



# Revista de la Sociedad Aragonesa de **CARDIOLOGÍA**



vol. 13 · nº 2. diciembre 2010



## CARTA AL DIRECTOR

### **MIOCARDIOPATIA INFLAMATORIA POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTE INMUNOCOMPETENTE**

Mónica Zamora Elson, Isabel Garrido Ramírez de Arellano,  
Maribel Marquina Lacueva, Lorenzo Labarta Monzón

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### **MECANISMOS DE RECHAZO E INMUNOSUPRESIÓN TRAS EL TRASPLANTE CARDIACO**

Cristina Moreno Ambroj, Teresa Blasco Peiró, Eva Moreno Esteban,  
Juan Sánchez-Rubio Lezcano, José Gabriel Galache Osuna,  
Marta Guillén Marzo, María Luisa Sanz Julve, Isabel  
Calvo Cebollero, Luis Javier Placer Peralta



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### **COMPLICACIONES TRAS EL TRASPLANTE CARDIACO: MANEJO POST-OPERATORIO, COMPLICACIONES INFECCIOSAS, NEOPLASIAS Y VASCULOPATÍA DEL INJERTO**

Cristina Moreno Ambroj, Teresa Blasco Peiró, Ana Portoles  
Ocampo, José Gabriel Galache Osuna, Juan Sánchez-  
Rubio Lezcano, Esther Sánchez Insa, María Luisa Sanz  
Julve, Isabel Calvo Cebollero, Luis Javier Placer Peralta

## CASO CLÍNICO

### **RESONANCIA MAGNÉTICA CARDÍACA EN EL ESQUEMA DIAGNÓSTICO DE PACIENTE CON DOLOR TORÁCICO Y ELEVACIÓN DE SEGMENTO ST TRAS CONSUMO DE COCAÍNA. A PROPÓSITO DE UN CASO**

Rubén Cordón Ruiz, Asunción Araguás Biescas,  
Ana Legazcue Goñi, Beatriz Ordóñez Rubio

## CASO CLÍNICO

### **SÍNDROME DE CARNEY: ¿POCO FRECUENTE Ó INFRADIAGNOSTICADO?**

Georgina Fuertes Ferre, Cristina Moreno Ambroj, Ernest Spitzer  
Cano, Esther Sánchez Insa, Marta Guillén Marzo, Teresa  
Olóriz Sanjuán, Eduardo Cay Diarte, Luis Placer Peralta

Presidente: Dr. D. Francisco Javier Gracia Balaguer

Vicepresidente: Dr. D. Joaquín Aznar Costa

Secretario: Dr. D. José María Vallejo Gil

Tesorero: Dr. D. Isaac Lacambra Blasco

Editor: Dra. D<sup>a</sup>. Beatriz Ordóñez Rubio

Vocal Residentes: Dr. D. Ernest Spitzer Cano

Vocal 1: Dr. D. Manuel Gato León

Presidente Electo: Dra. D<sup>a</sup>. Isabel Calvo Cebollero

Secretario Electo: Dra. D<sup>a</sup>. Antonella Lukic

Comité editorial:

Dr. Alfonso del Río

Dr. Luis Placer

Dr. José Antonio Casasnovas

Dra. Montse León

Dr. José Antonio Diarte

Dra. Juana Pelegrín

Dr. Jesús Luis Jiménez Borreguero

Dr. Isaac Lacambra

Dr. Fernando Sorribas

Dra. Eva Andrés (asesora estadística)

SEDE:

C/ Madre Ràfols, 2, Edificio Aida, planta 7, oficina 4. 50004 Zaragoza

Publicación semestral (dos números al año)

ISSN 1134-8194

Revista de la Sociedad Aragonesa de Cardiología

Copyright 1996 Revista de la Sociedad Aragonesa de Cardiología

S.V. 95001 R

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de almacenaje de información sin la autorización por escrito de los titulares del Copyright.

Revista de distribución gratuita.

Edita la Sociedad Aragonesa de Cardiología

Depósito legal: B-166557-96

Imprime: Navarro & Navarro Impresores

Arzobispo Apaolaza 33-35

50009 Zaragoza

# ÍNDICE

## CARTA AL DIRECTOR

### **MIOCARDIOPATIA INFLAMATORIA POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTE INMUNOCOMPETENTE.**

Mónica Zamora Elson, Isabel Garrido Ramírez de Arellano,  
Maribel Marquina Lacueva, Lorenzo Labarta Monzón

47

---

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### **MECANISMOS DE RECHAZO E INMUNOSUPRESIÓN TRAS EL TRASPLANTE CARDIACO**

Cristina Moreno Ambroj, Teresa Blasco Peiró, Eva Moreno Esteban,  
Juan Sánchez-Rubio Lezcano, José Gabriel Galache Osuna, Marta Guillén Marzo,  
María Luisa Sanz Julve, Isabel Calvo Cebollero, Luis Javier Placer Peralta

50

---

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### **COMPLICACIONES TRAS EL TRASPLANTE CARDIACO: MANEJO POST-OPERATORIO, COMPLICACIONES INFECCIOSAS, NEOPLASIAS Y VASCULOPATÍA DEL INJERTO**

Cristina Moreno Ambroj, Teresa Blasco Peiró, Ana Portoles Ocampo,  
José Gabriel Galache Osuna, Juan Sánchez-Rubio Lezcano, Esther Sánchez Insa,  
María Luisa Sanz Julve, Isabel Calvo Cebollero, Luis Javier Placer Peralta

58

---

## CASO CLÍNICO

### **RESONANCIA MAGNÉTICA CARDÍACA EN EL ESQUEMA DIAGNÓSTICO DE PACIENTE CON DOLOR TORÁCICO Y ELEVACIÓN DE SEGMENTO ST TRAS CONSUMO DE COCAÍNA. A PROPÓSITO DE UN CASO**

Rubén Cordón Ruiz, Asunción Araguás Biescas, Ana Legazcue Goñi, Beatriz Ordóñez Rubio

67

---

## CASO CLÍNICO

### **SÍNDROME DE CARNEY: ¿POCO FRECUENTE Ó INFRADIAGNOSTICADO?**

Georgina Fuertes Ferre, Cristina Moreno Ambroj, Ernest Spitzer Cano, Esther Sánchez Insa,  
Marta Guillén Marzo, Teresa Olóriz Sanjuán, Eduardo Cay Diarte, Luis Placer Peralta

70

---

# INDEX

## LETTER TO DIRECTOR

### **INFLAMMATORY CARDIOMYOPATHY CAUSED BY CYTOMEGALOVIRUS IN IMMUNOCOMPETENT PATIENT**

Mónica Zamora Elson, Isabel Garrido Ramírez de Arellano,  
Maribel Marquina Lacueva, Lorenzo Labarta Monzón

47

---

## ARTÍCULO REVIEW

### **REJECTION MECHANISMS AND IMMUNOSUPPRESSION AFTER HEART TRANSPLANTATION**

Cristina Moreno Ambroj, Teresa Blasco Peiró, Eva Moreno Esteban,  
Juan Sánchez-Rubio Lezcano, José Gabriel Galache Osuna, Marta Guillén Marzo,  
María Luisa Sanz Julve, Isabel Calvo Cebollero, Luis Javier Placer Peralta

50

---

## ARTÍCULO REVIEW

### **COMPLICATIONS AFTER HEART TRANSPLANTATION: POSTOPERATIVE MANAGEMENT, INFECTIOUS COMPLICATIONS, NEOPLASIAS AND CARDIAC ALLOGRAFT VASCULOPATHY**

Cristina Moreno Ambroj, Teresa Blasco Peiró, Ana Portoles Ocampo,  
José Gabriel Galache Osuna, Juan Sánchez-Rubio Lezcano, Esther Sánchez Insa,  
María Luisa Sanz Julve, Isabel Calvo Cebollero, Luis Javier Placer Peralta

58

---

## CASE REPORT

### **CARDIAC MAGNETIC RESONANCE IN THE DIAGNOSTIC PROCESS OF A PATIENT WITH CHEST DISCOMFORT AND ST SEGMENT ELEVATION AFTER COCAINE INGESTION. A CASE REPORT**

Rubén Cordón Ruiz, Asunción Araguás Biescas, Ana Legazcue Goñi, Beatriz Ordóñez Rubio

67

---

## CASE REPORT

### **CARNEY'S SYNDROME: RARE OR INFRADIAGNOSED?**

Georgina Fuertes Ferre, Cristina Moreno Ambroj, Ernest Spitzer Cano, Esther Sánchez Insa,  
Marta Guillén Marzo, Teresa Olóriz Sanjuán, Eduardo Cay Diarte, Luis Placer Peralta

70

---



## MIOCARDIOPATIA INFLAMATORIA POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTE INMUNOCOMPETENTE.

### INFLAMMATORY CARDIOMYOPATHY CAUSED BY CYTOMEGALOVIRUS IN IMMUNOCOMPETENT PATIENT .

#### **Autores:**

*Mónica Zamora Elson; Isabel Garrido Ramírez de  
Arellano; Maribel Marquina Lacueva;  
Lorenzo Labarta Monzón*

Servicio de Medicina Intensiva.  
Hospital General San Jorge. Huesca. España.

#### Editora:

Presentamos el caso de una mujer de 69 años, con antecedentes de hipertensión, hipercolesterolemia y osteoporosis, ingresada cuatro meses antes por cuadro de hipertransaminemia y síndrome constitucional, ictericia y coluria (serología para VHC, VHA y VHB negativos). Dos meses después, por nueva hipertransaminasemia, se realizó CPRE que objetivó una pequeña fístula colecodo-duodenal tratada con esfinterotomía.

Ingresa nuevamente por cuadro de dolor abdominal, objetivándose en la ecografía escasa ascitis y mínimo derrame pleural. Posteriormente se objetivó mayor derrame pleural y en el ecocardiograma se evidenció disfunción sistólica del VI (FEVI 40%) con derrame pericárdico ligero e hipertrofia de pared (fig. 1). La toracocentesis mostró un trasudado con marcadores tumorales negativos.

En los siguientes días desarrolló signos de insuficiencia cardíaca aguda con fibrilación auricular rápida y disnea progresiva con signos radiológicos de edema pulmonar, precisando ingreso en UCI y ventilación mecánica.

Los datos de laboratorio revelaron mínima elevación de CPK-MB, con troponina normal, y el ECG mostraba fibrilación auricular con imagen de BCRDHH. La radiografía de tórax compatible con edema pulmonar y el TAC helicoidal descartó embolia pulmonar (fig. 2)

En ecocardiogramas repetidos se apreció descenso de la FEVI hasta 35%, sin zonas aquinéticas y con disfunción diastólica grave (patrón restrictivo). El catéter de Swan-Ganz confirmó bajo gasto (IC 1'8 l/min/m<sup>2</sup>) y presión de enclavamiento pulmonar elevado (20 mmHg). Se realizó coronariografía resultado las coronarias sanas.

Con la sospecha clínica de insuficiencia cardíaca se buscaron posible etiologías.

Las hormonas tiroideas, ECA, autoanticuerpos (excepto niveles elevados de ac. antimúsculo liso) fueron normales. La biopsia rectal fue negativa para amiloidosis.

En el estudio microbiológico, únicamente la serología para IgG de Citomegalovirus (CMV) fue positiva, siendo la IgM dudosamente positiva. Dada la situación crítica de la paciente se inició tratamiento con Ganciclovir.

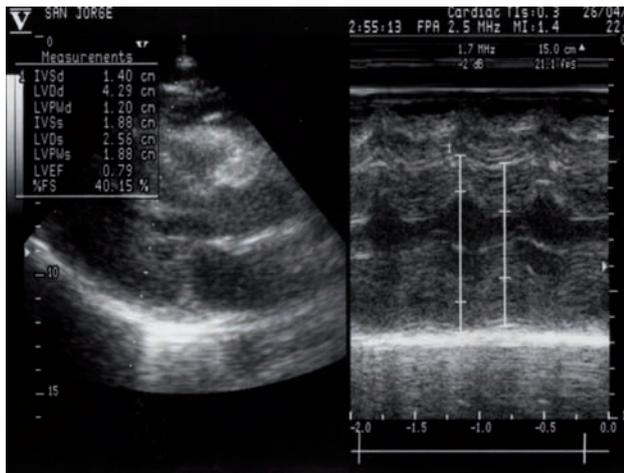
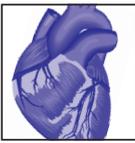


Fig. 1. Ecocardiograma bidimensional paraesternal largo y modo M de VI.

Se amplió el estudio la determinación de DNA en sangre de CMV siendo negativo.

No obstante, dada la sospecha de que el episodio de hace 5 meses fuera el origen de una infección por CMV, y actualmente fuera una miocardiopatía inflamatoria mediada por inmunidad, se recuperó en la seroteca, el suero de cuatro meses antes, siendo el DNA de CMV positivo, lo cual confirmaba una infección reciente por CMV.

La evolución clínica posterior fue favorable, con mejoría de los signos de edema, pudiéndose extubar la paciente. El control ecocardiográfico mostró recuperación de la función ventricular y disminución de la hipertrofia ventricular.

Fue dada de alta con el diagnóstico de miocardiopatía inflamatoria por autoinmunidad por infección por CMV.

La miocarditis es un proceso inflamatorio del corazón que compromete el miocito, el intersticio, los pequeños vasos y a veces el pericardio. Dentro de las causas de miocarditis aguda, destacan las enfermedades viriásicas agudas, sobre todo los enterovirus coxackie A y B (40-50% de las miocarditis). El CMV pertenece a la familia de los herpesviridae y comparte con el resto de los virus de esta familia la característica de producir infecciones persistentes una vez que ingresa en el organismo.

Desde el punto de vista patogénico el CMV puede dañar el corazón de dos formas: por daño directo

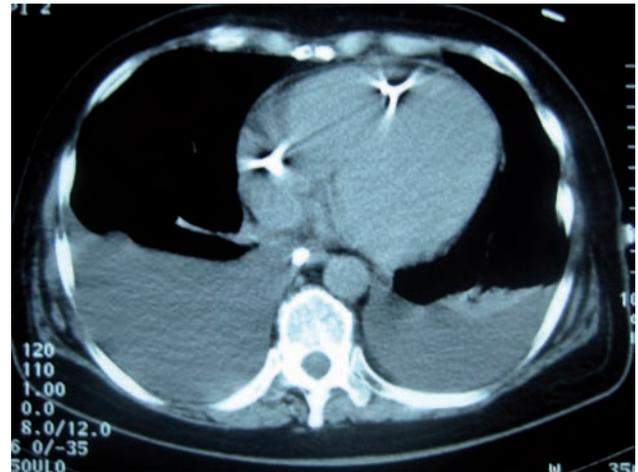


Fig. 2. TAC torácico helicoidal. No se observan signos compatibles con embolia pulmonar. Derrame pleural bilateral.

lesionando el endotelio vascular o mediante la producción de autoanticuerpos<sup>1,5,6,7,8,9</sup>. Aunque su infección es más frecuente en pacientes inmunodeprimidos (postransplante y VIH), debe sospecharse en casos de miocardiopatías graves en pacientes inmunocompetentes<sup>2</sup> para comenzar un tratamiento antivírico específico lo antes posible<sup>2,3</sup>.

La forma clínica de presentación más frecuente es la insuficiencia cardíaca<sup>2,3,4</sup>, aunque se puede presentar en diferentes grados de severidad que van desde miopericarditis con poca repercusión clínica hasta el shock cardiogénico.

Habitualmente el diagnóstico del virus se realiza mediante estudio indirecto con detección de anticuerpos específicos recogidos en fase precoz y en fase de convalecencia ó actualmente mediante la detección de PCR viral en tiempo real.

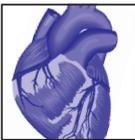
En la fase aguda de la miocarditis la PCR positiva para CMV confirma su actividad; mientras que en la fase subaguda de miocardiopatía inflamatoria la PCR puede ser negativa, sería el caso de la miocarditis mediada por autoinmunidad<sup>3</sup>. Otras pruebas de imagen como ecocardiografía, TAC o RMN pueden ayudar al diagnóstico<sup>9</sup>. No obstante la prueba “gold estándar” es mediante biopsia endomiocárdica<sup>6,7,8,9</sup>.

El tratamiento actual se basa en triple abordaje: medidas generales de soporte hemodinámico, tratamiento antivírico específico y nuevas terapias que van

desde gammaglobulinas, anticuerpos monoclonales antivíricos y terapia génica cuyo alcance en clínica no está suficientemente evaluado <sup>2,9</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gutiérrez-Salinas J, Cruz-Tovar, L. Estudio de la seroprevalencia de la infección por citomegalovirus. *Mex Patol Clin.* 2008; 55: 175-186.
2. Kyto V, Vuorinen T, Saukko P, Lautenschlager I, Lignitz E, Saraste A et al. Cytomegalovirus Infection of the Heart Is Common in Patients with Fatal Myocarditis. *Clinical Infectious Diseases.* 2005; 40:683-8.
3. Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A, Schonian U, Maisch B. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). *Herz* 25-2000; 3.
4. Figulla HR. Transformation of myocarditis and inflammatory cardiomyopathy to idiopathic dilated cardiomyopathy: facts and fiction. *Med Microbiol Immunol.* 2004; 193:61-64.
5. Vujacich C, Vidiella G, Barcelona L, Sturba E, Stamboulia D. Infección por citomegalovirus con compromiso hepático en Adultos inmunocompetentes. *Medicina.* 2006; 66:206-210.
6. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *New England Journal of Medicine.* Nov 2000; 343: 1388-98.
7. Ramos AO. Miocarditis. *Revista del Conarec.* Sep 2001;64: 240-250.
8. Eiros Bouza JM, Martínez P, Rodríguez Torres A. Patología del corazón de origen extracardiaco. Enfermedades cardíacas de etiología vírica. *Rev Esp Cardiol.* 1995; 51:582-90.
9. Barceló JM. Avances en miocarditis y miocardiopatía inflamatoria. p. 34-44.



## MECANISMOS DE RECHAZO E INMUNOSUPRESIÓN TRAS EL TRASPLANTE CARDIACO

### REJECTION MECHANISMS AND IMMUNOSUPPRESSION AFTER HEART TRANSPLANTATION

#### **Autores:**

*Cristina Moreno Ambroj<sup>1</sup>; Teresa Blasco Peiró<sup>1,2</sup>; Eva Moreno Esteban<sup>1,2</sup>; Juan Sánchez-Rubio Lezcano<sup>1</sup>; José Gabriel Galache Osuna<sup>1</sup>; Marta Guillén Marzo<sup>1</sup>; María Luisa Sanz Julve<sup>1,2</sup>; Isabel Calvo Cebollero<sup>1</sup>; Luis Javier Placer Peralta<sup>1</sup>*

1. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

2. Servicio de Cardiología. Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

#### **Correspondencia:**

Cristina Moreno Ambroj  
C/ Felisa Galé, nº 46 3ºA. 50014. Zaragoza. España.  
E-mail: crystynama@hotmail.com  
Tlfnos: 976 478 292 / 615 219 487. Fax: 976 562565

#### **RESUMEN**

Aunque el primer trasplante cardíaco fue llevado a cabo por primera vez en 1967, no consiguió ser una opción válida hasta los años 80, gracias a la aparición de la ciclosporina y la posibilidad de realizar biopsias endomiocárdicas para monitorización del rechazo. Tradicionalmente, la inmunosupresión tras el trasplante cardíaco ha incluido un inhibidor de la calcineurina asociado a esteroides y azatioprina o micofenolato mofetil. Los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) constituyen la piedra angular de la inmunosupresión y han conseguido incrementar notablemente la supervivencia de los pacientes trasplantados cardíacos; sin embargo, sus efectos nefrotóxicos pueden limitar la supervivencia a largo plazo. La azatioprina, debido a sus importantes efectos secundarios, ha sido sustituida por el micofenolato mofetil en la mayoría de las triples terapias inmunosupresoras, siendo éste último uno de los más frecuentes agentes antiproliferativos usados actualmente. La introducción en la práctica clínica de las terapias inmunosupresoras más novedosas, como los inhibidores de la rapamicina (everolimus y sirolimus), el OKT3, la timoglobulina y los bloqueantes de los receptores de la interleucina 2 (IL-2), han proporcionado a los profesionales dedicados al trasplante nuevas herramientas para poder proporcionar a sus pacientes una inmunosupresión individualizada. Las modificaciones en los protocolos con el uso de nuevos fármacos y la simultánea reducción o retirada de los inhibidores de la calcineurina se han convertido en opciones atractivas. Los inhibidores del receptor de la rapamicina presentan probada eficacia en el trasplante gracias a su actividad inmunosupresora combinada con sus efectos antiproliferativos imprescindibles en el manejo terapéutico a largo plazo de estos pacientes. Los bloqueantes de la IL-2 son utilizados en la terapia de inducción de forma cada vez más frecuentemente en la mayoría de los centros trasplantadores.

#### **PALABRAS CLAVE**

Rechazo, inmunosupresión, inhibidores de la calcineurina, trasplante cardíaco.

#### **ABSTRACT**

Although heart transplantation was performed firstly in 1967, it became a valuable option in the 1980s, due

to the availability of cyclosporine and endomyocardial biopsies for rejection monitoring. Immunosuppression following cardiac transplantation has traditionally included a calcineurin inhibitor in combination with corticosteroids and azathioprine or mycophenolate mofetil. Calcineurin inhibitors (cyclosporine and tacrolimus) are the cornerstone of immunosuppressive therapy and have reduced acute rejection and markedly increased survival of cardiac transplantation patients; however, their nephrotoxic effects can limit long-term survival. Azathioprine, due to its important side effects, has been replaced with mycophenolate mofetil in most of the triple immunosuppressive therapies; this last one has become one of the most frequently used antiproliferative agents in heart transplantation. The introduction of newer immunosuppressive drugs, like proliferation signal inhibitors (everolimus and sirolimus), OKT3, thymoglobulin and interleukin-2 receptor antagonists, into clinical practice has given transplant physicians new tools to adapt immunosuppression to patients' needs. Changes of immunosuppressive protocols by using new drugs and simultaneous reduction or weaning of calcineurin inhibitors have become attractive options. Proliferation signal inhibitors offer proven efficacy in transplantation because of their immunosuppressive activity together with antiproliferative effects, essential in the long-term therapeutic management of the transplant patient. Interleukin-2 receptor antagonists are being used increasingly for induction therapy in most of the transplantation centers.

#### KEY WORDS

Rejection, immunosuppression, calcineurin inhibitors, heart transplantation.

#### MECANISMOS BÁSICOS DEL RECHAZO

El rechazo constituye una de las causas más importantes de morbimortalidad en el post-trasplante cardíaco, por lo que el uso de la inmunosupresión sigue siendo uno de los grandes retos entre los profesionales que se dedican al trasplante cardíaco. Los niveles de inmunosupresión deben ser meditados en cada paciente de forma individualizada: un exceso de inmunosupresión conlleva riesgo de infecciones, efectos secundarios de los fármacos y mayor incidencia de tumores, mientras que

un déficit de inmunosupresión puede ocasionar rechazo cardíaco agudo con posible pérdida del injerto (1).

El conocimiento de las fases del rechazo frente al aloantígeno ha permitido desarrollar fármacos que actuarán en uno o varios niveles de las siguientes fases:

- El reconocimiento del antígeno: el linfocito T a través de sus receptores CD<sub>3</sub> y CD<sub>4</sub> reconoce el antígeno procesado por el macrófago y el sistema HLA.
- La estimulación y proliferación del sistema inmune: los linfocitos T colaboradores activados secretan linfocinas que estimulan la formación de linfocitos citotóxicos.
- La fase efectora o de destrucción del antígeno: los linfocitos se transforman en células con capacidad citolítica (1).

#### ACTUACIÓN INMUNITARIA EN EL RECHAZO

El gráfico 1 muestra un esquema del mecanismo por el que actúa el sistema inmunitario en caso de rechazo.

Los linfocitos T colaboradores (T<sub>H</sub>) son activados por las células presentadoras del antígeno (CPA) y segregan citocinas como:

- La interleucina 2 (IL-2), que produce la activación de los linfocitos T citotóxicos (T<sub>C</sub>).
- El interferón gamma (IFN  $\gamma$ ), que interviene en la activación de los macrófagos.
- Otras interleucinas (IL-4, IL-5 e IL-6), que activan los linfocitos B para la elaboración de anticuerpos contra las células del injerto.

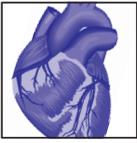
Estos anticuerpos, junto con la acción del complemento, la de los linfocitos T<sub>C</sub> y la de los macrófagos, desencadenan el rechazo al producir la lisis celular, lesiones en los vasos, hemorragias e inflamación.

#### TIPOS DE RECHAZO

Existen cuatro tipos de rechazo:

Rechazo hiperagudo → Es el mediado por anticuerpos preformados. Suele ser letal y ocurre inmediatamente después de la cirugía en pacientes sensibilizados previamente.

- Rechazo celular o agudo → Está mediado por linfocitos T y produce infiltración linfocitaria y ocasional lesión del miocito. Su incidencia es máxima



durante los 6 primeros meses post-trasplante, pero supone menos del 3% de las biopsias después del año. También ocurre en las ocasiones en que se ha disminuido la inmunosupresión (por una infección, neoplasia o efecto secundario grave).

- Rechazo humoral o vascular → Está mediado por anticuerpos, demostrándose por inmunofluorescencia la existencia de depósitos de inmunoglobulinas G y M y complemento en la microvasculatura coronaria. Existe edema celular e intersticial, infiltrado inflamatorio de polimorfonucleares y vasculitis franca con focos hemorrágicos.
- Rechazo crónico → También se denomina vasculopatía del injerto o enfermedad vascular del injerto y consiste en una obstrucción progresiva de los vasos coronarios. Su etiopatogenia es multifactorial (1,2).

## TIPOS DE RECHAZO: RECHAZO CELULAR AGUDO

Todos los trasplantados cardiacos presentan algún grado de rechazo agudo durante el primer año.

Los factores de riesgo asociados al rechazo incluyen:

- Sexo femenino.
- Raza negra.
- Menor edad.
- Mayor discrepancia entre HLA del donante y del receptor.
- Serología positiva o infección por citomegalovirus (CMV).
- Aparición de un rechazo poco tiempo después del anterior.
- Número de episodios de rechazo previos.

La gravedad histológica del rechazo celular agudo se gradúa según la clasificación de la ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation). La tabla 1 muestra las características de los 7 grados de rechazo celular reconocidos en la clasificación de la ISHLT aprobada en 1990 (1). En 2005 los grados de rechazo se resumieron en 4 grupos, como muestra la tabla 2 (3). Conviene conocer ambas clasificaciones puesto que en ocasiones seguimos haciendo referencia a la clasificación de 1990 y con frecuencia los anatómo-patólogos se refieren a ella en sus informes de las muestras de biopsias endomiocárdicas.

## TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

Los protocolos de inmunosupresión varían en los diferentes grupos de Trasplante Cardíaco.

Un protocolo estándar suele combinar una triple terapia inmunosupresora, con la finalidad de disminuir la dosis individual de cada fármaco y sus consecuentes efectos adversos; y suele incluir:

- Esteroides, habitualmente prednisona.
- Antagonistas de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus).
- Otro fármaco no anticalcineurínico, habitualmente un antiproliferativo (micofenolato mofetil, azatioprina o inhibidores de la mTOR).

Se debe diferenciar entre el tratamiento de inducción, la terapia de mantenimiento y el tratamiento del rechazo agudo (1,2).

## ESTEROIDES

El mecanismo por el que los fármacos corticoesteroides actúan como inmunosupresores no es bien conocido. Se sabe que evitan la expresión de genes de diversas citocinas importantes para la actividad y proliferación de células B y T, como la citocina IL-2, y que suprimen la actividad de los macrófagos en virtud de sus propiedades anti-inflamatorias.

Para el tratamiento de inducción se administra metilprednisolona (Solu-Moderin® o Urbason®) en dosis de 500-1000 mg intravenosos al pasar a quirófano, posteriormente metilprednisolona 125-500 mg intravenosos cada 8 horas hasta completar 3 dosis.

En la terapia de mantenimiento se utiliza prednisona oral (Dacortin®) a dosis variables. En pacientes seleccionados, sobre todo en diabéticos y en niños, se intenta evitar el uso de esteroides en el tratamiento a largo plazo.

En caso de rechazo celular agudo, el tratamiento adecuado incluye:

- Metilprednisolona 500-1000 mg intravenosos diarios durante 3 días (asociado o no a tratamiento citolítico o plasmaféresis), si hay compromiso hemodinámico, y seguido de Prednisolona oral.
- Prednisolona 1 mg/Kg peso orales diarios durante 3 días y posteriormente en pauta descendente, si no hay compromiso hemodinámico.
- Repetir biopsia a las 2 semanas.

Los efectos adversos de esta familia de fármacos son bien conocidos: rasgos cushingoides, atrofia muscular, osteoporosis severa, necrosis ósea aséptica, cataratas, úlcera péptica, ganancia de peso, alteraciones psiquiátricas, hiperlipemia, hipertensión arterial, mayor susceptibilidad a las infecciones; y en niños, retraso del crecimiento y acné (1,2).

### CICLOSPORINA (Sandimmun®)

Su mecanismo de actuación es la inhibición de la calcineurina, enzima fosfatasa que favorece un incremento en la expresión de genes de IL-2 y otras citocinas, por lo que la ciclosporina evita la expresión de genes de diversas citocinas importantes para la actividad y proliferación de células B y T.

La biodisponibilidad de este fármaco era muy variable con las cápsulas originales de gel blando (dependía de la emulsión de las sales biliares), siendo actualmente mucho más previsible con la nueva formulación de microemulsión (Sandimmun Neoral®). El estrecho rango terapéutico de la ciclosporina requiere la determinación habitual de niveles séricos para evitar toxicidad.

El tratamiento de mantenimiento suele indicarse con ciclosporina neoral 100 mg /12h vía oral, disminuyendo la dosis de forma progresiva lo largo del primer año.

Sus efectos adversos son amplios:

- Nefrotoxicidad: Es el efecto adverso más importante, afectando al 30-40% de los pacientes. Se debe a vasoconstricción de arteriola aferente y consiguiente hipoperfusión renal. La asociación de indometacina empeora la disfunción renal. Si existe insuficiencia renal previa al trasplante y/o oliguria post-cirugía se evitará o se retrasará la introducción de la ciclosporina.
- Hepatotoxicidad: Aumento de bilirrubina y transaminasas, con infiltración grasa centrolobulillar, que son reversibles al reducir o suspender el fármaco.
- Neurotoxicidad: Temblor fino y convulsiones; es efecto dosis-dependiente y reversible.
- Otras: Hipertensión arterial, hirsutismo, hipertrichosis e hiperplasia gingival; la asociación con nifedipino aumenta la hiperplasia gingival.

Es imprescindible conocer los fármacos que elevan la concentración de ciclosporina, como imipenem,

ketoconazol, itraconazol, diltiazem, verapamilo, nifedipino, metoclopramida, andrógenos, cimetidina, ranitidina, warfarina y amiodarona. Con frecuencia se incluye diltiazem en la terapia administrada a estos pacientes para reducir la dosis de ciclosporina, y en consecuencia la toxicidad de ésta.

También es fundamental conocer los fármacos que reducen la concentración de ciclosporina y que reducen el nivel de inmunosupresión, como rifampicina, fenitoína, carbamazepina y ácido valproico, entre otros (1,2,4).

### TACROLIMUS O FK-506 (Prograf® y Advagraf®)

Actúa como inhibidor de la calcineurina. Es un macrólido que forma complejo con una proteína de unión FK distinta de ciclofilina, evitando la expresión de genes de diversas citocinas importantes para la actividad y proliferación de células B y T (IL-2, interferón gamma, factor de necrosis tumoral,...)

Su biodisponibilidad por vía oral es escasa y también requiere ajuste de dosis según niveles plasmáticos.

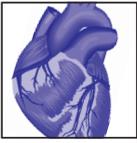
La terapia de mantenimiento se inicia con tacrolimus 2 mg /12h oral con Prograf® o 4 mg /24h con Advagraf®, y esta dosis se irá disminuyendo a lo largo del primer año.

Puede utilizarse como tratamiento de rescate en caso de rechazo celular recurrente o persistente, con mayor eficacia respecto a la ciclosporina en los estudios recientes (5).

Sus efectos adversos incluyen:

- Nefrotoxicidad: Es el efecto adverso más importante. Parece que en el caso del tacrolimus endovenoso, éste resulta incluso más nefrotóxico que la ciclosporina, por lo que en caso de insuficiencia renal previa al trasplante y/o oliguria post-operatoria se evitará el tacrolimus y el tratamiento de inducción se hará con OKT3.
- Neurotoxicidad: Temblor, cefalea y delirio.
- Neoplasias: Linfomas y neoplasias cutáneas.
- Hiperglucemia (es más diabetogénico que ciclosporina).
- Otras: Hiperpotasemia, y con menor frecuencia hipertensión arterial e hiperplasia gingival.

Es de elección respecto a la ciclosporina en el caso de las mujeres trasplantadas, con el fin de evitar el hirsutismo e hipertrichosis característicos de la ciclosporina.



Requiere también precaución en su administración junto con otras medicaciones porque interacciona con múltiples fármacos similares a los de ciclosporina (1,2,4,6).

### **AZATIOPRINA (Imurel®)**

Es un análogo de la purina que detiene la replicación del ADN, evitando la proliferación de células B y T. Su utilidad es escasa en la actualidad, ya que debido a sus secundarismos se ha sustituido por micofenolato mofetil en la mayoría de las triples terapias inmunosupresoras.

La dosis habitual de mantenimiento sería azatioprina 1-2 mg /kg/día vía oral.

Sus efectos adversos más importantes son la mielosupresión y la hepatotoxicidad. Puesto que se metaboliza por la vía de la xantinaoxidasa, se recomienda evitar su uso concomitante con alopurinol, inhibidor de la xantinaoxidasa, que puede agravar la supresión medular (1,2).

### **MICOFENOLATO MOFETIL (CellCept®) Y SU DERIVADO ÁCIDO MICOFENÓLICO (Myfortic®)**

El micofenolato mofetil inhibe 2 enzimas que participan en la síntesis de novo de la purina de la que dependen los linfocitos humanos para la replicación del ADN, sin afectar a la síntesis de ADN de otras líneas celulares.

Su biodisponibilidad es elevada.

El tratamiento de mantenimiento consiste en micofenolato mofetil 1-1,5 g/ 12h, intravenoso, vía oral o incluso sublingual, con administración de la primera dosis dentro de las 12 horas iniciales tras el trasplante. En algunos grupos se utiliza también como tratamiento de inducción (micofenolato mofetil 1 g intravenoso antes de bajar al quirófano y 1 g a las 6 horas).

Su coste es elevado, pero en el tratamiento del rechazo celular refractario o persistente ha demostrado importante reducción de la mortalidad respecto a azatioprina.

Su efecto antiproliferativo sobre las células musculares lisas retarda el desarrollo de enfermedad vascular del injerto (7,8).

Sus efectos adversos incluyen:

- Alteraciones gastrointestinales: Dispepsia, vómitos y diarrea.

- Otros: Leucocitopenia importante (2%), anemia, enfermedades linfoproliferativas malignas (1%) e infecciones virales oportunistas (1,2,9-11).

El ácido micofenólico es un derivado del micofenolato mofetil que se administra a las mismas dosis y con igual eficacia que éste, pero que presenta menos efectos secundarios gastrointestinales.

### **ENZIMAS INHIBIDORAS DEL RECEPTOR DE LA RAPAMICINA: SIROLIMUS (Rapamune®) Y EVEROLIMUS (Certican®)**

Estos fármacos actúan al inhibir el receptor de la rapamicina, que es activado tras la activación antigénica de las células T, bloqueando la respuesta celular a las citocinas. También actúan inhibiendo el crecimiento del músculo liso vascular y la proliferación en respuesta a factores crecimiento, por lo que han demostrado su utilidad en la reducción de la progresión de la vasculopatía del injerto y la reestenosis intra-stent en el intervencionismo coronario percutáneo (7,8,12).

La dosis de mantenimiento es de 1-5 mg/día en el caso del sirolimus y de 1,5-3 mg/día para el everolimus.

Sus efectos secundarios más temidos son: hipertrigliceridemia, edemas y mielodepresión (predominantemente trombocitopenia). Debido a su potencial antiproliferativo, si se introducen precozmente tras la cirugía, ocasionan retraso en la cicatrización de la herida quirúrgica y derrames pleurales y pericárdico.

Su estrategia de uso es:

- En asociación con prednisona y un inhibidor de la calcineurina, porque su mecanismo complementaría al de anticalcineurínicos; es la combinación más utilizada.
- En asociación con prednisona y micofenolato mofetil; ésta es la combinación de elección en pacientes con disfunción renal (1,2,13-17).

### **OKT3**

El OKT3 es un anticuerpo monoclonal anti-CD3 de origen murino. El antígeno CD3 es parte del complejo receptor de los linfocitos T circulantes activados y el OKT3 se une a este antígeno para producir la lisis de los linfocitos T.

Se utilizaba hace unos años como tratamiento de inducción, pero actualmente ha quedado relegado casi

exclusivamente a los casos de rechazos rebeldes a esteroides. La dosis habitual de OKT3 es de 5 mg/día durante 5-10 días, debiendo incrementar la dosis de esteroides durante la retirada del OKT3 para evitar la reelevación de los linfocitos T activados tras el tratamiento.

Sus efectos adversos son característicos:

- Síndrome de liberación de citocinas: es la liberación de moléculas vasoactivas, como el factor de necrosis tumoral, por linfocitólisis; su clínica pseudogripal incluye fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, diarreas, anorexia y mialgia, pero también ocasional hipotensión arterial grave con broncoespasmo. Los pacientes requieren pre-medicación con paracetamol, esteroides y antihistamínicos.
- Trastornos linfoproliferativos y linfomas.
- Infecciones virales oportunistas, con frecuencia por citomegalovirus (1,2).

#### **ANTICUERPOS POLICLONALES ANTILINFOCITOS: GLOBULINA ANTITIMOCITO (ATGAM) Y TIMOGLOBULINA**

Los anticuerpos policlonaes antilinfocitos se dirigen contra varios objetivos de la superficie de las células B y T e inducen linfocitólisis mediada por complemento. Su acción se valora cuantificando los linfocitos CD2 positivos.

La globulina antitimocito (Atgam) es de origen equino, mientras que la timoglobulina procede del conejo.

Se utilizan ocasionalmente en el tratamiento de inducción y en rechazos rebeldes a esteroides, con la siguiente posología:

- Globulina antitimocito (Atgam) 15 mg/kg/día durante 7-10 días.
- Timoglobulina 1,5 mg/kg/día durante 7-10 días.

Sus efectos adversos incluyen:

- Trastornos linfoproliferativos y linfomas.
- Infecciones virales oportunistas, fundamentalmente por citomegalovirus, por lo que se suele administrar conjuntamente tratamiento profiláctico con Ganciclovir (1,2).

#### **BLOQUEANTES DE LOS RECEPTORES IL-2: DACLIZUMAB (Zenapax®) Y BASILIXIMAB (Simulect®)**

Estos nuevos fármacos son anticuerpos monoclonales humanizados que actúan bloqueando el receptor

de la interleucina-2 (antígeno CD25), el cual se expresa sobre la superficie de los linfocitos T como respuesta a estímulos antigénicos, por lo que sólo está presente en la superficie de los linfocitos T activados. Son dos:

- Daclizumab (Zenapax®).
- Basiliximab (Simulect®).

Como tratamiento de inducción son fundamentales en pacientes con disfunción renal, para retrasar el inicio de ciclosporina, y en pacientes hipersensibilizados. La mayoría de las Unidades de Trasplante Cardíaco utiliza estos fármacos como tratamiento de inducción en todos sus pacientes (18).

La dosis de inducción con daclizumab es de 1 mg/kg/1-2 semanas (5 dosis). Con basiliximab sólo se requiere una dosis a las pocas horas del trasplante y una segunda y última al 4º día, motivo por el que suele ser preferido para la inducción por la mayoría de los grupos trasplantadores.

Respecto a los efectos adversos, son fármacos bastante seguros que no producen síndrome de liberación de citocinas ni parecen aumentar el riesgo de trastornos linfoproliferativos, linfomas ni infecciones virales oportunistas (1,2).

#### **TRATAMIENTO DE LOS RECHAZOS**

El tratamiento del rechazo es variable y depende de:

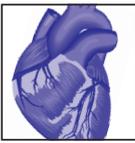
- Grado histológico del rechazo.
- Síntomas clínicos del paciente.
- Compromiso hemodinámico (caída en arritmia supraventricular, empeoramiento de la función sistólica ventricular).
- Precocidad en el tiempo de aparición tras el trasplante.

En la tabla 3 se muestran las terapias y dosis recomendadas según el tipo de rechazo (1).

#### **BREVE ESQUEMA DEL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN EN NUESTRO MEDIO**

El protocolo de inducción que se sigue en nuestra Comunidad Autónoma sería más o menos el que sigue:

- Unas horas antes de bajar a quirófano se administran corticoides intravenosos (Solumoderin® 500 mg), micofenolato mofetil (Cellcept® 1g), cefazolina (Kefol® 1 g) y actreonom (Azactam® 1 g).



**GRAVEDAD DEL RECHAZO CELULAR SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE LA ISHLT EN 1990**

|   |  |
|---|--|
| Rechazo grado 0                                     | Sin evidencia de rechazo o daño de miocitos.   |
| Rechazo grado 1A o leve focal                       | Infiltrados linfocitarios focales, perivasculares o intersticiales, sin daño de miocitos, localizados en uno o varios fragmentos.                |
| Rechazo grado 1B o leve difuso                      | Infiltrado linfocitario más difuso, perivascular, intersticial o mixto, sin daño de miocitos.  |
| Rechazo grado 2 o moderado focal                    | Gran foco único de infiltrado inflamatorio linfocitario, con o sin eosinófilos, circunscrito, con o sin daño de miocitos.                        |
| Rechazo grado 3A o moderado multifocal              | Infiltrados inflamatorios múltiples con linfocitos grandes con o sin eosinófilos, que pueden dañar miocitos, y puede verse en varios fragmentos. |
| Rechazo grado 3B o casi severo o multifocal humoral | Infiltrado inflamatorio difuso de linfocitos, eosinófilos y algunos polimorfonucleares, afectando varios fragmentos, con daño miocítico.         |
| Rechazo grado 4 o severo                            | Infiltrado inflamatorio difuso, polimorfo (linfocitos, eosinófilos, neutrófilos), con daño o necrosis de miocitos evidente.                      |

**GRAVEDAD DEL RECHAZO CELULAR SEGÚN LA REVISIÓN (R) DE LA ISHLT EN 2005**

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| Rechazo grado 0R            | = 0. Sin evidencia de rechazo.  |
| Rechazo grado 1R o ligero   | = 1A, 1B y 2. Infiltrado linfocitario difuso perivascular o intersticial o infiltrado inflamatorio linfocitario bien circunscrito, con o sin eosinófilos, y habitualmente sin daño de miocitos. |
| Rechazo grado 2R o moderado | = 3A. Infiltrados inflamatorios múltiples con linfocitos grandes con o sin eosinófilos, que pueden dañar miocitos, y puede verse en varios fragmentos.  |
| Rechazo grado 3R o severo   | =3B y 4. Infiltrado inflamatorio difuso, polimorfo (linfocitos, eosinófilos, neutrófilos), con daño o necrosis de miocitos evidente.  |

**TRATAMIENTO DE LOS RECHAZOS**

|  |  |
|--|--|
| Rechazo grados 1A y 1B (ligeros) o Rechazo grado 2 (moderado focal)          | Ajuste dosis terapia de mantenimiento:<br>60-80% resolución espontánea.<br>Si progresa > Corticoides orales. |
| Rechazo grado 3A (moderado multifocal) en 3 primeros meses post-trasplante   | Metilprednisolona i.v. 500-1000 mg diarios 3 días (y después corticoide oral)                                |
| Rechazo grado 3A (moderado multifocal) tras 3 primeros meses post-trasplante | Prednisolona 1 mg/kg v.o diarios 3 días y pauta descendente  |
| Rechazos grados 3B y 4 (graves)  | Esteroides intravenosos a altas dosis + terapia citolítica   |
| Rechazo humoral (curso con compromiso hemodinámico y disfunción del injerto) | Esteroides a dosis altas + plasmaféresis + ciclofosfamida + micofenolato mofetil                             |
| Rechazo corticorresistente   | Terapias de rescate:<br>OKT3, tacrolimus y timoglobulina   |

**Gráfico 1. Actuación inmunitaria en el rechazo.**

Tomada de [www.um.es/molecula/grap/rechazo.jpg](http://www.um.es/molecula/grap/rechazo.jpg)

(Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Murcia)

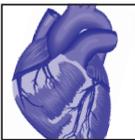
- Cuando la cirugía está terminando se repite la dosis de corticoides.
- La dosis de cefazolina y actreónam se repite a las 6 - 8 horas.
- A las 3 horas aproximadamente de la llegada del paciente a la Unidad de Cuidados Intensivos se administra la primera dosis de Basiliximab (Simulect®) y a los 4 días la segunda y última dosis.

## CONCLUSIONES

La inmunosupresión es sin duda alguna un punto clave en el tratamiento de los pacientes que reciben un trasplante cardiaco. El adecuado balance de ésta, de forma que evite el rechazo minimizando al máximo el riesgo de infecciones y tumores, está en estrecha relación con la morbimortalidad de estos pacientes. La aparición de la ciclosporina, aprobada en 1983, consiguió multiplicar la tasa de éxito en el trasplante al reducir la mortalidad por rechazo. Las nuevas terapias inmunosupresoras van surgiendo para dar respuesta a la necesidad de encontrar una inmunosupresión eficaz pero orientada a la reducción de efectos secundarios, mejorando la morbilidad del trasplantado cardiaco, y cada vez más dirigida a la búsqueda de efectos antiproliferativos que frenen la progresión de la vasculopatía del injerto, el actual talón de Aquiles de estos pacientes por su implicación en la supervivencia a largo plazo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alonso-Pulpón L, Almenar L, Crespo MG, Silva L, Segovia J, Manito N et al. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Trasplante cardiaco y de corazón-pulmones. Rev Esp Cardiol. 1999;52(10):821-39.
2. Boyle A. Trasplante cardiaco. En: Griffin BP, Topol EJ, editores; The Cleveland Clinic Foundation. Cardiología. Madrid: Marbán Libros, S.L.; 2006. p. 161-77.
3. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. J Heart Lung Transplant. 2005;24(11):1710-20.
4. Zuckermann AO, Aliabadi AZ. Calcineurin-inhibitor minimization protocols in heart transplantation. Transpl Int. 2009;22(1):78-89.
5. McCormack PL, Keating GM. Tacrolimus: in heart transplant recipients. Drugs. 2006;66(17):2269-79.
6. Patel JK, Kobashigawa JA. Tacrolimus in heart transplant recipients: an overview. BioDrugs. 2007;21(3):139-43.
7. Gómez-Moreno S, Lage Gallé E, Adsuar Gómez A, Borrego Domínguez JM, Martínez Martínez Á. Enfermedad vascular del injerto: Tratamiento y medidas preventivas. En: Pérez Bernal J. Actualizaciones en Trasplantes 2007. Sevilla: Egea Impresores, S.L.; 2007. p. 366-71.
8. Kobashigawa JA, Patel JK. Immunosuppression for heart transplantation: where are we now? Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2006;3(4):203-12.
9. Eisen HJ, Kobashigawa J, Keogh A, et al. On behalf of the Mycophenolate Mofetil Cardiac Study Investigators. J Heart Lung Transplant. 2005;24:517-525.
10. Shipkova M, Armstrong VW, Oellerich M, Wieland E. Mycophenolate mofetil in organ transplantation: focus on metabolism, safety and tolerability. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2005;1(3):505-26.
11. Kobashigawa J, Muller L, Renlund D, et al. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. Transplantation. 1998;66:507-15.
12. Raichlin E, Kushwaha SS. Proliferation signal inhibitors and cardiac allograft vasculopathy. Curr Opin Organ Transplant. 2008;13(5):543-50.
13. Sánchez-Fructuoso AI. Everolimus: an update on the mechanism of action, pharmacokinetics and recent clinical trials. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2008;4(6):807-19.
14. Bocchi EA, Ahualli L, Amuchastegui M, Bouillon F, Ceruti B, Colque R et al. Recomendaciones para el uso de everolimus en pacientes con trasplante cardíaco. Resultados de las Jornadas Latinoamericanas de Consenso. Insuficiencia Cardiaca. 2006;2(1):66-71.
15. Valantine H, Zuckermann A. From Clinical trials to clinical practice: an overview of Certican® (everolimus) in heart transplantation. J Heart Transplant 2005;24:S185-S190.
16. Chapman TM, Perry CM. Everolimus. Drugs 2004;64:861-72.
17. Eisen HJ, Tuzcu M, Dorent R, et al for the RAD B253 Study Group. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. N Engl J Med. 2003;349:847-58.
18. Möller CH, Gustafsson F, Gluud C, Steinbrüchel DA. Interleukin-2 receptor antagonists as induction therapy after heart transplantation: systematic review with meta-analysis of randomized trials. J Heart Lung Transplant. 2008;27(8):835-42.



## COMPLICACIONES TRAS EL TRASPLANTE CARDIACO: MANEJO POST-OPERATORIO, COMPLICACIONES INFECCIOSAS, NEOPLASIAS Y VASCULOPATÍA DEL INJERTO

### COMPLICATIONS AFTER HEART TRANSPLANTATION: POSTOPERATIVE MANAGEMENT, INFECTIOUS COMPLICATIONS, NEOPLASIAS AND CARDIAC ALLOGRAFT VASCULOPATHY

#### **Autores:**

*Cristina Moreno Ambroj<sup>1</sup>; Teresa Blasco Peiró<sup>1,2</sup>; Ana Portoles Ocampo<sup>1,2</sup>; José Gabriel Galache Osuna<sup>1</sup>; Juan Sánchez-Rubio Lezcano<sup>1</sup>; Esther Sánchez Insa<sup>1</sup>; María Luisa Sanz Julve<sup>1,2</sup>; Isabel Calvo Cebollero<sup>1</sup>; Luis Javier Placer Peralta<sup>1</sup>*

1. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

2. Servicio de Cardiología. Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

#### **Correspondencia:**

Cristina Moreno Ambroj  
C/ Felisa Galé, nº 46 3ºA. 50014. Zaragoza. España.  
E-mail: crystynama@hotmail.com  
Tlfnos: 976 478 292 / 615 219 487. Fax: 976 562565

#### **RESUMEN**

El trasplante cardíaco es en la actualidad el tratamiento de elección en casos de insuficiencia cardíaca refractaria a tratamiento médico o quirúrgico. Desde que el primer trasplante cardíaco fuera llevado a cabo en 1967, numerosos avances han permitido disminuir el riesgo de complicaciones e incrementar la supervivencia y calidad de vida de estos pacientes. El fallo primario del injerto, las infecciones graves, las arritmias cardíacas, el fracaso renal agudo y la muerte son las complicaciones más temidas en el periodo post-operatorio. El riesgo de infecciones ha podido reducirse gracias a los significativos avances en la terapia antibiótica. La infección precoz, aquella que ocurre durante el primer mes, suele ser debida a patógenos bacterianos habituales, mientras que la etiología de la infección tardía (1º-4º meses) son patógenos oportunistas como el citomegalovirus, el *Pneumocystis carinii* o los *Aspergillus*. La complicación neoplásica no cutánea más frecuente en estos pacientes son las enfermedades linfoproliferativas. La vasculopatía del injerto constituye su causa principal de morbilidad tardía limitando notablemente la supervivencia a largo plazo.

#### **PALABRAS CLAVE**

Trasplante cardíaco, fallo primario del injerto, infecciones oportunistas, vasculopatía del injerto.

#### **ABSTRACT**

A heart transplant is nowadays considered the treatment of choice in cases of terminal heart failure refractory to medical or surgical treatment. Since the first orthotopic heart transplant carried out in 1967, numerous advances have taken place, which leads to increased survival and quality of life of those patients. Primary graft failure, severe infection, cardiac arrhythmias, acute renal failure and death are the more threatening complications in the postoperative period. Risk of infections has decreased thanks to significant improvements in antibiotic therapy. Early infection, which presents the first month, is usually due to common bacterial pathogen whereas late infection (1st-4th months) is caused by opportunist pathogens such as cytomegalovirus, *Pneumocystis carinii* and *Aspergillus*. Lymphoproliferative diseases are the most frequent non cutaneous neoplastic complications. Cardiac allograft vasculopathy is the leading reason of

late morbidity and mortality in heart transplant patients and notably limits long-term survival.

#### KEY WORDS

Heart transplantation, acute graft failure, opportunist infections, cardiac allograft vasculopathy.

### BREVE HISTORIA DEL TRASPLANTE CARDIACO

El primer trasplante cardiaco en el ser humano fue llevado a cabo por Christian Barnard en 1967 en Ciudad del Cabo (Sudáfrica). La donante, una joven con politraumatismos tras un atropello, presentaba lesiones cerebrales muy graves con actividad cerebral mínima al ingreso y Barnard solicitó la donación del corazón al padre de la víctima. El receptor fue un varón de 54 años afecto de miocardiopatía isquémica en estado terminal. Se instalaron donante y receptor, respectivamente, en dos quirófanos adyacentes. Cuando cesó toda actividad cardíaca en el electrocardiograma del donante y se comprobó la ausencia de respiración espontánea y de todos los reflejos durante siete minutos, se declaró muerta a la donante y se procedió a la extracción cardíaca. El injerto se implantó y funcionó adecuadamente; a los diez días el receptor caminaba por la habitación, pero una neumonía bilateral provocaría su muerte cuatro días después.

Un mes más tarde, Barnard realizó su segundo trasplante cardiaco. El receptor vivió diecinueve meses y medio; falleció por enfermedad coronaria secundaria a vasculopatía del injerto, que describió por primera vez entonces Thomson, en 1969. (1)

En los años sucesivos, la supervivencia post-trasplante ha ido experimentando notable mejoría, debido fundamentalmente a una reducción en la mortalidad precoz por infección o rechazo agudo.

### ASPECTOS QUIRÚRGICOS DE INTERÉS EN LA EVOLUCIÓN DEL PACIENTE TRASPLANTADO CARDIACO

#### ANASTOMOSIS “BIAURICULAR”

Descrita por Lower y Shumway en 1959, se ha considerado “gold standard” para el trasplante cardiaco ortotópico durante los últimos 35-40 años. Se realiza una

anastomosis preservando ambos casquetes posteriores de ambas aurículas del receptor, incluyendo los respectivos drenajes venosos y la parte posterior del tabique interauricular y anastomosando sobre ellos los casquetes anteriores de las aurículas del donante. Esto evita la dificultad técnica de realizar de forma individual las anastomosis de venas cavas y pulmonares del receptor a las aurículas del nuevo corazón. Esta fisiología anormal de las nuevas aurículas acarrea una disminución o pérdida de contribución auricular al llenado ventricular, disfunción de las válvulas auriculoventriculares (con elevada prevalencia de regurgitación moderada-severa) y elevada incidencia de trastornos del ritmo, tanto taquiarritmias como bradiarritmias por disfunción sinusal fundamentalmente, con necesidad de implante de marcapasos (2).

#### ANASTOMOSIS “BICAVA”

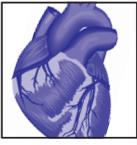
Esta técnica fue introducida a principios de los noventa. Ambas venas cavas, superior e inferior, se desinsertan de su desembocadura en la aurícula derecha del receptor, dejando un pequeño rodete de aurícula en el extremo, para reimplantarlas en la aurícula derecha del nuevo corazón. El casquete anterior de la aurícula izquierda del donante se anastomosa al casquete posterior de la aurícula izquierda del receptor que incluye los drenajes de las venas pulmonares, evitando de esta manera el principal problema de distorsión de la aurícula izquierda con la técnica convencional, que es la reconstrucción del tabique interauricular. Conserva una anatomía y geometría más fisiológicas de la aurícula izquierda y una aurícula derecha intacta. Requiere más tiempo de intervención, pero reduce la incidencia de arritmias auriculares (disfunción sinusal) y de regurgitación tricuspídea post-trasplante, mejorando así la hemodinámica auricular derecha (2).

En nuestra Comunidad Autónoma, todos los trasplantes desde 2005 se han realizado mediante técnica bicava.

### COMPLICACIONES POST-OPERATORIAS DEL TRASPLANTE CARDIACO

#### A) COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS

La más frecuente de ellas es el derrame pericárdico, con o sin taponamiento cardiaco. Los derrames pericárdicos son muy frecuentes debido al gran espacio



potencial que queda cuando el ventrículo dilatado y disfuncionante es sustituido por el ventrículo izquierdo del donante, de un tamaño más adecuado; pocas veces evoluciona a taponamiento pericárdico, pero si ocurre requiere drenaje percutáneo o evacuación quirúrgica. Además los pacientes pueden presentar cualquiera de las complicaciones inherentes a una cirugía cardiaca, en relación con la herida quirúrgica y las zonas de anastomosis o de canulación, entre otras; son complicaciones más inusuales, pero potencialmente letales (3,4).

## **B) DISFUNCIÓN PRECOZ DEL INJERTO**

El fallo primario del injerto constituye la primera causa de mortalidad precoz en los pacientes trasplantados. Su etiología es incierta y con frecuencia multifactorial, dependiendo de factores intrínsecos al donante (corazón subóptimo), factores en relación con el traslado del órgano (tiempo de isquemia prolongado, deficiente preservación del órgano), factores intrínsecos al receptor en el momento de la cirugía (hipertensión pulmonar, inestabilidad hemodinámica, hipersensibilización previa), etc.

### **Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo**

La retirada del by-pass cardio-pulmonar conlleva con frecuencia la necesidad de soporte inotrópico (principalmente dobutamina o levosimendán). También es frecuente la necesidad de vasoconstrictores periféricos (dopamina, epinefrina y norepinefrina) para contrarrestar la utilización de dosis elevadas de vasodilatadores previas a la cirugía. Tanto los fármacos inotropos y como los vasoconstrictores suelen poder retirarse en las primeras 48 horas (3,5).

### **Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo**

La alteración en la función diastólica del ventrículo izquierdo se debe a isquemia reversible o lesión por reperfusión y suele resolverse en pocos días o semanas. En ocasiones, si la isquemia o la lesión por reperfusión son severas pueden causar banda de necrosis o fibrosis, que se confirmará en la biopsia endomiocárdica y causará disfunción diastólica crónica. La escasa adecuación en tamaño donante-receptor (implante de órgano de pequeño tamaño) o el rechazo agudo son otras de las etiologías de disfunción diastólica izquierda del injerto (3).

## **Disfunción del ventrículo derecho**

Esta complicación es mucho más frecuente que la disfunción del ventrículo izquierdo, en especial en pacientes con hipertensión arterial pulmonar preexistente. Se acompaña de dilatación ventricular derecha importante y de disfunción valvular tricuspídea que ocasiona regurgitación severa.

El fallo ventricular derecho agudo es causa frecuente de mortalidad y morbilidad en el período inicial. El ventrículo derecho "normal" del donante puede no ser capaz de superar las resistencias pulmonares elevadas, por lo que puede haber cierto grado de regurgitación valvular pulmonar y tricuspídea en el período del post-trasplante inmediato. Este problema puede empeorar si ha habido un tiempo de isquemia prolongado o si el corazón del donante es algo más pequeño que el del receptor. El tratamiento incluye dispositivos de asistencia ventricular, prostaciclina intravenosa o inhalada, sildenafil oral y óxido nítrico inhalado (3).

## **C) ARRITMIAS CARDIACAS**

La necesidad de marcapasos provisional post-operatorio por disfunción transitoria del nodo sinusal es frecuente y atribuible a varias etiologías: el traumatismo quirúrgico, la lesión por isquemia o reperfusión, la denervación del corazón implantado o incluso la perfusión de amiodarona pre-operatoria (que aumenta el riesgo de bradicardia).

Una taquicardia sinusal marcada (>120 lpm) en reposo o arritmias supraventriculares son raras, especialmente tras la retirada del tratamiento inotropeo, y pueden ser signo de rechazo agudo en ausencia de otras etiologías frecuentes (cuadro febril, hipovolemia, hipoglucemia, infarto de miocardio silente, embolismo pulmonar, insuficiencia suprarrenal, taponamiento pericárdico o abdomen agudo enmascarado por corticoides).

Las arritmias ventriculares son también raras, salvo en el contexto de fallo primario del injerto (3).

## **D) DISFUNCIÓN RENAL**

En el período pre-operatorio, no es infrecuente que los receptores presenten un cierto grado de disfunción renal.

Existe riesgo de empeoramiento de la función renal en el período perioperatorio debido a la nefrotoxicidad de la mayoría de fármacos inmunosupresores (ciclosporina y tacrolimus). Además, la oliguria es frecuente en los post-operatorios cardíacos (isquemia renal por hipotensión durante la cirugía, circulación extracorpórea, etc.) y los niveles de creatinina pueden aumentar hasta que el paciente se recupera de los efectos de la cirugía.

Si la función renal empeora en el período post-operatorio, el comienzo de tratamiento con ciclosporina o tacrolimus puede ser diferido gracias a la utilización de los actuales tratamientos de inducción, con anticuerpos monoclonales en la mayoría de los grupos (3).

## INFECCIONES EN EL PACIENTE TRASPLANTADO CARDIACO

Según el XX Registro Español de Trasplante Cardíaco (registro de 1984-2008), la causa de muerte más frecuente es la infección (17%), seguida del combinado de enfermedad vascular del injerto y muerte súbita (15%), fallo agudo del injerto (13%), tumores (12%) y rechazo agudo (6%) (6).

Las infecciones más frecuentes son las bacterianas (43-60%), seguidas de las víricas (40-45%) y, en menor proporción, las fúngicas y las causadas por protozoos (8-14%) (7).

La mayoría de infecciones se localizan en el pulmón o la cavidad torácica.

Al igual que ocurre en otros tipos de trasplante de órgano sólido, la frecuencia y la etiología de las infecciones varía en relación con el tiempo transcurrido desde el trasplante.

### INFECCIONES PRECOCES (1ER MES)

Son las infecciones que ocurren durante el primer mes después de la cirugía (estancia en la unidad de cuidados intensivos, catéteres, drenajes, intubación endotraqueal, sondas urinarias, etc.). Suelen ser infecciones por patógenos bacterianos nosocomiales similares a las del resto de pacientes quirúrgicos, que afectan la herida operatoria, el pulmón o el tracto urinario, con frecuencia bacteriémicas (*Legionella*, *Estafilococo Epidermidis*, *Pseudomonas Aeruginosa*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Escherichia Coli*, etc.) y de pronóstico grave (3,7).

### INFECCIONES TARDÍAS (2º-6º MES)

Entre el segundo y el sexto mes, cuando la inmunidad está más alterada por el tratamiento inmunosupresor, aparecen infecciones por bacterias oportunistas: virus (citomegalovirus, herpes virus,...), hongos (*Pneumocystis carinii*, *Candida*, *Aspergillus*,...), parásitos (*Toxoplasma gondii*), etc. (3,7).

Los pacientes trasplantados reciben tratamiento profiláctico primario para *P. carinii*, *Toxoplasma*, citomegalovirus y *Candida* (3).

### INFECCIONES MÁS TARDÍAS (A PARTIR DEL 6º MES)

A partir del sexto mes, si se reduce la inmunosupresión y los pacientes no presentan rechazo, las infecciones más frecuentes son las adquiridas en la comunidad. Sin embargo, los pacientes con rechazo continúan con el riesgo de presentar infecciones oportunistas (3,7).

## INFECCIONES TRAS EL TRASPLANTE CARDIACO: INFECCIONES BACTERIANAS

Son las más frecuentes (43-60% de todas las infecciones) y habitualmente se trata de infecciones multibacterianas.

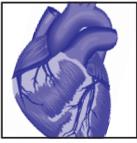
La mayoría (más del 90%) aparece durante el primer mes, se localiza en la cavidad torácica y, casi siempre, se relaciona con la cirugía, el post-operatorio y las instrumentaciones pre- y post-quirúrgicas.

Entre el segundo y el sexto mes, las infecciones nosocomiales son menos frecuentes, y pueden aparecer infecciones por bacterias intracelulares como *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes* o *Nocardia asteroides*; la localización más frecuente es la pulmonar (35%), seguida de la urinaria (24,4%) (7).

### BACTERIAS GRAM NEGATIVAS

Las bacterias gram negativas suelen ser responsables de más del 50% de las infecciones bacterianas.

- Las enterobacterias y bacilos gram negativos no fermentadores son responsables de la mayoría de infecciones precoces graves y constituyen la principal causa de mortalidad infecciosa en este período inicial: *Escherichia coli* en las infecciones urinarias y *Pseudomonas aeruginosa* en las pulmonares.



- Legionella puede causar infecciones esporádicas o neumonías nosocomiales con manifestaciones respiratorias, neurológicas, digestivas y renales o infecciones de la esternotomía y mediastinitis (7).

### BACTERIAS GRAM POSITIVAS

- Los estafilococos (*Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*) son los agentes etiológicos en casos de infecciones de la herida operatoria, mediastinitis, infecciones de catéteres, infecciones sistémicas bacteriémicas y abscesos. *S. aureus* también puede ocasionar bronconeumonías, endocarditis y espondilodiscitis.
- El neumococo es causante de neumonías o infecciones pleuropulmonares en distintos períodos del post-trasplante.
- Las celulitis estreptocócica y estafilocócica pueden aparecer en fases más tardías del trasplante debido a fragilidad cutánea por el tratamiento corticoideo crónico.
- El enterococo se asocia fundamentalmente con infecciones urinarias, aunque también puede causar bacteriemias, mediastinitis, infecciones de catéteres e infecciones abdominales.
- *Listeria monocytogenes* puede producir diversos síndromes como bacteriemia aislada, meningitis, meningoencefalitis o cerebritis sin meningitis.
- *Nocardia asteroides* ocasiona una enfermedad supurativa de localización inicialmente pulmonar, que puede extenderse por contigüidad hacia el espacio pleural y la pared torácica y afectar a otros órganos. Las nocardiosis son más frecuentes en los pacientes con trasplante cardiaco que en otros tipos de trasplante de órgano sólido y en general son infecciones tardías en pacientes con rechazo crónico y tratamiento inmunosupresor intenso (7).

### OTRAS BACTERIAS Y MICOBACTERIAS

- Bacterias anaerobias pueden causar infecciones pleuropulmonares, diverticulitis, peritonitis o sinusitis, pero son poco frecuentes.
- La incidencia de tuberculosis en el trasplante cardiaco en España es rara. Suele aparecer en los primeros 6 meses post-trasplante, y ser una reactivación o

más raramente una primoinfección; es frecuente la localización extrapulmonar.

- Otras micobacterias no tuberculosas ambientales pueden ocasionar infecciones tardías con localización predominantemente cutánea (*Mycobacterium marinum*, *M. ulcerans*) o pulmonar (*M. avium-intracellulare*, *M. kansasii*) (7).

## INFECCIONES TRAS EL TRASPLANTE CARDIACO: INFECCIONES VÍRICAS

### INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS

Citomegalovirus (CMV) es el microorganismo que más a menudo causa infección en el trasplante cardiaco, pudiendo afectar al 30-90% de los pacientes que no reciben profilaxis y causar infección clínicamente significativa en el 7-35%. La enfermedad por CMV se relaciona con el estado serológico, ya que la infección primaria (receptor negativo con donante positivo) suele ser sintomática con más frecuencia que las reactivaciones. Esta infección primaria se adquiere tanto a través del injerto como de las transfusiones de sangre, por lo que se recomienda que éstas se efectúen siempre utilizando filtros leucocitarios o productos de donantes seronegativos. La presentación clínica más común y menos grave es el síndrome mononucleósico, que consiste en la aparición de fiebre, mialgias, artralgias, odinofagia y mal estado general, junto con leucopenia, trombocitopenia y elevación ocasional de las enzimas hepáticas. En los trasplantados cardíacos, la neumonía y la afección gastrointestinal son las más frecuentes y graves de sus manifestaciones, por lo que siempre debe sospecharse esta infección vírica en presencia de fiebre inexplicada, gastroenteritis o neumonitis intersticial con cultivo negativo. La retinitis por CMV es la afección más refractaria al tratamiento y con frecuencia requiere terapia de mantenimiento indefinido. Entre el 10 y el 25% de los trasplantados cardíacos con enfermedad por CMV pueden padecer recurrencias. Además, la enfermedad por CMV incrementa el riesgo de sufrir una infección oportunista y puede favorecer la aparición de rechazo crónico. Su diagnóstico es en ocasiones difícil si cursan oligosintomáticas, y suele establecerse por la seroconversión si el paciente era seronegativo previamente, o por aumento de los títulos

de inmunoglobulina G o aparición de inmunoglobulina M si ya era seropositivo (reactivación de la infección), aunque en la práctica clínica, los métodos más habituales de diagnóstico son la detección de la presencia de CMV mediante la antigenemia o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). En ocasiones, los cultivos virales resultan negativos. El tratamiento de elección es el ganciclovir intravenoso durante 14 días seguido de valganciclovir oral, asociados a globulina hiperinmune en casos de neumonía grave.

Existen diferentes protocolos de profilaxis según grupos. En Aragón se realiza profilaxis a todos los receptores seropositivos y a los receptores seronegativos con donante seropositivo (esto es, en todos los casos excepto receptor y donante ambos seronegativos) con valganciclovir oral (900 mg/día si la función renal y la fórmula leucocitaria son normales) durante 3 meses. Los pacientes de alto riesgo (aquellos receptores seronegativos con donante seropositivo o los que reciben tratamiento prolongado con OKT3 como inducción o por un rechazo corticorresistente) suelen recibir ganciclovir intravenoso seguido de valganciclovir oral (3,7,8).

### VIRUS DE EPSTEIN-BARR

El virus de Epstein-Barr (VEB) se ha relacionado con una amplia gama de complicaciones infecciosas en la población trasplantada, que incluye elevaciones serológicas asintomáticas, síndrome mononucleósico, hepatitis aguda o crónica, neumonitis y síndromes linfoproliferativos. Se estima que dos tercios de los pacientes seronegativos y un 30% de los seropositivos desarrollarán infección por VEB después del trasplante. El diagnóstico se efectúa mediante serología, PCR o hibridación in situ. El síndrome linfoproliferativo post-trasplante relacionado con VEB parece ser más común después de una infección primaria y tras la administración de globulina antitimocítica y/o OKT3. Puede presentarse de tres formas bien diferenciadas: como síndrome mononucleósico grave con afectación de las amígdalas y ganglios próximos, como infiltración de diversas vísceras por linfocitos B polimorfos o en forma de tumores localizados en tracto gastrointestinal, cuello, cerebro, tórax, etc. Su tratamiento suele asociar la reducción de la inmunosupresión junto a la administración de aciclovir (7).

### OTROS VIRUS

- Las infecciones por herpes simple en los trasplantados de órgano sólido suelen deberse a reactivaciones, estar limitadas a la orofaringe y ser de diagnóstico y tratamiento sencillos.
- El herpes zóster en una complicación tardía que puede afectar al 6-17% de los trasplantados cardíacos y no suele revestir gravedad, a diferencia de las primoinfecciones por el virus varicela-zóster (VVZ), frecuentes sobre todo en niños, que pueden ser graves. Por ello se recomienda conocer el estado serológico del receptor (IgG frente a VVZ) y la administración de inmunoglobulina hiperinmune en las primeras 72 h tras el contacto sospechoso. Si la enfermedad llega a desarrollarse, el tratamiento de elección es famciclovir oral.
- El sarcoma de Kaposi, tumor de estirpe vascular causado por el HHV-8, es infrecuente en el trasplante cardíaco. La manifestación clínica más frecuente es la aparición de lesiones violáceas en mucosas y piel, incluyendo la cicatriz de la esternotomía.
- Otros virus, como el West Nile y el virus herpes humano 6 (HHV-6) son poco frecuentes pero producen cuadros graves de encefalitis.
- Los receptores cardíacos, sus familiares y todo el personal implicado en su cuidado deben vacunarse anualmente del virus de la gripe (7).

### INFECCIONES TRAS EL TRASPLANTE CARDIACO: INFECCIONES PARASITARIAS

#### TOXOPLASMOSIS

Las infecciones producidas por *Toxoplasma gondii* son poco frecuentes pero más características del trasplantado cardíaco que del de otros órganos puesto que los quistes que provocan la infección primaria (transmisión de donante seropositivo a receptor seronegativo) están presentes en el músculo cardíaco del donante. La enfermedad suele manifestarse en los primeros tres meses post-trasplante e incluye fiebre, malestar general, mialgias, síndrome mononucleósico, y menos frecuentemente coriorretinitis. El diagnóstico suele establecerse mediante serología, examen directo,



cultivo, PCR u ocasionalmente biopsia miocárdica. Las lesiones producidas por *T. gondii* suelen ser múltiples, con preferencia por la localización periventricular, y captan contraste en anillo. La mortalidad puede alcanzar el 60%. Para su tratamiento se administran pirimetamina y sulfadiazina durante un año. Todos los receptores seronegativos que reciben el injerto de un donante seropositivo o con serología desconocida deben recibir profilaxis con cotrimoxazol (3,7).

### **OTRAS INFECCIONES PARASITARIAS**

El resto de infecciones parasitarias son también poco frecuentes: enfermedad de Chagas (causada por el *Tripanosoma cruzi* y endémica en algunas áreas de Latinoamérica y América Central; la miocardiopatía que origina constituye una de las indicaciones más importantes de trasplante cardiaco en América Latina), leishmaniasis e infección por *Strongyloides stercoralis* (strongiloidiasis) (7).

## **INFECCIONES TRAS EL TRASPLANTE CARDIACO: INFECCIONES MICÓTICAS O FÚNGICAS**

Las infecciones fúngicas son menos frecuentes (2-15%) que las bacterianas y víricas, pero más graves por su característica peor respuesta al tratamiento y mortalidad elevada.

La mayoría de infecciones fúngicas graves aparecen durante los tres primeros meses post-trasplante, cuando el nivel de inmunosupresión es máximo.

La infección por *Candida* spp es la más frecuente de las infecciones fúngicas, siendo *Aspergillus* spp el responsable de la mayoría de infecciones micóticas graves.

Desde el punto de vista epidemiológico, las infecciones por *Candida*, *Aspergillus* o *Mucor* suelen ser nosocomiales, mientras que las micosis endémicas y la criptococosis casi siempre se adquieren en la comunidad (7).

### **ASPERGILOSIS**

La infección por *Aspergillus* suele ser precoz (media 25-30 días) y se localiza principalmente en el pulmón, aunque puede diseminarse. Actualmente, la incidencia de la aspergilosis en el trasplantado cardiaco se sitúa en el 4-5%. La presentación clínica más frecuente es la aspergilosis pulmonar invasiva con fiebre, tos no

productiva y rara vez dolor pleurítico o hemoptisis. Puede presentarse de forma focal o nodular, o bien como neumonía unilateral o bilateral, y puede diseminarse por vía hematógena o extenderse a estructuras contiguas. La radiografía de tórax inicial puede ser normal o mostrar la aparición de pequeños infiltrados o nódulos periféricos a veces cavitados. La afectación neurológica casi siempre es una complicación metastásica de la aspergilosis pulmonar, y a menudo se asocia a rechazo agudo y/o a infecciones graves bacterianas o por citomegalovirus (3,7).

### **CANDIDIASIS**

Las infecciones por *Candida* son más tardías (media 45 días), a menudo diseminadas, raramente afectan al pulmón, casi siempre son de origen endógeno y suelen iniciarse por la colonización de piel o mucosas lesionadas (gastrointestinal y urinaria). *C. albicans* es la especie más común, aunque cada vez se aíslan con mayor frecuencia otras especies. La presentación clínica más frecuente es la candidiasis mucocutánea, como el muguet oral, la candidiasis esofágica y las vulvovaginitis. Las *Candidas* suelen responder bien a la terapia con antifúngicos imidazólicos; en este caso, hay que tener precaución porque éstos elevan las concentraciones de ciclosporina (3,7).

### **OTRAS INFECCIONES FÚNGICAS**

- La criptococosis es poco frecuente y se presenta casi exclusivamente en el período tardío como una meningitis subaguda.
- *Pneumocystis jirovecii* puede causar neumonías intersticiales bilaterales con insuficiencia respiratoria en el curso de los primeros 6 meses del trasplante cardiaco y durante los períodos de rechazo tratados con dosis altas de corticoides o globulinas antitímocíticas, aunque actualmente es excepcional gracias a la profilaxis generalizada con cotrimoxazol.
- Las mucormicosis o zigomicosis causadas por hongos *Zygomycetos* (*Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor*, etc) y las micosis sistémicas regionales (*Histoplasma*, *Coccidioides*, *Blastomyces*) son infecciones poco frecuentes, aunque de evolución rápida y mal pronóstico (7).

## NEOPLASIAS

Las complicaciones neoplásicas más frecuentes en los pacientes trasplantados cardiacos incluyen:

- Tumores de piel y labios.
- Linfomas no hodgkinianos.
- Sarcomas de Kaposi.
- Neoplasias uterinas, cervicales, vulvares y perineales.
- Resto de tumores sólidos con ligero aumento de incidencia respecto a la población general (adenocarcinomas de pulmón, mama y colon los más frecuentes).
- Tumores linfoproliferativos > Son los más importantes. Se presentan precozmente tras el trasplante y son más frecuentes en los pacientes más jóvenes. En la mayoría de los casos se deben a infección por el virus Epstein-Barr. Suelen ser tumores linfoides extraganglionares localizados en pulmón, tracto digestivo o sistema nervioso central. Su tratamiento requiere extirpación quirúrgica de los tumores localizados, terapia con aciclovir o ganciclovir y reducción de la dosis de inmunosupresores (3).

## VASCULOPATÍA CORONARIA DEL INJERTO

Es la principal causa de mortalidad en los pacientes que sobreviven tras el primer año del trasplante cardiaco. Se caracteriza por una extensa proliferación concéntrica de la capa íntima con hiperplasia de capa muscular lisa y macrófagos cargados de lípidos a nivel de las arterias del donante, ocasionando una coronariopatía de rápida evolución (9).

Esta enfermedad coronaria ocasiona arritmias ventriculares, infarto agudo de miocardio silente, disfunción ventricular izquierda y en ocasiones muerte súbita; la clínica anginosa es excepcional por tratarse de corazones denervados (10,11).

El mecanismo inmune explica su fisiopatogenia: se produce una vasculitis con infiltración linfocitaria perivasculare y depósitos de inmunoglobulinas, complemento y fibrina (9).

Los factores de riesgo para el desarrollo de vasculopatía del injerto incluyen:

- Factores de riesgo cardiovascular clásicos tanto del receptor como del donante.

- Infección por citomegalovirus, puesto que ésta permite una mayor proliferación de las células musculares lisas al facilitar la expresión de los antígenos HLA en las células endoteliales de las arterias coronarias del corazón trasplantado que estimulan el sistema inmune del receptor (7,8).
- Tiempo de isquemia prolongado: lesión de isquemia - reperfusión (9).

Su diagnóstico puede pasar con frecuencia desapercibido en las angiografías habituales porque la reducción del calibre vascular suele ser bastante homogénea, por lo que su identificación pasa por la comparación con coronariografías previas para cuantificación del diámetro luminal mínimo o preferiblemente con la utilización de técnicas de diagnóstico intracoronario, como la ecografía intravascular (IVUS) o la tomografía de coherencia óptica (OCT) (10).

Si se trata de lesiones proximales focales, el tratamiento puede ser el intervencionismo coronario percutáneo o incluso la revascularización quirúrgica. Si la enfermedad es difusa, se evaluarán los resultados tras tratamiento médico o las opciones de re-trasplante, teniendo en cuenta que éste suele acarrear peores resultados que el trasplante inicial (12).

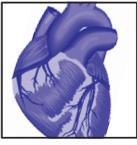
El control de los factores de riesgo cardiovascular, el ejercicio de forma regular, el tratamiento con micofenolato mofetilo (13) y el tratamiento con inhibidores de mTOR (mammalian Target Of Rapamicine) (sirolimus y everolimus) (14), se han demostrado eficaces en la profilaxis de la vasculopatía por injerto (3,12,15).

## SUPERVIVENCIA TRAS EL TRASPLANTE CARDIACO

Según el Registro Nacional de Trasplante Cardiaco, en los últimos 5 años, las supervivencias esperadas al año y a los 5 años post-trasplante se sitúan en torno al 80% y 70%, respectivamente (6).

En nuestra Comunidad Autónoma (92 trasplantes cardiacos desde 2000 hasta Junio 2010) la supervivencia a 1, 2 y 5 años es del 88%, 84% y 76%, respectivamente. De estos 92 casos, han fallecido 27 (29.3%): 12 de ellos en el periodo precoz (primeros 30 días), en su mayoría (10 casos) por fallo primario del injerto.

De los 92 casos, 14 necesitaron su trasplante en situación de urgencia cero. Mientras la mortalidad



tardía es similar en los grupos de trasplante urgente o electivo, la mortalidad precoz se duplica (10.3 vs 21.4%) en el grupo de pacientes que se trasplantan en urgencia cero.

## CONCLUSIONES

La morbimortalidad del paciente que recibe un trasplante cardiaco en España se ha ido reduciendo con los años y actualmente la probabilidad de supervivencia a 1 y 5 años se sitúan en el 80 y 70% respectivamente. Por una lado, la calidad de vida de estos pacientes mejora gracias al avance en las técnicas quirúrgicas, como la técnica bicava que reduce la incidencia de arritmias y la necesidad de marcapasos, y el empleo de nuevos fármacos o dispositivos en la lucha por disminuir la incidencia de fallo agudo del injerto, como el levosimendán o los dispositivos de asistencia ventricular. Por otro lado, la aparición de nuevos inmunosupresores, con mayor potencial para minimizar tanto el rechazo como los efectos secundarios, y la amplia gama de fármacos antibióticos, antivíricos, antifúngicos y antiparasitarios para la terapia y profilaxis de infecciones, son de indudable utilidad en el manejo de estos pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hunt SA, Haddad F. The changing face of heart transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(8):587-98.
2. González-Calle A, Adsuar-Gómez A, Hernández-Fernández A, Gutiérrez-Carretero E, González-Rodríguez JR, Hinojosa-Pérez R et al. Trasplante cardiaco ortotópico mediante la técnica "Bicava". Ventajas anatómicas y fisiológicas. En: Pérez Bernal J. Actualizaciones en Trasplantes 2007. Sevilla: Egea Impresores, S.L.; 2007. p.338-44.
3. Boyle A. Trasplante cardiaco. En: Griffin BP, Topol EJ, editores; The Cleveland Clinic Foundation. *Cardiología*. Madrid: Marbán Libros, S.L.; 2006. p.161-77.
4. Zarragoikoetxea-Jáuregui I, Agüero Ramón-Llin J, Almenar-Bonet L, Vela-Rubio A, Porta-Marín J, Martínez-Dolz L. Incidencia y predictores de complicaciones graves tras el trasplante cardiaco en la Unidad de Reanimación. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2008;55(9):535-40.
5. Hauptman PJ, Aranki S, Mudge GH Jr, Couper GS, Loh E. Early cardiac allograft failure after orthotopic heart transplantation. *Am Heart J*. 1994;127(1):179-86.
6. Almenar Bonet L; Director del Registro Español de Trasplante Cardiaco, en representación de los Grupos Españoles de Trasplante Cardiaco. Registro Español de Trasplante Cardiaco. XX Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardiaca, Trasplante Cardiaco de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2008). *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(11):1286-96.
7. Gurguá M, Muñoz P. Infecciones en el trasplante cardiaco. *Enferm Infecc Microb Clin*. 2007;25(9):587-98.
8. Pérez-Sola MJ, Castón JJ, Solana R, Rivero A, Torre-Cisneros J. Indirect effects of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26(1):38-47.
9. Gómez-Moreno S, Lage Gallé E, González Calle A, Hernández Fernández A, Ordóñez Fernández A, Martínez Martínez Á. Enfermedad vascular del injerto: Prevalencia, progresión y etiopatogenia. En: Pérez Bernal J. Actualizaciones en Trasplantes 2007. Sevilla: Egea Impresores, S.L.; 2007. p.357-60.
10. Gómez-Moreno S, Lage Gallé E, Barón Esquivias G, Mogollón Jiménez MV, Sobrino Márquez M, Martínez Martínez Á. Enfermedad vascular del injerto: Diagnóstico. En: Pérez Bernal J. Actualizaciones en Trasplantes 2007. Sevilla: Egea Impresores, S.L.; 2007. p.361-5.
11. Alonso-Pulpón L, Almenar L, Crespo MG, Silva L, Segovia J, Manito N et al. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Trasplante cardiaco y de corazón-pulmones. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52(10):821-39.
12. Gómez-Moreno S, Lage Gallé E, Adsuar Gómez A, Borrero Domínguez JM, Martínez Martínez Á. Enfermedad vascular del injerto: Tratamiento y medidas preventivas. En: Pérez Bernal J. Actualizaciones en Trasplantes 2007. Sevilla: Egea Impresores, S.L.; 2007. p.366-71.
13. Shipkova M, Armstrong VW, Oellerich M, Wieland E. Mycophenolate mofetil in organ transplantation: focus on metabolism, safety and tolerability. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2005;1(3):505-26.
14. Eisen HJ, Tuzcu M, Dorent R, et al for the RAD B253 Study Group. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 2003;349:847-858.
15. Young JB. Perspectives on cardiac allograft vasculopathy. *Curr Atheroscler Rep*. 2000;2(3):259-71.



## RESONANCIA MAGNÉTICA CARDÍACA EN EL ESQUEMA DIAGNÓSTICO DE PACIENTE CON DOLOR TORÁCICO Y ELEVACIÓN DE SEGMENTO ST TRAS CONSUMO DE COCAÍNA. A PROPÓSITO DE UN CASO

### CARDIAC MAGNETIC RESONANCE IN THE DIAGNOSTIC PROCESS OF A PATIENT WITH CHEST DISCOMFORT AND ST SEGMENT ELEVATION AFTER COCAINE INGESTION. A CASE REPORT

#### **Autores:**

*Rubén Cordón Ruiz<sup>1</sup>, Asunción Araguás Biescas<sup>1</sup>,  
Ana Legazcue Goñi<sup>2</sup>, Beatriz Ordóñez Rubio<sup>2</sup>*

1. Servicio de Cardiología.  
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

2. Servicio de Cardiología.  
Hospital Royo Villanova. Zaragoza

#### **Correspondencia:**

Rubén Cordón Ruiz  
cordoniac@hotmail.com

#### **RESUMEN**

La cocaína, por sus múltiples efectos cardiovasculares, puede dar origen a diversas enfermedades cardíacas; lo que plantea frecuentes dudas en el diagnóstico diferencial del paciente que consulta por dolor torácico tras su consumo. La resonancia magnética cardíaca representa una herramienta de gran utilidad para establecer un diagnóstico más preciso.

#### **PALABRAS CLAVE**

Resonancia magnética cardíaca, miocarditis, realce tardío.

#### **ABSTRACT**

Cocaine has multiple cardiovascular effects that can cause several myocardial diseases, what creates frequent doubts in the differential diagnosis of patients with chest pain after cocaine ingestion in the emergency departments. Cardiac magnetic resonance represents a very useful tool to establish a more precise diagnosis.

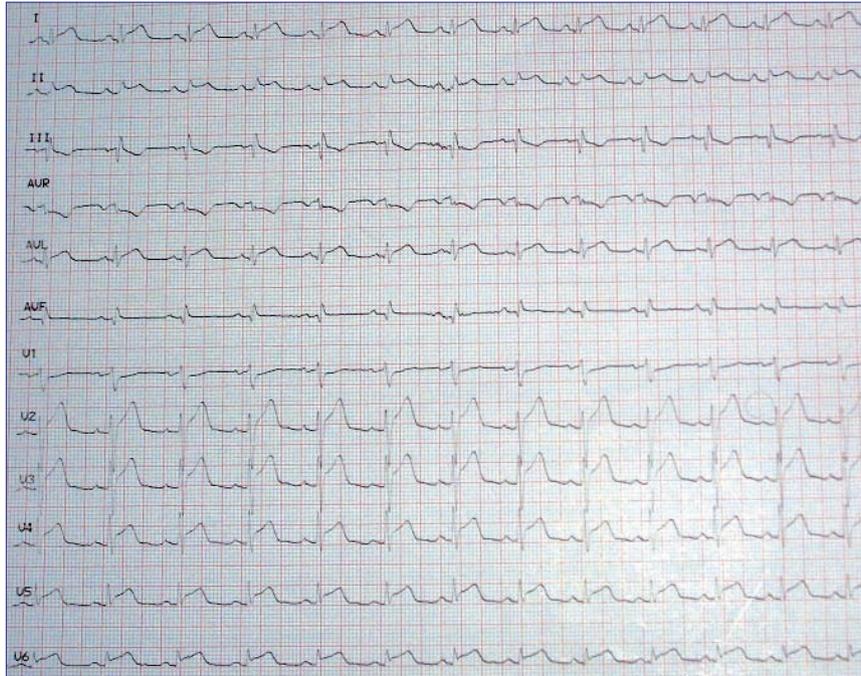
#### **KEY WORDS**

Cardiac magnetic resonance, myocarditis, myocardial enhancement

#### **INTRODUCCIÓN**

El consumo de cocaína, por su potente efecto simpático-mimético, ocasiona por un lado aumento en la frecuencia cardíaca, tensión arterial y contracción miocárdica, principales determinantes de la demanda miocárdica de oxígeno, y por otro vasoconstricción coronaria (a la que también contribuyen el aumento de producción de endotelina y disminución de la de óxido nítrico de un endotelio disfuncionante bajo sus efectos). Todo lo anterior sumado a sus acciones proaterogénica (incremento de permeabilidad endotelial a las lipoproteínas de baja densidad) y protrombótica (favoreciendo la activación y agregación plaquetarias y aumentando diversos factores sanguíneos protrombóticos) crea un escenario fisiopatológico de gran riesgo para la aparición de eventos coronarios agudos.

Otras complicaciones cardiovasculares que se han asociado al consumo de cocaína son la miocarditis y la disección de aorta. En la miocarditis se han implicado



**Fig.1:** ECG realizado en un primer momento en el que se muestra supradesnivelación del segmento ST en derivaciones V3 a V6, I, II y aVL

distintos mecanismos fisiopatológicos como reacciones de hipersensibilidad, efecto tóxico directo de la sustancia, efecto de adulterantes y agentes infecciosos que pueden acompañarla. La respuesta hipertensiva es la explicación del aumento en la incidencia de síndromes aórticos agudos.

Presentamos el caso de un varón de 37 años que acude al Servicio de Urgencias con clínica de dolor torácico de 4 horas de evolución, de características opresivas. Sin irradiaciones ni modificaciones con los movimientos respiratorios ni los cambios posturales.

Entre sus antecedentes personales figuran los familiares de cardiopatía isquémica y los personales de consumo de tabaco y de cocaína, transcurriendo 4 horas entre última dosis y el inicio de los síntomas. Relata además cuadro catarral en los últimos días.

La exploración física es normal. Se realiza electrocardiograma (fig.1) que muestra ritmo sinusal, con elevación de segmento ST de 3 mm en V3-V6 y, menos llamativa, en I,II y aVL.

Se inicia tratamiento con AAS y nitroglicerina, siendo necesaria la administración de cloruro mórfico para lograr remisión de los síntomas.

Con la sospecha de síndrome coronario agudo, se procede a coronariografía urgente, que informa de arterias coronarias epicárdicas sin lesiones con “milking” no oclusivo en porción media de arteria descendente anterior.

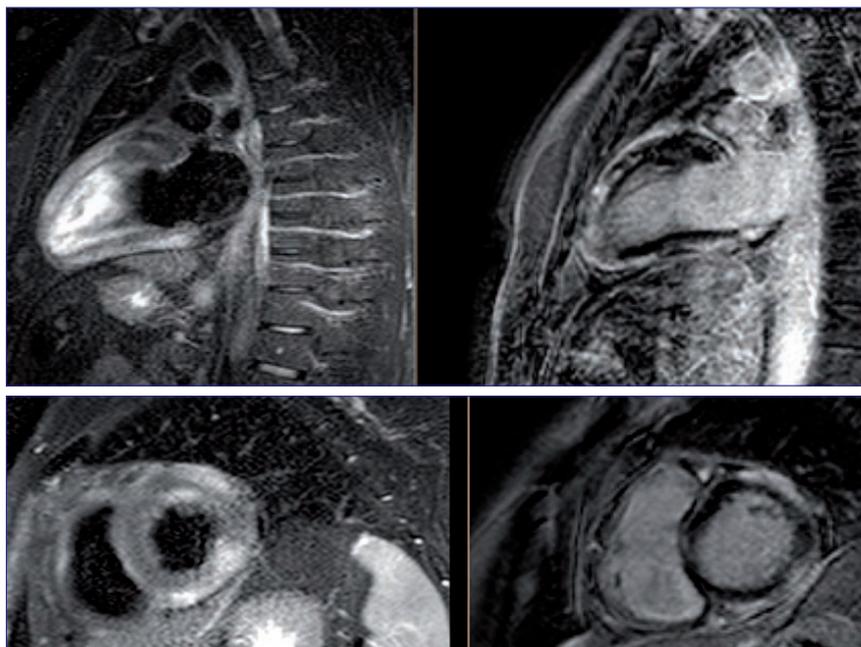
Ingresa en la Unidad Coronaria quedando asintomático y con buena evolución bajo tratamiento con aspirina a altas dosis. Aparece curva enzimática de necrosis y el pico de troponina I máxima es de 9.6 ng/ ml a las 6 horas de su valoración inicial.

En ningún momento aparecen signos de insuficiencia cardíaca. En la monitorización se objetiva racha de taquicardia ventricular no sostenida de 9 latidos que no repite posteriormente.

Se realiza resonancia magnética cardíaca, mostrando hallazgos compatibles con miocarditis: realce tardío de gadolinio subepicárdico multifocal muy importante, que afecta a todas las caras del ventrículo izquierdo, no habiendo captación a nivel subendocárdico en ningún caso y calculándose una fracción de eyección de 38%.

## DISCUSIÓN

Desde que se constatará la correlación entre los hallazgos de realce tardío de gadolinio con el patrón



**Fig.2:** Imagen de resonancia magnética cardíaca con proyección en 2 cámaras y en eje corto que muestran las secuencias potenciadas en T2 para valoración del edema y las correspondientes secuencias de realce tardío de gadolinio con distribución parcheada subepicárdica

descrito (parcheado, multifocal, subepicárdico) y la anatomía patológica de miocarditis, la resonancia magnética cardíaca se ha convertido en la técnica de imagen de elección en el estudio de esta enfermedad. Sirve además de guía en la toma de biopsias endomiocárdicas en los casos en que se considere oportuna. A través de sus secuencias en modo cine se puede valorar la función contráctil, las imágenes potenciadas en T2 (fig.2) ponen de manifiesto las áreas de edema secundario al proceso inflamatorio y el realce tardío de gadolinio nos permite estimar las áreas de daño miocárdico y fibrosis con una valoración global del miocardio.

En el caso concreto que nos ocupa, además de apoyar el diagnóstico de miocarditis, que el antecedente de cuadro infeccioso viral y la existencia de coronarias normales en la angiografía coronaria nos hacía suponer, se pudo descartar, al no hallar focos de realce tardío de gadolinio subendocárdicos, que la elevación de troponina guardase relación con un fenómeno coronario agudo (vasoespasmo, trombosis coronaria resuelta espontáneamente) o

que episodios previos de necrosis miocárdica pudieran contribuir al deterioro de la función sistólica que presentaba el paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Management of Cocaine-Associated Chest Pain and Myocardial Infarction. A Scientific Statement From the American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2008;117:1897-1907.
2. Lori A. Blauwet, Leslie T. Cooper. Myocarditis. *Progress in Cardiovascular Diseases* 52 (2010) 274-288.
3. Eric H. Awtry, George J. Philippides. Alcoholic and Cocaine-Associated Cardiomyopathies. *Progress in Cardiovascular Diseases* 52 (2010) 289-299.
4. Jens Vogel-Claussen, Carlos E. Rochitte, Katherine C. Wu, Ihab R. Kamel, Thomas K. Foo, João, David A. Bluemke. Delayed Enhancement MR Imaging: Utility in Myocardial Assessment. *RadioGraphics* 2006; 26:795-810.
5. Lange RA, Hillis LD. Cardiovascular complications of cocaine use. *N Engl J Med* 2001; 345-351
6. Larauogoitia E. Díez I. Miocarditis y miocardiopatías. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2006;6:21E-9E



## SÍNDROME DE CARNEY: ¿POCO FRECUENTE Ó INFRADIAGNOSTICADO?

### CARNEY'S SYNDROME: RARE OR INFRADIAGNOSED?

#### **Autores:**

*Georgina Fuertes Ferre, Cristina Moreno Ambroj,  
Ernest Spitzer Cano, Esther Sánchez Insa, Marta  
Guillén Marzo, Teresa Olóriz Sanjuán, Eduardo  
Cay Diarte, Luis Placer Peralta.*

Servicio de Cardiología.  
Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

#### **RESUMEN**

El mixoma es el tumor cardiaco primario más frecuente en adultos. Está asociado a un elevado riesgo de eventos cardioembólicos y muerte súbita. Su localización más habitual es la aurícula izquierda en su forma de presentación espontánea; cuando se trata de formas familiares asienta en cualquier cavidad cardiaca y puede ser múltiple. Presentamos un caso de mixoma biauricular en una paciente con síndrome de Carney, un síndrome que reúne hiperactividad endocrina, manifestaciones mucocutáneas y mixoma cardiaco, con escasos casos publicados hasta la fecha.

#### **PALABRAS CLAVE:**

Mixoma auricular, Síndrome de Carney.

#### **ABSTRACT:**

Cardiac myxoma is the most common primary tumour among adults. It is associated with a high risk of cardioembolic events and sudden death. Left atrium is its most usual location when presenting sporadically; in familiar cases, it can be located in any cardiac chamber and may be multiple. We report a case of biatrial mixoma in a patient with Carney's syndrome, which includes an endocrine overactivity, mucocutaneous manifestations and cardiac mixoma. A few cases have been documented to date.

#### **KEY WORDS:**

Atrial mixoma, carney's syndrome.

#### **INTRODUCCIÓN:**

Los tumores cardiacos, aunque raros, representan un grupo importante de patología cardiovascular. Los secundarios, con una incidencia en las series de autopsias de un 1% (1) son alrededor de 20 veces más frecuentes que los primarios. El mixoma auricular es el tumor cardiaco primario más frecuente en adultos, constituyendo hasta el 50% de los casos (2). Con predominio en el sexo femenino, se suelen diagnosticar entre los 30 y 60 años (3), si bien las formas familiares se observan en pacientes más jóvenes. Las manifestaciones clínicas derivan fundamentalmente de la localización anatómica del tumor, su grado de obstrucción al flujo,

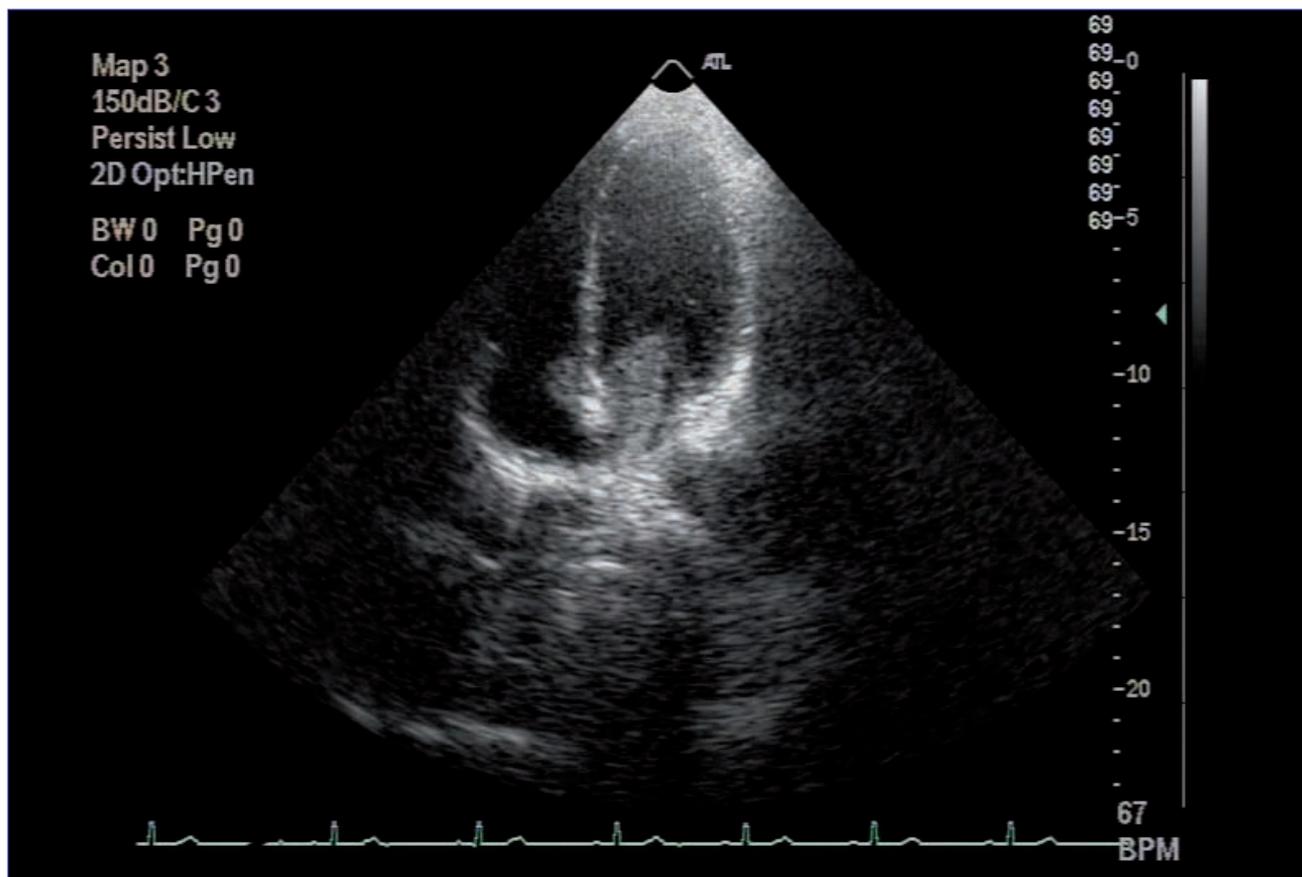


Fig. 1: ETT. Plano apical 4 cámaras. Masa biauricular.

la elevada potencialidad embolígena y sus síntomas sistémicos; a diferencia de otros tumores cardiacos el mixoma es escasamente arritmogénico. Su forma de presentación más frecuente es esporádica (90%) y aislada en aurícula izquierda (60-88%); se han descrito algunos casos en aurícula derecha y ventrículo izquierdo o derecho; en muy raras ocasiones son múltiples y en ambas aurículas (inferior al 2,5%), relacionadas con la variedad familiar (4). Más raramente el mixoma se asocia a neoplasias endocrinas múltiples y manifestaciones cutáneas, formando el complejo de Carney (5). El síndrome de Carney es una afección poco común de inquietud diagnóstica creciente en los últimos años.

A continuación se expone el caso de una mujer joven con síndrome de Carney sospechado tras el hallazgo ecocardiográfico de mixoma biauricular, una forma presentación muy inusual de este tumor.

## CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 40 años de edad, con antecedente de polipectomía de colon diez años antes, que tras caída accidental es intervenida quirúrgicamente de fractura patológica basicervical de fémur izquierdo; durante el ingreso se objetiva un nódulo mamario siendo diagnosticada de carcinoma ductal infiltrante de mama izquierda con metástasis óseas múltiples.

La paciente se encontraba asintomática desde el punto de vista cardiológico, con constantes estables y sin evidencia de soplos, extratonos ni semiología de insuficiencia cardiaca a la exploración. Presentaba lesiones pigmentadas peribucales compatibles con lentiginosis facial. El electrocardiograma mostraba ritmo sinusal.

En el ecocardiograma realizado previamente al inicio del tratamiento quimioterápico se objetivaban dos imágenes auriculares, de ecodensidad heterogénea, pedunculadas

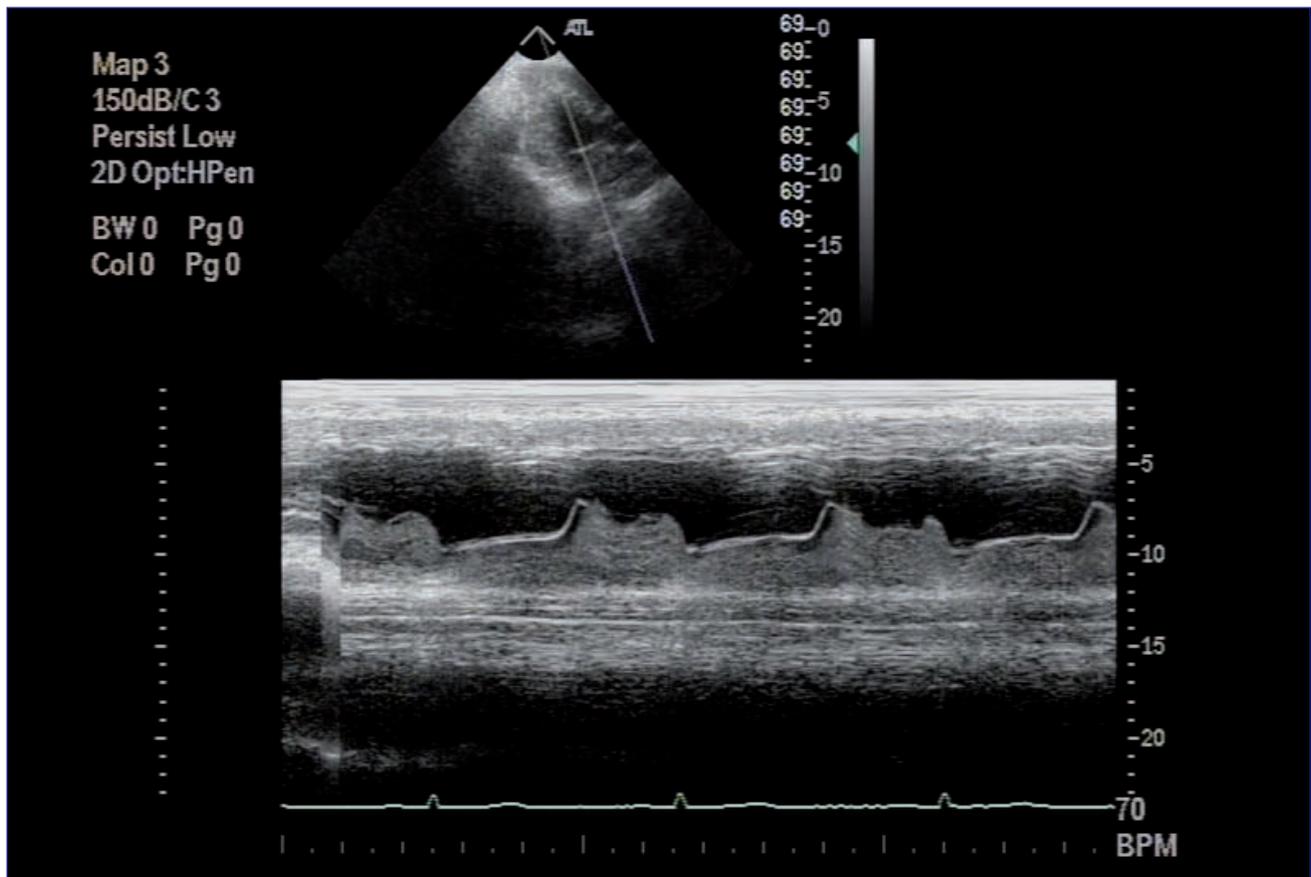
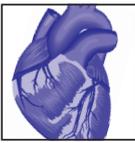


Fig. 2: ETT. Plano paraesternal eje largo, modo M.

con base de anclaje en el septo interauricular (fig 1), siendo la que asentaba en aurícula izquierda de gran tamaño, con protrusión a través de la válvula mitral en diástole, respetando la porción inicial de la misma y sin producir dificultad al llenado del ventrículo izquierdo (fig 2). Ambas cumplían criterios ecocardiográficos de mixoma.

En la tomografía computerizada con contraste intravenoso para estudio de extensión tumoral se apreciaba un defecto de repleción en aurícula izquierda que correspondía a la ocupación por el mixoma y múltiples formaciones nodulares dispersas por ambas mamas de componente mixto (sólido y quístico) que correspondían al carcinoma mamario (fig 3).

Sospechando un posible síndrome de Carney se procedió a la realización de un control analítico hormonal resultando alteraciones en la función tiroidea; se practicó una gammagrafía tiroidea que diagnosticó un bocio nodular caliente benigno derecho.

Ante la presencia de lentiginosis facial, mixoma cardiaco y bocio nodular tiroideo se diagnosticó a la paciente de síndrome de Carney.

Dado el mal pronóstico vital de la paciente por su carcinoma mamario metastásico que desestimaba la cirugía del mixoma biauricular no se realizaron más pruebas diagnósticas.

La paciente no tenía descendencia y sus familiares de primer grado no estaban afectados de alteraciones endocrinas, cardiacas o mucocutáneas.

## DISCUSIÓN

Hasta mediados del siglo XX, los tumores cardiacos han constituido una patología silente; la llegada de la cirugía cardiaca en la década de los 50 y más recientemente la ecocardiografía y otras técnicas de imagen han supuesto un gran avance para el

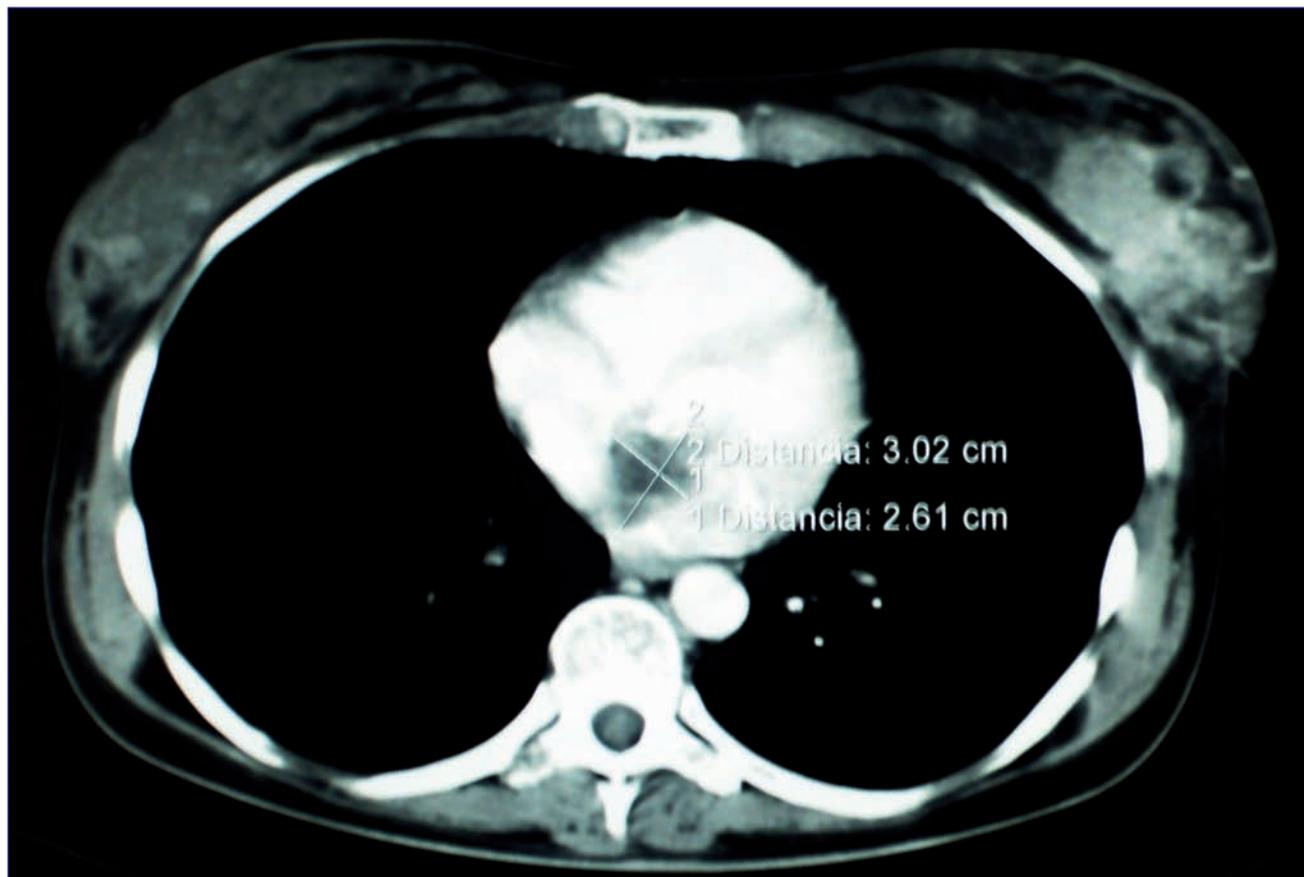


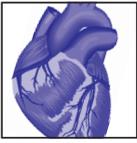
Fig. 3: TAC torácico.

diagnóstico antemortem de esta afección cardíaca. Los tumores cardíacos primarios en dos tercios de los casos son benignos y en su gran mayoría mixomas; el 25% restante se trata de tumores malignos, siendo el más frecuente el sarcoma, con preferencia por las cavidades derechas y muy mal pronóstico a corto plazo (6). Las formas secundarias proceden principalmente de melanomas, tumores primarios mediastínicos, mamarios y del colon (7).

El complejo de Carney fue descrito por primera vez en 1985 por J. Aidan Carney como la tríada que combina mixomas, lesiones pigmentadas cutáneas e hiperactividad endocrina (8). Es una enfermedad rara, con alrededor de 600 casos documentados hasta el año 2006 (9). Los acrónimos de LAMB (lentiginosis, mixoma auricular y mucocutáneo y nevus azul) y NAME (nevus, mixoma auricular, neurofibroma mixoide y efélide) han sido empleados para referirse a

este síndrome. El síndrome de Carney suele presentarse en pacientes jóvenes, de entre 20 y 40 años, y engloba una amplia variedad de manifestaciones clínicas: mixoma cardíaco, lesiones pigmentadas mucocutáneas, mixomas o adenomas mamarios, tumores endocrinos (enfermedad adrenocortical pigmentada, tumores testiculares, quiste ovárico, adenoma secretor de hormona del crecimiento, tumores tiroideos), schwannomas y osteocondromixoma. Se considera necesaria la presencia de al menos dos de las manifestaciones para establecer el diagnóstico, excluyéndose el quiste ovárico (10).

El mixoma cardíaco se presenta hasta en un 60% de los casos, a diferencia de las formas esporádicas, puede desarrollarse en cualquier cámara cardíaca y ser más probablemente múltiple, con mayor tendencia a la recidiva. Son responsables de más de la mitad de las muertes del síndrome de Carney (11). En nuestra paciente el mixoma se presentaba de forma biauricular.



Los mixomas pueden ser un hallazgo casual o sintomáticos, el de aurícula izquierda como insuficiencia cardiaca izquierda simulando una estenosis mitral y embolizando hacia la circulación coronaria y cerebral y los de aurícula derecha como insuficiencia cardiaca derecha y embolizando al pulmón, además de síntomas sistémicos no específicos como fiebre, artralgias y mialgias, rash, síndrome de Raynaud y alteraciones hematológicas (anemia, trombopenia, leucocitosis, etc.) en los que intervienen los antígenos específicos del tumor. Nuestra paciente no refería ningún síntoma cardiológico ni sistémico, tampoco presentaba a la auscultación el “plof tumoral” producido por el prolapso del tumor a través de la válvula mitral.

El ecocardiograma es la principal herramienta diagnóstica del mixoma, preferiblemente por vía transesofágica; otras técnicas como la tomografía computarizada o la resonancia magnética ofrecen una mayor definición de la composición del tumor y los límites con las estructuras colindantes. En nuestro caso no se realizaron más pruebas diagnósticas dado el mal pronóstico vital de la paciente. Si bien el diagnóstico de certeza del mixoma es a través del estudio histopatológico del que carecíamos por haberse desestimado la cirugía cardiaca, ambas masas auriculares cumplían criterios ecocardiográficos de mixoma auricular (descartándose de forma razonable el que se trataran de una diseminación metastásica del carcinoma mamario).

Entre un 60 y un 70% de los pacientes con síndrome de Carney presentan lentiginosis facial (10), compuesta por pequeñas máculas marrónáceas localizadas alrededor de los labios, párpados, orejas y genitales; otras alteraciones mucotánicas menos específicas y frecuentes son los mixomas cutáneos y nevos azules.

Los tumores tiroideos, tanto adenomas como carcinomas, tienen una incidencia de aproximadamente un 20%. Una de las manifestaciones más específicas del síndrome es la enfermedad adrenocortical nodular primaria, que se observa hasta en tres cuartas partes de los pacientes, afecta a las glándulas suprarrenales de forma bilateral y es causa de un síndrome de Cushing hormona adrenocorticotropa - independiente, con ausencia de respuesta a la supresión con dexametasona (12).

Los tumores mamarios descritos hasta ahora en la literatura son de etiología benigna, nuestra paciente

presentaba un adenocarcinoma mamario, que podría tratarse de un tumor primario malignizado o menos probablemente de una afección clínica paralela.

El síndrome de Carney se hereda con un patrón autosómico dominante con heterogeneidad genética en dos loci principales, 2p16 y 17q22-24, considerados potenciales oncogenes. Dado que se trata de un síndrome familiar, sería conveniente la realización de un estudio hormonal y ecocardiográfico a los familiares de primer grado y en caso de detectarse alguna alteración, un estudio genético (10-12).

Como conclusión, ante el hallazgo de un mixoma auricular, especialmente si es múltiple o si se asocia a lentiginosis o hiperactividad endocrina, debería hacernos sospechar un posible síndrome de Carney y proceder al estudio y tratamiento de esta patología.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Reynen K. Frequency of primary tumors of the Heart. *Am J Cardiol* 1996;77:107.
2. Silverman NA. Primary cardiac tumors. *Ann Surg* 1980; 191(2):127-38.
3. MacGowan SW, Sidhu P, Aherne T, Luke D, Wood AE, Neligan MC, McGovern E. Atrial Myxoma: national incidence, diagnosis and surgical management. *Ir J Med Sci* 1993; 162(6):223-6.
4. Shapiro M L. Cardiac Tumours: diagnosis and management. *Heart* 2001;85:218-222.
5. Reynen K. Cardiac myxomas. *N Engl J Med* 1995;333(24):1610-7.
6. Roberts WC. Primary and secondary neoplasms of the Heart. *Am J Cardiol* 1997;80: 671-82.
7. Bussani R, De-Giorgio F, Abbate A, Silvestri F; Cardiac metastases. *2007,60(1):27-34.*
8. Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go VL: The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine (Baltimore)* 1985, 64:270-283.
9. Stratakis CA, Bertherat J, Carney JA: Mutation of perinatal myosin heavy chain. *N Eng J Med* 2004;351: 2556-2558.
10. Bertherat J. Carney Complex. *OJRD* 2006; 1:21.
11. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and molecular features of the Carney Complex: Diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4041-4046.
12. Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go VL. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine* 1985; 64: 270-283.

# BOLETÍN

## NORMAS DE PUBLICACIÓN

Los originales y trabajos científicos que se remitan a la Revista de la Sociedad Aragonesa de Cardiología de cara a su publicación en la misma deberán dirigirse a:

**Sociedad Aragonesa de Cardiología**  
**C/Madre Rafols 2, Edificio Aida 7º- oficina 4**  
**50004 - Zaragoza**  
**info@cardioaragon.com**

Y ajustarse a las siguientes normas:

Se enviarán dos originales con el texto de los artículos, con el siguiente orden en su estructura:

### PORTADA:

En la que haga constar

- Firma de los autores solicitando su publicación en la Revista Aragonesa de Cardiología y expresando el no haber sido enviado, el artículo, para su evaluación ni publicado en otras revistas. (No será admitido ningún artículo que no aporte este condicionante).
- Sección de la Revista a la que se propone para su publicación (Artículo Original, Artículo de Revisión, Caso Clínico, Cardiología y Atención Primaria, Electrocardiograma, Imagen)
- Título.
- Autores (Nombre y Apellidos completos) y en el orden que se deseen que consten.
- Centro de Trabajo y Dirección del mismo.
- Dirección y persona a la que se dirigirse para la correspondencia. Aportando un correo electrónico al que poder dirigir las notificaciones del Editor.
- Resumen en Español e Inglés.

### TEXTO DE TRABAJO:

- Remitirse en folios de tamaño DIN/A4 escritos a doble espacio con márgenes de 2,5 cm y numerados correlativamente. Debiendo tener una extensión máxima de 6000 palabras, excluyendo tablas y pies de figuras.
- Es necesaria, a su vez, copia del original en soporte informático (diskette de 3 1/2 pulgadas o CD-R) en forma de archivo de programas de texto de uso habitual.
- En las secciones de "imagen" o ECG el texto será un breve comentario, inferior en todo caso a dos folios.

### BIBLIOGRAFÍA:

- Ajustarse a las normas internacionales.
- De Revista Médica. Lista de Autores. Si el número de autores es superior a seis, se incluirán los seis primeros, añadiendo la partícula latina et al.

### FIGURAS:

- Tamaño máximo de 10x15 cm, debiendo ser de calidad suficiente para permitir su reproducción, especialmente las imágenes de radiografías, ECG, Ecocardiográficas,...
- Al dorso de cada Figura se hará constar el trabajo, primer autor y el número de la figura.
- Los pies de las figuras se remitirán en una hoja o archivo de texto aparte.
- Se aconseja, si fuera posible, su presentación en soporte informático con escaneado de buena calidad a 300 ppp en formato no comprimido JPEG o TIFF. Y de modo que en el título del archivo se muestre la identificación inequívoca de la figura.
- Se aceptarán figuras a color, pero en el momento de su publicación las figuras de más de dos colores pueden no ajustarse al original, según criterios editoriales.

### TABLAS:

- Se presentará cada una en hojas independientes, debiendo ir numeradas siguiendo el orden de aparición en el texto.

### OTRAS PAUTAS:

- Se podrán remitir Cartas al Editor, con extensión inferior a 2 folios, reservándose el Comité Editorial el derecho de publicarlas y/o resumirlas.
- Ante cualquier duda de presentación se deben seguir las mismas indicaciones que se realizan como normas de publicación para la Sociedad Española de Cardiología ([www.revespcardiol.org/normas.htm](http://www.revespcardiol.org/normas.htm)).
- El comité editorial revisará los originales y podrá sugerir a los autores las modificaciones que estime oportunas, estando facultados para aceptar o rechazar los trabajos según su adecuación a los objetivos de la publicación.
- Una vez recibido el original será evaluado de forma diligente, remitiendo contestación a su autor en un plazo inferior a 60 días en el que se le informará de si ha sido aceptado o rechazado para su publicación.
- Posteriormente se informará del número de la revista y en la fecha en que será publicado, y nuevamente cuando la publicación haya sido realizada.
- Dicha información se llevará a cabo a través de mail de forma preferente, por lo que se solicita que los autores indiquen en la dirección de correspondencia un correo electrónico actualizado al que se les pueda remitir la misma.

# AYUDAS Y PREMIOS

## CONVOCATORIA DE AYUDAS 2010 PARA ESTANCIAS EXTERNAS DE LOS RESIDENTES DE ARAGON QUE FINALIZAN SU FORMACION DE CARDIOLOGIA Y CIRUGIA CARDIACA

### BASES

1. La Sociedad Aragonesa de Cardiología convoca ayudas para estancias externas de los Residentes del Hospital Universitario Miguel Servet y el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, que finalizan su formación en Cardiología y Cirugía Cardíaca.
2. La cuantía de las ayudas es de 500 euros.
3. Los solicitantes deben ser RESIDENTES de Cardiología y Cirugía Cardíaca y ser miembros de la Sociedad Aragonesa de Cardiología.
4. Los solicitantes deben cumplimentar un formulario, que se encuentra en la página web de la sociedad aragonesa de cardiología y enviarlo por correo electrónico a la dirección de correo que figura en la misma ([www.cardioaragon.com](http://www.cardioaragon.com)).
5. Es imprescindible para solicitar la ayuda el adjuntar un artículo de revisión o artículo original que se haya realizado durante la rotación externa y que esté en relación con ésta para que sea publicado en la revista de la Sociedad Aragonesa de Cardiología.
6. Se concederán anualmente y la entrega tendrá lugar durante la Asamblea General Ordinaria que se celebra en diciembre de cada año.
7. Para cualquier aclaración contactar con el Editor de la Revista.

## CONVOCATORIA DE PREMIOS 2010 PARA EL MEJOR TRABAJO PUBLICADO EN LA REVISTA ARAGONESA DE CARDIOLOGIA

### BASES

1. La Sociedad Aragonesa de Cardiología convoca este premio con el objetivo de incentivar la publicación de trabajos en la Revista Aragonesa de Cardiología.
2. La cuantía del premio es de 300 euros.
3. Optarán todos los artículos publicados en la Revista Aragonesa de Cardiología durante el año 2010.
4. El Jurado estará constituido por el Presidente de la Sociedad Aragonesa de Cardiología, el Editor de la Revista y el Consejo Editorial.
5. Se concederá anualmente y la entrega tendrá lugar durante la Asamblea General Ordinaria que se celebra en diciembre de cada año.

