Las indicaciones y contraindicaciones para ingresar a la lista de trasplante cardíaco pediátrico se resumen en la tabla 1.

La técnica quirúrgica corresponde a aquella con técnica de anastomosis bi-cava y la protección miocárdica del órgano donante con solución cardiopléjica de Roe¹⁷. Esta es la técnica utilizada preferentemente en aquellos pacientes mayores de un año; para pacientes menores de un año se prefiere la técnica bi-atrial, evitando la anastomosis de vena cava superior, previniendo su estenosis. Se utiliza circulación extracorpórea estándar, con hipotermia moderada de entre 30 a 32° C.

Previo a la desconexión de circulación extracorpórea se inicia rutinariamente una infusión de isoprenalina, además de epinefrina y/o milrinona. En todos se realiza ecocardiograma transesofágico intraoperatorio una vez completado el trasplante.

Nuestro esquema de inmunosupresión consta de: 1) esteroides (metilprednisolona y prednisona); 2) inhibidores de calcineurina (ciclosporina o tacrolimus); y 3) supresores de la médula ósea (azatioprina o micofenolato mofetil). La inmunosupresión se inicia en el preoperatorio inmediato e intraoperatorio (inducción con micofenolato y metilprednisolona) y se continúa con la asociación de tacrolimus, micofenolato y

Tabla 1. Indicaciones definitivas, probables y contraindicaciones para ingresar a la lista de espera de trasplante cardíaco pediátrico*Indicaciones*

- Definitivas
 - VO_2 máxima menor a 10 ml/kg/min
 - NYHA clase IV
 - Hospitalizaciones recurrentes por ICC
 - Arritmias ventriculares sintomáticas recurrentes
- Probables
 - VO_2 máxima menor a 14 ml/kg/min con limitación significativa
 - NYHA clase III
 - Hospitalizaciones recientes por ICC

Contraindicaciones

- Enfermedad irreversible de otro sistema: hígado, riñón, sistema nervioso u otro
- Infección grave aguda o crónica
- Enfermedad tumoral maligna actual o previa.
- HTP: RVP 6-8 Unidades Wood, GTP > 15 mmHg, sin respuesta a vasodilatadores e inotrópicos
- Condición psicológica o socio-cultural que comprometa el resultado
- Condiciones anatómicas
- Pre-sensibilización grave

(VO_2 : consumo máximo de oxígeno; NYHA: clasificación de New York Heart Association; ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva, HTP: hipertensión pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; GTP: gradiente transpulmonar).

prednisona. Los corticoides son disminuidos progresivamente, con la idea de suspenderlos a los 6 meses post trasplante, dada la magnitud de efectos adversos, especialmente sobre el crecimiento y complicaciones de tipo metabólicas. La gran mayoría de episodios de rechazo agudo son tratados en forma exitosa con corticoides por vía intravenosa. En algunas ocasiones puede ser necesario utilizar anticuerpos anti células T, como en aquellos caso con mala respuesta a corticoides o compromiso hemodinámico. En los pacientes con rechazo humoral se agrega además plasmaféresis; esta técnica también se emplea profilácticamente en pacientes presensibilizados.

La vigilancia del rechazo se realiza mediante biopsia endomiocárdica semanal el primer mes, bi-semanal el segundo mes, mensual entre los 3-6 meses y luego cada 3 meses si no ha existido evidencias de rechazo. Luego del primer año las biopsias son anuales, excepto que existan episodios sospechosos de rechazo, en cuyo

caso se realizan las biopsias que sean necesarias para un adecuado seguimiento y manejo.

Las variables se expresan en promedios, medianas y rangos según distribución. Se estableció un valor alfa a priori de 5%. Se realizó análisis de sobrevida utilizando el método de Kaplan-Meier. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics v20.0.

El presente estudio no presenta conflictos de interés y cuenta con la aprobación del Comité de Ética de Investigación del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Resultados

La serie se compone de 30 pacientes, 17 de sexo masculino (56,7%) y 13 de sexo femenino (43,3%), con una edad promedio de 9,4 años (1 mes a 15 años) y un peso promedio de 33,6 kg (4 a 57 kg). Respecto a la previsión, 19 pacientes corresponden a beneficiarios de FONASA (63,3%) y 11 pacientes beneficiarios de ISAPRE (36,7%). Un 56,7% provienen de lugares fuera de la Región Metropolitana (17 pacientes).

El diagnóstico principal fue miocardiopatía dilatada en el 80% de los casos (24 pacientes). Presentaron miocardiopatía restrictiva 4 pacientes (13,3%), uno de ellos fue secundaria a quimioterapia por rhabdomyosarcoma cardíaco. Sólo un paciente fue portador de una cardiopatía congénita tipo ventrículo único (3,3%) y hubo un caso con miocardiopatía no compactada (3,3%) (tabla 2).

Tabla 2. Diagnósticos al ingreso a lista de trasplante cardíaco pediátrico

Diagnóstico	n de pacientes	%
Miocardiopatía dilatada	24	80
Miocardiopatía restrictiva	4	13,3
Ventrículo único	1	3,3
Miocardiopatía no compactada biventricular	1	3,3

El nivel de gravedad al momento del ingreso a la lista fue de carácter urgente (status I) en el 63,3% de los casos (19 pacientes) versus no urgente (status II) en el 36,7% (11 pacientes).

Del total de pacientes enlistados, 14 pacientes fueron trasplantados (46,67%) y 10 pacientes fallecieron esperando el trasplante (33,3%). Un paciente de 1 año de edad con diagnóstico de miocardiopatía dilatada fue retirado de la lista por mejoría clínica. Actualmente 5 pacientes se encuentran en lista de espera.

En la evolución de aquellos 10 pacientes no trasplantados, el tiempo desde el ingreso a la lista hasta el fallecimiento fue en promedio de 52 días (13 a 139 días), con un promedio de edad de ingreso de 8 años y 2 meses (2 años 5 meses a 15 años) y peso promedio de 22 kg (12 a 49 kg). Todos los pacientes fallecieron por progresión de la insuficiencia cardíaca o por complicaciones asociadas a soporte ventricular, como se describe más adelante. La figura 1 muestra la curva de supervivencia de los pacientes no trasplantados en lista de espera.

Si bien hubo una mayor proporción de pacientes en status I entre aquellos que fallecieron esperando trasplante (90,9%) comparado al número de pacientes en status I que sí lograron trasplantarse (57,14%), esta diferencia no logró significancia estadística ($p = 0,067$).

Se trasplantaron 14 pacientes (46,7%), con edad promedio de 11,4 años (3,3 a 14,8 años), peso promedio de 43 kg (14 a 93 kg) y un tiempo de espera promedio de 199,6 días (4 a 586 días). La técnica quirúrgica se realizó con técnica bi-cava en todos los pacientes, con un tiempo de isquemia promedio de 146 min ($\pm 50,6$ min) y tiempo de hospitalización de 26,7 días ($\pm 16,35$ días). Los resultados se resumen en la tabla 3. La técnica quirúrgica se ilustra en la figura 2.

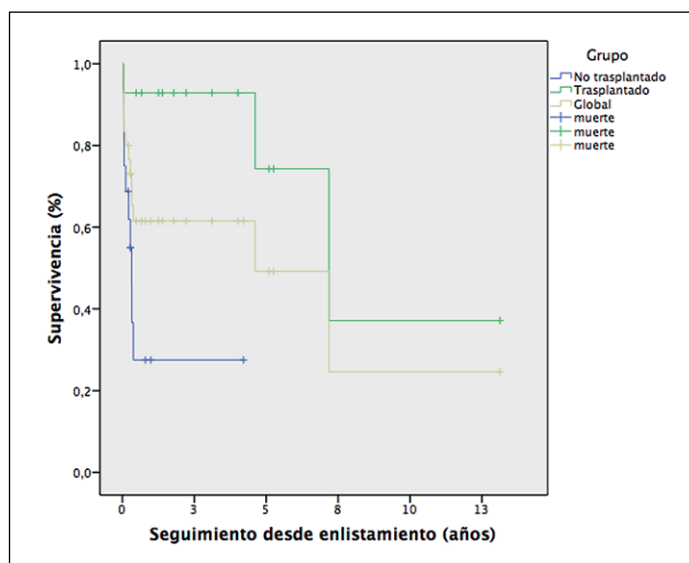


Figura 1. Sobrevida pacientes no trasplantados, pacientes trasplantados y global.

Tabla 3. Características de los 14 pacientes trasplantados

Variable	n = 14
Edad, promedio (rango)	11,4 años (3,3 a 14,8 años)
Peso, promedio (rango)	43 kg (14 a 93 kg)
Status I (%)	50%
Tiempo de espera, promedio (rango)	199,6 días (4 a 586 días)
Tiempo de isquemia, promedio (rango)	146 min ($\pm 50,6$ min)
Tiempo de hospitalización, promedio (rango)	26,7 días ($\pm 16,35$ días)
Rechazo celular, número de casos (%)	5 (35,7%)
Rechazo humoral, número de casos (%)	2 (14,28%)
Rechazo celular y humoral, n de casos (%)	1 (7,14%)

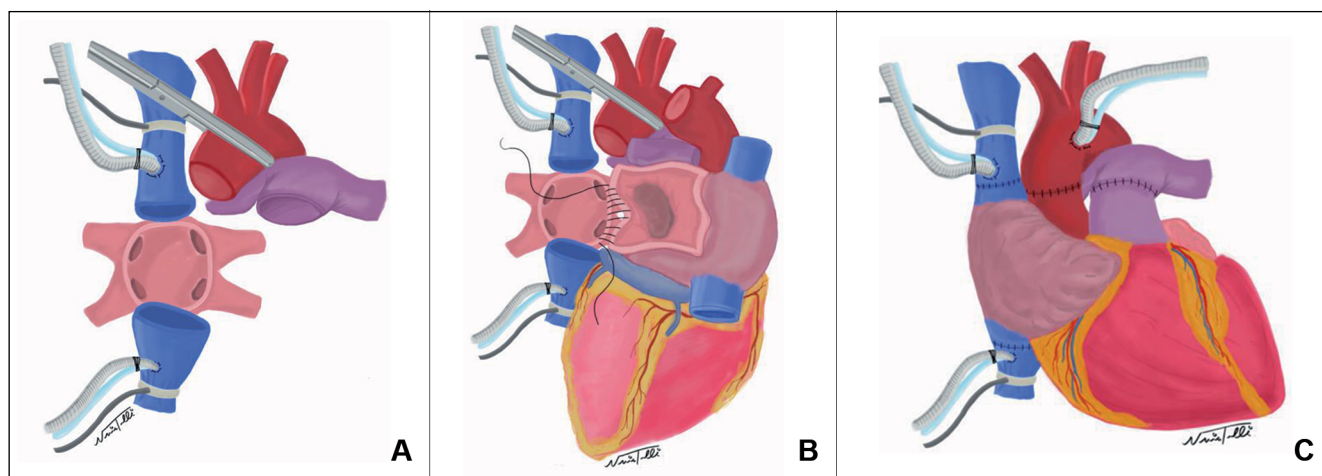


Figura 2. **A.** Corazón receptor explantado en que se aprecia remanente de aurícula izquierda con las 4 venas pulmonares, aorta ascendente, tronco distal de arteria pulmonar, vena cava superior e inferior. **B.** Trasplante cardíaco. Inicio de anastomosis entre aurícula izquierda del corazón donante y remanente de aurícula izquierda del receptor. **C.** Trasplante cardíaco completado en que se aprecian las 5 anastomosis que secuencialmente se construyen en el siguiente orden: aurícula izquierda, vena cava inferior, tronco de arteria pulmonar, aorta ascendente y vena cava superior.

El seguimiento promedio post-trasplante fue de 43 meses (0,5 a 159 meses). La mortalidad operatoria fue de 7,14%, correspondiente a un paciente de 10 años de edad, quien falleció a los 16 días por falla primaria del injerto sumado a una infección micótica. Dicho paciente requirió asistencia ventricular post-operatoria

con ECMO, siendo el único caso en requerir soporte circulatorio post-trasplante.

En la tabla 4 se describen las principales características específicas de cada paciente trasplantado y sus respectivo donante.

Todos los pacientes trasplantados recibieron tera-

Tabla 4. Características receptor y donante

Paciente	Donante	Paciente	Donante
1 Masculino 10 años 0 IV PRA 6% CMV (+) HLA AB: A1, A2, B35, B39 HLA DR: DR16(2), DR11(5)	Masculino 3 años 10 meses 0 IV CMV (+)	8 Femenino 12 años 0 IV PRA 0% CMV (+) HLA AB: A24, A29, B39, B44 HLA DR: DRB1*07, DRB1*09	Femenino 43 años 0 IV CMV (+)
2 Masculino 9 años A II PRA 15% CMV (-) HLAAB: A02, A68(28), B35, B39(16) HLA DR: DR 04 (DR53)	Masculino 11 años All CMV (+)	9 Femenino 13 años 0 IV PRA 0% CMV (+) HLA AB: A01, A68, B35, B51 HLA DR: DRB1*08, DRB1*14	Femenino 30 años 0 IV CMV (+)
3 Masculino 10 años 0 IV PRA - - CMV (-) HLA AB: A3, A32, B35, B51 HLA DR: DRB1*4, DRB1*11	Femenino 9 años 0 IV CMV (+)	10 Masculino 3 años 4 meses A II PRA 0% CMV (+) HLA AB: A01, A02, B08, B44 HLA DR: DRB1*04, DR 53	Femenino 2 años 9 meses 0 IV CMV (+)
4 Femenino 11 años A II PRA 0% CMV (+) HLA AB: A24, B37, B39 HLA DR: DRB1*04, DRB1*13	Masculino 16 años 0 IV CMV (+)	11 Masculino 14 años AH PRA 7% CMV (+) HLA AB: A11, A68, B07, B40 HLA DR: DRB1*09, DRB1*15	Femenino 39 años A II CMV (+)
5 Femenino 13 años 0 IV PRA 3% CMV (+) HLA AB: A01, A02, B08, B51 HLA DR: DRB1*03, DRB1*04	Femenino 26 años 0 IV CMV (+)	12 Masculino 12 años 0 IV PRA 0% CMV (+) HLA AB: A01, A68, B35, B37 HLA DR: DRB1*13, DRB1*16	Masculino 26 años 0 II CMV (+)
6 Masculino 13 años 0 IV PRA 0% CMV (+) HLA AB: A11, A80, B15, B51 HLA DR: DRB1*07, DRB1*15	Femenino 22 años 0 IV CMV (+)	13 Masculino 14 años A II PRA 0% CMV (-) HLA AB: A02, A32, B14, B51 HLA DR: DRB1*07, DRB1*13	Masculino 26 años 0 IV CMV (+)
7 Masculino 13 años 0 IV PRA 10% CMV (-) HLA AB: A32, A68, B39, B49 HLA DR: DRB1*04, DRB1*14	Femenino 45 años 0 IV CMV (+)	14 Masculino 14 años 0 IV PRA 3% CMV (+) HLA AB: A29, A33, B51, B14 HLA DR: DRB1*01, DRB1*11	Masculino 23 años 0 IV CMV (+)

CMV: Citomegalovirus; HLA: *Human leukocyte antigen*; PRA: *Panel reactive antibody*.

pia inmunosupresora tri-asociada según el protocolo establecido. Ocho pacientes (57,14%) presentaron algún episodio de rechazo agudo, de los cuales 5 presentaron rechazo celular (35,7%) y 2 pacientes presentaron rechazo humoral (14,28%). Hubo un paciente que presentó ambos tipos de rechazo (7,14%).

Fallecieron alejadamente 2 pacientes (14,28%), a los 55 y 82 meses respectivamente, ambos por rechazo agudo asociado al abandono del tratamiento inmunosupresor. La sobrevida al año fue de 93% y a los 5 años de 74%, como se muestra en la figura 1. La sobrevida global a 5 años del total de pacientes enlistados fue de un 43,1% (figura 1).

Otras complicaciones inmediatas o tardías presentadas posterior al trasplante fueron infección por Citomegalovirus (4 pacientes), infección por Mycoplasma (2 pacientes), diabetes esteroidea (2 pacientes), trastorno de deglución (2 pacientes), accidente cerebrovascular (1 paciente), trombosis venosa profunda (1 paciente), tromboembolismo pulmonar (1 paciente), flutter auricular (1 paciente) y linfoma de Hodgkin (1 paciente).

El origen de los órganos donados fue: 2 de la IV región, 9 de la Región Metropolitana y de las regiones VII, VIII y IX uno de cada una, siendo Coquimbo por el norte y Temuco por el sur los lugares más lejanos. La edad promedio de los donantes fue 23,9 años (2 a 45 años), con un peso promedio de 51,7 kg (12,5 a 65 kg).

Del total de 30 pacientes enlistados, 9 requirieron uso de asistencia ventricular (30%) como puente al trasplante. Entre los distintos dispositivos se utilizaron: 1 Bio Medicus, 2 ECMO, 2 Berlin Heart Excor, 3 Centrimag Levitronix y 1 Heart Ware (figura 3). De éstos, 4 fueron trasplantados, 4 fallecieron y 1 actualmente se encuentra en lista de espera. De los fallecidos, uno correspondió a un paciente conectado a asistencia bi ventricular con bomba Bio Medicus, quien falleció por falla orgánica múltiple al prolongarse su asistencia ventricular sin obtener un donante oportunamente; el segundo fallecido fue un paciente conectado a ECMO en condiciones extremas quien no pudo recuperarse de su falla orgánica múltiple, no siendo candidato a escalar hacia asistencia ventricular. El tercer fallecido, conectado a asistencia biventricular con el sistema Berlin Heart, lo hizo producto de una hemorragia digestiva alta asociada a broncoaspiración de sangre; el cuarto fallecido, también con asistencia biventricular con Berlin Heart, tuvo una complicación mecánica de la bomba, que le provocó secundariamente infarto cerebral con transformación hemorrágica y muerte encefálica.

Discusión

El trasplante cardíaco pediátrico representa alrededor del 10% del total de trasplantes cardíacos en el

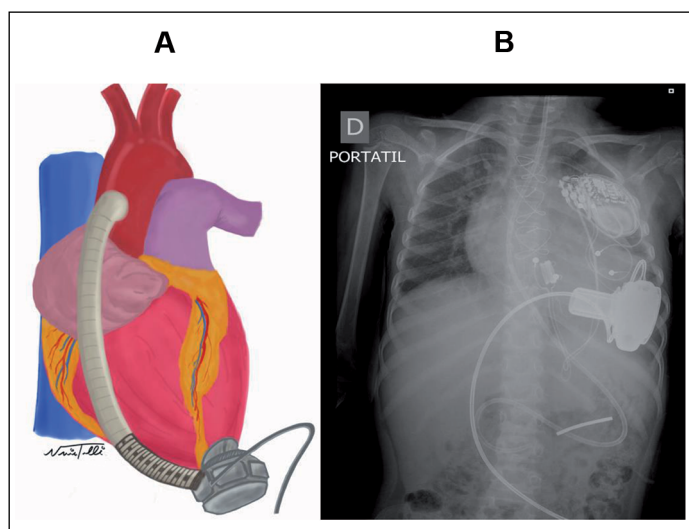


Figura 3. Esquema de dispositivo de asistencia ventricular Heart Ware (A) y radiografía de tórax de control de un paciente de 7 años con dispositivo instalado (B).

mundo¹⁸. Existen algunas peculiaridades que hacen de este tratamiento algo bastante singular comparado al trasplante en adultos: existen variantes anatómicas producto de malformaciones congénitas que pueden hacer el trasplante técnicamente más desafiante; hay limitaciones en cuanto al tamaño de los posibles donantes, principalmente en niños pequeños; puede haber variaciones en cuanto al grado de madurez del sistema inmune; mayor posibilidad de requerir un nuevo trasplante y la existencia de necesidades especiales desde el punto de vista psicosocial, entre otras. Por estas razones se requiere un equipo especialmente entrenado y dedicado, así como ocurre con la cirugía cardíaca pediátrica convencional comparada con la cirugía cardíaca de adultos¹⁹.

El diagnóstico predominante en nuestros pacientes fue la miocardiopatía y dentro de ellas la del tipo dilatada (80%). Esto concuerda parcialmente con lo reportado por la Sociedad Internacional de Trasplante Corazón y Pulmón, en que en el grupo etario entre 1 y 10 años de edad las alteraciones del músculo cardíaco representan el 55%, contra un 36% de malformaciones congénitas, y en el grupo sobre 11 años las miocardiopatías representan el 64%⁶. El significativo predominio de las miocardiopatías en relación a las malformaciones congénitas en nuestra serie puede explicarse porque dentro de este segundo grupo los pacientes suelen ser más graves por lo que no alcanzan a ser referidos oportunamente. Otra explicación a este punto puede estar en relación al desconocimiento por parte de la comunidad médica nacional acerca de la posibilidad de trasplante como una alternativa de tratamiento para cardiopatías congénitas incorregibles, por lo que no

son referidos para una oportuna evaluación. Si bien Chile tiene buena cobertura de cardiopatías congénitas y la mayoría de ellas son oportunamente corregidas o paliadas, aquéllas que pueden requerir trasplante generalmente son graves y ocurren dentro del primer o segundo año de vida, período en el cual la obtención de donantes es particularmente difícil en nuestro medio. En nuestro grupo consideramos el trasplante como opción en pacientes con patología univentricular que no sean candidatos adecuados para completar una etapificación hasta una cirugía de Fontan, siendo en la práctica muy difícil de concretar en edades muy tempranas.

Al momento de enlistar a los pacientes para trasplante, una alta proporción lo hizo en condición de urgencia (63,3%), lo que es comparable a otras series y registros multicéntricos^{8,20,21}. Sin embargo, la mortalidad de 33,3% en nuestro programa es mayor a lo reportado por estas series, en las que se ha observado mortalidad entre 20 a 27% para pacientes enlistados en status I y menor al 10% para aquellos enlistados en status II. Esta mayor mortalidad podría explicarse por el menor uso de dispositivos de asistencia ventricular en las primeras etapas de nuestra experiencia y por una mayor dificultad en obtener donantes en nuestro medio.

El uso de soporte circulatorio ha contribuido a disminuir la mortalidad en lista de espera, como lo demuestra el estudio multicéntrico de Blume et al. en que la mortalidad a 6 meses post enlistamiento disminuyó de 25% a 7%, con un tiempo promedio de espera hasta el trasplante de 57 días²². Nosotros incorporamos el soporte ventricular en forma más rutinaria durante la segunda mitad de nuestra experiencia, en la medida que ha mejorado la disponibilidad y acceso a estos dispositivos. El 30% de nuestros pacientes requirió soporte ventricular, con sobrevida hasta el trasplante de 44,4% y tiempo de espera promedio de 62,7 días. Los dispositivos disponibles aún distan de estar libres de complicaciones, lo que se hace más complejo si los tiempos requeridos de asistencia ventricular hasta el trasplante se prolongan demasiado. El sistema más usado y probado en pediatría es el sistema paracorpóreo y pulsátil Berlin Heart Excor, utilizado por 2 pacientes en nuestra experiencia²³. Su principal ventaja es la versatilidad, ya que puede ser usado para asistencia uni o bi ventricular y desde lactantes pequeños hasta adultos; las desventajas principales son los altos niveles de anticoagulación requeridos, el ser paracorpóreo y que en pacientes pediátricos requiere que éstos se mantengan hospitalizados. Últimamente ha habido un mayor uso de dispositivos de flujo continuo e implantables en pacientes pediátricos. Si bien éstos corresponden a sistemas diseñados para adultos, como Heart Mate II y Heart Ware, han logrado utilizarse con éxito en algunos niños, principalmente aquellos con superficie corporal inferior a

1,5 m², donde el sistema Heart Ware es más pequeño, utilizado en un caso en nuestra serie. Una de las principales ventajas de este tipo de dispositivos es que los pacientes pueden eventualmente darse de alta y esperar el trasplante fuera del hospital. En experiencias como la de Mathew et al.²⁴, los pacientes con asistencia ventricular lograron trasplantarse en 37 días, contra 62 días en nuestra experiencia.

Del grupo de trasplantados hubo mortalidad operatoria en un paciente (7,14%) por falla de injerto, quien requirió ECMO postoperatorio, complicado por sepsis por hongos. Esta mortalidad menor al 10% se compara favorablemente con otras series, como así también la frecuencia y tipo de complicaciones²⁵⁻²⁷.

Respecto de la inmunosupresión, ésta ha presentado algunos cambios en el tiempo. El objetivo es prevenir y tratar el rechazo del órgano trasplantado, junto con minimizar los efectos tóxicos y las principales complicaciones de las drogas inmunosupresoras, a saber, infecciones y cáncer. La mayoría de los esquemas de inmunosupresión incluyen una combinación de diversas drogas, con lo cual se logra mayor efectividad, al existir diferentes mecanismos, sitios de acción y una acción sinérgica con menor toxicidad de los agentes individuales. Un principio importante de la inmunosupresión es que la reactividad inmunológica y la tendencia a existir rechazo es alta en los primeros 3 a 6 meses post-trasplante y luego disminuye progresivamente con el tiempo, por lo cual la mayoría de los esquemas emplean una alta intensidad de inmunosupresión inmediatamente post cirugía. Posteriormente se establecen niveles bajos de inmunosupresión que permitan evitar rechazos junto con disminuir la probabilidad de toxicidad asociada. Las drogas que inhiben la activación de células T (inhibidores de la calcineurina) son la base de la terapia inmunosupresora; en los últimos años hemos preferido el uso de tacrolimus por sobre ciclosporina, dado la menor toxicidad del primero, especialmente hiperplasia gingival e hirsutismo²⁸. Igualmente hemos reemplazado el uso de azatioprina por micofenolato, por tener una acción más selectiva sobre la proliferación de linfocitos T a nivel medular²⁹.

En el seguimiento a largo plazo de nuestros 14 pacientes trasplantados se observó una sobrevida de 74% a 5 años, similar a lo reportado por otras series^{25-27,30}. La causa de muerte fue el abandono del tratamiento inmunosupresor en los dos pacientes fallecidos durante el seguimiento. Esto es una señal de alerta respecto a la importancia de que estos niños y luego adolescentes tengan una adecuada red de apoyo. La evaluación psicosocial del niño y sus padres es parte fundamental en la decisión de enlistar a un paciente. Si bien no forman parte de este estudio por no haber sido enlistados, hemos descartado dos pacientes por motivos graves de esta índole.

El programa ha logrado trasplantar cerca del 50% de los pacientes enlistados, con una tasa de mortalidad importante en lista de espera (33%). Aquellos pacientes trasplantados tuvieron un tiempo de espera promedio de aproximadamente 200 días, con un rango entre 14 a 586 días, lo que evidencia que la disponibilidad de órganos pediátricos es un factor limitante serio. A diferencia de los adultos, los niños tienen un universo de potenciales donantes que es menor, ya que debe haber cierta concordancia de peso y talla entre receptor y donante, como fue descrito en la metodología de nuestro protocolo. Esto es además particularmente complejo en niños candidatos a trasplante de corazón, en comparación con niños que requieran trasplante de otros órganos, como hígado o riñón; donde en estos casos se puede recibir donación de adultos, siendo factible alojar un riñón de adulto en el abdomen de un niño, como también implantar un lóbulo o segmento del hígado de un adulto en un paciente pediátrico. Esta posibilidad no existe para el caso del corazón, que debe ser alojado íntegramente dentro de la cavidad torácica, teniendo que funcionar con una determinada pre y post-carga.

El éxito de un programa nacional de trasplante cardíaco pediátrico depende en forma importante de la calidad técnica y experiencia de todo el equipo de salud involucrado, del progreso de la inmunosupresión y de la tecnología, que permita ofrecer asistencia ventricular segura a un número creciente de pacientes. Sin embargo, el trasplante cardíaco pediátrico está fuertemente condicionado a la obtención oportuna de donantes, como uno de los factores limitantes principales. Incluso la conexión a asistencia ventricular como puente al trasplante debe ir asociada a la factibilidad de obtener un donante adecuado en un plazo breve, lo cual es aún muy difícil en Chile.

Sin duda se necesitan mejoras en las políticas de donación y optimización de los recursos disponibles para aumentar la pesquisa y procura adecuada de potenciales donantes pediátricos. Actualmente es prácticamente un ejercicio teórico poner en lista de espera a un niño menor de 3 o 4 años, sobretodo si se trata de una urgencia (status I), debido a que son escasos los potenciales donantes compatibles con pacientes de corta edad. Incluso el uso de asistencia ventricular en estas edades implica un largo tiempo de espera, con las potenciales complicaciones inherentes a estas terapias avanzadas y complejas. El paciente de menor edad de nuestra serie tenía 3 años pero logró esperar un donante en su casa durante 11 meses (status II), por lo que tal vez es realista enlistar, por ahora, sólo pacientes no

urgentes en este grupo etario, lo que ha sido en general nuestra práctica.

Los caminos para revertir esta situación pasan por mejorar la educación a nuestra población respecto de la donación de órganos, específicamente contribuir a un mejor entendimiento de lo que significa la muerte encefálica en cuanto a su irreversibilidad y demostrar la transparencia del sistema de asignación de órganos. Junto a ello, es fundamental dotar a más unidades de cuidados intensivos pediátricos de recursos técnicos y humanos para identificar donantes, darles los cuidados adecuados y permitir que se concrete la donación y procuramiento de los órganos.

Conclusión

El trasplante cardíaco pediátrico, analizado como procedimiento aislado, es una terapia efectiva y segura en nuestro medio, con buena sobrevida a mediano plazo. Sin embargo, esto se ve limitado por una significativa mortalidad en la lista de espera, por lo que esta terapia, mirada globalmente, tiene una efectividad limitada. El factor limitante principal es la obtención oportuna de donantes. Un aumento en la tasa de donantes efectivos junto al desarrollo de mejores sistemas de asistencia ventricular, diseñados especialmente para niños, pueden contribuir a mejorar este escenario.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Kantrowitz A. Adrian Kantrowitz Papers. 1944-2004. Located in: Modern Manuscripts Collection, History of Medicine Division, National Library of Medicine, Bethesda, MD; MS C 572.
- Lyons RD. Heart Transplant Fails to Save 2-Week-old Baby in Brooklyn; Heart Transplant Fails to Save Baby Infants' Surgery Harder Working Side by Side Gives Colleague Credit. The New York Times. December 07, 1967.
- Bailey L, Nehlsen-Cannarella S, Concepcion S, et al. Baboon-to-Human Cardiac Xenotransplantation in a Neonate. *JAMA*. 1985;254(23):3321-9.
- Schaefer RA. LEGACY: Daring to care. Loma Linda University. 2005 edition. Chapter 3. Perspective on neonatal heart transplantation.
- Razzouk A, Chinnock R, Gundry S, et al. Transplantation as a primary treatment for hypoplastic left heart syndrome: Intermediate-term results. *Ann Thorac Surg*. 1996;62:1-8.
- International Society for Heart and Lung Transplantation. *JHLT*. 2015; 34(10):1233-54.
- Reinhartz O, Maeda K, Reitz BA, et al. Changes in risk profile over time in the population of a pediatric heart transplant program. *Ann Thorac Surg*. 2105; 100(3):989-94.
- Alsoufi B, Deshpande S, McCracken C, et al. Era effect on survival following paediatric heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016; 1-10.
- Pundi KN, Pundi K, Driscoll DJ, et al. Heart transplantation alter Fontan: Results from a surgical Fontan cohort. *Pediatr Transplant*. 2016;20(8):1087-92.
- Marshall J, Kreutzer C, et al. World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery. 2011; 2:301-7.
- Lipschultz SE, Sleeper LA, Lowe AM, et al. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med*. 2003;348:1647-55.
- Tsirka AE, Trinkaus K, Chen SC, et al. Improved outcomes of pediatric dilated cardiomyopathy with utilization of heart transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(2):391-7.
- Harman WE, McDonald RA, Reyes JD, et al. Pediatric transplantation, 1994-2003. *Am J Transplant*. 2005;5:887-903.
- Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA*. 2006;1867-76.
- Morán S, Castro P, Zalaquett R, et al. Treatment of advanced heart failure by heart transplantation. *Rev Med Chile* 2001;129(1):9-17.
- Guías Clínicas Sociedad Chilena de Trasplante. Año 2010. Capítulo 10, pág. 413-44.
- Kirklin JK. Heart Transplantation. Churchill Livingstone, 2002. Capítulo 20; 717-8.
- Boucek MM, Novick RJ, Bennett LE, et al. The Registry of the International Society of Heart and Lung Transplantation: Second Official Pediatric Report-1998. *J Heart Lung Transplant*. 1998;17(12):1141-60.
- James K. Kirklin: Heart Transplantation. Churchill Livingstone, 2002. Capítulo 20; 734-41.
- McGiffin DC, Naftel DC, Kirklin JK, et al. Predicting outcome after listing for heart transplantation in children: comparison of Kaplan-Meier and parametric competing risk analysis. *Pediatric Heart Transplant Study Group. J Heart Lung Transplant*. 1997;16(7):713-22.
- Morrow WR, Frazier E, Naftel DC. Survival after listing for cardiac transplantation in children. *Prog Pediatr Cardiol*. 2000;11(2):99-105.
- Blume ED, Naftel DC, Bastardi HJ, et al. Outcomes of children bridged to heart transplantation with ventricular assist devices: a multi-institutional study. *Circulation*. 2006;113(19):2313-9.
- Almond CS, Morales DL, Blackstone EH, et al. Berlin Heart EXCOR pediatric ventricular assist device for bridge to heart transplantation in US children. *Circulation*. 2013;127(16):1702-11.
- Mathew J, Villa CR, Morales D, et al. Favorable Waitlist and Posttransplant Outcomes in Children and Adolescent Patients Supported With Durable Continuous-Flow Ventricular Assist Devices. *Am J Transplant*. 2016;16(8):2352-9.
- Li F, Cai J, Sun YF, et al. Pediatric Heart Transplantation: Report from a Single Center in China. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(17):2290-4.
- Raissadati A, Pihkala J, Jahnukainen T, et al. Late outcome after paediatric heart transplantation in Finland. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;23(1):18-25.
- Kruse CD, Helvind M, Jesen T, et al. Good long-term survival after paediatric heart transplantation. *Dan Med J*. 2012;59(1):A4367.
- Penninga L, Moller CH, Gustafsson F, et al. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppression after heart transplantation: systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(12):1177-87.
- Lindenfeld J, Miller GG, Shaker SF, et al. Drug Therapy in the Heart Transplant Recipient. Part II: Immunosuppressive Drugs. *Circulation*. 2004;110:3858-65.
- Shin HJ, Jhang WK, Park JJ, et al. Heart transplantation in pediatric patients: twelve-year experience of the Asan Medical Center. *J Korean Med Sci*. 2011;26(5):593-8.