

Resolución de enteropatía pierdeproteínas tras el trasplante cardiaco en pacientes jóvenes

Joaquín Rueda Soriano^{a,b}, Esther Zorio Grima^{a,b}, Miguel A. Arnau Vives^{a,b}, Ana Osa Sáez^a, Luis Martínez Dolz^a, Luis Almenar Bonet^a, Miguel A. Palencia Pérez^a y Antonio Salvador Sanz^a

^aServicio de Cardiología. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

^bRed RECAVA (Fondo de Investigación Sanitaria Carlos III). Madrid. España.

La enteropatía pierdeproteínas es una infrecuente pero muy grave complicación que aparece en determinados pacientes que desarrollan linfangiectasia intestinal secundaria a un incremento de la presión venosa sistémica. Se han descrito diferentes tratamientos, con resultados dispares y en la mayoría de las ocasiones sin respuesta favorable. El objetivo del estudio es mostrar el trasplante cardiaco como una opción terapéutica adecuada para pacientes sin respuesta positiva al tratamiento médico. En nuestro centro se ha trasplantado a 3 pacientes con estas características, con un seguimiento medio de 11 ± 2 meses. Ningún paciente falleció y en todos ellos se documentó una reversibilidad de la enteropatía.

Palabras clave: Enteropatía pierdeproteínas. Trasplante cardiaco. Cardiopatías congénitas del adulto.

Reversal of Protein-Losing Enteropathy After Heart Transplantation in Young Patients

Protein-losing enteropathy is a rare but life-threatening complication that occurs in some patients who develop intestinal lymphangiectasis secondary to increased systemic venous pressure. Although different forms of treatment have been tried, with varying results, the majority were reported to be unsuccessful. The aim of this study was to demonstrate that heart transplantation may be an appropriate therapeutic option for patients who do not respond to medical treatment. At our center, we performed heart transplantations in three patients with this condition. The mean follow-up period was 11±2 months. No patient died and the enteropathy regressed in all three.

Key words: Protein-losing enteropathy. Heart transplantation. Adult congenital heart disease.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La enteropatía pierdeproteínas¹ (EPP) es una grave pérdida intestinal de proteínas que conlleva un cuadro sindrómico caracterizado por dolor abdominal, diarrea, hipoproteïnemia e hipoalbuminemia, hipogammaglobulinemia, linfocitopenia e hipocalcemia. Altas concentraciones de alfa-1-antitripsina en el aclaramiento fecal confirman el diagnóstico.

Esta pérdida de proteínas se manifiesta en enfermedades con ulceración de la mucosa intestinal, enfermedades inflamatorio-inmunitarias y enfermedades que producen alteraciones de los vasos linfáticos. Entre estas últimas se encuentra la linfan-

giectasia intestinal secundaria a insuficiencia cardiaca congestiva de predominio derecho (como ocurre en los pacientes intervenidos de Fontan y en la displasia arritmogénica de ventrículo derecho).

El tratamiento es difícil, y se han descrito varias estrategias²⁻⁵, con resultados dispares y en la mayoría de las ocasiones sin respuesta favorable a medio plazo. El pronóstico es malo, con una mortalidad a los 5 años superior al 40%^{6,7}.

El objetivo del estudio es mostrar el trasplante cardiaco como una opción terapéutica adecuada para pacientes con EPP grave y resistente al tratamiento médico.

MÉTODOS

Presentamos una serie de 3 pacientes jóvenes con EPP grave sometidos a trasplante cardiaco por esta afección. El diagnóstico de EPP se confirmó con concentraciones de alfa-1-antitripsina altas en el aclaramiento fecal. Todos los pacientes fueron exhaustivamente preparados antes del trasplante cardiaco con transfusión de gammaglobulinas, albúmina y ajuste de parámetros de coagulación.

Este trabajo ha sido financiado parcialmente con ayudas del Instituto de Salud Carlos III (PI070831 y CP08/00326).

Correspondencia: Dr. J. Rueda Soriano.
Convento, 3. 46111 Rocafort. Valencia. España.
Correo electrónico: ximo@ipeuropa.com

Recibido el 15 de septiembre de 2008.
Aceptado para su publicación el 24 de noviembre de 2008.

TABLA 1. Características basales de los pacientes

Caso	Cardiopatía	Diagnóstico EPP (años)	Clínica asociada a EPP	Concentración de α_1 -AT	Presiones (mmHg)		
					AD	VD	PCP
1	Canal AV: prótesis mitral	10	Ascitis, derrame pleural, melenas y dolor abdominal	47,8 mg/g	20	39-18	18
2	DAVD	16	Ascitis, derrame pleural y edemas periféricos	36,8 mg/g	13	20-12	12
3	Ventrículo único. Fontan	13	Ascitis, dolor abdominal y diarrea	52,7 mg/g	18		

α_1 -AT: alfa-1-antitripsina en heces; AD: aurícula derecha; AV: auriculoventricular; DAVD: displasia arritmogénica del ventrículo derecho. EPP: enteropatía pierdeproteínas; PCP: presión capilar pulmonar; Presiones: cateterismo previo al trasplante cardiaco; VD: ventrículo derecho.

En la tabla 1 se resumen los datos basales de los pacientes.

Caso 1

Mujer de 17 años, diagnosticada de canal auriculoventricular común. Intervenida al cuarto mes de vida, con cierre de los defectos septales. Nueva intervención a los 6 años para reparación mitral, que se complicó con un gran desgarro del ventrículo derecho que se reparó con parche de Teflón. A los 8 años se implantó una prótesis mitral mecánica (ATS 21). La paciente evolucionó con insuficiencia ventricular derecha, confirmada con ecocardiografía y resonancia cardiaca. La prótesis mitral presentaba buena movilidad de los discos, pero con comportamiento obstructivo a causa de su pequeño tamaño. En julio de 2001 ingresó por cuadro de anasarca, dolor abdominal y melenas, y se le diagnosticó EPP. Desde entonces requirió múltiples ingresos por edematización y derrame pleural, y se le administraron albúmina y gammaglobulinas. Se trató con corticoides y heparina, sin resultados favorables. Se realizó el trasplante cardiaco en agosto de 2007.

Caso 2

Varón de 18 años diagnosticado de displasia arritmogénica de ventrículo derecho, con depresión severa de la función ventricular. Portador de desfibrilador implantable desde 2005 por taquicardia ventricular sostenida. El paciente presentó deterioro clínico progresivo, con disnea de reposo, ascitis, edemas maleolares y derrame pleural y pericárdico. Se confirmó el diagnóstico de EPP a los 16 años. Ingresó en varias ocasiones para administración de seroalbúmina. En julio de 2007 se realizó el trasplante cardiaco.

Caso 3

Varón de 17 años diagnosticado de cardiopatía congénita compleja: ventrículo único izquierdo y estenosis pulmonar severa. Se realizó intervención de Fontan a los 5 años. Se le diagnosticó EPP a los

13 años, con episodios recurrentes de dolor abdominal y diarrea. Múltiples ingresos con administración de albúmina, gammaglobulinas y corticoides. Presentaba una presión del sistema Fontan de 18 mmHg, sin objetivarse obstrucciones de las conexiones cavopulmonares. Se planteó en sesión médico-quirúrgica la realización de una atrioseptostomía pero, ante los malos resultados evolutivos publicados⁵ y la situación clínica tan deteriorada, se decidió por el trasplante cardiaco con utilización del tronco pulmonar del donante.

RESULTADOS

Evolución clínica

Los 3 pacientes fueron sometidos a TC, sin complicaciones graves en las primeras 48 h. El paciente 2 presentó un episodio de mediastinitis por *Staphylococcus aureus* durante la primera semana posttrasplante, con buena respuesta a tratamiento antibiótico y quirúrgico.

El tiempo medio de seguimiento ha sido de 11 ± 2 meses. La pauta inmunosupresora y la evolución clínica se recogen en la tabla 2. Se diagnosticó un episodio de rechazo IIIa en los pacientes 1 y 2 (primer y tercer mes posttrasplante respectivamente) que cursó de forma asintomática.

Evolución analítica

En el momento del trasplante los pacientes presentaban una hipoalbuminemia muy grave, con un valor medio de 2,2 g/dl (intervalo, 2-2,6) y una linfocitopenia media de 320/ μ l (intervalo, 200-400/ μ l). Tras el trasplante se evidenció un incremento progresivo de ambos valores (figs. 1 y 2). Los valores de albúmina eran > 3 g/dl en los 3 pacientes a partir del tercer mes y al final del seguimiento el valor medio era de 3,9 mg/dl (3,7-4,1). Tan sólo el paciente 3 requirió transfusión de albúmina durante la primera semana posttrasplante. Los valores de linfocitos también presentaron un incremento significativo durante las primeras semanas, con un máximo

TABLA 2. Evolución clínica de los pacientes

Caso	Tratamiento previo al TC	Edad TC	Terapia inmunosupresora	Clínica asociada a EPP tras TC
1	Corticoides y heparina	16	Tacrolimus, deflazacort y micofenolato	Asintomático
2	Heparina	17	Tacrolimus, deflazacort y micofenolato	Asintomático
3	Corticoides	16	Ciclosporina, deflazacort y micofenolato	Asintomático

EPP: enteropatía pierdeproteínas; TC: trasplante cardiaco.

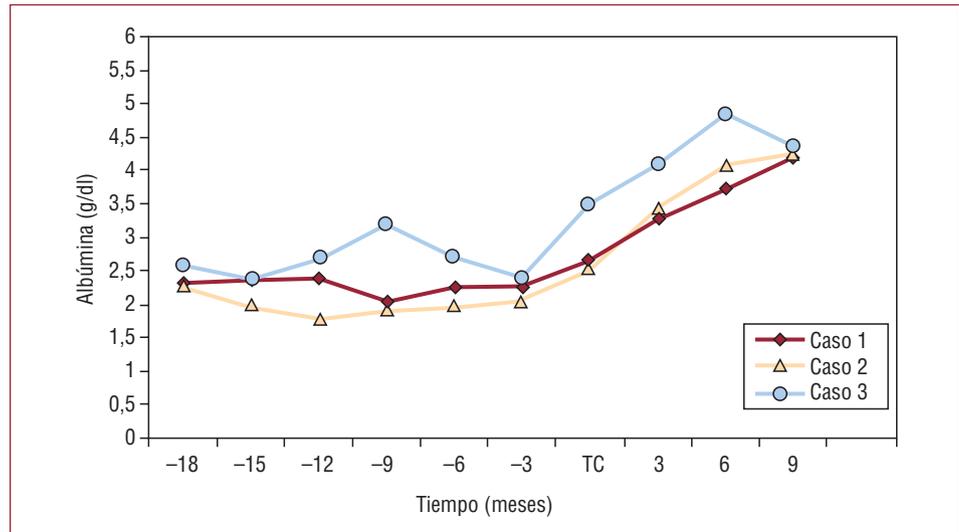


Fig. 1. Concentración sérica de albúmina antes y después del trasplante cardiaco.

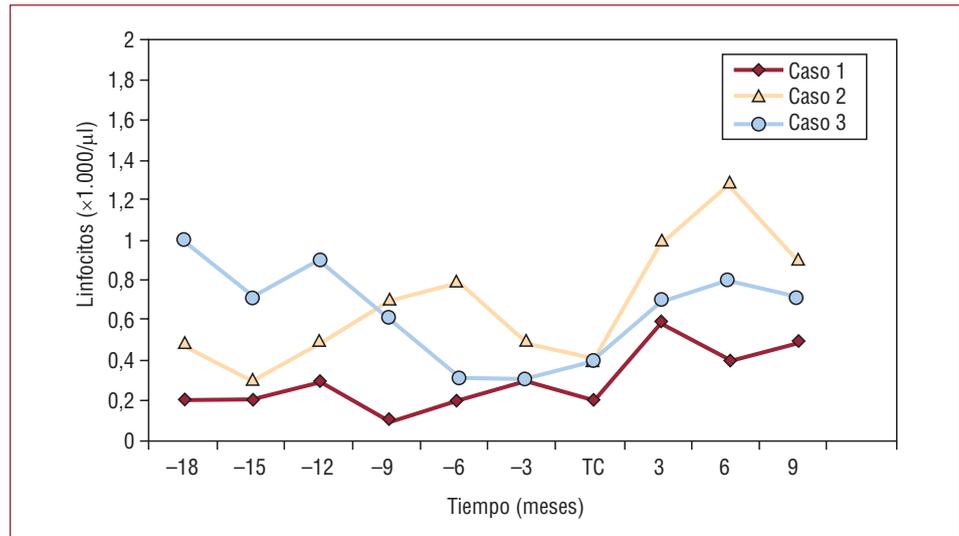


Fig. 2. Concentración sérica de linfocitos antes y después del trasplante cardiaco.

entre el cuarto y el quinto mes. Posteriormente se evidenció un mínimo descenso; al final del seguimiento el valor medio era 750/μl (550-1.100/μl).

DISCUSIÓN

La EPP es una enfermedad caracterizada por una excesiva pérdida de proteínas por el tracto gastrointestinal y ocasiona hipoproteinemia (hipoalbuminemia), hipogammaglobulinemia e hipocalcemia.

El diagnóstico debe considerarse en pacientes con signos congestivos, dolor abdominal, diarrea y las

alteraciones analíticas referidas, y se confirma ante elevadas concentraciones de alfa-1-antitripsina en el aclaramiento fecal.

La fisiopatología de la EPP está todavía en debate⁸. La causa fundamental es una pérdida digestiva crónica de proteínas por un aumento excesivo y persistente de la presión venosa central y del sistema portal, con un aumento de la resistencia al flujo linfático desde el conducto torácico a la circulación general. Esto produce una linfagiectasia intestinal secundaria. No obstante, se han descrito casos de EPP con presencia de una presión venosa

central en límites normales, así como la persistencia de la enfermedad tras realizar una atrioseptostomía⁵ o normalizar quirúrgicamente las alteraciones hemodinámicas⁶. Esta persistencia de la EPP podría explicarse por una respuesta inflamatoria crónica en el sistema entérico.

El desarrollo de EPP es una complicación infrecuente pero muy grave⁷. La mortalidad descrita a los 5 años es superior al 40%^{6,7}. En las formas más evolucionadas, el tratamiento médico sólo consigue una mejoría transitoria de los síntomas, por lo que la corrección quirúrgica de las anomalías hemodinámicas o el trasplante cardiaco se presentan como las únicas opciones terapéuticas. Además, estas intervenciones deberían realizarse con el mínimo retraso posible. En el registro de Bernstein⁹, que describe la evolución de los pacientes con cirugía de Fontan previa e indicación de trasplante cardiaco, el 21% de los pacientes en lista de espera que tenían EPP fallecieron antes de realizarse el trasplante, frente al 12% de los pacientes que no tenían esta enfermedad.

El trasplante cardiaco en esta situación se muestra como una terapia adecuada, aunque persisten cuestiones en debate^{6,9}. En primer lugar, el altísimo riesgo de complicaciones graves en el postoperatorio inmediato dada la pésima situación basal. Además, la mayoría de estos pacientes han sido sometidos a cirugía cardiaca previa, lo que implica una mayor incidencia potencial de complicaciones, fundamentalmente hemorrágicas, así como una mayor dificultad técnica durante el procedimiento. También hay un incremento en el riesgo de infecciones. De hecho, la pérdida de proteínas se acompaña de una hipogammaglobulinemia y linfocitopenia con pérdida selectiva de CD3 y CD4¹⁰. En segundo lugar, se ha postulado que algunos cambios en el sistema entérico podrían ser irreversibles y, por lo tanto, no responder tras la normalización de los parámetros hemodinámicos.

Los primeros datos significativos sobre la evolución de los pacientes con EPP sometidos a trasplante cardiaco fueron publicados por Mertens et al⁶. Se evidenció que el trasplante cardiaco tenía una elevada mortalidad (40%), y no siempre se acompaña de la resolución de la EPP. Posteriormente, Jayakumar et al¹¹ presentaron resultados similares, con una mortalidad precoz tras el trasplante cardiaco del 40%, causado fundamentalmente por complicaciones hemorrágicas e infecciosas. Por contra, en los estudios de Bernstein et al⁹ y Gamba et al¹², la presencia de EPP no influyó en la supervivencia tras el trasplante, objetivando una supervivencia al primer mes superior al 75%. Estos resultados van en consonancia con lo evidenciado en nuestro centro. Probablemente, la exhaustiva preparación previa al trasplante cardiaco haya favorecido estos buenos resultados.

En cuanto a la evolución analítica, en todos los pacientes se normalizaron las cifras de albúmina, al igual que se muestra en todos los últimos estudios^{9,11,12}. Los linfocitos también se incrementaron, aunque con un ligero descenso a partir del quinto mes y manteniéndose posteriormente en cifras aceptables. Probablemente la interacción con la medicación inmunosupresora explica este comportamiento.

Como conclusión, pensamos que el trasplante cardiaco es una terapia adecuada que resuelve la EPP en los pacientes sin respuesta al tratamiento médico y no susceptibles de cirugía convencional. Además, a pesar de tener un altísimo riesgo de complicaciones precoces tras el trasplante cardiaco, éstas pueden disminuir significativamente con una exhaustiva preparación previa al procedimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Escobar Castro H. Enteropatía pierde-proteínas. *An Esp Pediatr.* 2001;54:30-2.
2. Facchini M, Guldenschuh I, Turina J, Jenni R, Schalcher C, Attenhofer Jost CH. Resolution of protein-losing enteropathy with standard high molecular heparin and urokinase after Fontan repair in a patient with tricuspid atresia. *J Cardiovasc Surg.* 2000;41:567-70.
3. Bhagirath KM, Tam JW. Resolution of protein-losing enteropathy with low-molecular weight heparin in an adult patient with Fontan palliation. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:2110-2.
4. Therrien J, Webb GD, Gatzoulis MA. Reversal of protein losing enteropathy with prednisone in adults with modified fontan operations: long term palliation or bridge to cardiac transplantation? *Heart.* 1999;82:241-3.
5. Vyas H, Driscoll D, Cabalka A, Cetta F, Hagler D. Results of transcatheter fontan fenestration to treat protein losing enteropathy. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;69:584-9.
6. Mertens L, Hagler DJ, Sauer U, Somerville J, Gewillig M. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: an international multicenter study. PLE study group. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115:1063-73.
7. Cazzaniga M, Fernández L, Vilagrà F, Pérez J, Gómez R, Sánchez P, et al. Operación modificada de Fontan o variantes efectuadas en un solo tiempo quirúrgico. Determinantes de la mortalidad. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:391-412.
8. Ostrow AM, Freeze H, Rychik J. Protein-losing enteropathy after fontan operation: investigations into possible pathophysiologic mechanisms. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:695-700.
9. Bernstein D, Naftel D, Chin C, Addonizio LJ, Gamberg P, Blume ED, et al. Pediatric Heart Transplant Study. Outcome of listing for cardiac transplantation for failed Fontan: a multi-institutional study. *Circulation.* 2006;114:273-80.
10. Chakrabarti S, Keeton BR, Salmon AP, Vettukattil JJ. Acquired combined immunodeficiency associated with protein losing enteropathy complicating Fontan operation. *Heart.* 2003;89:1130-1.
11. Jayakumar KA, Addonizio LJ, Kichuk-Christant MR, Galantowicz ME, Lamour JM, Quaegebeur JM, et al. Cardiac transplantation after the Fontan or Glenn procedure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:2065-72.
12. Gamba A, Merlo M, Fiocchi R, Terzi A, Mammana C, Sebastiani R, et al. Heart transplantation in patients with previous Fontan operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127:555-62.