**2024**

**GHID DE PRACTICĂ MEDICALĂ  
  
  
  
  
 în transplant de cord**

Cuprins

[**1.** **INTRODUCERE** 3](#_Toc99457797)

[**2.** **INDICAȚII DE TRANSPLANT** 11](#_Toc99457798)

[**3.** **EVALUAREA PRE-TRANSPLANT A PACIENTULUI** 27](#_Toc99457799)

[**4.** **CRITERII DE ÎNROLARE PE LISTA DE TRANSPLANT, DE ALOCARE A GREFEI ȘI PRIORITIZARE** 28](#_Toc99457800)

[**5.** **ASPECTE LEGATE DE DONATOR** 39](#_Toc99457801)

[**6.** **TIPURI DE TRANSPLANT** 41](#_Toc99457802)

[**7. ASPECTE TEHNICE SPECIFICE TRANSPLANTULUI DE CORD** 42](#_Toc99457803)

[**8. CONDUITA POST-TRANSPLANT (MONITORIZAREA, IMUNOSUPRESIA, PROFILAXIA ȘI MANAGEMENTUL REJETULUI, MANAGEMENTUL COMPLICAȚIILOR POST-TRANSPLANT)** 45](#_Toc99457804)

[**BIBLIOGRAFIE** 65](#_Toc99457805)

1. **INTRODUCERE**

**SCOP**

Scopul acestui ghid este de a:

1. Stabileşte modul de realizare a procedurii de înscriere pe lista de aşteptare în cazul transplantului de cord, de realizare a activităţii, compartimentele şi persoanele implicate;
2. Dă asigurări cu privire la existenţa documentaţiei adecvate derulării activităţii;
3. Asigură continuitatea activităţii, inclusiv în condiţii de fluctuaţie a personalului;
4. Sprijină auditul şi/sau alte organisme abilitate în acţiuni de auditare şi/său control, iar pe manager, în luarea deciziei;
5. Reduce riscurile generate de eventualele litigii în care poate fi implicate structurile medicale prin aducerea urgentă la cunoştinţa managerului instituţiei, precum şi a altor organe de decizie a eventualelor nerespectări de procedură.
6. Garantează şi protejează drepturile şi libertăţile fundamentale ale persoanelor fizice, în special dreptul la viaţa intimă, familială şi private, cu privire la prelucrarea datelor cu character personal, în concordanţă cu legislaţia specific în vigoare.
7. Stabileşte responsabilităţile privind trasabilitatea organelor transplantate și transmiterea informațiilor necesare.
8. Reduce riscurile generate de eventualele litigii în care poate fi implicat personalul implicat în procedura de transplant prin aducerea urgentă la cunoştinţa managerului instituţiei, precum şi a altor organe de decizie a eventualelor nerespectări de procedură.
9. Stabileşte responsabilităţile a persoanei responsabile cu gestionarea datelor din registrul Naţional de Transplant din cadrul unităţii.
10. Stabileşte responsabilităţile privind desemnarea echipei de prelevare a cordului în vederea transplantării.

**GRUP ȚINTĂ**

1. Personalului medico-chirurgical implicat în etapa de prelevare, transplant, management anestezico-terapeutic și postoperator imediat și tardiv al pacientului transplantat.

2. Instituția medicală unde se realizează transplantul cardiac.

**METODE ȘI PROCESUL DE ELABORARE**

Prezentul ghid a fost elaborat în cadrul proiectului SIPOCA 696 „Îmbunatăţirea procesului de reglementare în domeniul transplantului” COD SMIS 129166, şi, odată finalizat de coordonator, a fost trimis pentru revizia la Comisia pentru verificarea şi recepţia calitativă şi cantitativă a livrabilelor instituita prin Ordinul Ministrului Sănătăţii nr. 312/09.02.2021. Această versiune a fost prezentată și supusă discuției în cadrul grupului de experți din cadrul Workshop-ului regional „*Particularități privind elaborarea* *și standardizarea protocoalelor și ghidurilor de practică medicală în domeniul transplantului renal, de cord și pulmonar*” organizat în perioada 28 – 30.01.2022 la Cluj. Ghidul a fost dezbătut și agreat prin consens din punct de vedere al conținutului tehnic, gradării recomandărilor și al formulării. De asemenea, ghidul a fost postat pentru transparență, propuneri și comentarii pe site-ul www.ms.ro. Coordonatorul a luat în considerare și a încorporat, după caz, comentariile și propunerile de modificare făcute de evaluatorii externi și de pe site și a redactat versiunea finală a ghidului.

Pe parcursul ghidului, prin termenul de medic se va înțelege medicul de specialitate cardiolog, căruia îi este dedicat în principal ghidul clinic. Acolo unde s-a considerat necesar, specialitatea medicului a fost enunțată în clar, pentru a fi evitate confuziile de atribuire a responsabilității actului medical.

**PRINCIPII**

Pentru obținerea unor date bazate pe dovezi au fost consultate variante recente ale ghidurilor internaționale ale:

1. Internaţional Society of Heart and Lung Transplantation
2. European Cardiology Society

**DATA REVIZIEI**

Acest ghid clinic va fi revizuit anual sau în momentul în care apar dovezi științifice noi care modifică recomandările făcute.

**NIVELUL DE EVIDENȚĂ**

**Tabelul 1 – Clase de recomandare**

|  |  |
| --- | --- |
| **Clase de recomandare** | **Definiție** |
| Clasa I | Dovadă și/sau acordul general ca un tratament sau o procedură date sunt benefice, folositoare, eficiente. |
| Clasa ÎI | Dovezi conflictuale și/sau o divergență de opinii cu privire la utilitatea/ eficiența unui tratament sau procedură date |
| Clasa ÎI a | Aprecierea dovezilor/opiniilor este în favoarea utilității/eficacității |
| Clasa ÎI b | Utilitatea/eficacitatea este mai puțin stabilită de către dovezi/opinii. |
| Clasa III | Dovada sau acord general că un tratament sau procedură date nu este util/eficient și în anumite cazuri poate fi dăunător |

**Tabelul 2 - Nivele de evidență**

|  |  |
| --- | --- |
| Nivel de evidență A | Date obținute din trialuri clinice multiple randomizate sau meta-analize |
| Nivel de evidență B | Date obținute dintr-un singur trial clinic randomizate sau studii mari nerandomizate |
| Nivel de evidență C | Consens de opinii ale experților și/sau studii mici, studii retrospective, registre |

**LEGISLAȚIE**

Redactarea ghidului a ținut cont de următoarele documente legislative naționale și internaționale:

* **REGLEMENTĂRI INTERNAȚIONALE**
* Convenția pentru protejarea persoanelor față de prelucrarea automatizată a datelor cu caracter personal, adoptată la Strasbourg la 28 ianuarie 1987, ratificată prin Legea nr. 682/2001;
* Directiva 95/46/CE, publicată în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene;
* Protocolul adițional la Convenția pentru protejarea persoanelor față de prelucrarea automatizată a datelor cu caracter personal, adoptat la Strasbourg la 18 noiembrie 2001, ratificat prin Legea nr. 55/2005;
* Directiva Europeană COM (2008) 818 privind standardele de calitate şi siguranță a organelor folosite în transplant;
* Directiva 2004/23/EC (Directiva Parlamentului European și a Consiliului) din 31 martie 2004 asupra stabilirii standardelor de calitate și siguranță pentru donarea, prelevarea, testarea, procesarea, conservarea, depozitarea și distribuția țesuturilor și celulelor umane, ale cărei cerințe tehnice au fost publicate ca Directive ale Comisiei Tehnice (TD1 și TD2);
* Directiva 2006/17/EC din 8 febr. 2006 pentru implementarea directivei 2004/23/EC, referitoare la cerințele tehnice pentru donarea, recoltarea și testarea celulelor umane (TD1);
* Directiva 2006/86/EC din 24 oct 2004 pentru implementarea directivei 2004/23/EC, referitoare la cerințele trasabilității, notificarea reacțiilor adverse severe, pentru codificarea, procesarea, conservarea, depozitarea și distribuția țesuturilor umane (TD2);
* Directiva 2010/53/EU (a Parlamentului European și a Consiliului) din 7 iulie 2010 privind standardele de calitate și siguranța referitoare la organele umane destinate transplantului;
* Directiva de punere în aplicare 2012/25/UE a Comisiei din 9 octombrie 2012 de stabilire a procedurilor de informare pentru schimbul, între statele membre, de organe umane destinate transplantului.
* Reglementările Societății Europene de Transplant;
* **LEGISLAȚIE PRIMARĂ**
* Legea nr. 95/2006 - privind reforma în domeniul sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare;
* Legea nr. 677/2001 - pentru protecţia persoanelor cu privire la prelucrarea datelor cu caracter personal şi libera circulaţie a acestor date, modificată şi completată;
* Legea nr. 506/2004 privind prelucrarea datelor cu caracter personal şi protecţia vieţii private în sectorul informaţiilor electronice;
* Strategia Naţională de Sănătate 2014-2020;
* Legea nr. 104/2003 privind manipularea cadavrelor umane şi prelevarea organelor şi ţesuturilor de la cadavre în vederea transplantului, republicată;
* **LEGISLAȚIE SECUNDARĂ**
* Legea nr. 46/2003 - privind drepturile pacientului;
* alte acte normative aplicabile în sistemul sanitar, care impun stocarea şi prelucrarea datelor cu caracter personal ale pacienţilor;
* Legea nr. 102/2005 privind înființarea, organizarea și funcționarea Autorității Naționale de Supraveghere a prelucrării datelor cu character personal;
* Hotărârea nr. 16/2005 pentru aprobarea Regulamentului de organizare și funcționare a Autorității Naționale de Supraveghere a Prelucrării Datelor cu Caracter Personal;
* Ordinul M.S. 613/2014 pentru aprobarea procedurilor de informare în vederea realizării schimbului de organe destinate transplantului între România şi celelalte state member ale Uniunii Europene;
* O.G. nr 79/2004, aprobată prin Legea 588/2005, privind organizarea și funcționarea ANT cu modificările şi completările ulterioare;
* H.G. nr. 206/2015 privind aprobarea programelor naţionale de sănătate pentru anii 2015 şi 2016 .
* OMS nr. 183/2005 privind aprobarea Regulamentului de organizare şi funcţionare, a organigramei, a componenţei Consiliului ştiinţific al Agenţiei Naţionale de Transplant, precum şi atribuţiile directorului adjunct strategie-management al Agenţiei Naţionale de Transplant, cu modificările şi completările ulterioare;
* Ordin nr. 1242/2007 pentru aprobarea standardelor privind selecţia şi evaluarea donatorului de ţesuturi şi celule, sistemele de alertă şi procedurile de urgenţă, calificarea personalului din băncile de ţesuturi şi celule, sistemul de calitate, importul şi exportul de ţesuturi şi celule umane, relaţiile între băncile de ţesuturi şi celule şi terţe părţi, cu modificările şi completările ulterioare;
* OMS nr. 1763/2007 privind stabilirea cerinţelor tehnice pentru donarea, prelevarea, testarea, procesarea, conservarea, distribuirea, codificarea şi trasabilitatea ţesuturilor şi celulelor de origine umană utilizate în scopuri terapeutice, precum şi notificarea incidentelor adverse severe şi a reacţiilor adverse grave survenite în timpul transplantării lor, cu modificările şi completările ulterioare;
* Ordin nr. 477/2009 privind înfiinţarea Registrului Naţional de Transplant, desemnarea persoanelor responsabile cu gestionarea datelor din Registrul Naţional de Transplant din cadrul unităţilor sanitare acreditate pentru efectuarea de transplant de organe, ţesuturi şi celule de origine umană în scop terapeutic şi stabilirea datelor necesare înregistrării unei persoane pentru atribuirea codului unic de înregistrare la Agenţia Naţională de Transplant, cu modificările şi completările ulterioare;
* Ordin nr. 1158-3793/C/2012 privind înfiinţarea Registrului naţional al donatorilor de organe, ţesuturi şi celule;
* OMS nr. 1246/2012 privind desemnarea persoanelor responsabile cu identificarea și declararea potențialilor donatori de organe și/sau țesuturi și/sau celule aflați în moarte cerebrală, cu modificările şi completările ulterioare;
* OMS nr. 1529/2013 privind aprobarea Listei de verificare a procedurilor chirurgicale;
* OMS nr. 860/2013 pentru aprobarea criteriilor de acreditare în domeniul transplantului de organe, ţesuturi şi celule de origine umană, cu modificările şi completările ulterioare;
* OMS nr. 1155/2014 pentru aprobarea Normelor privind aplicarea la nivel naţional a unui sistem rapid de alertă în domeniul transplantului de organe, ţesuturi şi celule de origine umană;
* OMS nr. 1170/2014 privind aprobarea modelelor de formulare pentru aplicarea prevederilor titlului VI din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare;
* OMS nr. 1527/2014 privind normele metodologice de aplicare a titlului VI "Efectuarea prelevării şi transplantului de organe, ţesuturi şi celule de origine umană în scop terapeutic" din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare;
* OMS nr. 855/2017 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prelevarea de organe, ţesuturi şi celule de origine umană de la donatorii vii şi/sau decedaţi.
* **ALTE DOCUMENTE, INCLUSIVE REGLEMENTĂRI INTERNE ALE ENTITĂȚII PUBLICE**
* Hotărârea Consiliului Științific al ANT menționată în procesul verbal nr 6/2007
* Ghiduri medicale de specialitate
* Organizația Mondială a Sănătății “WHO GUIDING PRINCIPLES ON HUMAN CELL, TISSUE AND ORGAN TRANSPLANTATION”

**ABREVIERI ȘI ACRONIME**

| **Abreviere** | **Definiție** |
| --- | --- |
| **Ag** | Antigen |
| **AIT** | Accident ischemic tranzitor |
| **ANCA** | Anticorpi anti-citoplasmă a neutrofilelor |
| **ANT** | Agenția Națională de Transplant |
| **ASD** | Anticorpi specifici donor |
| **AŢI** | Anestezie și terapie intensivă |
| **AVC** | Accident vascular cerebral |
| **BAP** | Boală arterială periferică |
| **BCR** | Boală cronică de rinichi |
| **BK** | Poliomavirusul BK |
| **BPOC** | Bronhopneumopatie cronică obstructivă |
| **CDT** | Coordonator intraspitalicesc de transplant |
| **CEC** | Circulație extracorporeală |
| **CK** | Creatin-kinaza |
| **CK-MB** | Creatin-kinaza specific miocardului |
| **ClCr** | Clearance creatinină |
| **CMV** | Citomegalovirus |
| **CT** | Tomografie computerizată |
| **CT** | Tomografia computerizată |
| **DZ** | Diabet zaharat |
| **EAB** | Echilibrul acido-bazic |
| **EBV** | Virusul epstein-barr |
| **ECMO** | Oxigenare cu membrana extracorporeala |
| **EEG** | Electroencefalogramă |
| **EKG** | Electrocardiograma |
| **ELISA** | Enzyme-linked immunosorbent assay |
| **FE** | Fracție de ejecție |
| **HbA1c** | Hemoglobină glicozilată |
| **HBV** | Hepatită virală B |
| **HCV** | Hepatită virală C |
| **HDL** | Lipoproteine cu densitate mare |
| **HG** | Hotărâre de guvern |
| **HIV** | Virusul imunodeficienței umane |
| **HLA** | Antigenul leucocitar uman |
| **HSV** | Herpes simplex virus |
| **HTA** | Hipertensiune arterială |
| **HTA** | Hipertensiune arterială |
| **IABP** | Balon de contrapulsatie aortică |
| **ICT** | Indice cardio-toracic |
| **IMC** | Indice de masă corporală |
| **INR** | Raportul normalizat internaţional |
| **KDP** | Key donation person – persoana cheie pentru donare |
| **LDL** | Lipoproteine cu densitate mică |
| **LVAD** | Pompă de asistare ventriculară stânga |
| **MATA** | Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale |
| **MMF** | Micofenolat mofetil |
| **MS** | Ministerul sănătății |
| **NOAC** | Noile anticoagulante orale |
| **OG** | Ordonanța guvernului |
| **OPO** | Organ procurement organization |
| **PCR** | Proteină C reactivă |
| **PCV** | Vaccin anti-pneumococic conjugat |
| **PPV** | Vaccin anti-pneumococic poli-zaharidic |
| **PRA** | Panel reactive antibody |
| **PSA** | Antigenul specific prostatic |
| **PSI** | Imunosupresor |
| **PTC** | Pacient transplantat cardiac |
| **PTH** | Parathormon |
| **RAVD** | Pompă de asistare ventriculară dreapta |
| **RCP** | Resuscitare cardio-pulmonară |
| **ROR** | Rujeolă, oreion, rubeolă |
| **RTG** | Radiografie |
| **TA** | Tensiune arterială |
| **TBC** | Tuberculoză |
| **TP** | Timp de protrombină |
| **TSAT** | Saturația tranferinei |
| **TTPa** | Timp de tromboplastină activat |
| **UE** | Uniunea europeană |
| **VHB** | Virusul hepatitic B |
| **VHC** | Virusul hepatitic C |
| **WHO** | World Health Organization – Organizația Mondială a Sănătății |

Transplantul cardiac este terapia rezervată acelor pacienți cu insuficiență cardiacă (IC) avansată, pe tratament medical optim, inclusiv terapie concomitentă bazată pe dispozitive mecanice care se estimează a avea beneficii majore în ameliorarea calității vieții și a speranței de viață prin transplant cardiac. Supraviețuirea pacientului cu transplant cardiac este criteriul esențial de apreciere al succesului la distanță al acestei forme de terapie în insuficiența cardiacă. Întregul parcurs al pacientului este condiționat de o coordonarea perfectă între toate cadrele medicale implicate în luarea în evidenţă, stabilirea indicației, urmărirea pacientului pre-transplant, de activitățile desfășurate de către echipajele chirurgicale de prelevare și transplantare, anestezi- terapie intensivă, echipajele de transport și cei implicați în urmărirea pacientului transplantat în perioada imediată și tardivă post procedură.

1. **INDICAȚII DE TRANSPLANT**

Indicația de transplant cardiac se face la pacienții care se afla în insuficiență cardiacă congestivă NIHA III/IV după îndeplinirea unor criterii clare. Este necesară parcurgerea unor etape care să clarifice: statusul clinic, posibilității terapeutice de gestionare al patologiei de fond și excluderea unor comorbidități care pot reprezenta contraindicație absolută în vederea efectuării transplantului cardiac.

În ajutorul obținerii acestor date clinice și pentru stabilirea optimă a tratamentului și indicațiilor terapeutice se folosesc o serie de clasificări internaționale cu caracter de clarificare și clasificare a gradului de afectare a funcției cardiace în baza cărora se putea stabili conduita terapeutică. Se va lua în calcul clasificarea INTERMACS care vine în ajutorul susținerii deciziei medico-chirurgicale:

**Figura 1 - Clasificarea INTERMACS care vine în ajutorul susținerii deciziei medico-chirurgicale**

**O imagine care conține masă

Descriere generată automat**[1]

Există alte două clasificări ale Insuficienței cardiace congestive (ICC) care stau la baza stabilirii nivelului INTERMACS:

**Tabel 3 - Clasificări ale Insuficienței cardiace congestive (ICC) care stau la baza stabilirii nivelului INTERMACS**

|  |  |
| --- | --- |
| **Clasificarea pe stadii a ICC (ACC/AHA)\* bazată pe modificările structurale ale mușchiului cardiac (2005)** | **Clasificarea (NYHA) a ICC bazate pe simptome și activitate fizică** |
| **Stadiul A.** Riscul înalt pentru dezvoltarea IC. Nu se determina modificări structurale sau funcționale în mușchiul cardiac. Lipsesc semne și simptome de IC. | **Clasa I.** Fără limitarea activității fizice: efortul fizic obișnuit nu produce fatigabilitate, dispnee sau palpitații. |
| **Stadiul B.** Prezenta maladiei cardiace cu modificări structurale în mușchiul cardiac ce poate determina dezvoltarea IC, dar fără semne și simptome de IC. | **Clasa ÎI.** Limitare minimă a activității fizice: asimptomatic în repaus dar efortul fizic obișnuit determină apariția fatigabilității, palpitațiilor sau a dispneei. |
| **Stadiul C.** IC simptomatica asociată cu disfuncție cardiacă. | **Clasa III.** Limitare importantă a activității fizice: asimptomatic în repaus dar un efort fizic mai redus decât cel obișnuit determină apariția simptomatologiei. |
| **Stadiul D**. Disfuncție cardiacă avansată cu simptome de IC în repaus în ciuda tratamentului efectuat. | **Clasa IV.** Incapacitatea de a efectua orice activitate fizică fără apariția disconfortului: simptomele insuficienței cardiace sunt prezente chiar și în repaus cu accentuarea lor de către orice activitate fizică. |

[2],[1]\*

În practică pediatrică, la vârsta ≤ 6 ani se aplică clasificarea ROSS a insuficienței cardiace [4],[5],[6]

**Tabel 4 - Clasificarea ROSS a insuficienței cardiace**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Fără IC** | **I** | **ÎI** | **III** | **IV** |
| **NYHA** | - | Asimptomatici | Simptome la activitate fizică ușoară/moderată | Simptome la activitate fizică marcată | Apariția simptomelor în repaus |
| **ROSS** | - | Asimptomatici | Tahipnee ușoară sau diaforeză în timpul alimentației- în cazul nou-născuților/ sugarilor. Dispnee – în cazul copiilor mai mari | Tahipnee marcată sau diaforeză în timpul alimentației- în cazul nou-născuților / sugarilor. Dispnee accentuată - în cazul copiilor mai mari | Tahipnee, tiraj, geamăt, diaforeză- în repaus |
| **ISHLT**  **stadiu** | **A**  Pts. **cu risc** de a dezvolta în viitor IC, dar cu funcție cardiacă și dimensiuni ale cavităților cardiace- normale; | **B**  Pts. cu anomalii de structură și/sau funcție cardiacă, însă **fără simptome caracteristice** **de IC**. | **C**  Pts. din stadiul B **cu simptome** caracteristice de IC (actuale sau anterioare) | | **D**  Pts. cu IC **în ultimul stadiu care necesită terapie continuă** cu agenți inotropici sau Prostaglandină în vederea menținerii patenței ductului arterial, suport mecanic ventilator și/sau suport circulator, transplant cardiac | |  |
| BCC, boală cardiacă congenitală; CM, cardiomiopatie; IC, insuficiență cardiacă; ISHLT, Internaţional Society for heart and lung transplantation ; NYHA, New York Heart Association; pts, pacienți; VS, ventricul stâng.[4],[5],[6] | | | | | |

Clasificările mai sus menționate, alături de elemente clinice și paraclinice, susțin diagnosticul de disfuncție cardiacă ireductibilă și permit stabilirea indicației de transplant cardiac dar și contraindicația acestei proceduri chirurgicale în funcție de comorbiditățile asociate.

Stabilirea indicației sau contraindicației de transplant va avea la baza stabilirea tipului de insuficiența cardiacă: insuficiență cardiacă acută sau insuficiență cardiacă cronică.

**Insuficiență cardiacă acută**

Insuficiența cardiacă acută este o patologie medicală potențial amenințătoare de viață, ce necesită evaluare și tratament de urgență, de obicei necesitând o internare de urgență. Aceasta poate să se prezinte ca o primă apariție (de novo) sau, mai frecvent, ca și o consecința a unei decompensări acute a unei IC cronice și poate fi cauzată de disfuncție cardiacă primară sau precipitată de factori extrinseci.[1]

Cauze de insuficiența cardiacă acută:

* Ischemică
* Inflamatorie
* Toxică
* Insuficiență valvulară acută
* Tamponadă pericardică

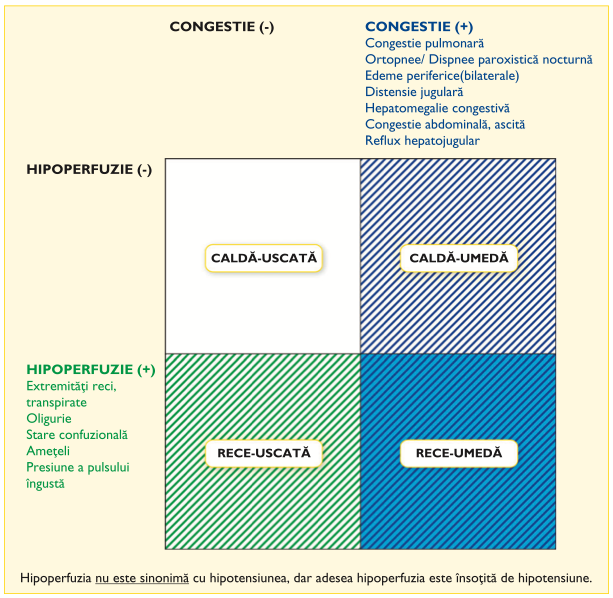
Decompensarea acută poate să aibă loc în contextul lipsei unor factori precipitanți cunoscuți dar de cele mai multe ori se asociază unul sau mai mulți factori favorizanți, precum tulburări de ritm, infecția, hipertensiune necontrolată, dieta sau aderenta scăzută la tratament.

O serie de factori declanșatori ai insuficienței cardiace acute sunt:

* Sindromul coronarian acut
* Tahiaritmie (Ex: fibrilație atrială, tahicardie ventriculară)
* Creștere excesivă a tensiunii arteriale
* Infecție (ex: pneumonie, endocardita infecțioasa, sepsis)
* Neaderența la aportul de sare/lichide sau medicație
* Bradiaritmie
* Substanțe toxice (alcool, droguri recreaționale)
* Medicamente (ex. AINS, corticosteroizi, substanțe inotrop negative, chimioterapice cardiotoxice)
* Exacerbarea bronhopneumopatiei cronice obstructive
* Embolia pulmonară
* Chirurgia și complicațiile perioperatorii
* Creșterea tonusului simpatic, cardiomiopatia legată de stres Injuria cerebrovasculară
* Tulburări metabolice/ hormonale (ex: disfuncția tiroidiană, cetoza diabetică, disfuncția adrenaliana, tulburări legate de sarcina sau perioada peripartum)[11]
* Cauza mecanică acută: SCA complicat cu ruptura miocardică (ruptura de perete liber, defect septal ventricular, regurgitare mitrală acută), traumatism toracic sau chirurgie cardiovasculară, insuficiența acută a valvei native sau protetice secundara endocarditei, disecția sau tromboza aortică.

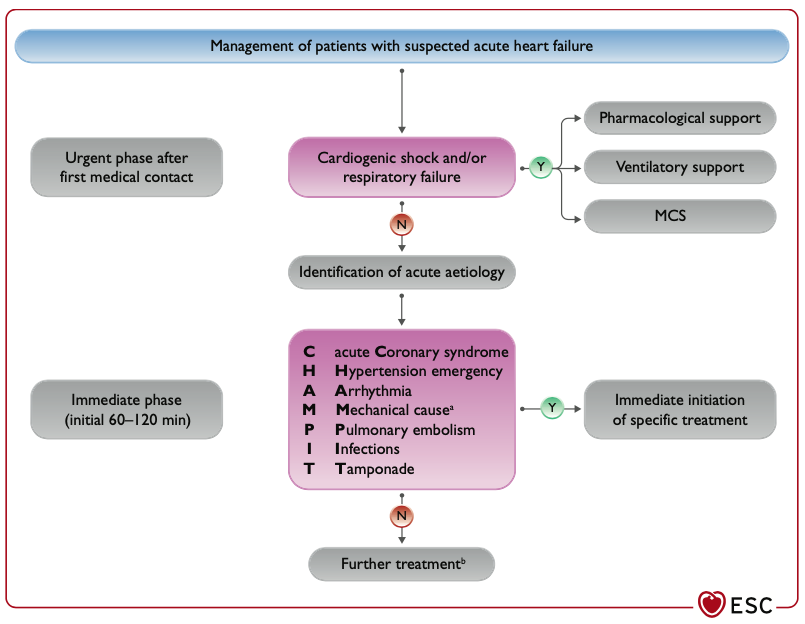
Totodată se ia în calcul profilul clinic al insuficienței cardiace prin evaluarea prezenței sau absenței congestiei și/sau hipoperfuziei

**Figura 2 - Profilul clinic al insuficienței cardiace prin evaluarea prezenței sau absenței congestiei și/sau hipoperfuziei**

****[1]

Imediat ce pacientul a fost evaluat clinic și paraclinic se va institui tratamentul medicamentos conform ghidurilor actuale, care permit personalizarea tratamentului în baza istoricului medicamentos al pacientului, terenul alergic și comorbidităților asociate.

**Figura 3 – Managementul pacientului cu posibilă insuficiență cardiacă acută**

****[11]

Se vor utiliza medicamente cu rol diuretic, vasodilatatoare, suport inotropic și/sau vasopresor, droguri administrate cu scopul de ameliorare/compensare a funcției cardiace.

**Figura 4 - Recomandări**

**O imagine care conține masă

Descriere generată automat**

**O imagine care conține masă

Descriere generată automat**[11]

**Insuficiența cardiacă cronică**

Formă a patologiei reprezentată prin etape compensată, responsivă la tratamentul medicamentos și care în funcție de evenimente intrinseci sau extrinseci determină apariția insuficienței cardiace acute.

**Tabelul 5 - Criterii de definire a insuficienței cardiace avansate**[11]

|  |
| --- |
| Toate următoarele criterii trebuie să fie prezente în ciuda tratamentului medical optim: |
| 1. Simptome severe și persistente de insuficiență cardiacă [Clasa NYHA III sau IV] |
| 2. Disfuncție cardiacă severă și cel puţin unul din următoarele:   * FEVS ≤30% * Disfuncție de ventricul drept * Anomalii valvulare severe neoperabile * Anomali congenitale severe neoperabile * Valori BNP sau NT-proBNP persistent ridicate (sau în creștere) și disfuncție diastolică sau anomalii structurale severe ale VS |
| 3. Episoade de congestie pulmonară sau sistemică care necesită doze mari i.v. diuretice (sau combinații de diuretice) sau episoade de debit cardiac scăzut care necesită inotrope sau medicamente vasoactive sau aritmii maligne care provoacă >1 vizită neplanificată sau spitalizare în ultimele 12 luni. |

Această patologie ajunsă la etapa în care se îndeplinesc unele criterii, clare și transparente, fac ca pacientul să devine eligibil pentru transplantul cardiac.

**Tabelul 6 - Indicațiile și contraindicațiile transplantului cardiac**[11]

|  |  |
| --- | --- |
| **Indicații** | Insuficiența cardiacă avansată Fără soluție terapeutică, exceptând LVAD ca și Bridge to transplant |
| **Contraindicații** | Infecția acută.  Boala arterială periferică sau cerebro-vasculară severă.  Hipertensiune pulmonară ireversibilă farmacologic (LVAD ar trebui considerat cu o reevaluare ulterioară pentru stabilirea eligibilității).  Neoplasmul (este necesară o colaborare cu specialiștii oncologi pentru stratificarea riscului de reapariție a tumorii la fiecare pacient, risc crescut prin prisma tratamentului imunosupresor).  Disfuncție hepatică ireversibilă(ciroză hepatică) și disfuncție renală ireversibilă (clearance-ul creatininei <30 ml/min/1.73m2).  Boala sistemică multiorganică.  Alte comorbidități grave cu prognostic prost.  IMC pre-transplant ≥35 kg/m2 (se recomandă atingerea IMC <35 kg/m2). Consumul curent de alcool sau droguri.  Instabilitate psihologică care pune în pericol urmărirea adecvată și regimul terapeutic intensiv după transplantul cardiac  Pacient pentru care nu există suficient suport social pentru atingerea complianței necesare recuperării la domiciliu. |

**Indicații generale pentru transplantul cardiac(conform NYHA New York Heart Association):**

* Șoc cardiogen refractar la tratament cu necesar de balon intra- aortic de contrapulsatie sau suport circulator mecanic
* Șoc cardiogen cu imposibilitate de sevrare a suportului inotropic
* Pacienții cu Vo2max ≤ 14 mL/kg/min la pacienții fără beta-blocant și Vo2max ≤ 12 mL/kg/min la pacienții cu beta-blocant în tratament.
* Pacienții în clasa NYHA III sau IV cu simptome de insuficiența cardiacă în ciuda tratamentului medicamentos maximal, chirurgical sau cu terapie de resincronizare.
* Aritmii ventriculare recurente amenințătoare de viaţa în ciuda implantării de defibrilator intracardiac, tratamentului farmacologic antiaritmic maximal și procedurilor de ablație.
* Insuficiența cardiacă congenitala stadiu terminal fără evidențierea hipertensiunii pulmonare.
* Angina pectorală refractară în ciuda terapiei medicamentoase farmacologice maximale fără posibilitate de tratament intervențional sau chirurgical.
* Cardiomiopatie restrictivă sau sever hipertrofica, cu simptome NYHA IV
* Pacienții transplantați care dezvoltă vasculopatie semnificație de grefa cu disfuncție de grefa refractară la tratament.[11]

**Contraindicație absolută**

* Malignitate
* Activă sau metastazele neoplazice
* Boli pulmonare primare
* Trombembolismul pulmonar recent(max 6 săptămâni)
* Disfuncție renală
* Însoțită de diabet
* Boală vasculară periferică
* Cu imposibilitatea de revascularizare
* Infecția
* Infecția activă cu excepția celei determinate de suportul mecanic de asistare ventriculară
* Probleme psiho-sociale
* Non-complianță, lipsa suportului familial/ suportului social, demența.[12]

**Contraindicații relative**:

* Vârsta
* > 60 de ani- în funcție de comorbiditățile asociate
* Obezitatea
* Este recomandat un BMI < 35kg/m2
* Hipertensiunea pulmonară
* GTP> 15mmHg, RVP> 5 Wood units sau presiunea în artera pulmonară > 60 mmHg împreună cu unul din criteriile menționate mai sus sau imposibilitatea de a obține RVP < 2,5 Wood units sub tratament cu vasodilatatoare sau inotropice, reprezintă contraindicație relativă; acești pacienți vor beneficia de dispozitive de asistare ventriculară pe termen lung.
* Boli pulmonare primare
* Emfizemul pulmonar, fibroză pulmonară
* Diabetul
* Diabetul necontrolat medicamentos(HbA1c > 7,5% mmol/mol) sau diabetul cu insuficiența organică stadiul final
* Disfuncție renală
* RFG < 30
* Disfuncție hepatică
* Bilirubina> 2,5 de altă etiologie decât congestia hepatică reversibilă și valorile transaminazelor > 2x valoarea normală
* Infecția
* HIV, HVB, HVC, nu reprezintă contraindicații dacă sunt controlate medicamentos și documentate paraclinic
* Utilizarea diferitelor substanțe
* Minim 6 luni de abstinență tutun, alcool, substanțe interzise(stupefiante)
* Probleme psiho-sociale
* Retardul mintal[12]

**A**. **Criterii de considerare a transplantului cardiac ca opțiune terapeutică a IC:**

**1.** reducerea semnificativă a capacității de efort la pacienți cu terapie medicamentoasă maximă (**NYHA IV**)

**2.** angina pectorală refractară

**3.** aritmii maligne refractare

**4.** excluderea tuturor alternativelor chirurgicale ca variantă terapeutică

* + revascularizare miocardică în boli ischemice
  + înlocuire valvulară aortică în boli aortice severe
  + înlocuire/reconstrucție valvulară mitrală în insuficiența mitrală severă
  + proceduri de remodelare ventriculară

**B. Indicațiile de transplantare cardiacă în forme severe de IC cu terapie medicală optimală:**

* consum maximal de O2 sub 10ml/kg/min (test de efort)
* NYHA IV
* spitalizări repetate pentru IC clasa NYHA IV
* ischemie refractară în condițiile unui sistem coronarian ne-bypassabil la pacient cu FE sub 20%
* aritmii ventriculare maligne[13]

**INDICAȚII DE TRANSPLANT CARDIAC LA PACIENȚII CU BOLI CARDIACE CONGENITALE**

Pacientul pediatric prezintă criterii ușor diferite față de adult prin prisma mai multor factori precum patologia congenitală cu impact precoce asupra vascularizației pulmonare dar și a patologilor neuro-psihiatrice asociate.

1. **INDICAȚII și CONTRAINDICAȚII PENTRU TRANSPLANTUL CARDIAC PEDIATRIC**[15]

**Tabelul 7 - Indicații și contraindicații pentru transplantul cardiac pediatric**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Indicații** | **Contraindicații relative** | **Contraindicații absolute** |
| Insuficiența cardiacă terminală | Leziuni neuro-distructive | Malignitate activă |
| Aritmii netratabile | Disfuncții psihiatrice severe | Hipoplazie severă de ramuri de arteră pulmonară |
| Boli cardiace congenitale nereparabile | Infecția HIV | Stenoze severe de vene pulmonare |
| Tumori cardiace nerezecabile | Hipoplazia pulmonară | Rezistente vasculare pulmonare sever crescute |
|  | Neaderență la tratament\* | Refuzul administrării de produse de sânge |
|  | Suport social/financiar inadecvat\* |  |
|  | BMI > 35 |  |
| \* Neaderența la tratament și Suport social/financiar inadecvat devin contraindicații absolute după ce încercările de atenuare a riscului au fost epuizate | | |

1. **INDICAȚII și CONTRAINDICAȚII PENTRU RE-TRANSPLANTUL CARDIAC PEDIATRIC**[15]

O altă particularitate a pacientului pediatric o reprezintă re-transplantul cardiac, care prezintă criterii clar stipulate cu privire la indicația și contraindicația procedurii.

**Tabelul 8 - Indicații și contraindicații pentru re-transplantul cardiac pediatric**

| **Indicații** | **Contraindicații relative** | **Contraindicații absolute** |
| --- | --- | --- |
| Disfuncție terminală de graft nerecuperabil cu tratament medicamentos sau chirurgical | Leziuni neuro-distructive | Malignitate activă |
| Speranța de viață limitată (un an sau mai puțin) | Disfuncții psihiatrice severe | Abord (acces) vascular inadecvat |
|  | Infecția HIV | Refuzul administrării de produse de sânge |
|  | Neaderenta la tratament\* |  |
|  | Suport social/financiar inadecvat\* |  |
| \* Neaderența la tratament și Suport social/financiar inadecvat devin contraindicații absolute după ce încercările de atenuare a riscului au fost epuizate | | |

**INDICAȚII DE TRANSPLANT CARDIAC LA PACIENŢII CU BOLI CARDIACE CONGENITALE**

* Pre-transplant, la toți pacienții se efectuează o evaluare detaliată a:
  + poziției și anatomiei anomaliilor intratoracice (prin rezonanța magnetică nucleară sau computer tomografie) în vederea ghidării strategiei chirurgicale
  + evaluarea rezistenţei vasculare pulmonare
  + identificarea tuturor surselor probabile de flus pulmonar
  + evaluarea patentei venelor și arterelor majore, precum și prezența colateralelor venoase la nivelul peretelui toracic
  + identificarea infecțiilor cronice sau anterioare
  + afectării altor organe și sisteme care pot afecta evoluția post-transplant sau care nu pot reversate prin transplantul cardiac
  + anticorpilor antiHLA
  + condițiilor psihosociale ale pacientului ce pot afecta îngrijirea post-transplant
* Transplantul cardiac se ia în considerare în următoarele condiții anatomice și fiziologice, asociate sau nu cu disfuncția ventriculară:
  + Stenoza/stenoze severe sau atrezie de artere coronare proximale necorectabile chirurgical
  + Stenoză şi/sau insuficiența severă de valvă ventriculare sistemice
  + Saturație arterială în oxigen sever scăzută de cauză cardiacă
  + Enteropatie cu pierdere de proteine persistentă şi/sau bronșita plastică asociată cu boli cardiace congenitale, în ciuda tratamentului medical și chirurgical optim
  + Hipertensiune pulmonară cu risc potențial de a dezvolta creștere fixă, ireversibilă a rezistentelor vasculare pulmonare, ce poate compromite cordul transplantat în viitor
* Transplantul cardiac izolat nu se va efectua:
  + la pacienții cu afectare severă, ireversibilă a altor organe. în această situație se va lua în considerare transplantul multiorganic
  + la pacienții cu hipoplazie severă a ramurilor arterelor pulmonare centrale sau a venelor pulmonare sau ca și terapie primară de rutină pentru nicio leziune malformativă cardiacă înainte de a încerca terapie chirurgicală reparatorie. [14]

1. **EVALUAREA PRE-TRANSPLANT A PACIENTULUI**

Acest tip de etapă implică o evaluare complexă clinică și paraclinică a pacientului pre-transplant. Se realizează conform etapelor descrise în capitolul precedent. Imediat ce s-a realizat internarea în regim de urgență în cadrul unității medicale, se va continua cu realizarea check-list-ului necesar început încă de la internare și utilizat în procesul de selectare al receptorului, după cum urmează:

* Electrocardiogramă
* Ecocardiografie- conform ***Anexei 2***
* Radiografie toracică postero-anterioară și latero-laterală
* Analize sanguine complete:
* Determinări biochimice din ser/plasmă: GOT, GPT, GGT, LDH, HDL, LDL, Trigliceride, Colesterol, Bilirubină totală, Bilirubină directă, Amilaze, Creatinină, Uree, Proteine totale, Albumină.
* Hemoleucogramă,
* Probe inflamatorii: Proteina C reactivă, VSH, Procalcitonină
* coagulare: Fibrinogen, D- dimeri, APTT, PT, INR
* Sumar de urină
* Exsudat nazo-faringian. [11]

Pacientul este pregătit ulterior pentru intervenția chirurgicală conform protocolului pre-anestezic.

1. **CRITERII DE ÎNROLARE PE LISTA DE TRANSPLANT, DE ALOCARE A GREFEI ȘI PRIORITIZARE**

Pacientul cu posibilă indicație de transplant cardiac se adresează medicului specialist prin medicul curant cardiolog, prin medicul de familie (la indicația medicului cardiolog) sau direct, la recomandarea unui medic cardiolog, urmând să se prezinte conform datei de programare obținute prealabil cu documentația medicală existentă.

Dacă în urma verificării documentației medicale existente se constată existenţa unei stări cu indicaţie de transplant cardiac, pacientul este consultat, prin programare prealabilă şi internat în cadrul unității medicale în vederea definitivării investigațiilor necesare pentru includerea pe lista de așteptare a receptorilor de transplant cardiac.

În ceea ce priveşte lista de așteptare, în funcţie de stadiul insuficienței cardiace, există două compartimente ale listei:

- lista cu pacienţi în aşteptare pentru transplant cardiac, şi

- lista cu pacienţi cu indicaţie imediată de transplant cardiac, la fiecare pacient menţionându-se pe documentul emis apartenenţa la una dintre aceste liste.

Urmează completarea protocolului de evaluare a receptorului în vederea realizării transplantului de cord cu stabilirea indicaţiei de transplant cardiac:

1. stabilirea comorbidităților care pot deveni contraindicații;
2. evaluarea statusului imunologic (necesar pentru matching recipient – donor);
3. evaluarea suportului social (familie mono-sau biparentală, tutore legal – în cazul copiilor) şi a resurselor financiare.

În acest sens au loc următoarele investigații:

1. **Evaluarea generală**

* anamneză şi examen fizic;
* istoricul de vaccinări
* evaluarea statusului nutriţional (IMC);
* parametrii biochimici – profil renal şi hepatic, glicemie, ;
* hemoleucograma şi probele de coagulare;
* electroliţii serici;
* profilul lipidic;
* clearence creatinină;
* reactanți de fază acută;
* funcţie tiroidiană (TSH, FT4)
* test de sarcina fete > 8 ani
* pacienții Fontan: subtipuri de limfocite, nivel seric IgG, IgM, IgA
* teste de capacitate respiratorii şi concentraţiile gazelor arteriale;
* mamografie;
* ecografie abdominală;
* screening tumoral;
* eco Doppler carotidian;
* ecografie transfontanelara (v<1 an)
* evaluare socială;
* evaluarea psihiatrică;
* evaluare neuropsihiatrică a funcţiei cognitive;
* evaluare stomatologică;
* radiografie de sinusuri;
* consult genetic (dacă este cazul)

1. **Evaluarea cardiovasculară**

* ECG;
* radiografie toracică PA şi LL;
* ecocardiadiografie;
* teste de efort de apreciere Vo2 (în perspectivă);
* cateterism cardiac drept cu evaluare hemodinamică detaliată;(conform anexei 1)
* cateterism cardiac stâng cu coronarografie;(conform anexei 1)
* biopsie miocardică (opţional);
* studiu de viabilitate miocardică (opţional);
* monitorizare Holter ECG pentru aritmii;
* rezonanta magnetică nucleară, computer tomografie pentru anatomie (în cazul bolilor cardiace congenitale)

1. **Ajustarea tratamentului antigoagulant și antiagregant** **(de a se evita medicamente anticoagulante orale care nu au antidot disponibil în România)**

* Antiagregare: Aspenter
* Sistare tratamentent anticoagulant cu Eliquis sau Xarelto
* Iniţiere tratament anticoagulant: Sintrom/ Trombostop, Wafarina sau Pradaxa

1. **Evaluare imunologică**

* grupa sanguină şi Rh;
* titru de izohemaglutinine ABO (v<2 ani)
* tipizarea HLA;

1. **Nicotinemie (excepţie copii)**
2. **Screening al bolilor infecţioase**

- Screening al bolilor infecţioase – serologie pentru diagnosticul hepatitei virale A, B, C, infecției cu HIV, toxoplasmozei, infecției cu virusul Epstein-Barr, testul VDRL pentru diagnosticul sifilisului;

- determinare portaj nazal;

- urocultura şi antibiograma - în caz de ITU;

- screening pentru colonizarea cu CPE sau BLSE (tampon rectal)

- PPD;

- screening pentru parazitoze.

**VII.** **Desensibilizare pre-transplant**

* Determinarea anticorpi antidonor (DSA), PRA (panel reactive antibody)
* La PRA > 10% receptorul se considera sensibilizat
* La PRA > 50% se indica tratament de desensibilizare
* Opţiuni terapeutice de desensibilizare pretransplant:
  + Îndepărtarea anticorpilor: plasmafereza sau imunoabsorbtie
  + Imunoglobulina intravenoasă
  + Agenţi imunosupresori: corticoterapie, Rituximab, Bortezomib, Alemtuzumab, Eculizumab, antitimoglobuline, ciclofosfamida
  + Alte modalităţi: fotoforeza, iradiere limfoidă totală [16]

Există şi posibilitatea retragerii de pe lista de transplant. Aceasta se poate realiza la cererea proprie, în cazul unei evoluții nefavorabile care conduce la necesarul de transplant cord-plămân, evoluția favorabilă care duce la retragerea temporară sau definitivă de pe lista de aşteptare sau în caz de deces. **(precum şi non complianța la tratament sau folosirea de substanțe interzise).**

În situația în care există un donator real, este informat coordonatorul pentru transplant care, după obținerea acordului pentru prelevarea de organe și țesuturi din partea familiei, în conformitate cu legislația în vigoare, va anunța coordonatorii regionali care, la rândul lor, informează coordonatorul național. Acesta anunță șefii centrelor de transplant despre existența donatorului și a organelor care pot fi prelevate, ulterior putând fi activată procedura. Se studiază receptorii de pe lista cu indicație imediată de transplant de cord, receptorii care figurează în Registrul Naţional de Transplant cu un cod numit CUIANT alocat. Studiul receptorilor se face în echipa mixta-chirurg+cardiolog+anestezist. Se studiază receptorii posibil compatibil cu donorul existent, criteriul primar compatibilitate fiind grupa sanguină și Rh-ul. Al doilea criteriu esențial este înălțimea și greutatea, ca indicator de compatibilitate. Urmează vârsta, sexul, stadiul insuficienței cardiace și al comorbidităților din acel moment al posibilului receptor. Se decide care sunt teoretic potențialii receptori-se aleg de preferința 2 receptori. Se contactează telefonic, pentru a fi anunțați despre eventualitatea unui transplant cardiac. Se explica situația și se face o anamneză legată de starea actuală a receptorului. În discuția telefonică cu pacientul se confirmă acordul său de a beneficia de transplant și se infirmă eventualele contraindicații (de exemplu: infecție acută, hemoragie digestivă, malignitate sau alte afecțiuni grave apărute recent). Odată cu excluderea contraindicaților în vederea efectuării transplantului și obținerea inițial telefonică a consimțământului se transmite telefonic cum se va efectua transferul de la domiciliu sau spital unde se afla în acel moment în cadrul instituției medicale în vederea internării. Anunțul telefonic, discuția despre posibilitatea transplantului și informarea modalității de transplant (mijloc de transport - ambulanța sau transport personal) sunt efectuate de medicul cardiolog de garda din cadrul USTACC al unității medicale. Pacienții selectați ca posibili receptori se vor internă de urgență în compartimentul Transplant al secției de Chirurgie cardiovasculară în regim de urgență. La sosirea pacienților, acestora li se vor aloca locuri în salon, urmând a fi examinați de către medicul cardiolog de garda din USTACC, medicul anestezist de gardă în Compartimentul transplant și medicul chirurg de gardă. De menționat că pacienții care figurează pe lista cu indicație imediată de transplant, înrolați în RNT (Registrul Naţional de Transplant), au efectuat în laboratorul de imunologie HLA conform protocolului de evaluare la includerea pe lista cu indicație imediat. Cross match-ul se face cât de repede posibil cu sângele donorului, dar acest lucru nu e considerat un criteriu de selecție. Uneori acest cross-match se face post transplant și va rămâne doar un indicator de apreciere al posibilului rejet al conduitei imunosupresive în funcție de acest risc.

În interval de 24-48 de ore trebuie modificată starea receptorului în RNT- din ” în așteptare ” în “ transplantat ” (acest lucru se acceptă să fie efectuat până la externarea pacientului).

**PARTICULARITĂȚI LA PACIENTUL PEDIATRIC**

Luarea în evidentă a pacientului pediatric se realizează conform anexei nr 5.[17]

La vârsta pediatrică < 2 ani, se poate accepta donor incompatibil ABO, în cazul în care titrul de izohemaglutinine (anticorpi anti-A și anti-B) este ≤ 1:16. (În acest caz se va acorda atenție maximă modalității de administrare a produselor sanguine).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Recipient**[15] | **Donor compatibil** | **Donor incompatibil** |
| 0 | 0 | A,B,AB |
| A | 0,A | AB,B |
| B | 0,B | A,AB |
| AB | 0,A,B,AB | - |

*Se recomandă schema de vaccinare accelerată pre-transplant cardiac la copii*.[18]

**Testarea donatorului**

Fișa pentru declararea donatorului este importantă în vederea stabilirii compatibilității cu receptorul, iar consimțământul de donare a organelor este necesar deoarece atât timp cât acest acord al donatorului / familiei lipsește, existența respectivului transplant este incertă. Legislația prevede că este necesar consimțământul pentru a începe prelevarea de organe și, evident, pentru procedura de transplant în sine.

Procedura de testare a donorului respectiv a receptorului se realizează în cadrul Compartimentului de Imunologie de Transplant și se bazează pe: testarea markerilor infecțioși tiparea HLA clasa I și ÎI și testarea compatibilității directe dintre donatorul de cord și receptor/receptori (crossmatch) aflați pe lista de așteptare a transplantului cardiac.

Documentele care trebuie se fie prezentate de către coordonatorul intra-spitalicesc de transplant sunt:

* Foaia de observație clinică generală (FOCG);
* Foile de terapie intensivă;
* Rezultatele screeningului viral, teste de laborator obligatorii - anexa ÎI la cerințele tehnice din OMS 1763/2007;
* Chestionar privind riscul de transmitere a bolilor - 2.2.3 anexa I la OMS 1763/2007;
* Consimțământul parental pentru donarea de către minori - anexa ÎI la OMS 1170/2014;
* Consimțământ donator în moarte cerebrală - anexa IV la OMS 1177/2014;
* Fișa de declarare a donatorului real - fișa I din anexa IX la OMS 1170/2014;
* Fișa de prelevare - fișa ÎI din anexa IX la OMS 1170/2014;
* Fișa de declarare a donatorului potențial – model în anexa 2 la procedură operațională;
* Formular de confirmare pentru donatorul decedat/ donatorul viu – model în anexa 3 la procedură operațională;[19],[20].

După confirmarea existenței donatorului real, se transmit probele de sânge ale acestuia în timpul cel mai scurt posibil pentru stabilirea compatibilității precum și date cu privire la donor:

* Date generale / antropometrice
* vârstă;
* greutate;
* înălțime;
* sex;
* cauza / etiologia morții cerebrale;
* istoric medical, afecțiuni cunoscute, medicație curentă, cu accent pe cele cardiace (HTA, aritmii, masaj cardiac, etc.);
* Grupa sanguină și Rh
* Analize medicale
* ecocardiografie;
* biochimie;
* analize virale;
* tipare biologie moleculară 2 digits HLA clasa I și ÎI (Dacă nu a fost trimisă testarea HLA a donorului, se solicită testarea)
* Date clinice
* tensiune arterială;
* frecvență cardiacă;
* temperatura;
* diureza, etc.;
* Documentele primite de unitatea spitalicească unde se află receptorul cuprind informații despre donator cu privire la:
* unitatea sanitară unde are loc prelevarea de organ / organe;
* tipul de donator, data nașterii sau vârsta estimată, sexul, greutatea, înălțimea;
* data și cauza decesului;
* date privind boli transmisibile, consumul de droguri de gradul 4 (în antecedente sau în prezent), neoplazia malignă (în antecedente sau în prezent), precum și date privind istoricul medical al donatorului, care pot influența prelevarea și transplantul de organe;
* date fizice și clinice rezultate în urma examenului clinic, care sunt necesare pentru evaluarea și menținerea stării fiziologice a potențialului donator, precum și orice alte elemente din istoricul medical al donatorului, care ar putea afecta compatibilitatea organelor destinate transplantului sau au implica riscul de transmitere de boli;
* examinări de imagistică medicală;
* tratamentele administrate donatorului, care au relevanță pentru starea funcțională a organelor și compatibilitatea lor, în special antibioticele administrate, suportul inotropic și transfuzia.

**Testarea receptorului**

După confirmarea existenței donatorului real, se transmit probele de sânge ale acestuia pentru stabilirea compatibilității cu receptorii.

Pasul următor îl reprezintă selecția receptorului real. Astfel, după internarea celor 2 receptori compatibili și revizuirea analizelor recente și a stării lor clinice generale, coordonatorul de transplant, împreună cu specialiști cardiologi și AŢI decid împreună care dintre cei 2 pacienți este mai potrivit și / sau îndreptățit să beneficieze de transplant, respectând criteriile de prioritate.

Selecția potențialilor receptori se face ținând cont de următoarele, în ordinea prezentată mai jos:

* grupa sanguină;
* greutate și înălțime, astfel încât să existe o discrepanță de < 25% între donator și receptor;
* starea pacientului / gradul de urgență (internări recente repetate, agravarea insuficienței cardiace recente, dependența de inotropice, dependența de asitare mecanică);
* vârsta (se preferă < 10 ani diferența între donator și receptor);
* timpul de așteptare pe listă.

Alte date clinice și paraclinice utilizate în procesul de evaluare și selectare a pacientului receptor:

* Date generale / antropometrice
* vârstă;
* greutate;
* înălțime;
* sex;
* cauza / etiologia morții cerebrale;
* istoric medical, afecțiuni cunoscute, medicație curentă, cu accent pe cele cardiace (HTA, aritmii, masaj cardiac, etc.);
* Ecocardiografie
* Analize medicale
* grupa sanguină sistem ABO și sistem Rh
* determinări biochimice din ser/plasmă
* screening pentru infecțiile cu: virusuri hepatitice (B, C), HIV, herpesvirusuri (CMV, EBV, HSV), Toxoplasma gondii, HTLV 1/2, sifilis)
* Tipare biologie moleculară 2 digits HLA clasa I și ÎI (Dacă nu a fost trimisă testarea HLA a donorului, se solicită testarea)
* Date clinice
* tensiune arterială;
* frecvență cardiacă;
* temperatura;
* diureza, etc.;
  1. Tratamentul actual
* inotropice / vasoactive
* tratament anticoagulant per os- Momentan optam pt tratament anti- vitamina K la pacienţii de pe lista cu indicație pt că pt NOAC -risc mare de hemoragii intra/postoperator în lipsa unui antidot **(a se evita medicamente anticoagulante orale care nu au antidot disponibil în România)**

Testare compatibilitate cross-match CDC

Probe necesare: 1 eprubetă fără anticoagulant (receptor)

6 eprubete pe EDTA

Testarea histocompatibilității pentru lista de așteptare

1. Testarea se efectuează pentru pacienții cu insuficiența cardiacă în vederea transplantului, pentru înscrierea pe lista de așteptare, pentru donator în moarte cerebrală

Testările de specialitate se efectuează numai la indicația unui medic dintr-un Centru de transplant acreditat.

Obținerea eșantioanelor de sânge :

* Tipare HLA și anticorpi -

- Probe necesare : - 1 eprubeta pe EDTA pentru HLA

- 2 eprubete fără anticoagulant pentru testarea anticorpilor anti-HLA

(+/- maladii infecțioase și crossmatch)

* Eprubetele trebuie însoțite de biletul de trimitere
* Inscripționarea eprubetelor: citeț, cu marker permanent și majuscule, numele și prenumele, data recoltării

Testarea anticorpilor anti-HLA

* Screening Luminex:
* la fiecare 3-4 luni pentru pacienții imunizați
* la fiecare 6 luni pentru pacienții ne-imunizați
* la 3-4 sapt postransfuzional
* Identificare anticorpi anti-HLA cls I și ÎI, Luminex : la pacienții cu screening pozitiv
* la 6 luni sau minim 1 /an
* la cererea medicului de transplant curant
* la 3-4 săptămâni după un eveniment transfuzional[21]

În contextul celor mai sus menționate pacientul receptor va fi reevaluat clinic și paraclinic coroborând aceste date cu datele medicale ale pacientului donor, conform anexei 2 la care și suplimentează o serie de investigații, analize și evaluări medicale specifice pentru receptor cât și pentru donor.

**INVESTIGAŢII, ANALIZE, EVALUARE :**

* **RECEPTOR**
* protocol preanestetic complet; de insistat pe afecţiuni asociate, antecedente infecţioase, afecţiuni-simptomatologie digestivă, arteriopatii, evaluare psihologică (tendinţă la depresii)
* medicaţie curentă + istoric
* rezultatul ultimului cateterism cardiac (inclusiv rezistenţe vasculare) ataşat acestui protocol
* HLA + analize virale de la evaluarea cardiologică
* radiografie toracică
* HLG, coagulogramă, ionogramă
* Biochimie: GOT, GPT, GGT, LDH, TQ/INR, acid uric, bilirubia (T, D), uree, creatinină, CK, CK-MB, troponina, hemoleucograma, glicemie, gaze arteriale, ionogramă, proteină C reactivă, fibrinogen, proteine totale, albumină, eventuale culturi pozitive;
* Sumar de urină.
* Screening pentru boli infecțioase : antigen HBs, anticorpi anti HBs, anticorpi anti HBc totali, anticorpi anti HBc IgM, antigen Hbe, anticorpi anti Hbe, anticorpi anti HCV, anticorpi anti HIV, anticorpi anti CMV IgM, anticorpi anti CMV IgG, anticorpi anti TOXO IgM, anticorpi anti TOXO IgG, anticorpi anti Epstein Barr, serologie Sifilis
* persoana/persoanele din familie care vor fi informate de evoluția pacientului
* **DONATOR**
* antecedente cardiace (HTA, aritmii, simptome)
  + ECG
  + Echografie cardiacă
* Medicaţie curentă şi istoric; accent pe **inotropice / vasoactive**
* Biochimie: GOT, GPT, GGT, LDH, TQ/INR, acid uric, bilirubia (T, D), uree, creatinină, CK, CK-MB, troponina, hemoleucogramă, glicemie, gaze arteriale, ionogramă, proteina C reactivă, fibrinogen, proteine totale, albumină.
* Screening pentru boli infecțioase: antigen HBs, anticorpi anti HBs, anticorpi anti HBc totali, anticorpi anti HBc IgM, antigen Hbe, anticorpi anti Hbe, anticorpi anti HCV, anticorpi anti HIV, anticorpi anti CMV IgM, anticorpi anti CMV IgG, anticorpi anti TOXO IgM, anticorpi anti TOXO IgG, anticorpi anti Epstein Barr, serologie Sifilis
* TA, AV, SpO2, temperatura
* Transfuzii produse sangvine
* Bilanț hidric 24 ore
* Bacteriologie- rezultate culturi, VSH, PCR, procalcitonină
* gaze arteriale / EAB

Principiile de alocare urmăresc ordinea: local, regional, național, internațional.

Prioritizarea alocării se realizează conform principiilor stabilite în Hotărârea Consiliului Științific al ANT menționată în Procesul Verbal nr. 6/2007.

Atribuirea unui cord de la un donator cadavru se efectuează respectând principiile descrise de Organizația Mondială a Sănătății în documentul “WHO GUIDING PRINCIPLES ON HUMAN CELL, TISSUE AND ORGAN TRANSPLANTATION” în care se menționează: *“Alocarea de organe, celule sau țesuturi trebuie efectuată ținând cont de criterii clinice și etice, și nu de considerații financiare. Regulile de alocare, definite de comisii adecvate, trebuie să fie echitabile, justificabile și transparente”*.

Fiecare țară cu program activ de transplant a dezvoltat un sistem organizat de alocare a organelor pentru transplantare. Conform datelor UNOS (organizație guvernamentală pentru alocarea organelor în SUA) în evoluția principiilor de alocare a cordului s-a adoptat un echilibru între echitatea față de pacienții pe lista de așteptare și maximă utilizare a organelor de donator. Pacienții care au indicație de transplant (și nu au contraindicații) vor fi evaluați de către echipa centrului de transplant cardiac. Urmează înscrierea acestora pe lista de așteptare a centrului și în Registrul Național de Transplant cu obținerea codului CUIANT. Alocarea unui cord prelevat este precedată de: depistarea unui pacient aflat în moarte cerebrală, stabilirea diagnosticul morții cerebrale în condițiile legale, obținerea consimțământului pentru prelevarea de organe și declararea donatorului, prelevarea de organe și transportul cordului prelevat până la centrul de transplant cardiac.

În ceea ce privește cordul, sistemul de alocare, deși dezvoltat pe plan internațional încă din 1980, a devenit complicat, în special datorită lipsei unui consens asupra definiției noțiunii de urgență medicală în domeniu.

Două criterii sunt importante în decizia alocării cordului: **severitatea stării** clinice a receptorului (gradul de urgență medicală) și **distanța** dintre centrul de prelevare și cel de transplant. Durata ischemiei depinde de această distanță, iar pentru cord după 3-4 ore de la prelevare apare riscul insuficienței primare de organ.

În același timp severitatea stării clinice a receptorului poate produce complicații severe care compromit rezultatele.

În cazul în care organul nu poate fi utilizat pe teritoriul României, alocarea se va face la nivel internațional, cu respectarea legislației în vigoare. La nivel local, regional și național trebuie să existe mai multe criterii de alocare, dintre care fac parte: distanța dintre centrul de prelevare și cel de transplant (de care depinde timpul de ischemie rece în care un organ mai poate fi transplantat, gradul de urgență medicală, vârsta, grupul sangvin și patologiile asociate (atât ale donatorului cât și ale receptorului).

Procedura de alocare a organelor începe odată cu raportarea existenţei unui donator în moarte cerebrală şi se termină în momentul realizării intervenţiilor chirurgicale de transplant. Este precedată de înscrierea pe lista de așteptare a pacienților care necesită un transplant și de obținerea pentru aceștia a codului CUIANT, din momentul înscrierii în Registrul Național de Transplant. Pentru alegerea celui mai bun receptor, vor fi puse în balanță argumentele utilitare și cele ce păstrează o egalitate de șanse între pacienții înscriși pe lista de așteptare a centrului respectiv. Decizia definitivă aparține șefului centrului de transplant, care stabilește dacă intervenția se va face sau nu, în funcție de starea pacienților de pe lista de așteptare și de starea organului prelevat.[19],[23]

1. **ASPECTE LEGATE DE DONATOR**

Verificarea identității unui donator viu său aflat în moarte cerebrală reprezintă o parte componentă a procedurilor desfășurate în unitățile acreditate de ANT pentru activități în domeniul transplantului și constituie o etapă esențială înainte de începerea intervențiilor de prelevare și transplant. Activitățile din domeniul transplantului pentru care sunt acreditate unitățile sunt: identificarea potențialilor donatori, diagnosticul morții cerebrale și menținerea pacienților în condiții fiziologice, prelevarea de organe, țesuturi și/sau celule de la donatorii în moarte cerebrală, pentru prelevarea de organe sau țesuturi sau celule de la donatorii vii, precum și pentru furnizarea de țesuturi care constituie resturi operatorii (capul femural).

Activitățile care depind de verificarea identității unui donator – viu său aflat în moarte cerebrală – sunt toate activitățile din domeniul prelevării și transplantului de organe, țesuturi și/sau celule. Un pacient a cărui identitate nu este confirmată, nu poate deveni donator. Identificarea precisă și cunoașterea antecedentelor patologice, a comportamentului cu risc sau a altor factori care pot influența calitatea și siguranța organelor, țesuturilor și celulelor prelevate constituie o activitate esențială în vederea efectuării prelevării și a utilizării organelor, țesuturilor și/sau celulelor prelevate pentru transplant.

Verificarea identității unui donator viu său aflat în moarte cerebrală depinde, pe de o parte, de informațiile completate în foaia de observație clinică generală și, pe de altă parte, de informațiile introduse în Registrul Național de Transplant. Datele de identificare ale unui pacient internat în spital sunt furnizate de serviciul de internări al spitalului pe baza actelor de identitate (carte, buletin, certificat de naștere, pașaport etc), iar în lipsa acestora, de informațiile obținute după contactarea secției de Poliție sau a Primăriei. Informațiile în RNT sunt introduse de către operatorii nominalizați prin OMS 477/2009, instruiți periodic și care au obținut un nume de utilizator și o parolă sau persoanele posesoare de legitimații ANT – coordonatori de transplant sau KDP.[24]

Furnizori ai datelor de identificare ale pacienților sunt:

* Serviciul de internări: pe baza actelor de identitate (carte de identitate, buletin, certificat de naștere);
* Poliția, Primăria locală

Listarea compartimentelor implicate, beneficiare ale activităților de identificare sunt:

* secțiile de terapie intensivă în care se stabilește diagnosticul de moarte cerebrală;
* coordonarea de transplant, unde, pe baza identificării precise a pacienților, se va solicita acordul aparținătorilor pentru prelevarea organelor, țesuturilor și/sau celulelor în vederea transplantării lor;
* echipa de prelevare care evită erorile de identificare ale pacientului donator de la care vor recolta organe, țesuturi și/sau celule;
* echipele de transplant care sunt sigure că organele, țesuturile și/sau celulele recoltate provin de la pacientul donator validat și ale cărui antecedente familiale, personale, factori de risc și analize virusologice (screening viral) sunt cunoscute din fișa de declarare a donatorului;

**Testarea donatorului**

Fișa pentru declararea donatorului este importantă în vederea stabilirii compatibilității cu receptorul, iar consimțământul de donare a organelor este necesar deoarece atât timp cât acest acord al donatorului/familiei lipsește, existența respectivului transplant este incertă. Legislația prevede că este necesar consimțământul pentru a începe prelevarea de organe și, evident, pentru procedura de transplant în sine.

După confirmarea existenței donatorului real, se transmit probele de sânge ale acestuia în timpul cel mai scurt posibil pentru stabilirea compatibilității precum și date cu privire la donor.

În vederea evaluării eligibilității pentru recoltarea de cord de la pacientul aflat în moarte cerebrală se va transmite de către unitatea medicală în îngrijirea căreia se afla donorul:

1. Date antropometrice: vârsta, greutate, înălțime, sex, grup sanguine și Rh
2. Declararea morții cerebrale
3. Consimțământul pentru donarea de organe

De asemenea vor fi furnizate informații cu caracter medical care vor permite verificarea concordanței între donor și pacienții receptori aflați pe lista cu indicație de transplant, informații precum:

1. Anamneza / istoric medical
   * Istoric medical, incluzând afecțiuni pre-existente, operații, tratamente cronice, fumat, consum de alcool
   * Diabet, hipertensiune, alte afecțiuni cardio-vasculare
   * Malignități
   * Istoric de factori predispozanți pentru contractarea de HIV/hepatită, incluzând tratamente / abuz de substanțe intravenoase, tatuaje, piercing
2. Istoric medical recent
   * Afecțiunea / evenimentul ce a cauzat moartea cerebrală
   * Durata spitalizării, evoluția, parametrii ventilatori
   * Tratamente administrate, inclusive doze de inotropice / vasoconstrictoare
   * Intervenții chirurgicale (dacă e cazul)
   * Transfuzii de sânge sau produși de sânge
   * Status infecțios (temperatura, culturi, hemograma, PCR, procalcitonina)
   * Date medicale imagistice
3. Analize de laborator- menționate anterior

La acestea se va adăuga și ecocardiografia conform protocolului menționat la ***Anexă 3*** și date generale/antropoetice ale donorului necesare vor fi transmise conform ***Anexa 4***.

Se va realiza un screening complet al markerilor serologici mai sus menționați.

Toate aceste date fizice, clinice și paraclinice, rezultate în urma examinării, sunt necesare pentru evaluarea și menținerea stării fiziologice a potențialului donator. Orice alte elemente din istoricul medical al donatorului decelate au ca scop identificarea elementelor care ar putea afecta compatibilitatea organelor destinate transplantului și evaluarea riscului de transmitere ale unor boli.

1. **TIPURI DE TRANSPLANT**

Tehnicile de transplant cardiac utilizate la ora actuală în lume sunt:

* Ortotopica bicava
* Avantaje:
* tehnica de elecție a ultimului deceniu
* Menținere AD intact
* Absenta aritmiilor atriale, a insuficienței mitrale, a insuficienței tricuspide
* Estetica și hemodinamica- superioare
* Adaptabila la anatomia dificilă
* Timp de ischemie mai redus cu 1 oră
* Dezavantaje:
* Timp de sutură ușor prelungit
* Ortotopica biatrială
* Avantaje: timp scurt de sutură
* Dezavantaje:
* secțiune căi de conducere atrială
* aritmii atriale
* distorsiuni/ dilatări atriale, insuficiență mitrală, insuficiență tricuspidă
* asincronism atrial D-R
* Ortotopica totală
* Esențial tehnica bicava
* Sutura izolată a venelor pulmonare drepte și stângi cu o porțiune de țesut atrial
* Toate anastomozele explorabile pentru hemostază
* Menține arhitectură și geometria atrială
* Transplantarea cardiacă - „tehnica domino”
* Receptorul cu indicație de transplant de plămân bilateral, devine donator de cord pentru transplantul de cord izolat primind un transplant cord - plămâni de la un alt donator.
* Heterotopica intratoracica
* Indicația în urgență, risc crescut
* Discrepanța de dimensiuni
* Hipertensiune pulmonară secundară[25]

**7. ASPECTE TEHNICE SPECIFICE TRANSPLANTULUI DE CORD**

Fiecare caz de transplant cardiac va fi tratat ca unic și datele medicale ale donorului vor fi coroborate cu datele medicale ale receptorului în maniera în care să fie evaluat cât mai pertinent riscul procedurii chirurgicale, anestezice, de terapie intensivă și perioada postoperatorie, după cum urmează:

* Scorul Radial va permite obținerea unui punctaj pe baza căruia se va putea calcula riscul PGF (primary graft failure risk), risc care anticipează necesitatea utilizării dispozitivelor de filtrare al citokinelor utilizate în timpul circulației extracorporeală totodată permițând anticiparea necesitații utilizării postoperator a dispozitvelor de oxigenare extracorporeală (ECMO)

**Tabelul 9 - Scorul Radial**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Scor**  **RADIAL** | Receptor ≥ 60 ani | | | |  | | **TOTAL** | |
| Receptor cu diabet zaharat | | | |  | |
| Receptor pe inotropic | | | |  | |
| Receptor PVC ≥ 10 mmHg | | | |  | |  | |
| Donator ≥ 30 ani | | | |  | |
| Timp de ischemie ≥ 240 min | | | |  | |
| **RISC PGF** | | **1 = 2-3%** | **2 = 4%** | **3 = 15%** | | **4 = 30%** | | **≥5 = 45%** |

* Pentru o acuratețe maximă, la momentul în care echipa implicată în procedura de transplant (chirurg+ anestezist+ cardiolog) va deține toate evaluările investigațiile și analizele donorului și receptorului, va analiza încă o dată situația medicală pentru a putea demara intervenția chirurgicală. Se vor lua datele medicale solicitate anterior atât cu privire la receptor cât și la donor și se va evalua situația medicală cu scopul instituirii masurilor medico-chirurgicale de prevenire și combatere al complicațiilor pre-, intra-, post-transplant cardiac. Aceste aspecte medico-chirurgicale vor fi detaliate la următoarele subpuncte.
* Din punct de vedere chirurgical ținând cont de avantajelor tehnicii bi-cave mai sus menționate, descriem în continuare acest procedeu de transplant cardiac ortotopic utilizat în centrul nostru de transplant, după cum urmează:
* pacient IOT;
* monitorizare EKG;
* TA invaziv și neinvaziv (artera radială);
* PAP/debit cardiac (Swan-Ganz), temperatura esofagiană/rectala, eco-transesofagian, BIS, NIRS cerebral
* sondaj uretro vezical (sonda Foley);
* cateter venos central (PVC);
* pulsoximetru;
* linii venoase periferice;
* în condiții de asepsie și antisepsie desăvârșite (lavajul pacientului, izolarea câmpului operator) se practică incizia mediană de la nivelul fosei suprasternale până la 2 cm inferior de vârful apendicelui xifoid;
* sternotomie mediană;
* pericardotomie longitudinală în T inversat urmată de suspendarea pericardului pentru o bună expunere a cordului;
* heparinizare sistmică ( 3 mg / kg corp pentru un ACT de minim 400 s);
* incanulare arterială în aorta ascendentă și venoasă bicavă;
* se inițiază circulația extracorporeală;
* la sosirea cordului donor în sala de operație, în bypass cardio – pulmonar total se clampează aorta ascendentă și se efectuează explantarea cardiacă prin secționarea succesivă a venei cave superioare la joncțiunea cu atriul drept, aorta ascendentă supracoronarian, aorta pulmonară proximal de bifurcație;
* ulterior, se secționează atriul stâng păstrând un fragment din peretele posterior ce conține orificiile de vărsare ale celor 4 vene pulmonare;
* în final, se secționează vena cavă inferioară împreună cu un fragment circular de atriu drept;
* cordul donor de extrage steril din sacii de protecție și pe masa de operație se administrează soluție cardioplegică în rădăcina aortei;
* se explorează cavitățile, pereții, valvele și coronarele și se corectează eventualele defecte;
* reimplantarea cordului donor se efectuează folosind tehnica ortotopică bicavă modificată cu anastomoza primară a aortei prin sutura continuă cu surjet cu fir Prolene 4.0.;
* declamparea aortei;
* reperfuzie:
* urmează succesiunea anastomotică a atriului stâng cu fir continuu Prolene 4.0., vena cavă inferioară, vena cavă superioară și, ca ultimă secvnță, anastomoza arterei pulmonare;
* ventarea precoce a ventriculului stâng pentru prevenirea emboliei gazoase și pentru evitarea distensiei ventriculare:
* utilizarea tehnicii de anastomoză primară a aortei, urmată de declampare permite scurtarea timpului de ischemie cardiacă cu aproximativ o oră;
* defribrilare electrică sau medicamentoas- - dacă este necesară;
* după reîncălzire și reperfuzia adecvată, cordul transplantat este repus în sarcină progresiv pentru evitarea distensiei ventriculului drept sub protecție de medicație inotrop pozitiv;
* în condiții de stabilitate hemodinamică se suprimă CEC și canulele;
* hemostază;
* verificarea suturilor și a sediilor de incanulare;
* se administrează protamină;
* fir de pace-maker profilactic 2xAD, 2xVD;
* drenaj pericardic și mediastinal;
* pericardorafie 2/3 superioare;
* osteosinteză sternală cu fire metalice;
* închidere planuri presternale prin sutura în planuri anatomice;
* sutură intradermică;
* pansament;
* pacientul este transferat din sala de operație sub monitorizarea strictă în salonul de terapie intensivă rezervat pacienților cu transplant cardiac.[26]

**8. CONDUITA POST-TRANSPLANT (MONITORIZAREA, IMUNOSUPRESIA, PROFILAXIA ȘI MANAGEMENTUL REJETULUI, MANAGEMENTUL COMPLICAȚIILOR POST-TRANSPLANT)**

După transplant, la 24 de ore, este OBLIGATORIU de raportat la ANT un formular specific (îl veți primi) cu datele exacte ale donorului inclusiv CUIANT-care trebuie alocat de către subordonatorul de transplant unde este donorul, felul prelevării cordului, echipa de prelevare, data ora și datele exacte ale receptorului, CUIANT, echipa operatorie a transplantului cardiac, data oră, parafat.

Reguli generale de izolare a pacientului (în plus față de regulile generale de prevenire a infecțiilor în TI):

* Nu este permisă intrarea persoanelor cu infecții sau contacți cu infecții virale/ bacteriene
* Personalul care lucrează/intră în contact cu pacientul transplantat trebuie să poarte obligatoriu echipament de protecție: mască, bonetă, mânuși, echipament (halat) steril, acoperitori pantofi. **Nu se permite intrarea în salon fără acest** **echipament.**

Preluarea datelor pacientului

* vârsta, sex, alergii
* timp de ischemie miocardică, durata de circulație extracorporeală
* probleme ridicate la sevrarea din circulația extracorporeală
* medicație administrată
* antibiotice/ antivirală
* inotropice/ vasoactive
* imunosupresie
* sedare
* diuretice
* semne de sângerare
* necesar de pace-ing
* incidente și complicaţii intraoperatorii
* alte comorbidități

Laborator și examinări suplimentare

* Radiografie toracică zilnic
  + se verifica poziția canulei IOT,
  + poziția corectă a cateterului Swan Ganz,
  + poziția tuburilor de dren, sonda nazogastrică,
  + existența PTX, colecții pleurale, atelectazii, edem pulmonar, ARDS
* Ecocardiografie zilnic
  + contractilitate, afectări valvulare, colecție pericardică
* Hemoleucograma și frotiu periferic
* EAB, glicemie
* Coagulograma: Timp de protrombină(Quick, INR), timp de tromboplastina activată și parţial activată, timp de sângerare, timp de trombină, fibrinogemie, trombocite
* Determinări biochimice din ser/plasmă
* Dozări tacrolinemie / ciclosporinemie
* Altele în funcție de evoluția pacientului (CT, TEG, etc)

Tratament imunosupresiv (triplă terapie imunosupresivă)

Preoperator

* Prograf 2 mg p.o. cu 1 h înainte de sosirea la sala de operație

Postoperator Z0 – Z5:

* Metilprednisolon i.v. 125 mg/8 ore
* Prograf i.v. sau p.o./SNG (pentru tacrolinemie de 10-12 ng/ml) dacă nu se face inducţie cu R-ATG
* R-ATG i.v. lent (în 6 ore) 1 mg/kg dacă drenajul toracic < 200 ml/4h și nr. trombocite > 70.000/mm3 la următorii pacienţi:
  + Vârsta < 30 ani
  + PRA > 50%

Postoperator > Z5:

* Prednison p.o. 0,7-0,8 mg/kg/zi în două doze pentru 3 zile,

ulterior 0,4 – 0,5 mg/kg/zi în două doze

* Tacrolimus p.o. 0,05 mg/kg/zi în două doze

pentru tacrolinemie 10 ng/ml (recoltata la 8-10 ore după adm)

* Myfortic p.o. 2-3 x 360 mg/zi

**PARTICULARITĂȚI LA PACIENTUL PEDIATRIC**

Tratament imunosupresiv pacienții pediatrici

Se va realiza cu Timoglobulina, Metilprednisolon, Micofenolat de mofetil, Prograf[11]

**Tratament imunosupresiv de întreținere:**

Întreținerea standard implica schema de două imunosupresoare, de obicei un inhibitor de calcineurina (tacrolimus) și antimetabolit (micofenolat de mofetil). Se pot înlocui cu alte imunosupresoare în cazul apariției unor efecte secundare semnificative, rejet, vasculopatie de grefa, disfuncție renală, etc. (inhibitor de semnal de proliferare PSI: sirolimus, everolimus, sau altele după caz). [15]

Prograf (Tacrolimus): doza 0,1-0,2 mg/kg/zi, p.o., 2x/zi

Nivelul țintă al tacrolinemiei serice:

* + 0-3 luni post-transplant= 10-13 ng/ml
  + 3-6 luni = 8-11 ng/ml
  + 6-12 luni= 6-9 ng/ml
  + >12 luni= 5-8 ng/ml
  + După un episod de rejet acut, nivelul seric de tacrolimus se decide după caz

Micofenolat de mofetil:

* ținta 600 mg/m2/, 2x/zi (maxim 1500 mg)
* în caz de neutropenie se întrerupe

Prednison: 0,2 mg/kg/zi, timp de 3 luni post-transplant, apoi sevraj, dacă nu există riscul de rejet

Sirolimus (Rapamicin):

* Se poate asocia cu Prograf, nivel seric tinta Sirolimus = 8 - 10 ng/ml
* În rejetul rezistent: se va asocia Prograf + Sirolimus (nivel seric țintă pentru Sirolimus 10 -12 ng/ml

Everolimus

* Se poate asocia cu Prograf, nivel seric țintă Everolimus = 3 - 8 ng/ml

Azatioprina (Imuran)

* indicația în intoleranța la micofenolat de mofetil și sirolimus
* 1-2 mg/kg/zi,po sau iv
* se reduce doza în caz de neutropenie (nr absolut de neutrofile < 500)

Ciclosporina: nivelul țintă al ciclosporinemiei:

* 4-8 mg/kg/zi,p.o.2x/zi
* Nivel seric
  + 0-3 luni post-transplant: 200-250 ng/ml
  + 3-12 luni post-transplant: 150-200 ng/ml
  + Peste 1 an post-transplant: 50-100 ng/ml

**Profilaxia infecțiilor**

* Cefuroxim i.v. 1,5 g/8h
* Diflucan i.v. 200 mg/zi
* Valganciclovir p.o. 2 x 450 mg din Z3 postop
* Cotrimoxazolum p.o. tbII / 2 zile din Z5 postop

**În cazul pacienților pediatrici**

* Nistatin (sol 100000/ml) – profilaxie fungică
  + 3x2ml/zi, p.o. – sugari
  + 3x5 ml/zi,p.o. - copii
* Valganciclovir – profilaxia infecției cu citomegalovirus
  + Exista următoarele situații:
    - Recipient pozitiv/donor pozitiv: profilaxie
    - Recipient pozitiv/donor negativ: profilaxie
    - Recipient negativ/donor pozitiv: profilaxie
    - Recipient negativ/donor negativ: nu profilaxie
  + Valganciclovir
    - Copii < 13 ani: 15 mg/kg/zi, p.o. (max 900 mg/doza) dacă rata de filtare glomerulară> 60 ml/min/1.73m2,
    - Copii ≥ 13 ani: 900 mg/zi, dacă rata de filtrare glomerulară> 60 ml/min/1.73m2,
  + sau Ganciclovir 5 mg/kg/zi,iv

Se întrerupe dacă numărul absolut de neutrofile < 500/ µL sau scade ≤ 30% din valoarea

pretratament și se reintroduce când numărul absolut de neutrofile > 750/ µL

* + Se întrerupe dacă numărul de trombocite < 25000 mm3 sau scade ≤ 30% din valoarea

pretratament și se reintroduce când > 50000 mm3

* Trimetoprim/sulfametoxazol – profilaxia infecţiei cu Pneumocystis Jiroveci:
  + <10 kg: 100mg/20 mg
  + 11-20 kg: 200 mg/40 mg
  + >20 kg: 400 mg/80 mg
* Evitarea și tratamentul prompt al infecțiilor
* Izolare
* Igienă riguroasă
* Se schimbă zilnic: prelungitoarele venoase, arteriale, camerele de presiune, filtrele antibacteriene
* Toaleta pacientului cu transplant cardiac se va efectua zilnic de două ori (dimineața și seară), iar lenjeria de pat folosită este sterilă
* Suprimarea cât mai rapidă a cateterelor și tuburilor de dren
* Hemoculturi,Uroculturi, Aspirat bronşic, Tampon nazal, Faringian și Rectal în caz de semne directe sau indirecte de infecție

Conduita pe termen lung a pacientului postransplant externat va avea următoarele obiective:

* Terapia imunosupresivă de rutină
* Diagnosticul și tratamentul rejetului de allogrefa cardiacă
* Diagnosticul și tratamentul complicațiilor la distanţă
* Profilaxia infecțiilor microbiene/fungice
* Reabilitarea și reluarea activității fizice

Pacientul postransplant va fi internat de fiecare dată când va necesita intervenția medicală în vederea corectării derapajelor de la obiectivele prestabilite sau când apar evenimente medicale care cresc riscul rejectului de grefă.

Internarea post-transplant va viza efectuarea de biopsii de la nivelul grefei și analiza gradului de reject, urmată de ajustarea medicației imunosupresoare printr-o schemă particularizată pentru fiecare pacient în funcție de rezultatul acestor analize precum și ținând cont de tare asociate.

Monitorizarea pacientului cu transplant cardiac este o activitate medicală complexă care presupune o conlucrare strânsă între:

* cardiolog și chirurg cardiovascular
* diverse specialități din medicină internă (gastroenterologie, pneumoftiziologie, nefrologie, boli de metabolism),
* specialiști în boli infecțioase și în imunologie

**MONITORIZAREA PACIENTULUI CU TRANSPLANT CARDIAC IMPLICĂ:**

Monitorizarea cardiologică

Presupune evaluări periodice clinice și paraclinice specifice pacienților cu patologie cardiacă:

* examenul obiectiv de rutină:

AV, TA, aprecierea suflurilor cardiace (preexistente sau nou apărute), decelarea ralurilor de stază pulmonară, aprecierea diametrului prehepatic, a existenței edemelor periferice, palparea pulsurilor periferice.

* ECG de repaus
* monitorizarea Holter ECG și a TA
* ecocardiografia transtoracică și/sau transesofagiană
* biopsia endomiocardică periodică
* coronarografia
* analize de laborator în vederea reevaluării sistemelor organimului
* screening virusologic particularizat în funcție de simptomatologie și de rezultatele evaluărilor paraclinice
* nivelul medicației imunosupresive - ciclosporinemia sau tacrolinemia

ECG de repaus

* zilnic în primele 7 zile
* săptămânal până la 1 lună
* lunar până la 1 an
* la 3 luni după 1 an
* se urmăresc cu precădere:
  + disfuncția de nod sinusal,
  + bradicardia,
  + aritmiile atriale( fibrilația atrială și flutterul atrial)
  + aritmiile ventriculare( ESV, TV nesusținute, ritmul idioventricular accelerat)

Ecocardiografia

* zilnic în primele 7 zile
* săptămânal până la 1 lună
* lunar în primele 6 luni
* la 3 luni în primii 3 ani
* la 6 luni după 3 ani

Se apreciază: dimensiunile cavităților cordului

* + dimensiunile pereților ventriculari
  + funcția sistolică și diastolică a VS
  + funcția sistolică a VD
  + aspectul morfologic al valvelor
  + diametrul vaselor mari
  + pericardul și eventualele colecții pericardice
  + examenul Doppler al fluxurilor transvalvulare și la nivelul vaselor mari

Biopsia endomiocardică

* prima BEM în s 3-4
* A doua BEM la 3 luni
* Ulterior 6-12 luni
* Până la 3 ani posttx la 6 luni
* După 3 ani -anual
* Ori de câte ori starea pacientului ridica suspiciunea de rejet [12]

**PARTICULARITĂȚI LA PACIENTUL PEDIATRIC**

* La pacienții pediatrici se poate determina riscul de rejet după următorii parametri:
  + vârsta: < 1 an (=0), 1-5 ani (=3), 6-10 ani (=6), >11 ani (=6)
  + diagnostic: cardiomiopatie (=0), boala cardiacă congenitala (=1), retransplant (=1), altele )=0)
  + titrul DSA (MFI): <3000 (=0), 3000-7000 (=1), >7000 (=2)

În funcție de scorul de risc de rejet obținut, se poate determina frecvența biopsiilor:

* + Risc înalt (scor 7-9): frecvența mai mare în primul an post-transplant (posibil 2 săptămâni, 1 lună, 2 luni, 3 luni, 6 luni, 1 an), apoi anual, stop după 5 ani
  + Risc mediu (scor 4-6): 1 lună, 6 luni, 1 an, apoi anual, stop după 3 ani
  + Risc scăzut (scor 0-3): nu necesită
  + În cazul apariției rejetului simptomatic, se aplică calendarul riscului înalt[27],[15]

**Tabelul 10 - Clasificarea ISHLT pentru BEM( rejet celular)** [12]

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **GRADUL** | **DESCRIEREA** | **DENUMIREA** |
| 0 | Fără infiltrat limfocitar | Fără rejet |
| 1R | Infiltrat perivascular şi interstițial cu peste 1 focar de afectare miocitară | Rejet acut minor |
| 2R | ł2 focare de infiltrat care asociază afectare miocitară | Rejet acut moderat |
| 3R | Infiltrat difuz cu multiple focare de afectare miocitară +/- edem +/- hemoragii +/-vasculită | Rejet acut sever |

**Tabelul 11 - Clasificarea rejetului umoral (microvascular)** [12]

|  |  |
| --- | --- |
| **GRADUL DE REJET** | **CRITERIUL HISTOLOGIC** |
| pAMR 0 | Evaluarea histologică și imunopatologică sunt ambele negative |
| pAMR 1(H+) | Modificări histologice prezente iar examinarea imunopatologică negativă |
| pAMR 1(I+) | Modificări histologice absente iar examinarea imunopatologica prezente(CD 68+ şi/sau C4d+) |
| pAMR 2 | Modificări histologice și imunopatologice, ambele prezente |
| pAMR 3 | Hemoragie interstițială, fragmentări capilare, infiltrat inflamator mixt, picnoză celule endoteliale și/sau cariorexie celulară, edem marcat și modificări imunopatologice prezente. Stadiu care poate fi asociat cu disfuncție hemodinamică marcată și prognostic clinic rezervat |

Coronarografia

* Prima la 3 luni
* A 2-a la 1 an
* Ulterior anual
* Posibilitate de examinare angio CT coronarian ulterioară.

La pacientul pediatric:

* Copii < 11 ani: anual, apoi bianual. La cei cu vârsta < 6 ani prin cateterism cardiac, iar > 6 ani prin angioCT
* Copii > 11 ani: la 1 an post-transplant, apoi anual, prin angioCT

**Tabelul 12 - Clasificarea Vasculopatia allogrefei cardiace (CAV)**[28]

|  |  |
| --- | --- |
| **GRADUL DE CAV** | **CRITERIUL ANGIOGRAFIC** |
| ISHLT CAV 0 (nesemnificativă) | Fără leziuni detectabile angiografic |
| ISHLT CAV 1 (UŞOARĂ) | Modificări angiografice <50% pe artera coronară stânga (left main), sau leziune <70% pe vas primar sau ram, fără disfuncție de alogrefa |
| ISHLT CAV 2 (MODERATĂ) | Modificări angiografice <50% pe artera coronară stânga (left main); leziune ≥ 70% pe vas primar sau stenoze izolate ≥ 70% pe ramuri din 2 sisteme, fără disfuncție de alogrefa |
| ISHLT CAV 3 (SEVERĂ) | Modificări angiografice ≥50% pe artera coronară stânga (left main) sau leziune ≥ 70% pe două sau mai multe vase primare sau stenoze izolate ≥ 70% pe ramurile din 3 sisteme, sau ISHLT CAV1 sau CAV2 asociat cu disfuncție de alogrefa (FE ≤ 45%) sau evidentă de disfuncție restrictivă severă |

Monitorizarea pneumoftiziologică

* examen clinic de rutină
* radiografie toracică
* probe respiratorii funcţionale
* examen de spută

Monitorizarea gastroenterologică

* examen clinic
* ecografie abdominală
* analize de laborator în vederea reevaluării sistemelor organismului
* coprocitograma, coprocultura - pentru (C. difficile, Campylobacter, Salmonelle, Shigella, alte)

Monitorizarea renală

* examen clinic de rutină
* uree, creatinina, acid uric, ionograma, clearence de creatinină
* examen sumar de urină+/- urocultură

Monitorizarea glicemiei

* glicemia
* curba glicemică
* hemoglobina glicozilată

Screening de rutină

* la bărbați: pentru cc de prostată - PSA
* la femei: pentru cc mamar și genital

În situația apariției unor semne și simptome sugestive

* Consult:
* hematologic
* dermatologic
* oncologic
* neurologic
* psihiatric

Medicația imunosupresivă

Medicația imunosupresivă are ca scop:

* reducerea intensității răspunsului imun până la un grad compatibil cu acceptarea allogrefei
* în același timp generarea unei toxicități cât se poate de redusă care să permită o supraviețuire prelungită.

În tratamentul pacientului cu transplant cardiac se utilizează cel mai frecvent scheme combinate de terapie utilizând:

* corticosteroizi
* ciclosporină
* tacrolimus
* micofenolat mofetil

În primele 12 luni:

* Ciclosporina, micofenolat mofetil, corticoterapie=prednison
* Tacrolimus, micofenolat mofetil, corticoterapie=prednisone

După 12 luni:

* Ciclosporina, micofenolat mofetil
* Tacrolimus, micofenolat mofetil

Se dozează nivelul ciclosporinemiei serice:

* 0-1 luna = 300 – 350 ng/ml
* 1-6 luni = 250 – 350 ng/ml
* 6-12 luni = 150-250 ng/ml
* peste 12 luni = 100 – 150 ng/ml[29]

Se dozează nivelul tacrolinemiei serice:

* 0-3 luni= 10-15 mg/l
* 3-6 luni = 8-12 mg/l
* 6-9 luni= 6-12 mg/l
* 9-12 luni= 6-12 mg/l
* După 1 an= 6-10 mg/l
* Tratament fără Prednison= 6-10 mg/l[30]

La pacientul pediatric:

Nivelul țintă al tacrolinemiei serice:

* 0-3 luni post-transplant= 10-13 ng/ml
* 3-6 luni = 8-11 ng/ml
* 6-12 luni= 6-9 ng/ml
* >12 luni= 5-8 ng/ml

După un episod de rejet acut, nivelul seric de tacrolimus se decide după caz.

Pe lângă eficiența tratamentului imunosupresiv se monitorizează atent efectele secundare ale acestei medicații:

Corticoterapie:

* diabetul zaharat
* obezitate
* aspectul cushingoid
* osteoporoza, necroza avasculară de cap femural
* cataractă
* ulcer peptic
* perforații ale colonului
* pancreatita
* boli psihice
* HTA

Ciclosporina:

* nefrotoxicitatea
* neurotoxicitatea
* HTA
* hipercolesterolemia
* hepatotoxicitatea
* hiperpotasemia
* acidoza tubulară renală
* hiperuricemia
* hipertricoza
* hiperplazia gingivală

Tacrolimus:

* nefrotoxicitatea
* neurotoxicitatea
* intoleranța la glucide
* hiperpotasemie

Micofenolat mofetil:

* efecte toxice gastrointestinale
* leucopenia

**COMPLICAȚIILE**

Complicații legate de acceptarea grefei:

* rejetul celular acut precoce
* rejetul celular acut tardiv
* rejetul microvascular (umoral) sau vasculopatia de allograft

Principalele metode de diagnostic sunt:

* + ECG de repaus
  + ECG intracardiacă
  + Ecocardiografia
  + BEM + coronarografia
  + monitorizarea cito-imunologică
  + RMN

**Tabelul 13 - Opțiuni de tratament în rejetul celular și rejetul umoral**[12]

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Asimptomatic** | **Semne reduse** | **Disf. Cardiacă/ șoc cardiogen** |
| Reject celular  Grad ACR ł2R | -Ținta: nivel superior tacrolinemie  Bolus  -Corticoterapie po+ titrare doza  -MMF ŢPSI | Bolus oral corticoterapie titrare doza sau administrare iv corticoterapie | A se trata pe baza prezentării clinice: a nu se aşteaptă rezultatul biopsiei.   * Corticoterapie iv * ATG terapie * Plasmafereza (înaintea administrării dozei de ATG) * Imunoglobuline iv * Inotropic * Heparina iv * IABP sau suport ECMO |
| Reject umoral (grad AMR ł 2 ) fără sau Ż ASD | -Ținta: nivel superior tacrolinemie  -MMF TPSI | - Corticoterapie iv  - Imunoglobuline iv |  |
| Reject umoral (grad AMR ł 2 ) fără sau ASD | Corticoterapie po+ titrare doza  -MMF TPSI | Corticoterapie iv  - Imunoglobuline iv  - a se lua în considerare ATG, rituximab,bortezomid |  |

**PARTICULARITĂȚI LA PACIENTUL PEDIATRIC**

1. Pacient asimptomatic:

* Corticoterapie puls, timp de 3 zile
  + IV, solumedrol puls - la pacienţii ISHLT 3R
  + IV sau PO, solumedrol puls - la pacienţii ISHLT 2R . (În cazul administrării PO divizat în două sau trei doze zilnice)
* Ajustarea medicației imunosupresive de întreținere prin: creșterea dozelor, suplimentarea imunosupresiei sau conversia la alt regim
  + Profilaxia infecțiilor (antifungic, antiviral și anti pneumocystis Jiroveci) se efectuează 3 luni după tratamentul rejetului
* Biopsie de control la 2-4 săptămâni după terminarea terapiei.
* În cazul persistentei rejetului la biopsia de control, se repeta tratamentul
* ISHLT grad 0R, 1R: de obicei nu necesită tratament specific

1. Pacienți simptomatici

* Stabil hemodinamic (ISHLT grad 2R sau 3R):
  + corticoterapie IV puls: solumedrol puls 10 mg/kg iv (maxim 1 gram iv), 3 zile
  + Ajustarea medicației imunosupresive de întreținere prin: creșterea dozelor, suplimentarea imunosupresiei sau conversia la alt regim
  + Evaluări ecocardiografice repetate pentru monitorizarea funcției cardiace
  + Profilaxia infecțiilor (antifungic, antiviral și anti pneumocystis Jiroveci) se efectuează 3 luni după tratamentul rejetului
  + Biopsie de control la 1-2 săptămâni după terminarea terapiei
* Instabil hemodinamic:
  + Admitere în terapie intensivă
  + Se începe tratamentul, fără a se aștepta rezultatul biopsiei
  + Solumedrol puls 10 mg/kg iv (max 1 gr/zi,), 3 zile asociat cu ATG (5-7 zile sau până la normalizarea funcției).
  + Suport inotropic +/- alte măsuri de susținere cardiacă în funcție de caz
  + Heparina iv
  + Biopsie imediat după stabilizarea pacientului
  + Se vor căuta și trata rejetul acut umoral asociat şi/sau vasculopatia de grefa asociată
  + Evaluări ecocardiografice repetate pentru monitorizarea funcţiei cardiace
  + Profilaxia infecțiilor (antifungic, antiviral și anti pneumocystis Jiroveci) se efectuează 3 luni după tratamentul rejetului
  + Biopsie de control la 1-2 săptămâni după terminarea terapiei

**REJETUL ACUT CELULAR RECURENT SAU CORTICO-REZISTENT**

* tratament citolitic (ATG, timoglobulina),
* optimizarea terapiei imunosupresoare;
* conversia micofenolat de mofetil la inhibitor de semnal de proliferare (PSI): sirolimus, everolimus[18], [15], [12]

**REJET ACUT UMORAL (MEDIAT DE ANTICORPI-AMR)**

Suspiciune ridicată în cazul existenţei DSA semnificativi, instabilitate hemodinamică, lichid pericardic

**Tratament**

1. Pacienți asimptomatici:

* pAMR grad 1: în general nu necesită tratament; se indica optimizarea terapiei imunosupresoare; (se poate lua în considerare după caz administrarea de corticoterapie po, IgIV și monitorizare DSA)
* pAMR ≥ grad 2:
  + Fără DSA său nivel scăzut de DSA: creșterea nivelului țintă de Prograf și conversia micofenolat de mofetil la inhibitor de semnal de proliferare (PSI): sirolimus, everolimus
  + Cu nivel crescut de DSA: corticoterapie puls apoi sevraj, și conversia micofenolat de mofetil la inhibitor de semnal de proliferare (PSI): sirolimus, everolimus

1. Pacienți cu fracție de ejecție redusă:

* Indiferent de gradul de rejet AMR: se poate lua în considerare corticoterapie puls IV, și alt imunosupresor
* Dacă rejet AMR ≥ grad 2, fără DSA sau cu nivel scăzut de DSA: corticoterapie puls IV, se asociază IgIV, se poate asocia alt imunosupresor (tratament citolitic -ATG, timoglobulina),
* Dacă rejet AMR ≥ grad 2, cu nivel crescut de DSA: corticoterapie puls IV, IgIV, tratament citolitic (ATG, timoglobulina), se asociază rituximab sau bortezomib
* Profilaxia infecțiilor (antifungic, antiviral și anti pneumocystis Jiroveci) se efectuează 3 luni după tratamentul rejetului

1. Pacienți instabili hemodinamia:

* Se tratează în terapie intensivă, pe baza tabloului clinic, fără a se aștepta biopsia
* în faza acută: corticoterapie puls IV, tratament citolitic (ATG, timoglobulina), plasmafereza, IgIV, Heparina iv, suport hemodinamic (inotrop, suport mecanic)
* după stabilizare biopsie
* dacă persistă ≥ pAMR2: Rituximab, Ig iv, se poate asocia bortezomib (dacă DSA crescuţi)
* Profilaxia infecțiilor (antifungic, antiviral și anti pneumocystis Jiroveci) se efectuează 3 luni după tratamentul rejetului

Doze pediatrice:

SoluMedrol puls terapie: 10 mg/kg/zi, iv, 3 zile.

Prednison 1-3 mg/kg/zi, PO, 3-7 zile

Thymoglobulina: 1,5 mg/kg iv, zilnic, 5-10 zile

* Dacă numărul de leucocite 2000-3000/mm3 sau numărul de trombocite 50000-75000/mm3: se reduce doza cu 50%
* Dacă numărul de leucocite < 2000/mm3 sau numărul de trombocite < 50000/mm3: se oprește

Ig iv: 1-2 g/kg/D, iv

Rituximab 375 mg/m2 iv

Bortezomib 1-3 mg/m2/doza iv

**Monitorizare:**

* Controlul DSA (anticorpi specifici antidonor)
* Repetare biopsie la 4-6 săptămâni după terminarea tratamentului

Angiografie coronariană la 6 luni după tratamentul AMR[31], [12] , [15]

**VASCULOPATIA ALLOGREFEI CARDIACE (CAV) este cea mai frecventă cauza a disfuncției tardive de grefă.**

Evaluarea coronarelor se poate efectua prin cateterism cardiac sau examinare angiografie CT.

La pacientul pediatric:

* Copii < 11 ani: anual, apoi bianual. La cei cu vârsta < 6 ani prin cateterism cardiac, iar > 6 ani prin angioCT
* **Copii > 11 ani: la 1 an post-transplant, apoi anual, prin angioCT**

**Tratament**:

* Se inițiază tratamentul cu PSI (Sirolimus, Everolimus - în curs de achiziţionare) în locul micofenolat de mofetil dacă exista evidentă de CAV pe angiografie
* Se inițiază Aspirină în doză mică
* Se reevaluează factorii de risc: dieta, controlul greutății, profil lipidic (statine), TA (antihipertensive)
* La copii se foloseşte Pravastatina:
  + Vârsta 5 ani: 5 mg/zi,p.o
  + 10 ani: 10 mg/zi,p.o
  + 15 ani și > 70 kg – 20 mg/zi,po
* Evaluarea posibilității de stentare coronariană (DES): antiagregare duala timp de 12 luni (aspirină + plavix), apoi doar aspirină continuu[18], [15]

**COMPLICAȚIILE INFECȚIOASE**

Pacienții cu transplant sunt susceptibili la 3 grupe mari de infecții:

1. infecții datorate unor germeni patogeni ”adevărați” suficient de virulenți să învingă mecanismul de apărare al unui organism non imunocompromis
2. infecții datorate unor germeni ”uneori” patogeni, germeni care colonizează suprafețele muco-cutanate şi devin patogeni în prezența unor leziuni la acest nivel
3. infecții cu germeni nepatogeni, germeni care nu prezintă risc pentru o gazdă cu imunitate normală dar pot îmbolnăvi un organism imunocompromis.

Infecțiile cele mai frecvent întâlnite:

* bacterii
  + - Staphylococcus aureus
    - Klebsiella spp
    - Enterobacter spp
    - Pseudomonas aeruginosa
    - Esherichia coli
    - Streptococcus pneumoniae
    - Neisseria meningitidis
    - Mycoplasma pneumoniae
* micobacteriile
  + - * Mycoplasma tuberculosis
* fungi
  + - * Candida albicans
      * Crypococus capsulatum
      * Histoplasma capsulatum
      * Pneumocystis Jiroveci
* virale
* hepatita B
* hepatită C
* virusul cytomegalic
* HIV
* protozoare
  + - * Toxoplasma gondii

**FORME DE MANIFESTARE A INFECȚIILOR**

* infiltrate pulmonare
* infecții ale plăgilor postoperatorii: mediastinita
* infecții ale SNC
* infecții de tract urinar
* infecții ale pielii și țesuturilor moi
* infecții gastro-intestiale
* infecții ale zonelor de sutură - sutura la nivelul aortei
* endocarditele

**ALTE COMPLICAȚII LA DISTANȚĂ**

* HTA
* insuficiența renală cronică
* hiperlipidemia
* complicații osoase-osteoporoza, necroza avasculară de cap femural
* tumorile
* plămâni
* prostată
* colon
* stomac
* rinichi
* limfoame
* sarcoame
* cutanate
* complicații gastrointestinale
* ulcer peptic
* boala diverticulară
* colelitiaza
* pancreatita
* hiperglicemia
* complicații oculare-cataracta, glaucom
* bradiaritmii necesitante de cardiostimulare permanentă
* regurgitarea tricuspidiană tardivă
* moartea subită cardiacă

Complicațiile precoce și la distanță sunt cele care determină în esență supraviețuirea pacientului cu transplant cardiac.

Îngrijirea postoperatorie constantă la un nivel medical exigent, respectând protocoalele de monitorizare şi de tratament cronic imunosupresiv precum şi de tratament al complicațiilor survenite precoce sau la distanță, este cheia succesului în supraviețuirea și calitatea vieții pacientului cu transplant cardiac.

**PARTICULARITĂȚI LA PACIENTUL PEDIATRIC**

**În cazul pacienților pediatrici**

* Profilaxie fungica - Nistatin (sol 100000/ml) – 3 luni post-transplant
  + 3x2ml/zi, p.o. – sugari
  + 3x5 ml/zi,p.o. - copii
* Profilaxia infecției cu citomegalovirus
  + Există următoarele situații:
    - Recipient pozitiv/donor pozitiv: profilaxie
    - Recipient pozitiv/donor negativ: profilaxie
    - Recipient negativ/donor pozitiv: profilaxie
    - Recipient negativ/donor negativ: nu profilaxie
  + Valganciclovir
    - Copii < 13 ani: 15 mg/kg/zi, p.o. (max 900 mg/doza) dacă rata de filtare glomerulară> 60 ml/min,
    - Copii ≥ 13 ani: 900 mg/zi, dacă rata de filtare glomerulară> 60 ml/min,
  + sau Ganciclovir 5 mg/kg/zi,iv
  + Se întrerupe dacă numărul absolut de neutrofile < 500/mm3 sau scade ≤ 30% din valoarea pretratament și se reintroduce când numărul absolut de neutrofile > 750/mm3
  + Se întrerupe dacă numărul de trombocite < 25000 mm2 sau scade ≤ 30% din valoarea pretratament și se reintroduce când > 50000 mm3
* profilaxia infecţiei cu Pneumocystis Jiroveci: 3 luni post-transplant
  + Trimetoprim/sulfametoxazol
    - <10 kg: 100mg/20 mg
    - 11-20 kg: 200 mg/40 mg
    - >20 kg: 400 mg/80 mg
  + Alte variante: dapsone, pentamidine[15],[18]

# **BIBLIOGRAFIE**

1. Ghidul ESC de Diagnostic şi Tratament al Insuficienţei Cardiace Acute şi Cronice 2016 (European Heart Journal 2016;37:2129-2200 – doi:10.1093/eurheartj/ehw128).
2. Comitetul de Criterii al Asociaţiei Inimii din New York. Nomenclatura şi Criteriile de Diagnostic al Bolilor Inimii şi Marilor Vase. 9th ed. Little Brown & Co; 1994. pp 253–256.
3. Ghidul ESC de Diagnostic şi Tratament al Insuficienţei Cardiace Acute şi Cronice 2016 (European Heart Journal 2016;37:2129-2200 – doi:10.1093/eurheartj/ehw128).
4. Ross RD.The Ross classification for heart failure în children after 25 years: are view and an age-stratified revision.Pediatr Cardiol 2012;33:1295-300.
5. R, Dipchand AL, Rosenthal DN et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for management of pediatric heart failure: Executive summary. J Heart Lung Transpl. 2014;33:888-909.
6. Muntean et al. Pediatric Heart failure. Ro J Pediatr. 2021;70(1): 31-34.
7. Ghidul ESC de Diagnostic şi Tratament al Insuficienţei Cardiace Acute şi Cronice 2016 (European Heart Journal 2016;37:2129-2200 – doi:10.1093/eurheartj/ehw128).
8. European Heart Journal (2021) 42, 3599-3726 doi:10.1093/eurheartj/ehab368
9. Ghidul ESC de Diagnostic şi Tratament al Insuficienţei Cardiace Acute şi Cronice 2016 (European Heart Journal 2016;37:2129-2200 – doi:10.1093/eurheartj/ehw128).
10. European Heart Journal (2021) 42, 3599-3726 doi:10.1093/eurheartj/ehab368
11. Hunt, SA, Abraham, WT, Chin, MH 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure în Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed în Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Am Coll Cardiol. 2009;53(15):e1-e90. doi:10.1016/j.jacc.2008.11.013.
12. Jon Kabashigawa , Clinical Guide to Heart Transplantation, Switzerland, Springer International Publishing, 2017.
13. Mandeep R. Mehra, The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update, Elsevier, 2016
14. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2016; 35(1): 1-23.
15. <http://www.crkirk.com/guidelines/tx_html5/index.html>
16. Kobashigawa J, Colvin M, Potena L, Dragun D, Crespo-Leiro MG, Delgado JF,et al. ISHLT CONSENSUSSTATEMENTS The management of antibodies în heart transplantation: An ISHLT consensus document. J HeartLungTransplant2018;37:537–547

Muntean I, Barmou AC, Toma D. [Pediatric heart transplantation-indicațion and preoperative assessment.](javascript:void(0)) Ro J Pediatr 2020;69(1): 33-43

Costanzo MR et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant 2010;29(8):915-956

Ordinul ministrului sănătăţii nr. 1527/2014, "Efectuarea prelevării şi transplantului de organe, ţesuturi şi celule de origine umană în scop terapeutic" din Legea nr. 95/2006

Ordinul ministrului sănătăţii nr. 1170/2017, din Legea nr. 95/2006

Brian D., Detection of HLA Antibodies în Organ Transplant Recipients – Triumphs and Challenges of the Solid Phase Bead Assay, Frontiers în Immunology, VOL.7 , 2016

Ordinul ministrului sănătăţii nr. 1527/2014, "Efectuarea prelevării şi transplantului de organe, ţesuturi şi celule de origine umană în scop terapeutic" din Legea nr. 95/2006

Ordinul ministrului sănătăţii nr. 1170/2017, din Legea nr. 95/2006

OMS 477/2009 privind înfiinţarea Registrului Naţional de Transplant, desemnarea persoanelor responsabile cu gestionarea datelor din Registrul Naţional de Transplant din cadrul unităţilor sanitare acreditate pentru efectuarea de transplant de organe şi stabilirea datelor necesare înregistrării unei persoane pentru atribuirea codului unic de înregistrare la Agenţia Naţională de Transplant

Radu Deac, Horatiu Suciu, Tratat de Chirurgie, Chirurgie Cardiovasculară, Volumul VII, București: Editura Academiei Române 477-487

Cohn L.H., & Adams D.H.(Eds.), (2017). Cardiac Surgery în the Adult, 5e. McGraw Hill. <https://accesssurgery.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2157&sectionid=164286272J>

Butts et al,Validation of a Simple Score to Determine Risk of Early Rejection After Pediatric Heart Transplantation, JACC HF 2015;3:670-676

Journal Heart Lung Transplant 2010;29:717-727

1. Costanzo et al. Guidelines for Heart Transplant Care , The Journal of Heart and Lung Transplantation, Vol 29, No 8, August 2010
2. Liao K.K., John R., Shumway S.J. (2017) Orthotopic Heart Transplantation. In: Garry D., Wilson R., Vlodaver Z. (eds) Congestive Heart Failure and Cardiac Transplantation. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-44577-9\_26

Colvin MM. Antibody-Mediated Rejection în Cardiac Transplantation:Emerging Knowledge în Diagnosis and Management A Scientific Statement From the American Heart Association Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation. Circulation. 2015;131:1608-1639

**Întocmit,**

**Prof. Univ. Dr. Horațiu SUCIU**

Anexa 1



Logo

Description automatically generatedAnexa 2

**Protocol preoperator TRANSPLANT CARDIAC**

**Data** ……..……………… **completat de** ………………………………………….

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **DONATOR** | **RECEPTOR** |
| Vârstă |  |  |
| Sex |  |  |
| Greutate |  |  |
| Înălţime |  |  |
| Grup sanguin |  |  |
| Diagnostic |  |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **DONATOR** | **RECEPTOR** |
| Antigen HBs |  |  |
| Anticorpi anti HBs |  |  |
| Anticorpi anti HBc totali |  |  |
| Anticorpi anti HBc IgM |  |  |
| Antigen Hbe |  |  |
| Anticorpi anti Hbe |  |  |
| Anticorpi anti HCV |  |  |
| Anticorpi anti HIV |  |  |
| Anticorpi anti CMV IgM |  |  |
| Anticorpi anti CMV IgG |  |  |
| Anticorpi anti TOXO IgM |  |  |
| Anticorpi anti TOXO IgG |  |  |
| Anticorpi anti Epstein Barr |  |  |

**CROSSMATCH:**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Scor**  **RADIAL** | Receptor ≥ 60 ani | | | |  | | **TOTAL** | |
| Receptor cu diabet zaharat | | | |  | |
| Receptor pe inotropic | | | |  | |
| Receptor PVC ≥ 10 mmHg | | | |  | |  | |
| Donator ≥ 30 ani | | | |  | |
| Timp de ischemie ≥ 240 min | | | |  | |
| **RISC PGF** | | **1 = 2-3%** | **2 = 4%** | **3 = 15%** | | **4 = 30%** | | **≥5 = 45%** |

Logo

Description automatically generatedAnexa 3

**Buletin Ecocardiografic**

Nr Data NUME PRENUME Vârsta ani

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Dimensiuni | Valori (mm) | Normal |
| VD |  | 22-44 |
| VS |  | 35-60/21-40 |
| SIV |  | 6-11 |
| PP |  | 6-11 |
| AS |  | 23-45 |
| AD |  |  |
| AOinel |  | 14-26 |
| AOasc. |  | 21-34 |
| APinel |  | 10-22 |
| APtrunchi |  | 9-29 |
| FE |  | 60% |
| FS |  | 25% |

Diagram, engineering drawing

Description automatically generated

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| VALVA | GRADIENT mmHg | REGURGITARE | ARIE cm2 | PRESIUNImmHg |
| MITRALA |  |  |  |  |
| AORTICA | G max=mmHg |  |  |  |
| TRICUSPIDA |  |  | Grd. sistolic | VD-AD= |
| PULMONARA |  |  |  | PAP= |

VALVA MITRALA :

VALVA AORTICA :

VALVA TRICUSPIDA :

VALVA PULMONARA:

SEPT INTERATRIAL/SEPT INTERVENTRICULAR :

VS :

PERICARD:

VENA CAVA INFERIOARA:

ARC AORTIC:

CONCLUZII:

EXAMINATOR: Dr.

Logo

Description automatically generatedAnexa 4

**Protocol date donor**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **DONATOR** |
| Vârstă |  |
| Sex |  |
| Greutate |  |
| Înălţime |  |
| Grup sanguin |  |
| Diagnostic |  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | **DONATOR** |
| Antigen HBs |  |
| Anticorpi anti HBs |  |
| Anticorpi anti HBc totali |  |
| Anticorpi anti HBc IgM |  |
| Antigen Hbe |  |
| Anticorpi anti Hbe |  |
| Anticorpi anti HCV |  |
| Anticorpi anti HIV |  |
| Anticorpi anti CMV IgM |  |
| Anticorpi anti CMV IgG |  |
| Anticorpi anti TOXO IgM |  |
| Anticorpi anti TOXO IgG |  |
| Anticorpi anti Epstein Barr |  |

Logo

Description automatically generatedAnexa 5Logo

Description automatically generatedText

Description automatically generated