

TRASPLANTE CARDIACO EN LA UNIDAD DE REANIMACIÓN Y CUIDADOS CRITICOS QUIRÚRGICOS CARDIOTORÁCCICOS:



INMUNOSUPRESIÓN: TERAPIA DE INDUCCIÓN:

Antagonistas de los receptores de interleucina-2:

Basiliximab (Simulect), es un anticuerpo monoclonal que se une selectivamente al receptor de IL-2 de los linfocitos T, bloquea la unión de IL-2 al complejo del receptor y muestra sus efectos inmunosupresores al inhibir la proliferación mediada por IL-2 de linfocitos T.

INMUNOSUPRESIÓN : RÉGIMEN DE MANTENIMIENTO :

La mayoría de los protocolos inmunosupresores de mantenimiento emplean un régimen de tres fármacos que consta de un inhibidor de la calcineurina (CNI; **tacrolimus**), un agente antimetabolito (**micofenolato** mofetilo) y dosis decrecientes de **glucocorticoides** durante el primer año posterior al trasplante.

INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA:

Desde la introducción de la ciclosporina a principios de la década de 1980, los inhibidores de la calcineurina se han mantenido como la piedra angular de la terapia inmunosupresora de mantenimiento en el trasplante de corazón y otros órganos sólidos.

Estos fármacos ejercen sus efectos inmunosupresores al inhibir la calcineurina, que normalmente es responsable de la transcripción de IL-2 y varias otras citocinas, incluido el TNF alfa, el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos y el interferón gamma. El resultado final es la disminución de la activación y proliferación de linfocitos T en respuesta a los aloantígenos. Los dos CNI disponibles, ciclosporina y tacrolimus, forman complejos con diferentes proteínas de unión intracelular, y estos complejos fármaco-proteína posteriormente se unen e inhiben la calcineurina. Los medicamentos difieren con respecto a la eficacia y el perfil de efectos secundarios.

TACROLIMUS — Tacrolimus (Prograf), anteriormente conocido como FK-506, es un compuesto macrólido derivado del hongo *Streptomyces tsukubaensis*. Se une a una proteína citoplasmática llamada proteína de unión a FK e inhibe la calcineurina a través de una vía similar a la de la ciclosporina. El tacrolimus es el ICN más utilizado.

Dosificación y control terapéutico del fármaco:

El tacrolimus está disponible en forma de cápsulas orales, formulación oral líquida y solución inyectable. El medicamento generalmente se administra por vía oral. Cuando se requiere la administración intravenosa, aproximadamente un tercio de la dosis oral diaria debe administrarse como infusión continua durante 24 horas. La dosificación del fármaco se titula para lograr niveles mínimos terapéuticos de 12 horas para la dosificación oral y niveles de estado estacionario (aproximadamente 1,4 veces más altos que los niveles mínimos) para la dosificación intravenosa. En general, los **niveles** mínimos deseados suelen ser más altos en los primeros dos meses (10 a 15 ng/ml), con niveles reducidos más tarde después del trasplante (8 a 12 ng/ml durante los meses 3 a 6, y 5 a 10 ng/ml) después de seis meses).

Principales toxicidades: en comparación con la ciclosporina, el uso de tacrolimus se asocia con menos hipertensión y dislipidemia. Sin embargo, se ha observado una mayor frecuencia de diabetes mellitus de nueva aparición en pacientes tratados con tacrolimus en comparación con ciclosporina.

ANTIMETABOLITOS:

Los antimetabolitos, o agentes antiproliferativos, interfieren con la síntesis de ácidos nucleicos y ejercen sus efectos inmunosupresores al inhibir la proliferación de linfocitos T y B.

MICOFENOLATO DE MOFETILO: el micofenolato de mofetilo (MMF; Cellcept) ha reemplazado a la azatioprina como agente antimetabolito preferido. También es un profármaco que se hidroliza rápidamente a su forma activa, ácido micofenólico (MPA). MPA es un inhibidor reversible de la

inosina monofosfato deshidrogenasa, una enzima crítica para la síntesis de novo de nucleótidos de guanina. Los linfocitos carecen de una enzima clave en la vía de recuperación de guanina y dependen de la vía de novo para la producción de purinas necesarias para la síntesis de ARN y ADN. Por lo tanto, la proliferación de linfocitos T y B se inhibe selectivamente.

Dosificación y control terapéutico: el MMF está disponible en forma de tabletas o cápsulas, suspensión oral (líquido) y polvo para inyección. La solución intravenosa se administra a la misma dosis oral que una infusión de dos horas cada 12 horas. El fármaco generalmente se administra a una dosis inicial de 1000 a 1500 mg dos veces al día y luego se reduce según sea necesario en respuesta a la leucopenia y la intolerancia gastrointestinal.

No se recomienda el control de rutina de los niveles de micofenolato.

Principales toxicidades: el MMF no es nefrotóxico y causa menos supresión de la médula ósea en comparación con la azatioprina. Los principales efectos secundarios incluyen leucopenia relacionada con la dosis y toxicidades gastrointestinales como náuseas, gastritis y diarrea. Se ha informado una posible asociación entre MMF y leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). El medicamento está contraindicado durante el embarazo debido al riesgo de aborto espontáneo y defectos de nacimiento, y las mujeres en edad fértil no deben tomar MMF sin las medidas anticonceptivas adecuadas.

GLUCOCORTICOIDES:

Los glucocorticoides son agentes antiinflamatorios no específicos que interrumpen múltiples pasos en la activación inmune, incluida la presentación de antígenos, la producción de citoquinas y la proliferación de linfocitos. Aunque los glucocorticoides son muy eficaces para la prevención y el tratamiento del rechazo agudo, su uso a largo plazo se asocia con una serie de efectos adversos, que incluyen la aparición o el empeoramiento de diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipertensión, retención de líquidos, miopatía, osteoporosis y predisposición hacia las infecciones oportunistas.

Los glucocorticoides se inician al separarse del bypass cardiopulmonar después de la cirugía de trasplante. La metilprednisolona generalmente se administra en una dosis inicial de 500 mg, seguida de 125 mg cada ocho horas durante las primeras 24 horas después del trasplante. Posteriormente, la prednisona oral se inicia con una dosis de hasta 1 mg/kg/día en dos dosis divididas, y luego se reduce gradualmente a 0 a 0,05 mg/kg/día entre 6 y 12 meses.

Por lo tanto, mientras que la mayoría de los programas emplean glucocorticoides como uno de los tres agentes inmunosupresores de mantenimiento, se usan en dosis relativamente altas en el período postoperatorio temprano, pero luego se reducen a dosis bajas o se suspenden por completo después de los primeros 6 a 12 meses. Algunos pacientes de bajo riesgo pueden tolerar antes (dentro de uno o dos meses después del trasplante) la suspensión de esteroides sin consecuencias adversas a largo plazo.

Drug	Dosing	Target levels	Major toxicities
Calcineurin inhibitors			
Tacrolimus	0.05 to 0.1 mg/kg/day in 2 divided doses, titrated to keep target 12-hour trough levels	0 to 2 months: 10 to 15 ng/mL 3 to 6 months: 8 to 12 ng/mL >6 months: 5 to 10 ng/mL	Renal dysfunction Hypertension Hyperglycemia and diabetes mellitus Dyslipidemia Hyperkalemia Hypomagnesemia Neurotoxicity (tremors, headaches)
Cell cycle agents			
Mycophenolate mofetil	1000 to 1500 mg/day twice daily		Gastrointestinal disturbances (nausea, gastritis, and diarrhea) Leukopenia
Corticosteroids			
Prednisone	1 mg/kg/day in 2 divided doses, tapered to 0.05 mg/kg/day by 6 to 12 months (Prednisone is typically administered after 24 hours of treatment with methylprednisolone immediately following transplantation.)		Weight gain Hypertension Hyperlipidemia Osteopenia Hyperglycemia Poor wound healing Salt and water retention Proximal myopathy Cataracts Peptic ulcer disease Growth retardation

PROTOCOLO DE NUESTRA UNIDAD:

Intraoperatorio:

Dosis de inducción de Inmunosupresión:

- Basiliximab 20mg iv, primera dosis (segunda dosis el 4º día).
- Metilprednisolona 1000mg iv.

Profilaxis antibiótica:

- Ceftriaxona 2g.
- Tigeciclina 600mg.

UNIDAD DE REANIMACIÓN:

AISLAMIENTO INVERSO.

-La profilaxis antibiótica se mantiene 48h.

- Profilaxis de ETEV con Enoxaparina 40mg/24h sc.
- Profilaxis de sangrado digestivo por estrés.
- Profilaxis arteriosclerosis cuando tolere con estatuas a dosis bajas: Pravastatina 20mg o Simvastatina 10mg.

Día 0:**Inmunosupresión:**

- Metilprednisolona 125mg/8h 3 dosis.
- Micofenolato 1500mg/12h.

Profilaxis antibiótica:

- Ceftriaxona 1g/12h.
- Tigeciclina 100mg/12h.
- Anidulafungina 200mg (si dispositivos previos).

Peticiones: RX,ECG,analítica.

Día 1:**Inmunosupresión:**

- Tacrolimus 0.5-1mg/12h. (Solicitar niveles para el día siguiente).
- Micofenolato 1500mg/12h.
- Metilprednisolona 40mg/12h o Prednisona 50mg/12h.

Profilaxis antibiótica:

- Ceftriaxona 1g/12h.
- Tigeciclina 100mg/12h.
- Anidulafungina 200mg (si dispositivos previos).

Peticiones: RX,ECG,Eco-TT.Analítica con niveles de Tacrolimus.

Día 2:**Inmunosupresión:**

- Tacrolimus ajuste por niveles.
- Micofenolato 1500mg/12h.
- Metilprednisolona 36mg/12h o Prednisona 45mg/12h.

Profilaxis antibiótica:

- Septrin forte/48h.
- Profilaxis CMV: Valganciclovir/Ganciclovir o Aciclovir.
- Anidulafungina: 100mg (si dispositivos previos).

Peticiones: RX,ECG, analítica con niveles de Tacrolimus.

Día 3:**Inmunosupresión:**

- Tacrolimus ajuste por niveles.
- Micofenolato 1500mg/12h.
- Metilprednisolona 32mg/12h o Prednisona 40mg/12h.

Profilaxis antibiótica:

- Septrin forte/48h (No le toca).
- Profilaxis CMV: Valganciclovir/Ganciclovir o Aciclovir.
- Anidulafungina: 100mg (si dispositivos previos).

Peticiones: RX,ECG, analítica con niveles de Tacrolimus.

Día 4:**Inmunosupresión:**

- Basiliximab 20mg (segunda dosis).
- Tacrolimus ajuste por niveles.
- Micofenolato 1500mg/12h.
- Metilprednisolona 28mg/12h o Prednisona 35mg/12h.

Profilaxis antibiótica:

- Septrin forte /48h (Sí le toca).

- Profilaxis CMV: Valganciclovir/Ganciclovir o Aciclovir.
- Anidulafungina: 100mg (si dispositivos previos).

Peticiones: RX,ECG, analítica con niveles de Tacrolimus.

Día 5:

Inmunosupresión:

- Tacrolimus ajuste por niveles.
- Micofenolato 1500mg/12h.
- Metilprednisolona (Ajuste diario de dosis).

Profilaxis antibiótica:

- Septrin forte /48h (No le toca).
- Profilaxis CMV: Valganciclovir/Ganciclovir o Aciclovir.
- Anidulafungina: 100mg (si dispositivos previos).

Peticiones: Analítica con niveles de Tacrolimus. Eco-TT cada 3-4 días.

Bibliografía: -Protocolo interno del HULP.
-Uptodate.