

Treinta años de trasplante cardiaco en España

I Informe del Registro Español de Trasplante Cardiaco en menores de 16 años

Sonia Marcos-Alonso ^{a,*}, Enrique Maroto Álvaro ^b, María Ángeles Tejero ^c y Luis García Guereta ^d,
en representación de los equipos españoles de Trasplante Cardiaco Pediátrico

^aUnidad de Cardiología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de A Coruña, A Coruña, España

^bUnidad de Cardiología Pediátrica, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^cUnidad de Cardiología Pediátrica, Hospital Reina Sofía, Córdoba, España

^dUnidad de Cardiología Pediátrica, Hospital La Paz, Madrid, España

Palabras clave:

Trasplante cardiaco pediátrico

Registro

Asistencia ventricular

Supervivencia

RESUMEN

Desde el primer trasplante cardiaco pediátrico llevado a cabo en España en 1984 hasta el momento, se han realizado 379 trasplantes en menores de 16 años. Durante este tiempo, el Registro Español de Trasplante Cardiaco ha supuesto una herramienta esencial a través de la cual hoy podemos conocer las características clínicas, los resultados y el pronóstico del trasplante cardiaco pediátrico en nuestro país. El objetivo de este informe es describir las características clínicas, el tratamiento inmunosupresor, las complicaciones agudas y tardías y el pronóstico de los menores de 16 años receptores de un trasplante cardiaco.

First Official Report of the Spanish Heart Transplantation Registry on Patients Aged Under 16 Years

ABSTRACT

Since the first pediatric heart transplantation was performed in Spain in 1984, there have been 379 transplantations in children aged under 16 years in the country. Throughout this time, the Spanish Heart Transplantation Registry has proved to be a vital resource such that today we have a good understanding of the clinical characteristics, results and prognostic implications of pediatric heart transplantation nationally. The aim of this report was to describe the clinical characteristics of, immunosuppressive therapy and acute and late complications in, and the prognosis of patients aged under 16 years who have undergone heart transplantation in Spain.

Keywords:

Pediatric heart transplantation

Registry

Ventricular assist device

Survival

INTRODUCCIÓN

El trasplante cardiaco (Tx) representa el tratamiento definitivo de la insuficiencia cardiaca terminal en niños. La escasez de donantes, la dificultad del manejo de pacientes afectos de cardiopatías congénitas complejas y el aumento de pacientes sensibilizados a los antígenos leucocitarios humanos (HLA) son características particulares del Tx pediátrico. Sin embargo, el pronóstico del Tx en la edad pediátrica ha mejorado en la última década, en gran parte debido a la constitución de grupos multidisciplinarios con mayor experiencia, el desarrollo de técnicas de asistencia ventricular, el avance en el diagnóstico de pacientes sensibilizados y la prevención y el manejo del rechazo agudo y crónico.

A través del Registro Español de Trasplante Cardiaco y como resultado del esfuerzo de los profesionales implicados en el manejo del Tx pediátrico en nuestro país, se describen por primera vez de forma conjunta las características clínicas, epidemiológicas y pronósticas del Tx pediátrico realizado en España.

MATERIAL Y MÉTODOS

Centros y actividad

En nuestro país se han realizado en menores de 16 años 379 Tx, llevados a cabo en 16 centros hospitalarios (tabla 1). Actualmente cinco centros mantienen activo el programa de Tx pediátrico.

La tendencia del número de trasplantes desde 1984 fue ascendente hasta 1994, y desde entonces se ha mantenido estable de media, alternando años de mayor actividad con otros de menos, según se muestra en la figura 1.

De los 379 Tx, 364 fueron *de novo*, 9 retrasplantes y 6 trasplantes combinados: 2 de corazón y pulmón, 1 de corazón e hígado y en 3 casos en que no consta el tipo de combinación.

Procedimientos

A partir de las 175 variables del Registro Español de Trasplante Cardiaco, se han añadido, por consenso de los grupos de Tx pediátrico, unas variables consideradas particulares de esta franja de edad. Dicho registro, actualmente en formato *web*, permite la introducción directa de los datos que precisan actualización anual.

*Autor para correspondencia: Unidad de Cardiología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Materno Infantil, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, Avda. As Xubias s/n, 15006 A Coruña, España.

Correo electrónico: sonia.marcos.alonso@gmail.com (S. Marcos Alonso).

Abreviaturas

TxC: trasplante cardiaco

Análisis estadístico

El mantenimiento de la base de datos, el control de calidad y el análisis estadístico se realizan a través de ODDS, S.L. Los datos descriptivos se expresan como media $\pm$ desviación estándar. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. El método utilizado para el análisis de supervivencia fue el de Kaplan-Meier, y para la comparación de las curvas de supervivencia, *log-rank test*.

Tabla 1
Colaboradores del Registro Español del Trasplante Cardiaco en menores de 16 años (1984-2013), ordenados por fecha de inicio del programa de trasplante cardiaco en menores de 16 años

Centros participantes*	Colaboradores
Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid	Manuel Gómez Bueno, María D. García Cosío, Pablo García-Pavía, Luis Alonso-Pulpón
Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, Navarra	Beltrán Levy, Rafael Domínguez
Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba*	Elena Gómez, José M. Arizón
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona	Vicenc Brossa, Sonia Mirabet, Laura López, Josep Padró
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid*	Manuela Camino, Constanancio Medrano
Hospital Universitario 12 de Octubre	Juan Delgado
Hospital Universitario de A Coruña, A Coruña*	Francisco Portela
Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona	José González Costello
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria	José Antonio Vázquez de Prada, Manuel Cobo
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla	José Manuel Sobrino Márquez
Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia*	Ana Cano, Luis Almenar
Hospital Universitario La Paz, Madrid*	Luz Polo
Hospital Clínic i Provincial, Barcelona	Félix Pérez Villa
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia	Iris Garrido
Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona*	Dimpna Albert, Ferran Gran, Raúl Abella
Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza	T. Blasco Peiro

*Centros actualmente con programa activo de trasplante cardiaco infantil.

RESULTADOS

Evolución en lista de espera

Desde que se recogen datos de forma global (1998), se ha incluido en lista de espera para TxC en nuestro país a 395 niños, de los que se trasplantó a 265 (66,8%), se excluyó a 68 (17,2%) y murieron 62 (15,7%) (figura 2). La media de tiempo en lista de espera fue 68 ± 124 días. La media de tiempo en lista por grupos de edad fue: 21 ± 31 días para los menores de 3 meses; 70 ± 82 días para los de 3 meses-2 años; 81 ± 97 días para los de 3-10 años, y 65 ± 70 para los de 11-15 años.

Características de los receptores

El perfil clínico de los receptores de TxC menores de 16 años se recoge por décadas en la tabla 2.

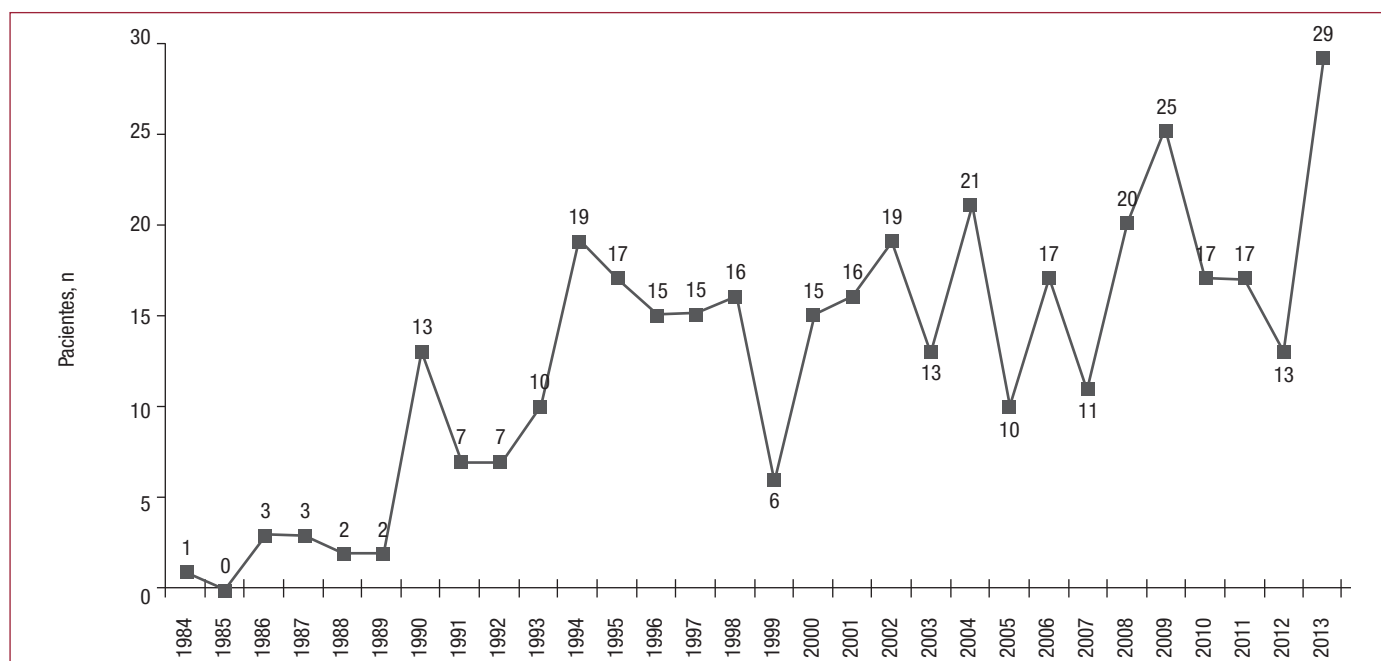


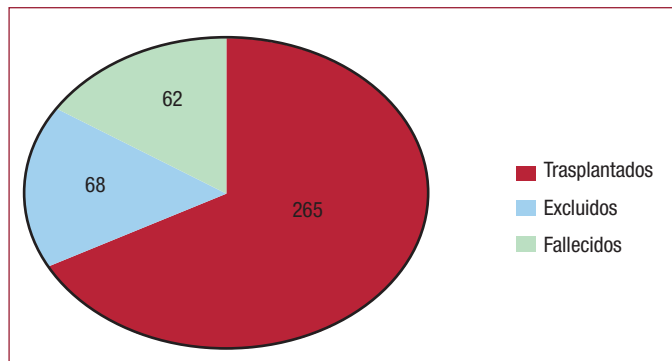
Figura 1. Número anual de trasplantes cardíacos realizados en España en menores de 16 años.

Tabla 2

Características clínicas de los receptores de trasplante cardiaco menores de 16 años

	1984-1993	1994-2003	2004-2013	p
Pacientes, n	46	147	171	
Varones	27 (58,7)	91 (61,9%)	110 (64,3)	0,71
Edad (años)	9,6 ± 5,1	6,1 ± 6	5,2 ± 5	0,000
Índice de masa corporal	15,5 ± 3	14,9 ± 4,2	15,5 ± 4	0,286
Cirugía				< 0,001
• Electiva	37 (82,2)	69 (49,6)	66 (40,7)	
• Urgencia 1	8 (17,8)	69 (49,6)	58 (35,8)	
• Urgencia 0	0	1 (0,7)	38 (23,5)	
Cirugía torácica previa	7/39 (18)	24/144 (16,7)	81/167 (48,5)	< 0,001
Aclaramiento de creatinina (ml/kg/m ²)	108,9 ± 23,7	94,6 ± 34,8	125,9 ± 84	0,41
Etiología de base				0,293
• Cardiopatía congénita	9 (20)	62 (42,7)	67 (39,4)	
• Miocardiopatía	34 (75,4)	75 (51,7)	100 (58,8)	
• Otras	2 (4,4)	8 (5,5)	3 (1,7)	
Clase funcional				
• II	2 (4,6)	4 (2,7)	3 (1,9)	
• III	19 (43,2)	41 (28,1)	46 (29,3)	
• IV	23 (52,3)	101 (69,2)	108 (68,8)	
Grupo sanguíneo				0,058
• A	26 (60,5)	74 (51,4)	78 (45,6)	
• B	5 (11,6)	6 (4,2)	17 (9,9)	
• AB	1 (2,3)	9 (6,3)	4 (2,3)	
• O	11 (25,6)	55 (38,2)	72 (42,1)	
Asistencia ventricular	1 (2,6)	2 (1,4)	43 (26,4)	

Salvo otra indicación, los valores expresan n/N (%) o media ± desviación estándar.

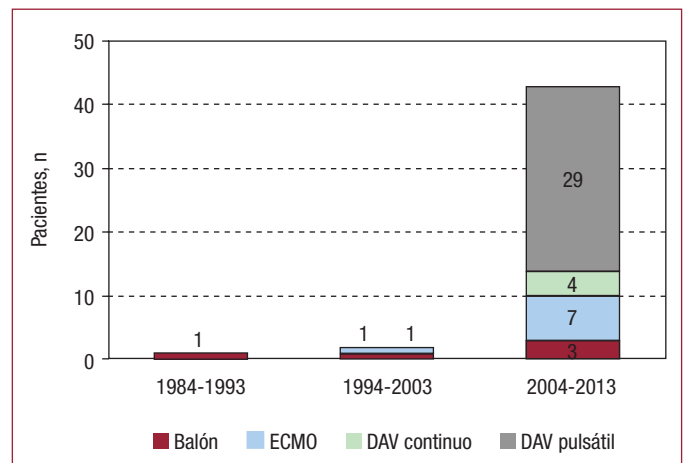
**Figura 2.** Evolución de los pacientes menores de 16 años que entraron en lista de espera de trasplante cardiaco en 1998-2013.

El número de casos con asistencia ventricular como puente al trasplante ha aumentado significativamente en los últimos años. En la última década, 43 (26,4%) de los niños que recibieron un TxC portaban un dispositivo de asistencia ventricular. En la figura 3 se representan de forma gráfica los distintos tipos de asistencia utilizados a lo largo del tiempo.

Características de los donantes y tiempo de isquemia

La media de edad de los donantes fue 11,5 ± 12,2 años; el 31,7% (109/344) de los receptores pediátricos recibieron un órgano de un adulto (edad ≥ 16 años).

La media de índice de masa corporal fue 18,5, cifra que se mantuvo estable durante las tres décadas. Se encontró una relación peso-donante/peso-receptor > 2 en el 30-35% de los casos. La causa más frecuente de fallecimiento fue el traumatismo craneoencefálico. El tiempo de isquemia se ha ido incrementando a lo largo de las décadas, y ha sido > 240 min en el 28,6, el 32,6 y el 40,2% en cada una de las tres décadas.

**Figura 3.** Número y tipos de asistencia utilizados como puente al trasplante cardiaco. DAV: dispositivo de asistencia ventricular; ECMO: membrana de oxigenación extracorpórea.

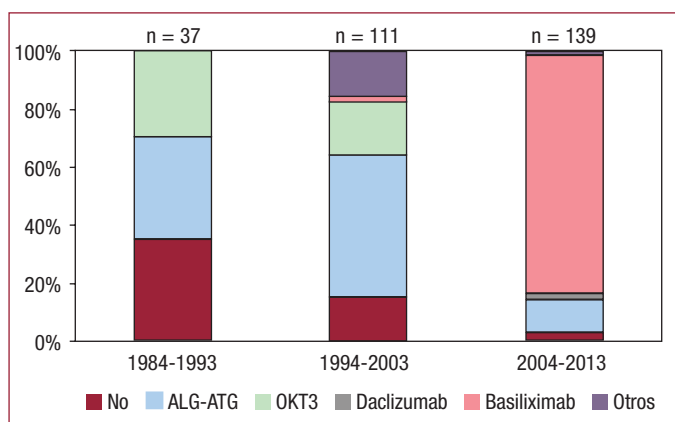


Figura 4. Inmunosupresión de inducción empleada en las distintas décadas. ALG-ATG: globulina antilinfocitaria-globulina antitimocitaria.

Inmunosupresión

Inducción

El número de pacientes a los que no se administra terapia de inducción ha disminuido significativamente en las tres décadas, del 37 al 2% en la década actual (figura 4).

Mantenimiento

La mayoría de los protocolos de terapia de mantenimiento incluyen la combinación de un inhibidor de la calcineurina, un antiproliferativo celular y, en un porcentaje alto de pacientes, corticoides. La triple terapia inicial de mantenimiento con ciclosporina, azatioprina y esteroides, utilizada con más frecuencia entre 1984 y 2003, ha sido sustituida en la década actual por tacrolimus, micofenolato y esteroides (figura 5).

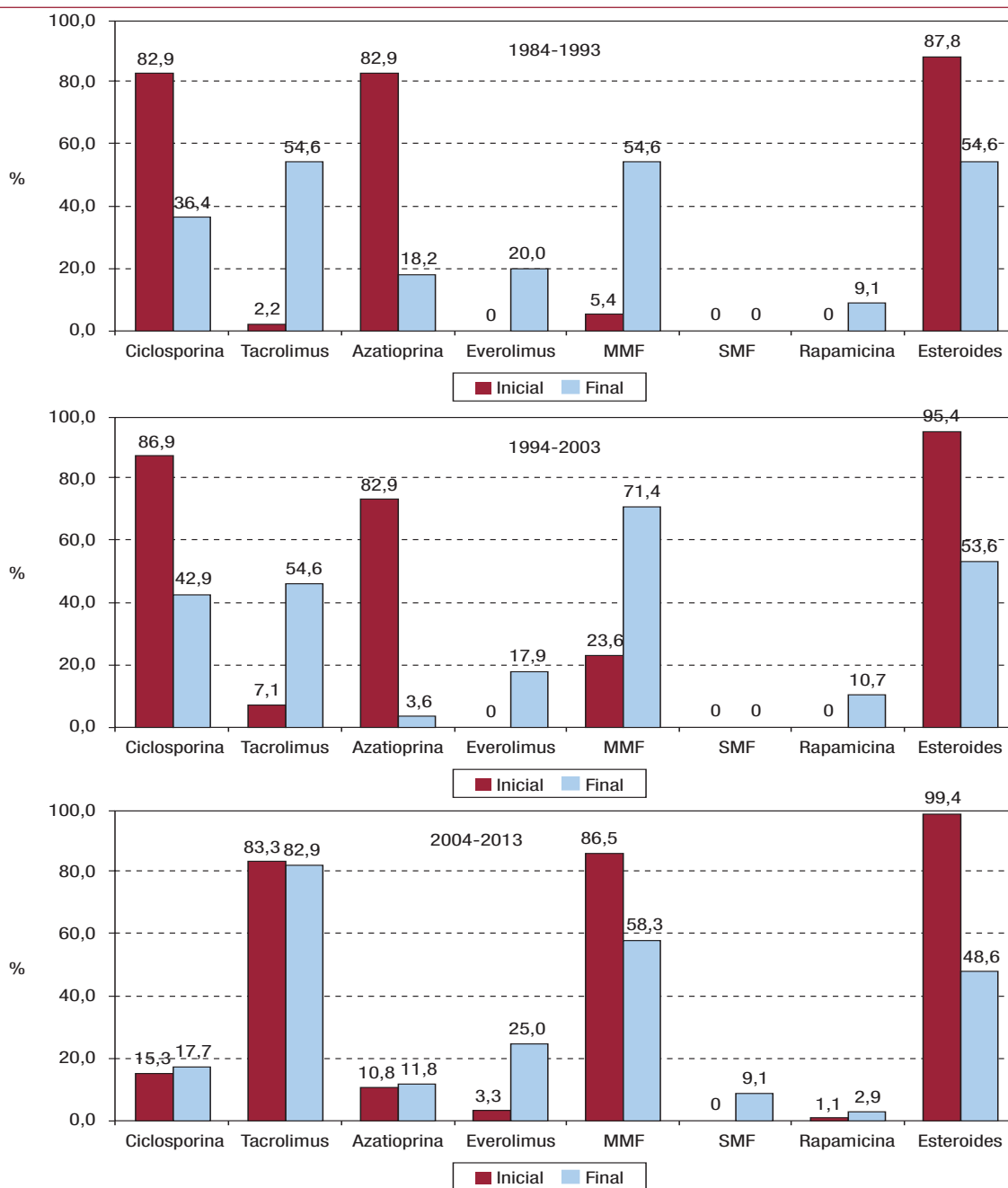


Figura 5. Inmunosupresión de mantenimiento en las distintas décadas. MMF: micofenolato mofetilo; SMF: micofenolato sódico.

Supervivencia y causas de fallecimiento

Se analizó la supervivencia en relación con la edad del receptor, el diagnóstico de base, el uso de asistencia ventricular y la década en que se llevó a cabo el trasplante. La supervivencia global del trasplante pediátrico en nuestro país es del 74,6% al primer año, el 68,4% a los 5 años, el 58,9% a los 10 años y el 51,5% a los 15 años (figura 6).

La supervivencia global del TxC ha mejorado en la última década no solo al primer año, sino también a medio plazo (figura 7).

Con respecto a la supervivencia según la edad en el momento del trasplante, se observó que es mayor cuanto mayor sea la edad del receptor (figura 8).

En relación con la probabilidad de supervivencia durante el primer año del trasplante, se observó que es superior en los pacientes con edad al trasplante > 10 años, y es del 61,9, el 75,8 y el 82,6% en los grupos < 1 año, 1-10 años y > 10 años respectivamente (figura 9).

La supervivencia también está influida por el diagnóstico del receptor (figura 10). Así, se observó que a los 10 años los pacientes con diagnóstico de miocardiopatía tenían una supervivencia un 10% mayor que aquellos cuyo diagnóstico era cardiopatía congénita. Esta diferencia de supervivencia puede justificarse por la menor mortalidad inicial de los pacientes con miocardiopatía.

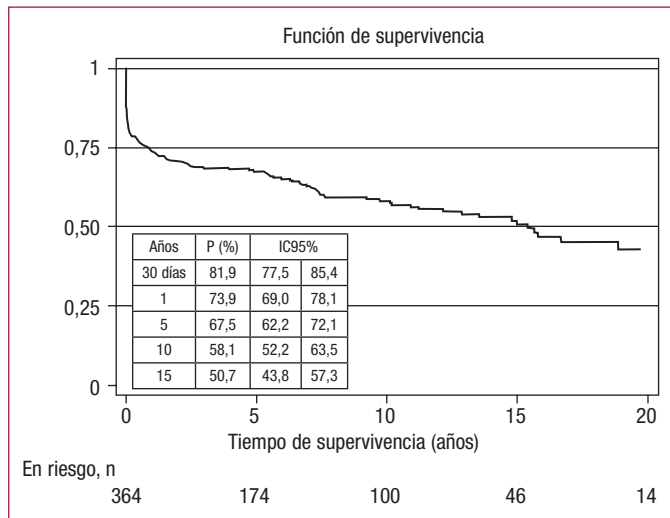


Figura 6. Función de supervivencia global del trasplante cardíaco pediátrico. IC95%: intervalo de confianza del 95%.

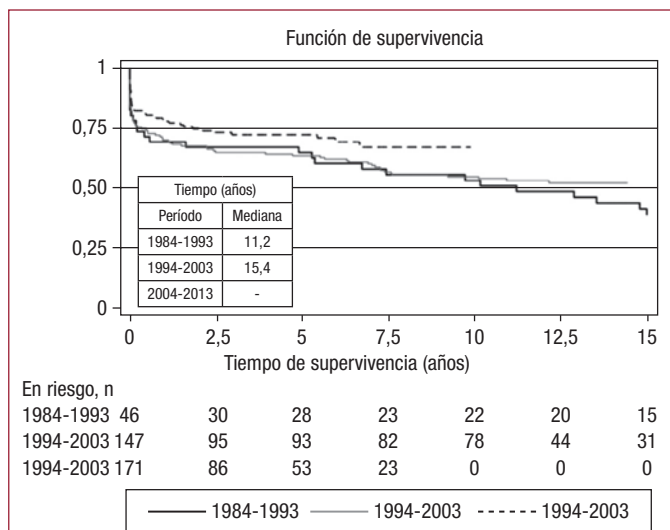


Figura 7. Supervivencia del trasplante cardíaco en menores de 16 en las tres décadas.

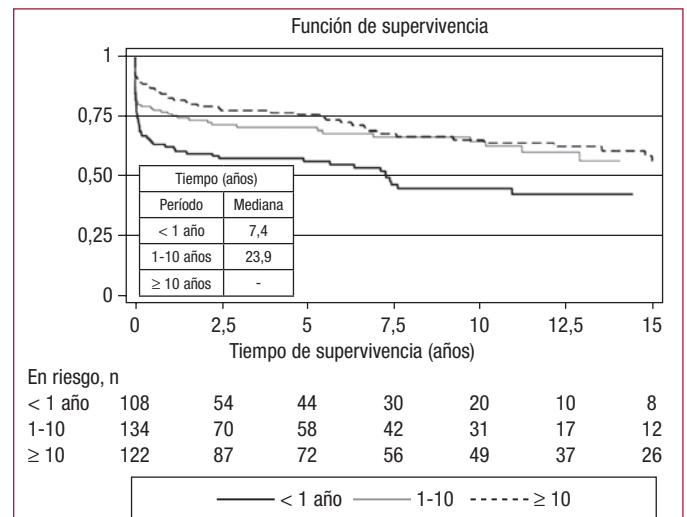


Figura 8. Curva de supervivencia en función de la edad del receptor en el momento del trasplante cardíaco.

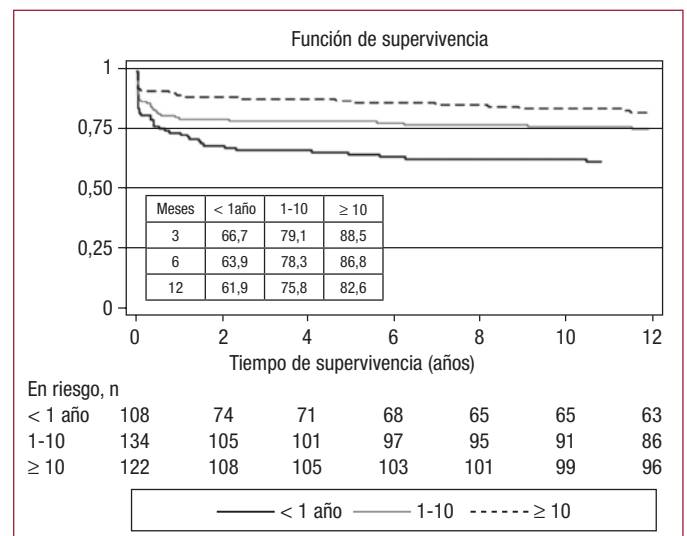


Figura 9. Curva de supervivencia al primer año del trasplante, por grupos de edad.

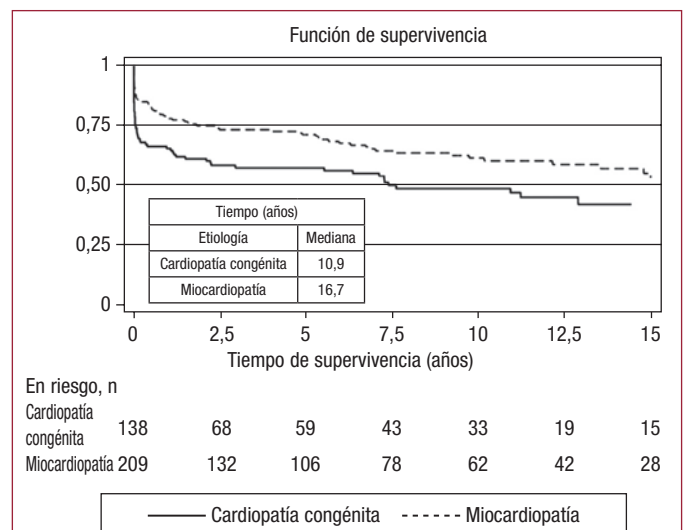


Figura 10. Curva de supervivencia en función del diagnóstico del receptor.

Tabla 3

Causas registradas de muerte

Causas de defunción	n
Fallo primario del injerto	13
Fallo del injerto: rechazo agudo	10
Parada cardíaca	8
Malignidad: linfoma	5
Disfunción orgánica múltiple	5
Otra	5
Vasculopatía del injerto	4
Rechazo crónico	3
Fallo del injerto: inespecífico	2
Infección: bacteriemia, septicemia	2
Fallo ventricular	2
Anoxia cerebral	2
Fallo del injerto: técnico	1
Infección: neumonía bacteriana	1
Otra infección	1
Arritmia	1
Shock cardiogénico	1
Hipertensión pulmonar y primaria	1
Insuficiencia respiratoria	1
Infarto cerebral	1
Hemorragia cerebral	1
Enfermedad cerebral degenerativa	1
Fallo renal	1
Fallo hepático	1
Traumatismo	1
Total	74

La supervivencia inicial fue mayor en los pacientes trasplantados con asistencia ventricular (figura 11).

Se produjeron 150 (39,57%) muertes. Las causas más frecuentes fueron el rechazo primario del injerto y el rechazo agudo (tabla 3).

Complicaciones a largo plazo

El tiempo medio de seguimiento fue $6,3 \pm 6,4$ años. En general se observó que durante el tiempo de seguimiento, casi la mitad (48%) de los pacientes presentaron algún tipo de rechazo, que en un 29% de los casos ocurría durante el primer año. El 7% de los rechazos agudos eran corticorresistentes. En cuanto a infecciones, el 52,5% de los niños tuvieron algún tipo de infección, en el 20,7% durante el primer año. La causa más frecuente de infección fue viral (31,9%), seguida de la infección bacteriana (27%). Se diagnosticó enfermedad vascular del injerto en el 10,7% de los casos y malignidad en el 4,7%. La causa más frecuente de malignidad fue la enfermedad linfoproliferativa (figura 12).

La supervivencia libre de tumor en la edad pediátrica es alta y se sitúa en el 89,6% a los 10 años y el 84% a los 20 años (figura 13).

DISCUSIÓN

El presente informe es la primera publicación de los datos de TxC en menores de 16 años en España desde su inicio en 1984. Ello ha sido posible gracias al Registro Español de Trasplante Cardíaco y la colaboración de los distintos grupos que participan.

El escaso número anual de TxC en menores de 16 años en nuestro país y el alto nivel de capacitación necesario en los grupos de tras-

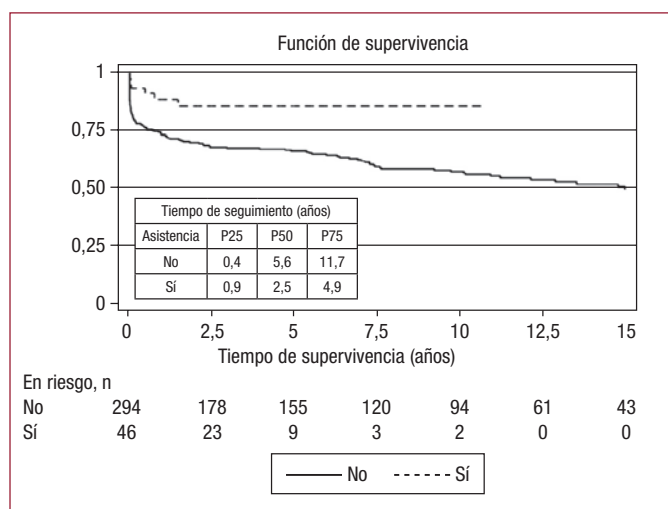


Figura 11. Supervivencia en función del uso de asistencia ventricular en el momento del trasplante cardíaco.

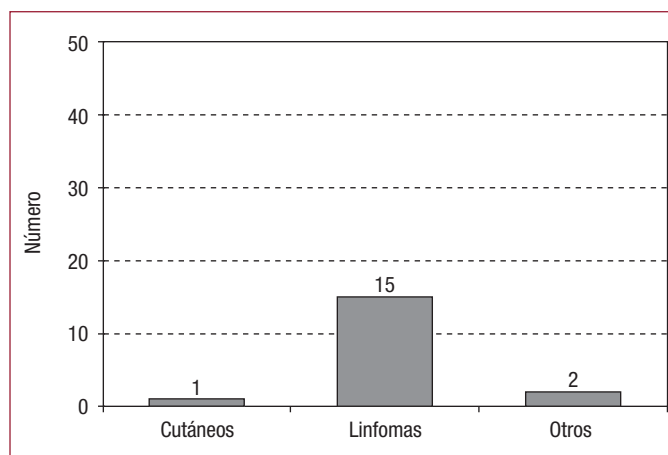


Figura 12. Tipos de tumores diagnosticados durante el seguimiento de los receptores de trasplante cardíaco.

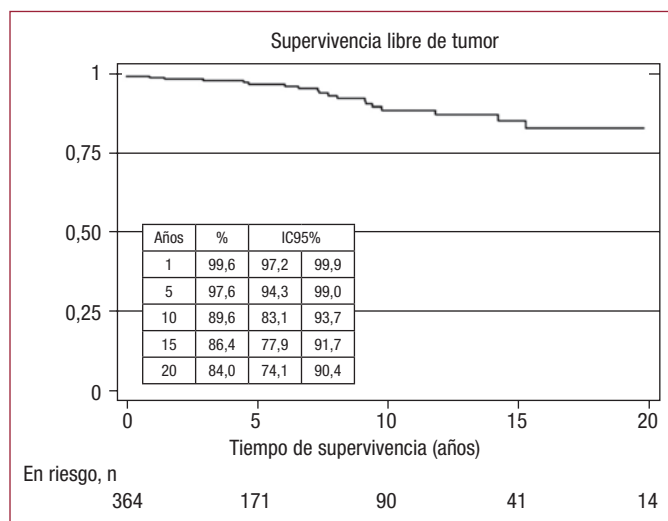


Figura 13. Supervivencia libre de tumor entre los receptores de trasplante cardíaco. IC95%: intervalo de confianza del 95%.

plante pediátrico han llevado a la reducción del número de centros que mantienen activo este programa, que hoy son cinco.

Las características clínicas de nuestros receptores en cuanto a diagnóstico, media de edad y porcentaje de pacientes menores de 1 año son similares a las publicadas¹².

En la última década, la supervivencia al TxC pediátrico en nuestro país es claramente mayor que la observada en décadas precedentes, al igual que la tendencia reportada por otros grupos¹.

La última década ha estado marcada por el aumento del número de asistencias ventriculares y membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO), utilizados como puente al TxC. En nuestra serie, la supervivencia inicial de los pacientes trasplantados con algún tipo de asistencia es mayor que la de los trasplantados sin ella. Este hallazgo puede deberse a que los pacientes en situación de insuficiencia cardíaca avanzada descompensada con asistencia llegan al trasplante más estables clínica y hemodinámicamente. No obstante, resulta necesario conocer el impacto real que la asistencia ventricular/ECMO tiene en la supervivencia en lista de espera y a medio plazo tras el TxC.

Con respecto a la terapia de inducción, se debe destacar el cambio claro de actitud; el basiliximab es actualmente la primera opción en la mayoría de los centros, seguido de la timoglobulina. Del mismo modo, el número de pacientes a los que no se administra dicha terapia de inducción ha pasado de ser casi 1/3 del total en la primera década a casi nulo en la década actual. También se ha observado un cambio en la terapia de mantenimiento, que ha pasado de ciclosporina y azatioprina inicialmente para la mayoría de los pacientes a tacrolimus y micofenolato más (al menos inicialmente) corticoides en ambos casos. Este hecho posiblemente se deba al menor número de efectos secundarios y la mejor tolerabilidad de los últimos.

En cuanto a complicaciones tras el trasplante, en nuestra serie casi la mitad de los receptores sufren algún episodio de rechazo e infecciones. La enfermedad vascular del injerto probablemente esté subestimada en los receptores pediátricos, dadas las limitaciones técnicas de valoración diagnóstica. Resulta necesario mejorar el estudio de los factores de riesgo y la evolución de las complicaciones. La supervivencia libre de malignidad en la edad pediátrica es ligeramente superior a la publicada¹, si bien en general es alta en la edad pediátrica en comparación con la serie de adultos³.

CONCLUSIONES

El Registro Español de Trasplante Cardíaco es una herramienta útil para el análisis de los resultados del trasplante pediátrico en nuestro

país. A lo largo de las tres décadas de historia del trasplante pediátrico, se ha observado un cambio en la terapia de inducción y de mantenimiento y un claro aumento de la supervivencia de los receptores. El uso de la asistencia ventricular como puente al TxC se ha incrementado significativamente en la última década, lo que se ha traducido en un aumento de la supervivencia inicial. La supervivencia libre de malignidad es alta en nuestra serie (el 90% a los 10 años). Resulta necesario conocer cuál es el impacto de la asistencia ventricular en el trasplante pediátrico y la influencia de los distintos factores de riesgo, incluida la presencia de anticuerpos anti-HLA, en la supervivencia a largo plazo del TxC.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, queremos agradecer a Soly la realización del análisis estadístico y al Dr. Javier Muñoz su implicación en la mejora de la calidad de los datos del registro y sus sugerencias en el análisis. Gracias también al Dr. González Vílchez y todos los colaboradores del Registro Español de Trasplante Cardíaco, por su apoyo al grupo pediátrico de TxC. Gracias a la Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco, que ha facilitado el soporte económico del análisis de los datos pediátricos.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dipchand AI, Kirk R, Mahle WT, Tresler MA, Naftel DC, Pahl E, et al. Ten years of pediatric heart transplantation: A report from the Pediatric Heart Transplant Study. *Pediatr Transplantation*. 2013;17:99-111.
2. Kirk R, Dipchand A, Edwards L, Kucheryavaya A, Benden C, Christie J, et al; for the International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Fifteenth Pediatric Heart Transplantation Report 2012. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31:1065-72.
3. Crespo-Leiro MG, Alonso-Pulpón L, Vázquez de Prada JA, Almenar L, Arizón JM, Brossa V, et al. Malignancy after heart transplantation: incidence, prognosis and risk factors. *Am J Transplant*. 2008;8:1031-9.