



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL CENTRO MÉDICO
NACIONAL "LA RAZA" UNIDAD DE ALTA ESPECIALIDAD
"DR. ANTONIO FRAGA MOURET"

**"CORRELACIÓN DEL DAÑO ARTERIAL DE PRODUCTOS DE EXPLANTES
CON LA MICROVASCULOPATIA DE CORAZONES TRASPLANTADOS
(BIOPSIAS ENDOMIOCÁRDICAS)"**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
ANATOMIA PATOLOGICA

PRESENTA:

DRA. NATALIA ÁVILA ÁVILA.

ASESORES DE TESIS: Dra. Elsa Acosta Jiménez. Dra. Magdalena Sánchez Uribe.
Dr. Hugo Jesus Zetina Tun.

MEXICO, D.F.

2011





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Jesús Arenas Osuna
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. Guillermo Gómez Campos
TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN ANATOMÍA
PATOLÓGICA

Dra. Natalia Ávila Ávila.
RESIDENTE DEL 3º AÑO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA.

No. De Registro R-2010-3501-49

INDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	3
MATERIAL Y METODO.....	8
RESULTADOS.....	11
DISCUSIÓN.....	25
CONCLUSIONES.....	28
BIBLIOGRAFIA.....	30
ANEXOS.....	31

RESUMEN

“Correlación del daño arterial de productos de explantes con la microvasculopatía de corazones trasplantados (biopsias endomiocárdicas)”

OBJETIVO: Existen diferentes estudios donde se proponen que el daño endotelial está reflejado en la microvasculatura, por lo que el objetivo de este estudio fue correlacionar el daño arterial de productos de explantes cardíacos con las subsecuentes biopsias endomiocárdicas.

MATERIAL Y METODOS: Fue un estudio retrospectivo, abierto, longitudinal, observacional, descriptivo y comparativo, comprendió de enero 1999 a diciembre de 2009.

RESULTADOS: Se analizaron un total de 647 cortes histológicos de los cuales 209 correspondieron a productos de explante cardíaco, 438 a biopsias endomiocárdicas, de los pacientes con explante cardíaco y biopsias endomiocárdicas subsecuentes dos presentaron una recurrencia de daño del 100%, uno de 92.86%, que coinciden con diagnóstico pre-trasplante de cardiopatía isquémica. En los productos de explante cardíaco las arterias de mediano calibre fueron las más afectadas.

DISCUSIÓN: Por lo anterior podemos inferir que el daño comienza de las ramas principales hasta las de pequeño calibre. El daño microvascular encontrado fue de tipo B (56%), seguido del daño C y finalmente del daño D, estos cambios son difíciles correlacionarlos con el tiempo de evolución del trasplante ya que no existe uniformidad en la toma de biopsias endomiocárdicas, pero es de llamar la atención que estos tenían factores de riesgo asociado.

CONCLUSIONES: La presente investigación es un estudio histomorfométrico, hasta el momento inexistente en nuestro hospital y en el país, estos datos pueden servir de guía y motivar a futuros estudios prospectivos.

PALABRAS CLAVES: Producto de explante, biopsias endomiocárdicas, daño arterial, daño microvascular.

SUMMARY

“Correlation of the arterial product damage of explantes with microvasculopatia of transplanted hearts (endomiocardicas biopsies)”

OBJETIVES: Different studies exist where they set out that the endotelial damage is reflected in the microvasculatura, by that the objective of this study was to correlate the arterial product damage of explantes cardiac with the subsequent endomiocardicas biopsies.

MATERIAL AND METHODS: It was retrospective, opened, longitudinal, observacional, descriptive a study and comparative, it included/understood of January 1999 to December of 2009.

RESULTS: A total of 647 histológicos cuts was analyzed of which 209 corresponded to explante products cardiac, 438 to endomiocárdicas biopsies, of the patients with subsequent explante cardiac and endomiocardicas biopsies two they presented/displayed a recurrence of damage of the 100%, one of 92,86%, that they agree with diagnosis pre-transplants of isquémica cardiopathy.

DISCUSSION: In explante products cardiac the arteries of medium caliber were affected, by the previous thing we can infer that the damage begins of the main branches until those of small caliber . The found microvascular damage was of B type (56%), followed of damage C and finally of damage D, these changes are difficult to correlate them with the time of evolution of the transplant since uniformity in the taking of endomiocardicas biopsies does not exist, but is to call the attention that these had factors of associated risk.

CONCLUSIONS: The present investigation is a histomorfométrico study, until the nonexistent moment in our hospital and in the country, these data can serve as guide and motivate to future prospectivos studies.

KEY WORDS: Product of explante, endomiocardicas biopsies, arterial damage, microvascular damage.

INTRODUCCIÓN

El trasplante cardíaco es uno de los avances más sobresalientes del siglo XX, desde la realización del primer procedimiento por el Dr. Barnard (1967), estos se han incrementando. En México el primer trasplante cardíaco se efectuó en 1988. En el Centro Médico Nacional “La Raza” durante el periodo comprendido entre 1989 al 2000 fue la institución con mayor número de trasplantes renales (432) y cardíacos (24) del sector salud, con una tasa de sobrevida superior al 80% para riñón y del 60% para corazón a cinco años respectivamente. (1,2).

La sobrevida a corto plazo de los pacientes trasplantados ha aumentado notablemente a las mejoras en la inmunosupresión, así como a los protocolos de biopsias endomiocárdicas, con lo que se ha prevenido el rechazo agudo. El 90% de los pacientes tienen un tiempo de sobrevida de 1 año; algunas complicaciones se han relacionado con el tratamiento de inmunosupresión como lo es la toxicidad y las infecciones; otra complicación es la arteriopatía crónica del trasplante cardíaco (rechazo crónico, enfermedad vascular del injerto o aterosclerosis acelerada) que a pesar de los progresos en la medicina deja un obstáculo substancial e insuperable para la supervivencia a largo plazo (3). La enfermedad vascular del injerto está relacionada con el 21 % al 30 % de las muertes de los pacientes trasplantados, afecta del 5 al 15% de los pacientes al año posterior al trasplante, existiendo evidencia histológica de esta (3,4). Los cambios histológicos que caracterizan a la arteriopatía crónica del trasplante cardíaco (ACTC), no son uniformes, la examinación patológica de las arterias coronarias cardíacas humanas trasplantadas tienen un espectro de anormalidades

que incluyen desde el daño endotelial con interacción de células inflamatorias, fibrosis concéntrica de la intima, hasta placas ateroscleróticas complicadas, las cuales recuerdan a la aterosclerosis nativa, sin embargo hay diferencias significativas de la morfología, la distribución y patogénesis (4). . Lo anterior demuestra que la proliferación de la intima es progresiva, incrementando los depósitos de lípidos y calcificaciones de los vasos coronarios, la acumulación de lípidos intracelular y extracelulares en la intima y en la media. La lámina elástica interna parece intacta excepto por duplicaciones, el espectro de cambios histopatológicos parecen relacionados al tiempo. Los cambios tempranos posteriores al trasplante son la fibrosis difusa de la intima o la vasculitis y en los tardíos las placas ateroscleróticas y la fibrosis de la intima difusa o ambas (4). . La patogénesis de la arteriopatía crónica del trasplante cardiaco no ha sido establecida, algunos datos y modelos en animales sugieren una enfermedad inmune-mediada, donde un mecanismo inmunológico es el principal estímulo que opera en un medio con factores de riesgo no inmunológicos para dar como resultado la progresión de la hiperplasia miointimal, proceso que se da entre el donante y el receptor (5). . El evento inicial de la ACTC es el daño endotelial, probablemente como parte de rechazo coronario subclínico (6). . Hay diversos trabajos científicos en los que se ha estudiado el papel que desempeña el endotelio en el equilibrio de la función del lecho vascular, demostrando que las modificaciones en este por diferentes factores conducen a una alteración en sus funciones y pueden resultar en la formación de placas ateromatosas (7). . El daño endotelial (DE) desempeña un papel importante en la génesis de la placa de ateroma y también en la progresión rápida del proceso aterosclerótico. El DE no

solo precede a la aparición de la placa ateromatosa, se encuentra presente en individuos con factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial, la diabetes, la dislipemia, etc., (7,8). Estas observaciones han estimulado el interés por desarrollar técnicas que permitan identificar y cuantificar el DE, así como también establecer su relación con la enfermedad cardiovascular y fundamentalmente, establecer el valor pronóstico del DE tanto en individuos en apariencia sanos como en aquellos con factores de riesgo y/o enfermedad coronaria establecida. Desde hace varios años ha quedado establecido que el endotelio no es únicamente una barrera física que separa la sangre circulante de la pared vascular, sino también actúa como la más extensa glándula endocrina y paracrina del cuerpo (8). Las células endoteliales, además de cumplir sus funciones de soporte de los vasos sanguíneos y de regulación del transporte de macromoléculas y otras sustancias entre el plasma y el intersticio, también producen una serie de moléculas biológicamente activas, éstas son liberadas como respuesta a una variedad de estímulos fisiológicos. En 1980 Furchgott y Zawadzki demostraron la importancia del endotelio como modulador de la respuesta vasodilatadora arterial, observando que la función normal dependía de la presencia de una sustancia que ellos denominaron factor de relajación derivado del endotelio (EDRF), en 1986 Moncada demostró que esta es el óxido nítrico (ON). La cual participa en la producción de otras sustancias vaso-dilatadoras, como la prostaciclina (PG12) y la bradicinina. El endotelio modula la actividad vasomotora arterial mediante la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, interviene en el proceso de angiogénesis mediante la formación de factores de crecimiento que estimulan la proliferación del músculo liso, regular la

permeabilidad capilar, segregar sustancias causantes de la agregación y adhesión de las plaquetas y de la atracción de monocitos a la pared vascular, actúan como mediador de factores de coagulación y de factores fibrinolíticos e intervienen en el mecanismo de respuesta del sistema inmunológico (9). . El endotelio desempeña un papel fundamental en el control del tono vascular, en la hemostasia local y en los procesos de proliferación celular en la pared de los vasos.

Se ha demostrado como los factores de riesgo coronario clásicos (dislipidemia, hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes, etc.) y otros factores de riesgo más recientemente implicados en la aterogénesis (homocisteína, radicales libres de O₂, infecciones crónicas, mecanismos inflamatorios y déficit estrogénico), son capaces de activar y lesionar las células endoteliales afectando así sus múltiples funciones; estos factores de riesgo coronario, no sólo ocurre en los grandes vasos, como pueden ser las arterias coronarias epicárdicas, sino también en la microcirculación y en la circulación periférica (10,11).

La prevalencia de la arteriopatía crónica del trasplante cardiaco, no se ha relacionado con el número de episodios de rechazos agudos, sin embargo hay estudios donde se proponen alteraciones arteriales: a nivel endotelial, de la capa intima y de la lámina elástica, este daño también está reflejado en la microvasculatura, por lo que es importante conocer las condiciones arteriales y el daño endotelial de los pacientes que se han trasplantado, lo cual nos estaría hablando de receptores (pacientes) inmunológicamente competentes, estableciéndose así un adecuado proceso entre el donante y el receptor. Hasta el momento no hay estudios histomorfológicos en la población mexicana, que

correlacionen el daño endotelial pre-trasplante (receptores) y post-trasplante (biopsias endomiocárdicas), por lo que el objetivo de este estudio fue correlacionar el daño arterial de productos de explantes cardiacos con el daño microvascular de corazones trasplantados (microvasculopatía de biopsias endomiocárdicas), ya que siendo el Centro Médico Nacional “La Raza” uno de los hospitales donde se realizan trasplantes cardiacos, es importante conocer estos cambios, los cuales pueden ayudarnos a la prevención de pérdidas de injertos cardiacos y a una mayor optimización de los recursos materiales con los que se cuentan en esta institución.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital de especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”, fue un estudio retrospectivo, abierto, longitudinal, observacional, descriptivo y comparativo; comprendido en el período de enero 1999 a diciembre de 2009.

De los archivos clínicos se tomaron los datos demográficos de los pacientes, edad, sexo, indicación del trasplante cardiaco (enfermedad principal), factores de riesgo asociado, de los archivos de anatomía patológica se tomaron todos los casos que contaron con pieza quirúrgica (explante cardiaco) y casos con biopsia endomiocárdica del órgano trasplantado. Correlacionar el daño arterial de productos de explantes cardiacos con el daño microvascular de corazones trasplantados (microvasculopatía de biopsias endomiocárdicas). Se eliminaron todos aquellos casos que no contaron con laminillas o bloques de parafina. Se seleccionaron todos aquellos casos de explantes cardiacos que incluían cortes histológicos con arterias elásticas o de gran calibre (Aorta, arteria pulmonar), arterias musculares o de mediano calibre (coronarias, arterias interventriculares) y arterias de pequeño calibre (menos de 2mm de diámetro, intraventriculares) y arteriolas (de 20 a 100 μ m). De las biopsias endomiocárdicas se seleccionaron todos aquellos casos con microvasos (menores de 20 μ m).

Para establecer la presencia de daño arterial se evaluaron los siguientes criterios histológicos:

1.- Se graduó la extensión del daño de acuerdo al porcentaje de la circunferencia afectada:

Grado 0: sin lesión.

Grado 1: Hasta un 25% de la circunferencia.

Grado 2: del 26 a 50% de la circunferencia.

Grado 3: del 51 al 100% de la circunferencia.

2.- Se evaluó el tipo de daño: la proliferación fibrocelular, el desdoblamiento o ruptura de la elástica, la hipertrofia de la media, calcificaciones y edema.

La proliferación subendotelial e intimal:

Tipo i1: fibrosas (acelulares).

Tipo i2: celulares (células de músculo liso, macrófago, células mononucleares).

Tipo i3: fibrocelulares (mixto).

Integridad de la elástica:

Tipo e0: Normal.

Tipo e1: desdoblamiento (aspecto de duplicación).

Tipo e2: Fragmentación.

Tipo e3: ambas.

Hipertrofia de la media:

Tipo m0: sin hipertrofia.

Tipo m1: oclusión de la luz de 0 al 25% de la circunferencia.

Tipo m2: del 26 al 50% de la circunferencia.

Tipo m3: del 51 al 100% de la circunferencia.

Otros:

E: edema.

C: calcificaciones.

3.- El daño microvascular se graduó de acuerdo a la disminución de la luz:

Grado A: sin lesión. Microvasos normales.

Grado B: Capa endotelial normal, engrosamiento de la pared sin estenosis. La relación del radio luminal con el espesor de la pared es menor de 3 pero mayor de 1.

Grado C: Hiperplasia endotelial: el diámetro de la capa endotelial es menor al núcleo de la célula endotelial, engrosamiento de la pared. La relación del radio luminal con el espesor de la pared es menor a 1 pero mayor a 0.5.

Grado D: Capa endotelial normal y engrosamiento de la pared con estenosis. Pared engrosada con estenosis: La relación del radio luminal con el espesor de la pared es menor a 0.5.

Se efectuaron reacciones de histoquímica: hematoxilina y eosina, así como técnicas auxiliares de histoquímica e inmunohistoquímica.

Los casos se revisaron en el microscopio de luz Leica microsystems Wetzler Gim6V tipo: 020-518.500DM/LS y se evaluaron las fibras elásticas con el microscopio de luz ultravioleta (inmunofluorescencia) Zeiss 466301-9901, las mediciones se realizaron con microfotografías obtenidas con la cámara digital Moticam 2300 número de serie S011263M (motic images plus 2.0ML).

ANALISIS DE DATOS: Se utilizará: Análisis de Correlación lineal, Coeficiente de correlación de Spearman.

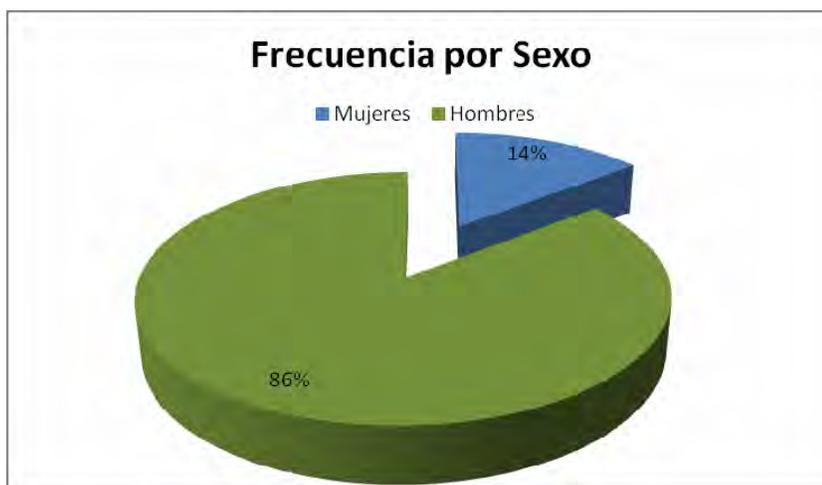
RESULTADOS

Se analizaron un total de 647 cortes histológicos que correspondieron a 14 pacientes con trasplante cardiaco, cuyas edades variaron de 23 a 60 años; la edad se distribuyo de la siguiente manera:



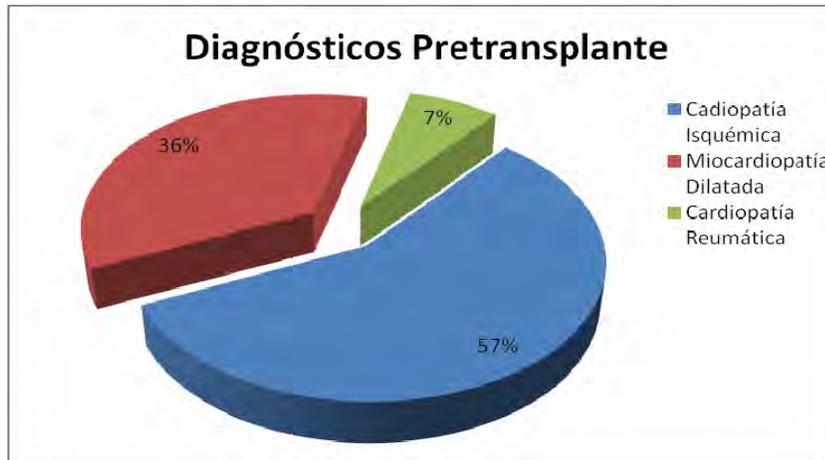
Gráfica 1. En esta gráfica se observa que el mayor número de trasplantes correspondió a la sexta década de la vida.

De todos los casos 12 correspondieron a hombres y solo 2 a mujeres, como se muestra en la gráfica 2.



Gráfica 2. En esta gráfica se observa la distribución de casos por sexo.

De los 14 pacientes el diagnóstico pretrasplante que predominó fue la miocardiopatía isquémica en 8 pacientes, seguido de la miocardiopatía dilatada en 5 pacientes y un solo paciente con cardiopatía reumática.



Gráfica 3. En esta gráfica se observa que el mayor número de trasplantes correspondió a pacientes con miocardiopatía isquémica.

De los factores de riesgo asociados fueron dislipidemia, diabetes, hipertensión tabaquismo, en un caso la miocardiopatía dilatada fue secundaria a la quimioterapia recibida para tratar el neuroblastoma y otro de los pacientes desarrollo adenocarcinoma de próstata posterior al trasplante cardiaco, mismo que causo su muerte.



Gráfica 4. En esta gráfica se observa el porcentaje de los factores de riesgo asociados.

De los 14 pacientes 8 continúan vivos y 6 muertos, uno de ellos falleció por un evento vascular cerebral, dos por vasculopatía del injerto a los 3 meses, uno por insuficiencia renal aguda, otro por sepsis y uno más secundario al adenocarcinoma de próstata.



Gráfica 5. En esta gráfica se observa el porcentaje de pacientes vivos y muertos.

De todos los cortes histológicos analizados 209 correspondieron a productos de explante cardiaco, los cuales fueron de 6 pacientes, dos de ellos fallecieron inmediatamente al trasplante, uno por disfunción del injerto y otro por sepsis, los cuatro pacientes restantes contaron con biopsia endomiocárdica. Las arterias encontradas en los productos de explante cardiaco fueron 410 y su distribución por tamaño fue de la siguiente manera (Tabla 1):

Tabla 1. Tipo de arterias analizadas en los explantes cardiacos.

Tipo de arteria	Arteria de gran calibre	Arteria de mediano calibre	Arteria de pequeño calibre	Arteriola	Total de arterias
Sin daño	0 (0%)	1(0.37%)	165(61.11%)	104(38.52%)	270 (66%)
Con daño	1(0.24%)	34(8.29)	82 (20%)	23(5.61)	140 (34%)
Total de arterias analizadas	1(0.24%)	35 (9%)	247(60%)	127(31%)	410 (100%)

Los daños arteriales encontrados en los corazones explantados fueron de la siguiente manera:

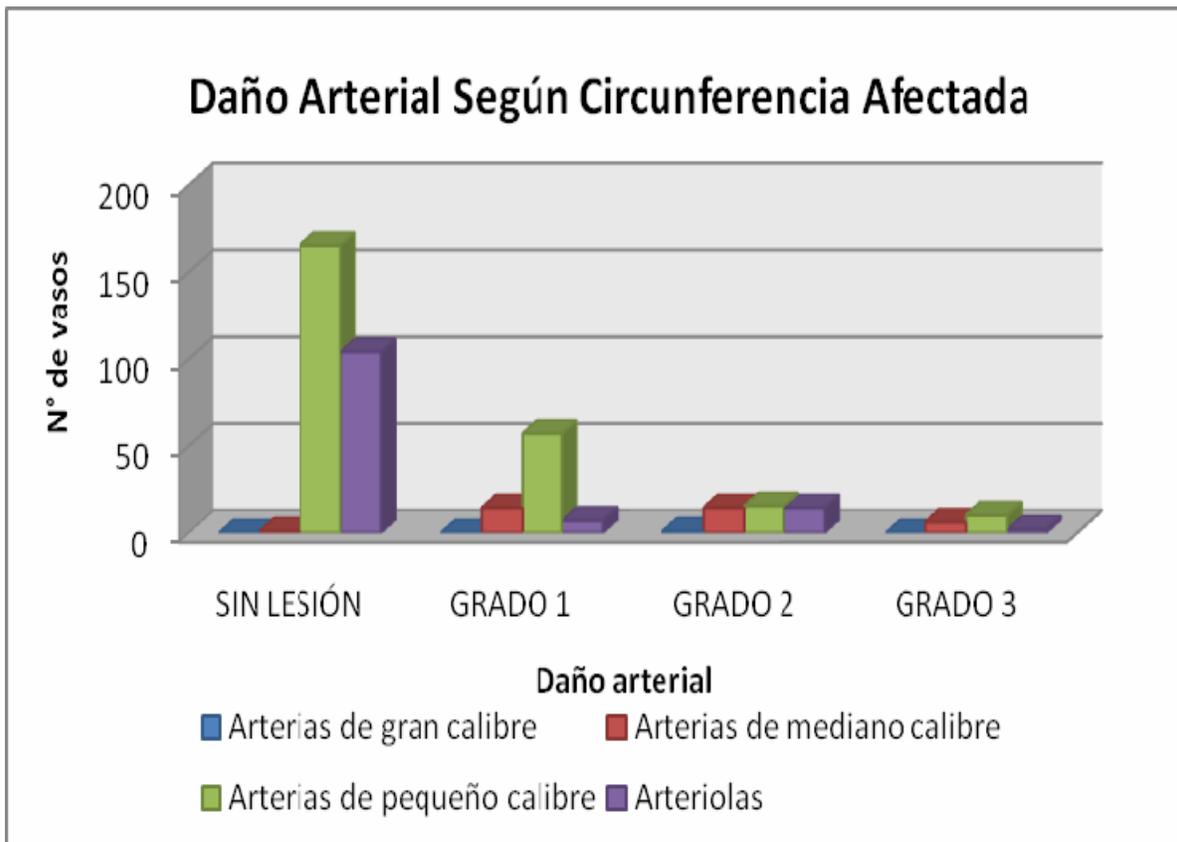
1.- Grado de daño de acuerdo a la extensión de la circunferencia afectada (véase gráfica 6):

A) Solo se encontró un arteria de gran calibre (agc) correspondiente al 0.24 % del total de arterias; esta tuvo un daño grado 1.

B) Las arterias de mediano calibre (amc) encontradas fueron en un 9% (35 arterias), de estas solo 8.29%(34 amc) presento daño, de las cuales el 3.41% (14 amc) presentaron daño grado 1, el 3.41% (14amc) correspondieron un daño grado 2, el 1.46% (6 amc) correspondieron a grado 3.

C) Las arterias de pequeño calibre (apc) correspondieron al 60% (247 apc), de las cuales el 20% (82 apc) presentaron algún tipo de daño; el 13.90% (57 apc) correspondieron a daño grado 1, el 3.66% (15apc) correspondieron a grado 2 y el 2.44% (10 apc) a grado 3.

D) Las arteriolas (as) correspondieron a 31% (127 arteriolas), de las cuales el 5.61% (23as) presento algún tipo de daño; el 1.71%(7 as) grado 1, el 3.41%(14as) grado 2 y 0.49%(2as) grado 3.



Gráfica 6. En esta gráfica se observa el tipo de arterias, sin lesión y las que presentaron algún tipo de lesión expresada en grados.

2.- De las 140 arterias que presentaron daño el tipo se distribuyó de la siguiente manera:

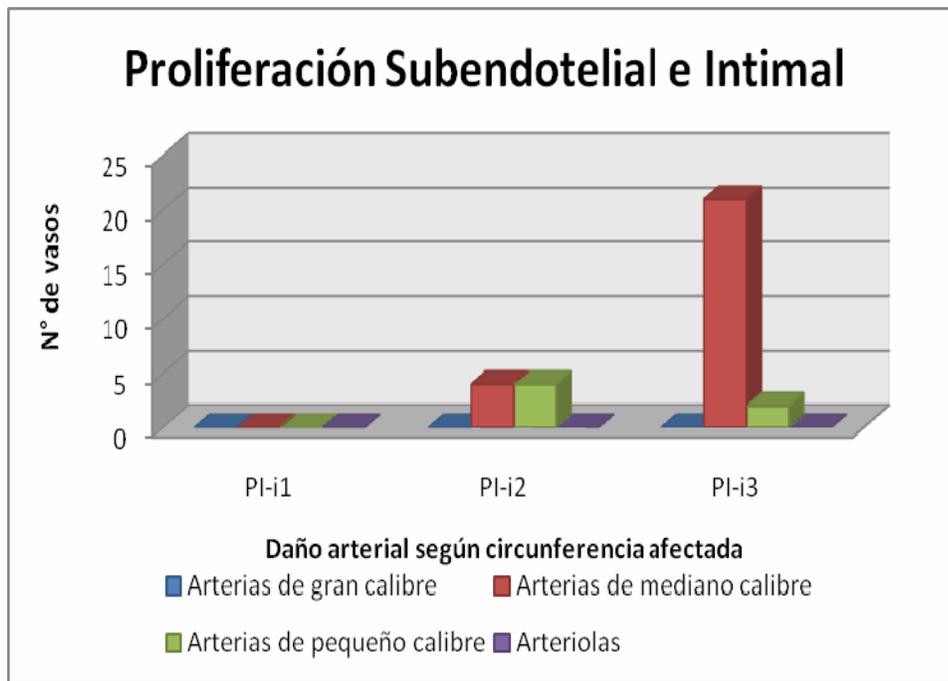
Proliferación subendotelial y subintimal (Gráfica 7, Figura 1):

Tipo i1: fibrosas (acelulares). No se presentó en ningún caso.

Tipo i2: celulares (células de músculo liso, macrófago, células mononucleares).

Se presentó en arterias de mediano calibre en 2.86% (4 amc) y en arterias de pequeño calibre en el 2.86% (4apc).

Tipo i3: fibrocelulares (mixto). Se presentó en arterias de mediano calibre en el 15% (21amc), y en arterias de pequeño calibre en el 1.23% (6apc)



Gráfica 7. En esta gráfica se observa el tipo de proliferación subendotelial que se presentó en las diferentes arterias.

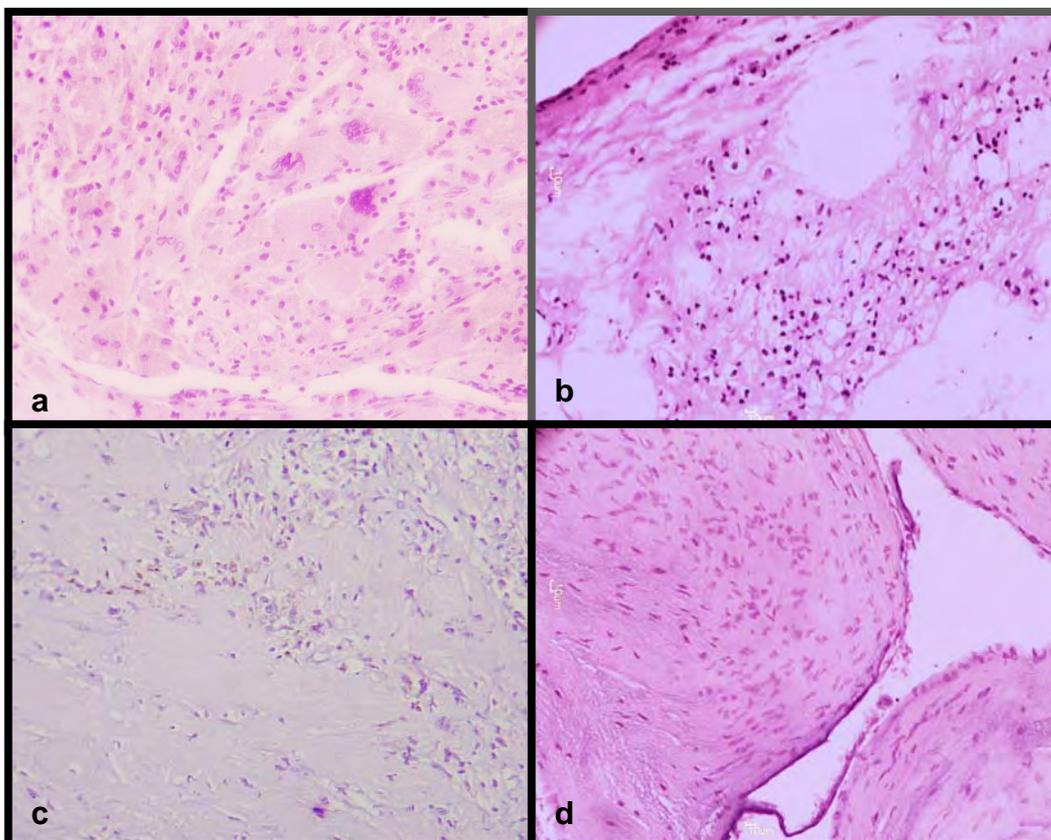


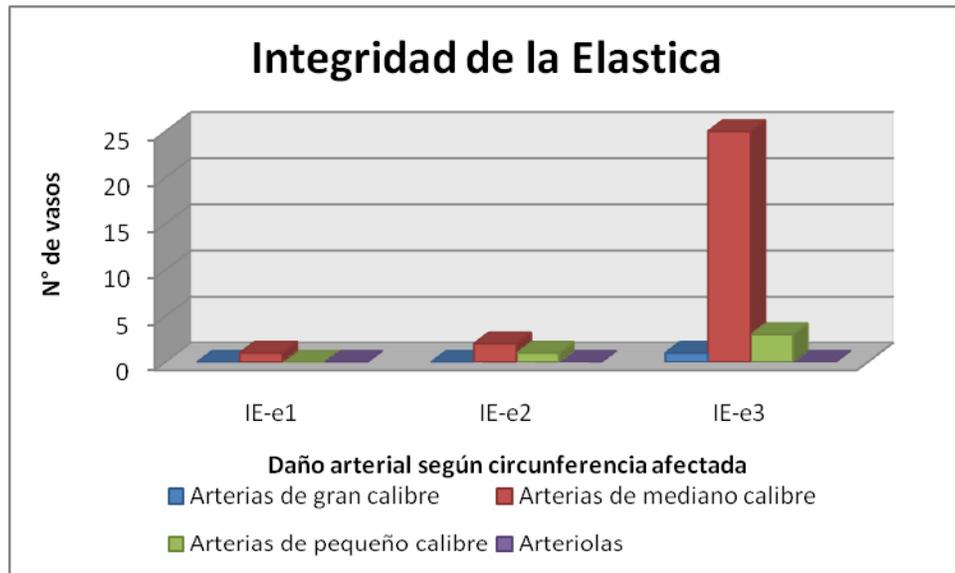
Figura 1. a) Proliferación subendotelial con presencia de macrófagos espumosos que forman células gigantes de tipo cuerpo extraño. b) Presencia de infiltrado inflamatorio mononuclear. c) Proliferación mixta presencia de células de músculo liso alternando con hemosiderofagos. d) Proliferación mixta, en donde predomina la presencia de células de músculo liso (magnificación original X400 H&E).

Integridad de la elástica (Gráfica 8 / Figura 2):

Tipo e1: desdoblamiento (aspecto de duplicación). Solo se presento en arterias de mediano calibre en el 0.71% (1 amc).

Tipo e2: Fragmentación. Se presento en arterias de mediano calibre en el 1.43% (2 amc) y en arterias de pequeño calibre en el 0.71% (1 apc).

Tipo e3: ambas. Se presentó en arterias de gran calibre en el 0.71% (1 agc), en arterias de mediano calibre en el 17.86% (25 amc) y en arterias de pequeño calibre en el 2.14% (3 apc).



Gráfica 8. En esta gráfica se observa el tipo de daño a la capa elástica según el tipo de arteria.

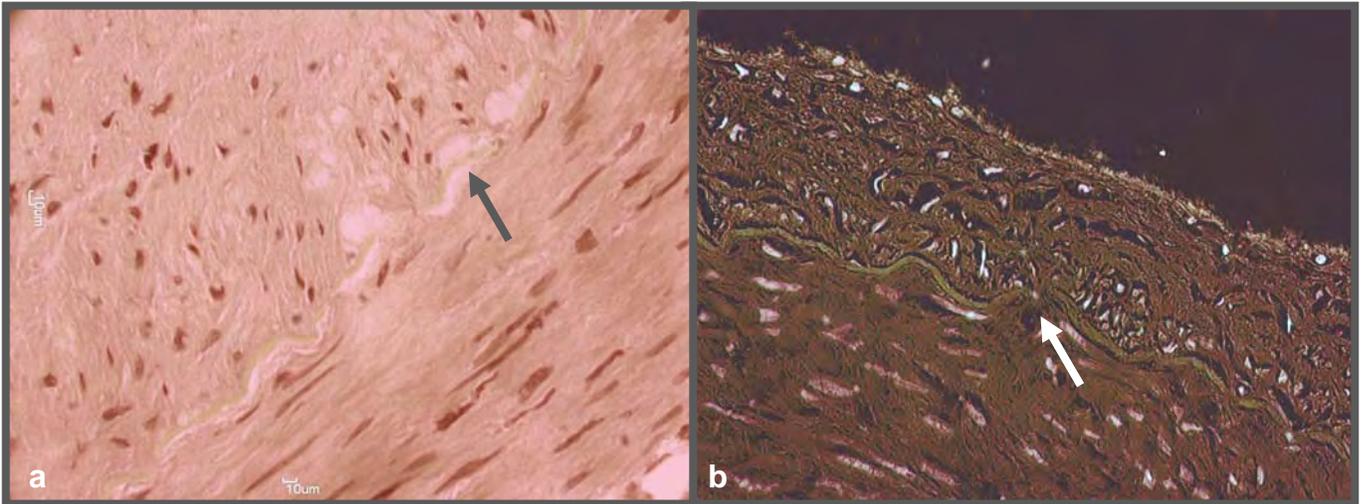


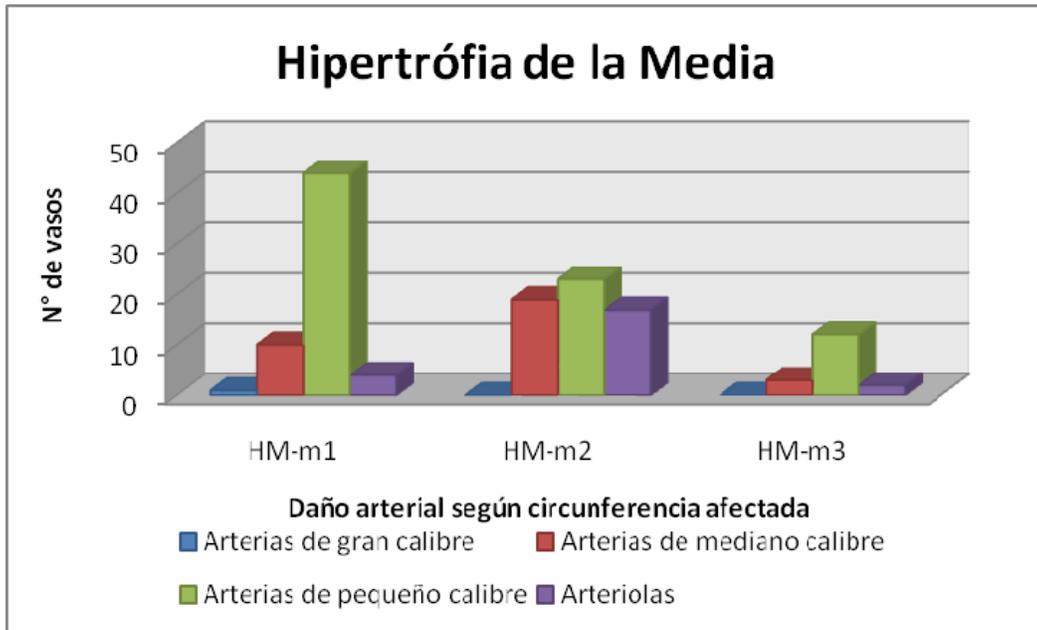
Figura 2. a) Se observa el desdoblamiento de la capa elástica (↑). b) En esta fotomicrografía se observa la ruptura de las fibras elásticas (↑). (magnificación original X400 Fibras elásticas).

Hipertrofia de la media (Gráfica 9 / Figura 3):

Tipo m1: oclusión de la luz de 0 al 25% de la circunferencia. Se presentó en arterias de gran calibre en el 0.71% (1 agc), en arterias de mediano calibre en el 7.14% (10 amc), en arterias de pequeño calibre en el 31.43% (44 apc) y en arteriolas en el 2.86% (4 as).

Tipo m2: del 26 al 50% de la circunferencia. Se presentó en arterias de mediano calibre en el 13.57% (19 amc), en arterias de pequeño calibre en el 16.43% (23 apc) y en arteriolas en un 12.4% (17 as).

Tipo m3: del 51 al 100% de la circunferencia. Se presentó en arterias de mediano calibre en el 2.14% (3 amc), en arterias de pequeño calibre en el 8.57% (12 apc) y en arteriolas en el 1.43% (2 as)



Gráfica 9. En esta gráfica se observa que la hipertrofia de la media según el tipo de arteria

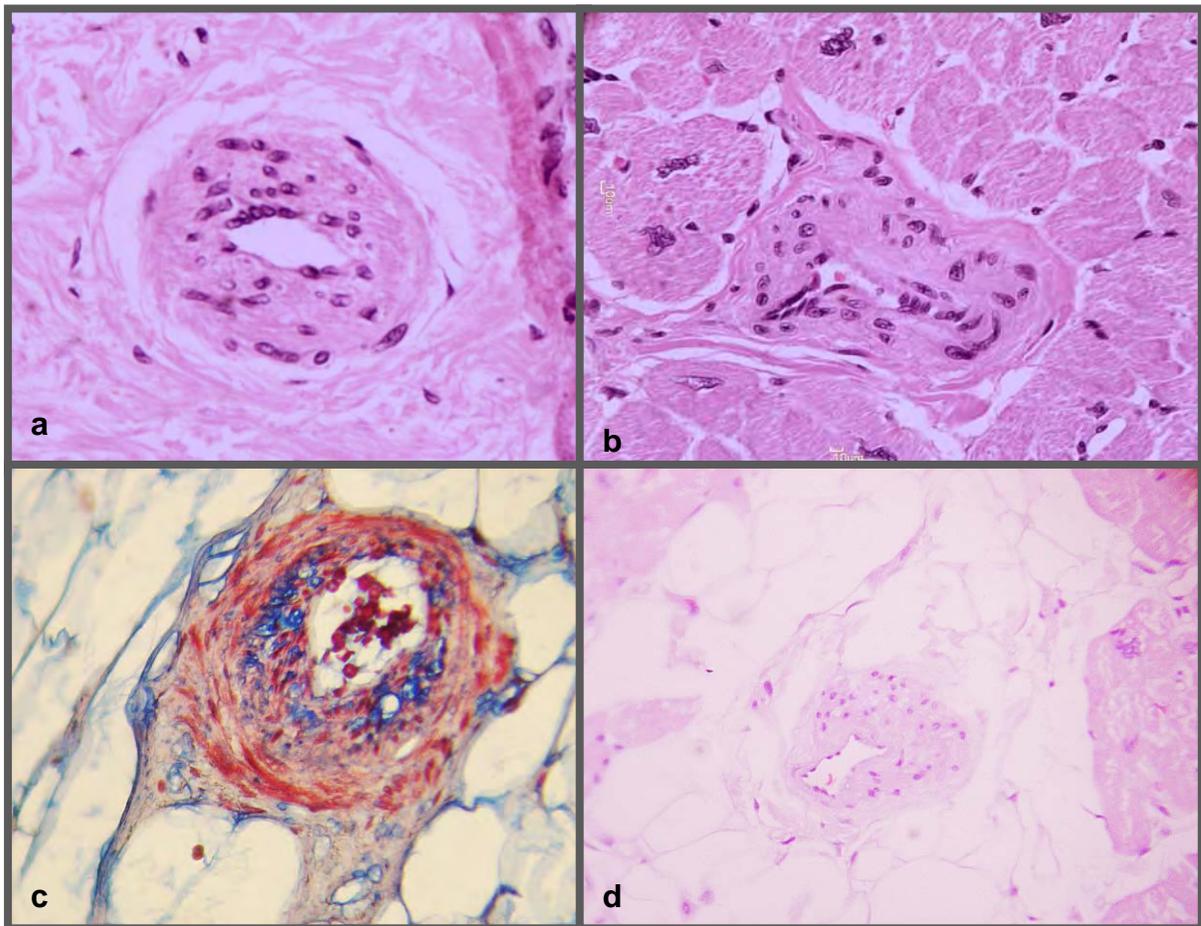
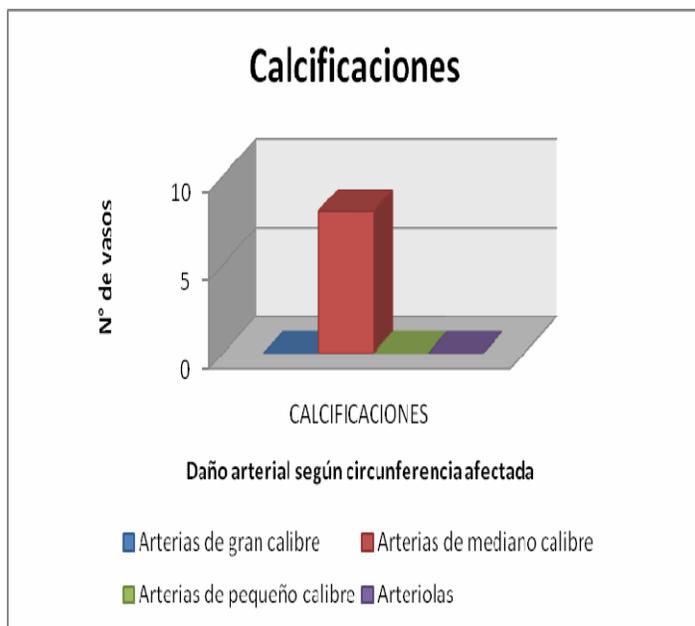


Figura 3. a) Muestra hipertrofia concéntrica de la media con discreta disminución en la luz. b) Se observa mayor oclusión por la hipertrofia de la media en comparación a la anterior. (Magnificación original X400 H&E). c) Se observa infiltración adiposa al miocardio e hipertrofia de la media con disminución importante de la luz. (Magnificación original X400 Tricrómico de Masson). d) Se observa infiltración adiposa, véase los miocitos alrededor de esta, así como presencia de hipertrofia concéntrica de la media de la arteriola. (Magnificación original X400 H&E).

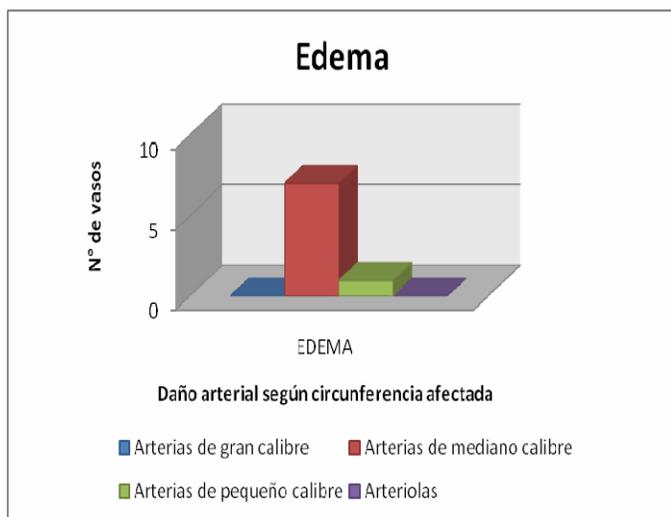
Otros:

E: edema. Se presento en el 5% de arterias de mediano calibre (7 amc) y en arterias de pequeño calibre en el 0.71%(1 amc) (Gráfica 10, Figura 4).

C: calcificaciones. Se presentó solo en arterias de mediano calibre en el 5.71% (8 amc) (Gráfica 11, Figura 4).



Gráfica 10.- Total de arterias con calcificaciones.



Gráfica 11. Total de arterias con edema.

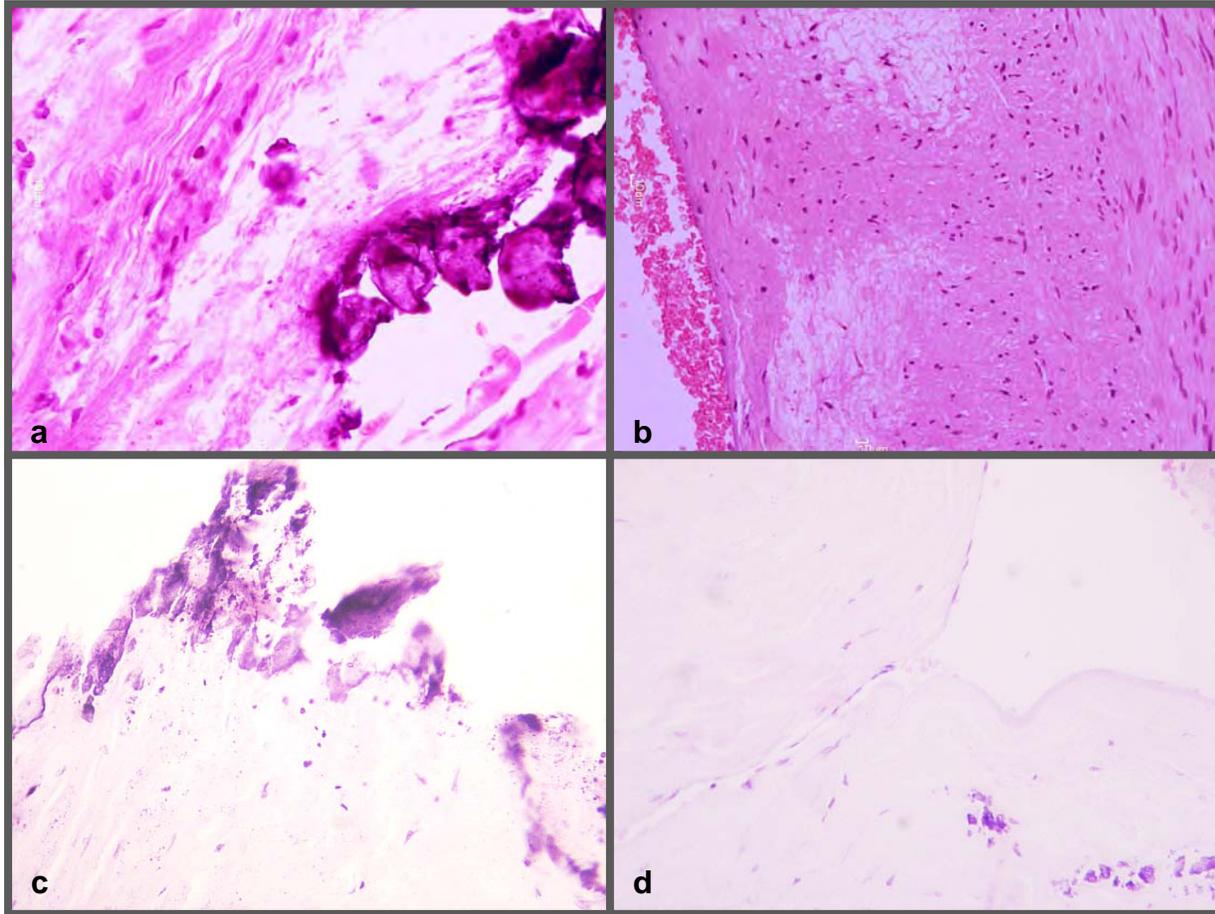
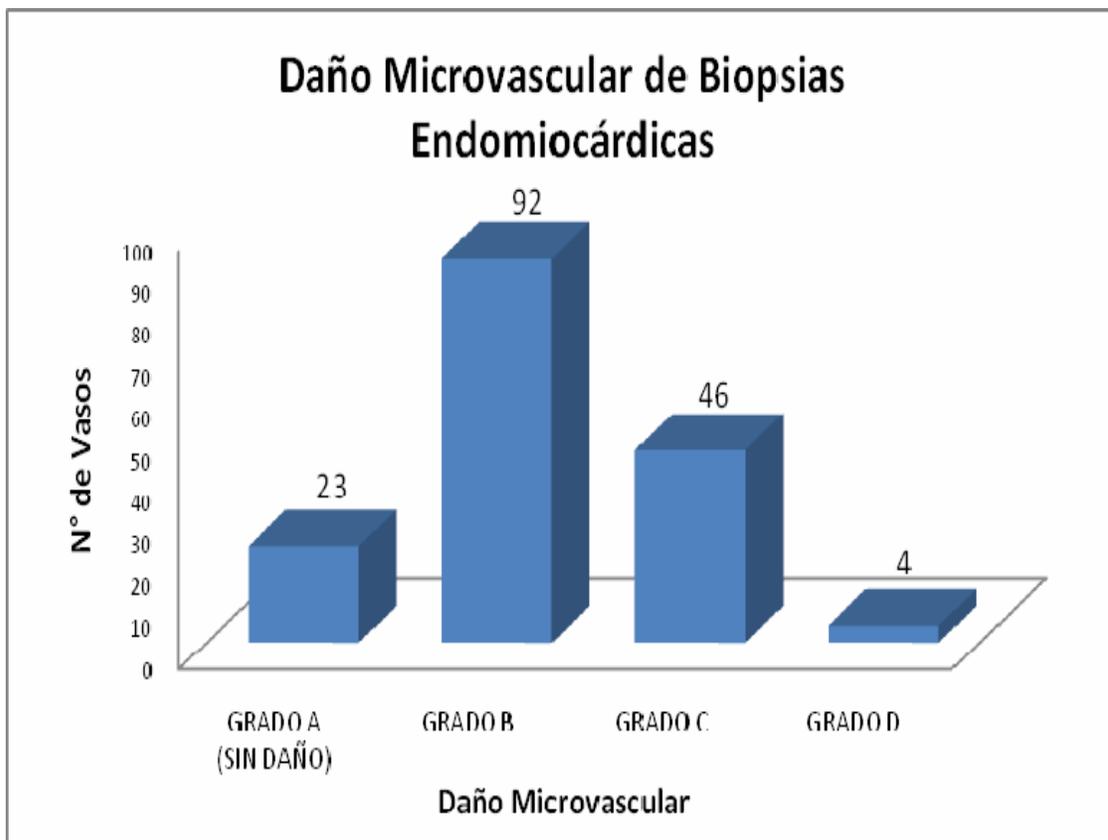


Figura 4. a) Se observa edema y calcificaciones en arterias de mediano calibre (arterias coronarias). b) Hay proliferación subendotelial de tipo mixto, que alterna con edema. c) Se observan calcificaciones que afectan la luz. d) En esta otra imagen predomina el edema, proliferación predominantemente fibrosa, además de pequeñas calcificaciones. (Magnificación original X400 H&E).

De los 647 cortes analizados, solo 438 correspondieron a biopsias endomiocárdicas (12 pacientes), en el cual se encontraron 165 microvasos (mv), de los cuales el 14% (23 mv) no presentaron daño. El 56% (92mv) presentaron daño B, el 28% (46mv) presentaron daño C y el 2%(4mv) presentaron daño D. (Véase gráfica 12, figura 5 a 8)



Gráfica 12. En esta gráfica se observa que el mayor número de trasplantes correspondió a la sexta década de la vida.

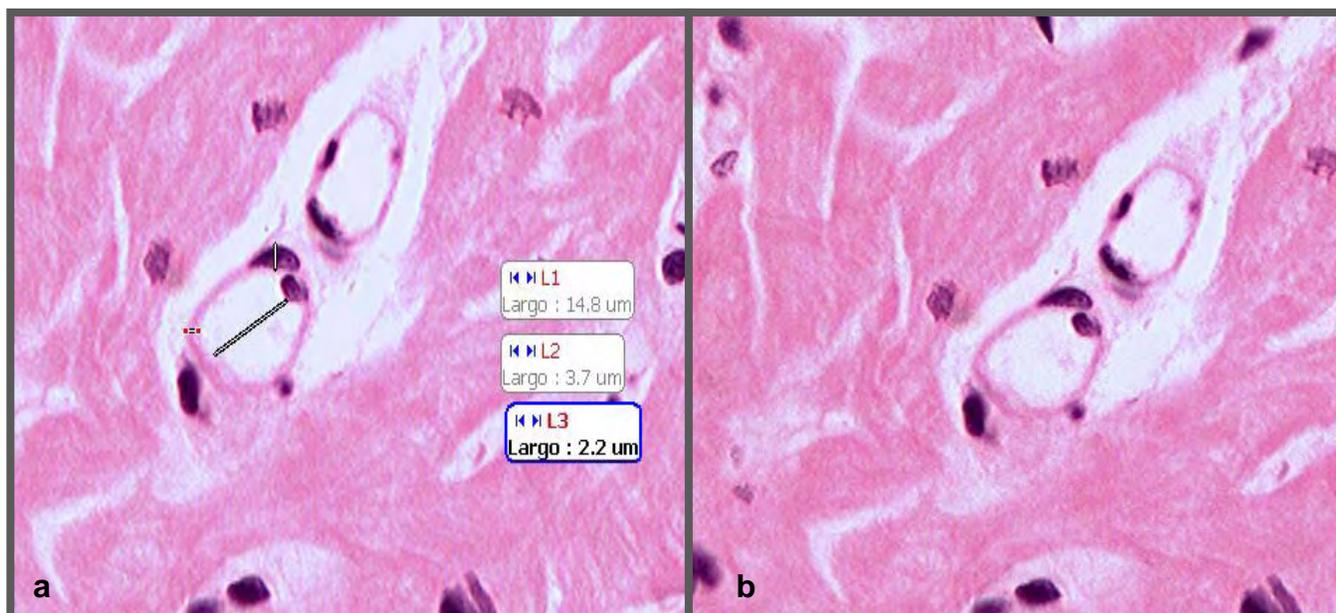


Figura 5. Grado A: Microvasos normales, a) Mediciones realizadas en μm , b) Misma imagen sin mediciones. (magnificación original X400)

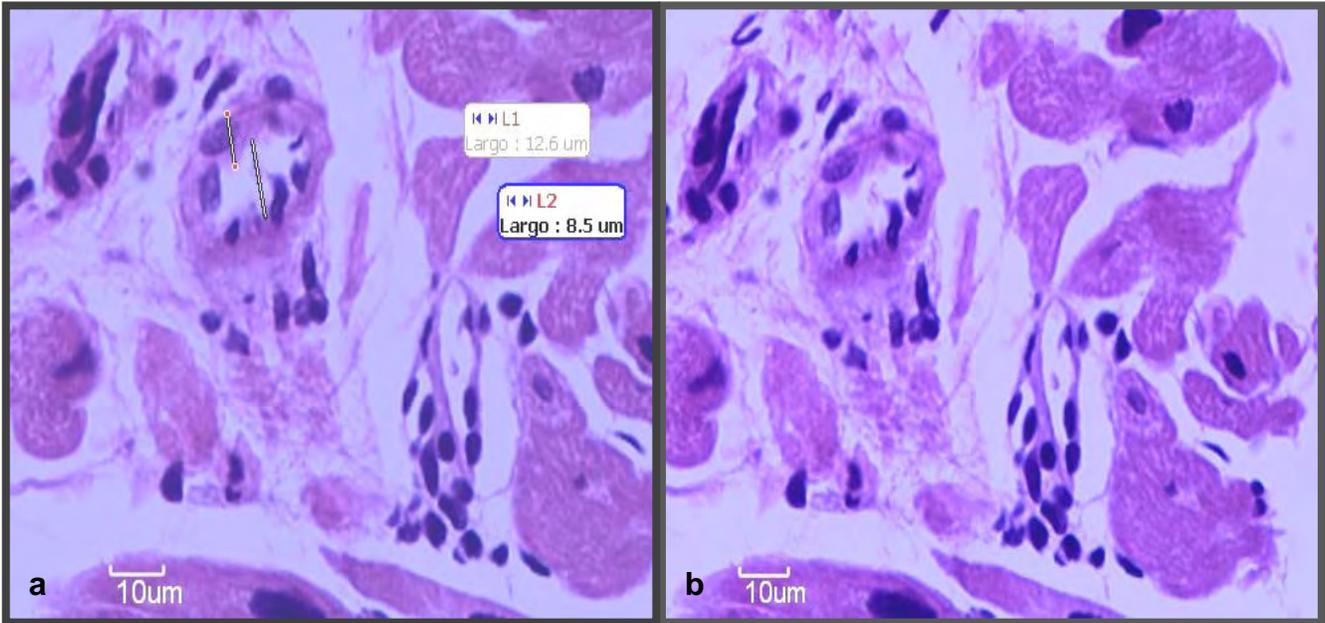


Figura 6. Grado B: Radio luminal con espesor de la pared menor a 3 pero mayor a 1. a) Mediciones realizadas en μm , b) Mismas imágenes sin mediciones. (Magnificación original X400)

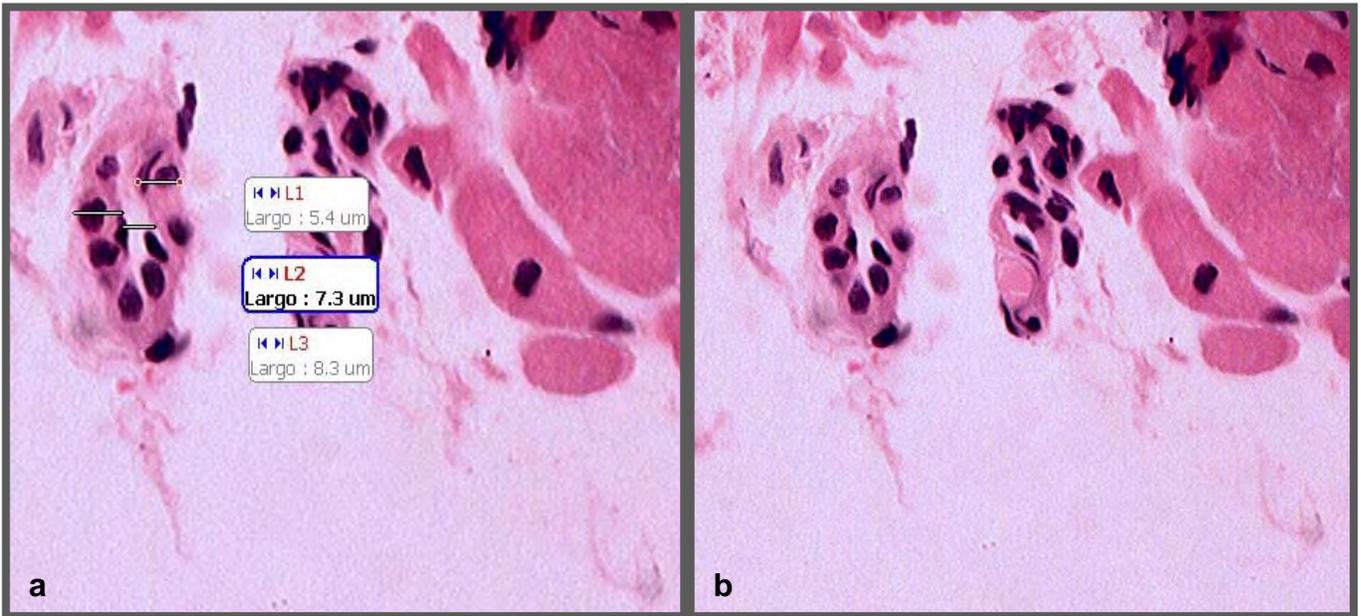


Figura 7. Grado C: Radio luminal con espesor de la pared menor a 1 pero mayor a 0.5. a) Mediciones realizadas en μm , b) Mismas imágenes sin mediciones. (Magnificación original X400)

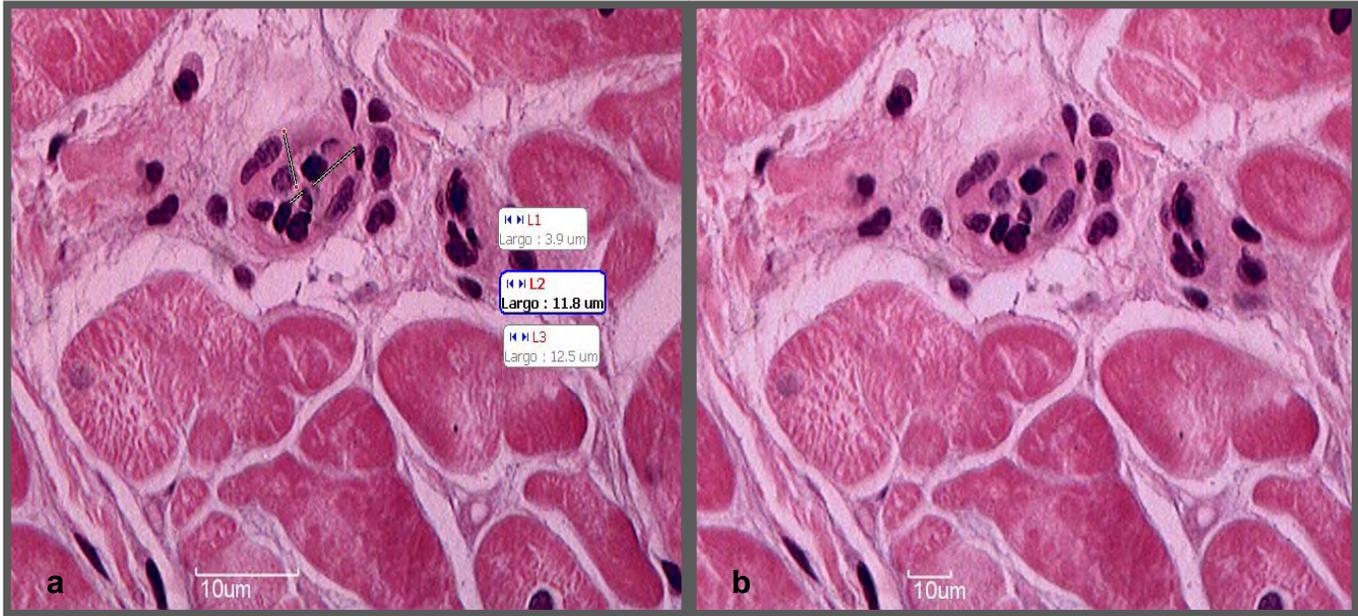


Figura 8. Grado D: Radio luminal con el espesor de la pared es menor a 0.5, estenosis de la luz. a) Mediciones realizadas en μm , b) Misma imagen sin mediciones. (Magnificación original X400)

DISCUSIÓN

En nuestro grupo de pacientes no se cuentan con el número necesario de corazones explantados para aplicar un análisis estadístico, sin embargo de los cuatro pacientes en los que se evaluó el producto de explante cardíaco y que además contaron con biopsia endomiocárdica si se puede concluir que dos ellos presentaron una recurrencia de daño del 100%, uno de 92.86%, que coinciden con diagnóstico pre-trasplante de cardiopatía isquémica, el otro paciente con diagnóstico de miocardiopatía dilatada tuvo una recurrencia de daño del 75%. El porcentaje de daño presentado vario del 17.5% para la miocardiopatía dilatada hasta un 47.5% en un caso de miocardiopatía isquémica considerando únicamente estos cuatros casos. Se conto solo con una arteria de gran calibre con daño arterial grado1, casi todas las arterias de mediano calibre presentaron un tipo de daño y en menor porcentaje las arterias de pequeño calibre y finalmente arteriolas, la proliferación subintimal que predomina es la de tipo mixto en las arterias de mediano calibre, estas mismas presentan daño de la elástica de tipo mixto (fragmentación y desdoblamiento), la hipertrofia de la media fue mayor en la arterias de pequeño calibre seguidas de las arterias de mediano calibre, el edema y las calcificaciones también se presentaron en las arterias de mediano calibre, por lo anterior podemos inferir que el daño comienza de las ramas principales hasta las de pequeño calibre, por otro lado el grado que predomino fue el grado tipo 1 hasta 25% de la circunferencia, es decir las lesiones no se presentan en forma uniforme, las lesiones se manifiestan de forma focal, siendo la proliferación subendotelial la que más se manifiesta de esta manera, al analizar los diferentes niveles también nos percatarnos que el daño se presenta en forma discontinua. El

tipo de daño que se presentó en mayor grado fue la integridad de la elástica, el cual afecta a los vasos en más del 50% de su circunferencia, en la hipertrofia de la media se manifestó principalmente en un grado 2 (del 25 al 50% de la circunferencia, véase anexos: Gráficas de “Grado de daño por tipo de arteria” y “frecuencia por tipo de daño”). Por otro lado el daño microvascular encontrado en los 438 cortes de biopsias endomiocárdicas (165 microvasos de 12 pacientes), fue del 86%, el daño que predominó fue el de tipo B (56%), seguido del daño C y finalmente del daño D, estos cambios son difíciles correlacionarlos con el tiempo de evolución del trasplante ya que no existe uniformidad en la toma de biopsias endomiocárdicas, cuatro de los casos se tomaron durante el mismo evento quirúrgico del trasplante, seguidos de un caso al mes y el más alejado hasta 5 años, por lo cual no se logró un seguimiento de la evolución de daño microvascular a través del tiempo, sin embargo es de llamar la atención que de los que presentaron algún grado de lesión microvascular tenían factores de riesgo asociado, mismos que están implicados en la aterogénesis y son considerados capaces de **“lesionar el endotelio”**, (10,11) lo cual contribuye al daño microvascular. El porcentaje encontrado de daño microvascular es mayor al reportado en otros estudios donde se considera que la microvasculopatía estenótica postrasplante afecta a más del 40% de los pacientes en el primer año postrasplante(6,10), la cual está asociada a una disminución en la supervivencia incrementando el riesgo de falla cardíaca, sin embargo son pocos los estudios encontrados sobre el impacto de la microvasculopatía postrasplante, el número de microvasos encontrados en las biopsias endomiocárdicas de nuestros pacientes es bajo por lo que es difícil compararlo con otros estudios, sin embargo si

contribuye a la iniciativa de otras investigaciones respecto a el daño endotelial que relacionen estos cambios, no solamente con los hallazgos del daño endotelial pretrasplante, sino también con el impacto del los tratamientos inmunosupresores y con los estudios de imagen. El presente estudio tuvo limitantes para evaluar y correlacionar de forma retrospectiva los productos de explantes cardiacos, así como biopsias endomiocárdicas, no obstante la presente investigación permanece como un estudio histomorfométrico, hasta el momento inexistente en nuestro hospital y en el país, estos datos pueden servir de guía y originar estudios prospectivos a largo plazo.

CONCLUSIONES

1.- Las alteraciones arteriales son un hallazgo constante en los productos de explante cardíaco.

2.- El mayor daño lo presentan las principales ramas.

3.- El daño microvascular se presenta en más del 50% siendo el daño tipo B el que predomina.

4.- Las biopsias endomiocárdicas no han sido reemplazadas por otros estudios, se debe efectuar siempre que la sospecha de rechazo exista, sin embargo debe realizarse de modo programado y rutinario. (Véase anexo tabla 2).

5.- Los hallazgos histomorfológicos encontrados permitirán plantear nuevas estrategias para evaluar, reportar y protocolizarse los estudios histopatológicos de los productos de explante cardíaco. (Véase anexo tabla 3 y 4, figura 9).

6.- Es importante realizar el estudio de autopsia en todos aquellos pacientes que tuvieron trasplante cardíaco, independientemente de la causa de la muerte, ya que esto permitirá una evaluación histomorfológica integral de los corazones trasplantados y el daño arterial encontrado.

7.- El análisis histopatológico de las arterias (corazones implantados) donde se

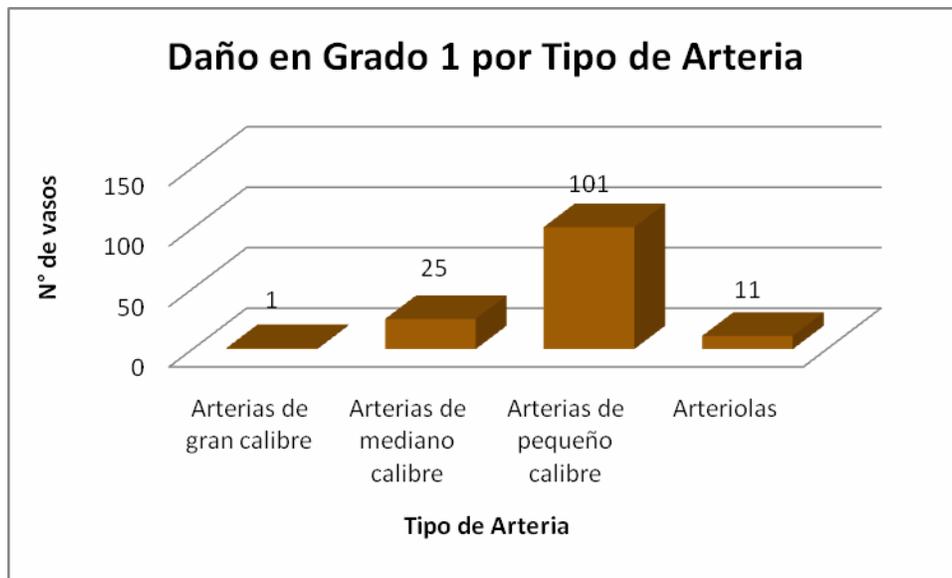
realizara la anastomosis nos permitirá establecer la calidad de los segmentos vasculares implantados, esto nos ayudaría a tener una correcta evaluación del donante-receptor.

8.- El presente estudio sirve de guía para protocolos de investigación prospectivos.

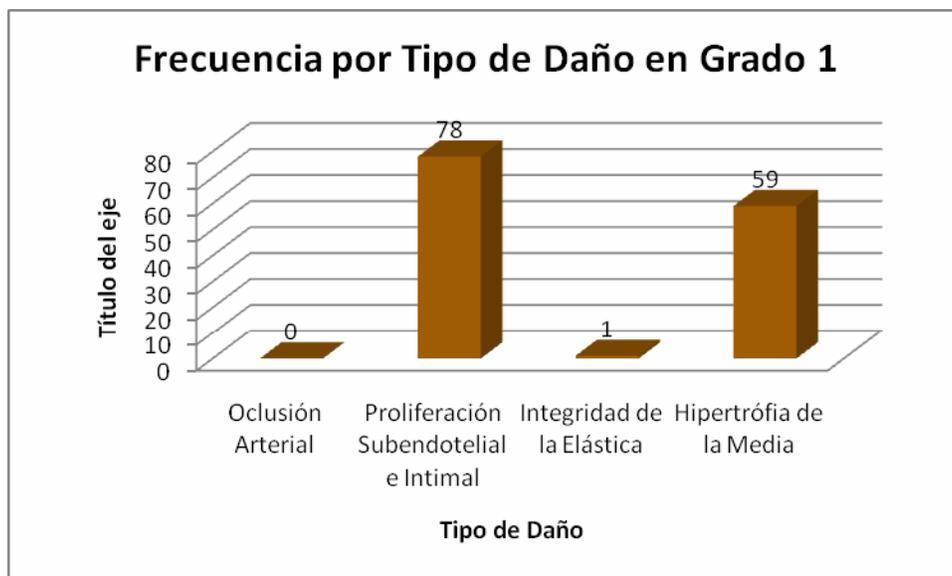
BIBLIOGRAFIA

- 1.- Hernández DJM, Holm CA, Jiménez DA, Camarena AA. Desarrollo histórico del servicio de trasplantes del Hospital General Centro Médico Nacional, "La Raza", IMSS. *Cir Gen* 2002; 2:107-112.
- 2.- Martínez GE, Calderon AM, Zetina TH, et al. Experiencia con trasplante cardiaco: Hospital General Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS *Cir Gen* 2002; 24:140-143.
- 3.- Michael RG, Marino L, Klaus P, Virginia MW, Arterial expression of the plasminogen activator system early after cardiac transplantation. *Cardiovascular Research* 1997; 37: 241-49.
- 4.- Weis M, Von Scheidt W. Cardiac Allograft Vasculopathy: A Review *Circulation*, 1997; 96(6): 2069 - 77.
- 5.- Martí V, Romeo I, Aymat RJ, García P, Aminian N, Caralps JM, et al. Coronary endothelial dysfunction as a predictor of intimal thickening in the long term after heart transplantation *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001; 122(6): 1174 - 1180.
- 6.- Stacy FD, Alan CY, Meredith IT, Charbonneau F, Ganz P, Selwyn AP, et al. Early Endothelial Dysfunction Predicts the Development of Transplant Coronary Artery Disease at 1 Year Posttransplant Circulation. 1996; 93:457-62.
- 7.- Stoica S, Goddard CM, Large SR. The endothelium in clinical cardiac transplantation *Ann. Thorac Surg*, 2002; 73(3): 1002 - 1008.
- 8.- Ganz P, Ho JE, Hsue PY. Structural and functional manifestations of human atherosclerosis: do they run in parallel? *Eur Heart J* July 2009; 30(13): 1556 - 1558.
- 9.- Mitchell RN, Libby P. Vascular Remodeling in Transplant Vasculopathy, *Circ Res* 2007; 100(7): 967 - 978.
- 10.-Hiemann NE, Wellnhofer E, Knosalla C, Lehmkuhl HB, Stein J, Hetzer R, et al. Prognostic impact of microvasculopathy on Survival After Heart Transplantation. *Transplantation*, 2007; 116: 1274-82.
- 11.- Almenar L, Delgado J, Crespo M, Segovia J. Situación actual del trasplante cardiaco en España. *Rev Esp Cardiol.*, 2010; 63(1): 132-49.

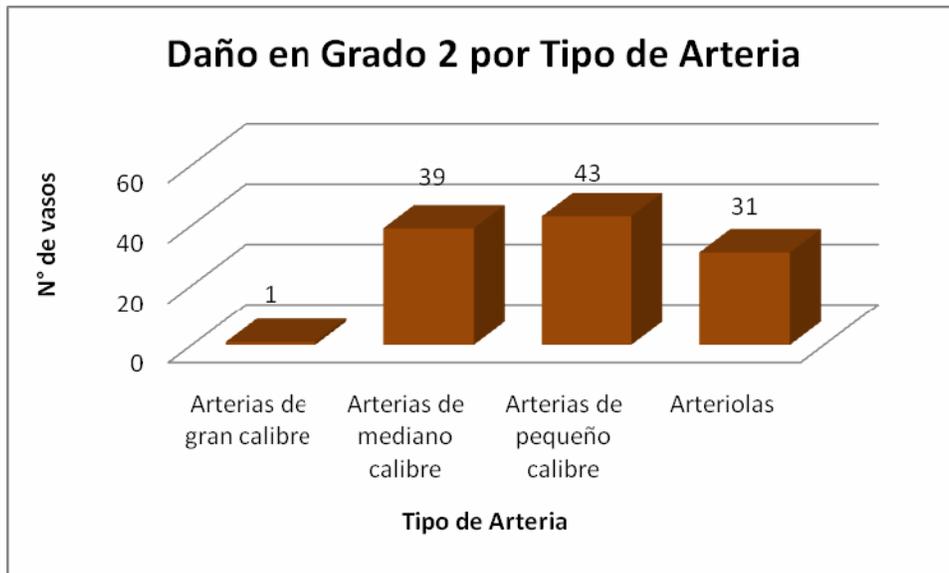
ANEXOS



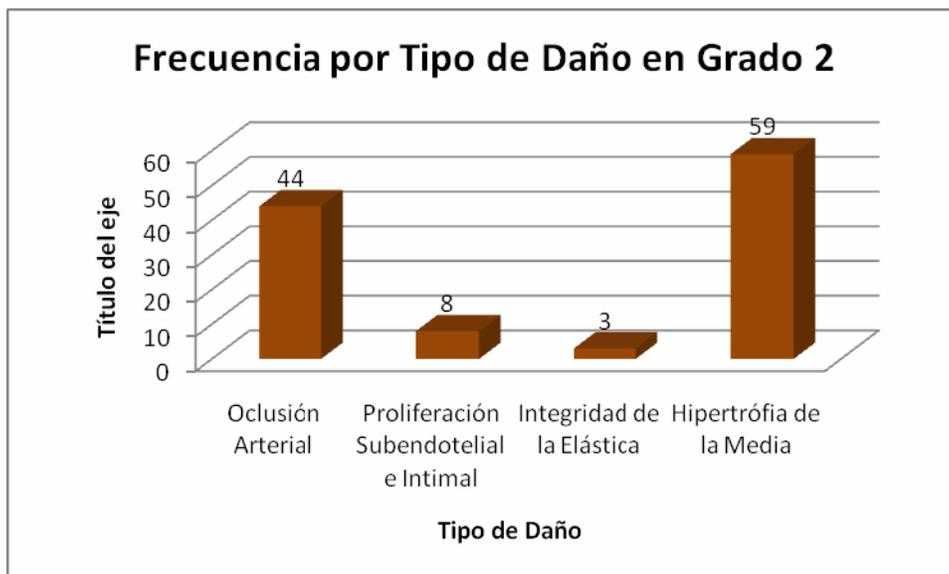
Gráfica 13. Daño Grado 1 por tipo de arteria.



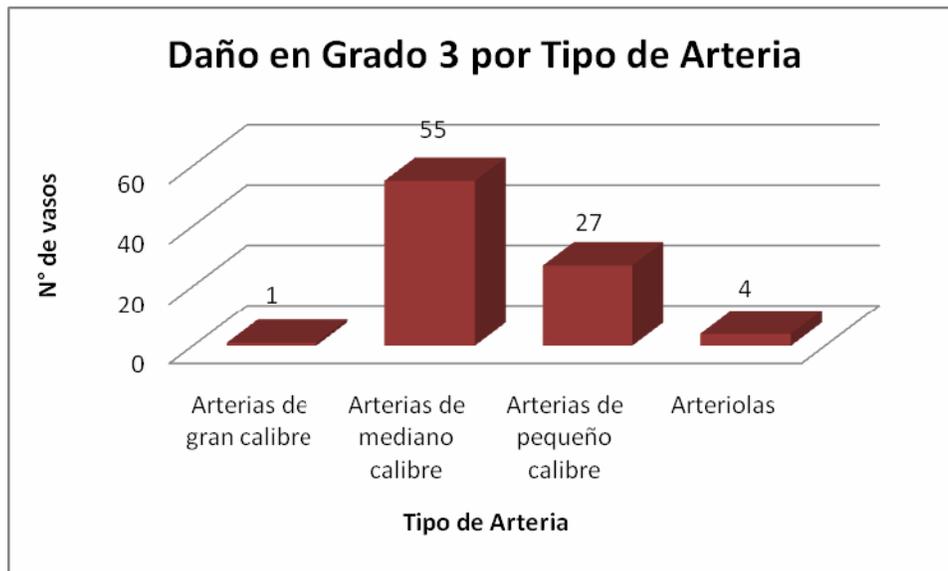
Gráfica 14. Frecuencia por tipo de daño, Grado 1.



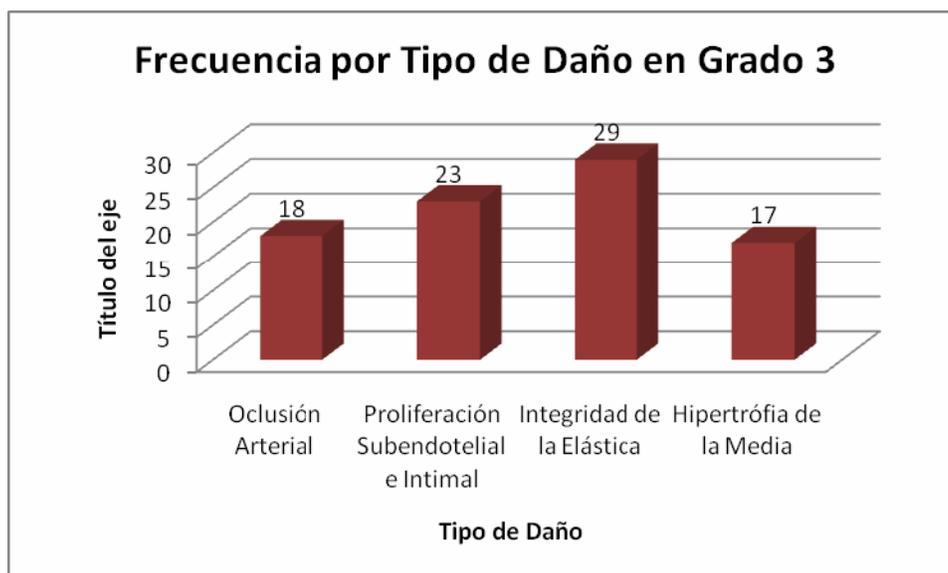
Gráfica 15. Daño Grado 2 por tipo de arteria.



Gráfica 16. Frecuencia por tipo de daño, Grado 2



Gráfica 17. Daño Grado 3 por tipo de arteria.



Gráfica 18. Frecuencia por tipo de daño, Grado 3.

Tabla 2. ESQUEMA DE BIOPSIAS RUTINARIAS.

semanas	1,2,3,4,6 y 8.
Meses	3,4,5,6 y 9
Después del año	Anualmente con coronariografía

Datos de M. Colque Roberto: Trasplante Cardíaco. Insuficiencia Cardíaca - Heart Failure. 2003, p. 5

Tabla 3. EXPLANTES CARDIACOS, ANALISIS MACROSCÓPICO.

ANALISIS MACROSCOPICO	Previa fijación el corazón se secciona de la siguiente manera:	Corazones con cardiomiopatía dilatada	Corte longitudinal del ápex a la base, cortando ambos ventrículos y seccionando la válvula tricúspide y mitral (corte en cuatro cámaras). (Véase figura 10)
		Corazones isquémicos:	Se puede cortar de forma similar o realizar cortes transversales de 1 a 2cm, del ápex hasta la válvula mitral (cortes seriados) La base del corazón puede cortarse longitudinalmente de acuerdo a vías de entrada y salida. (Véase figura 10)
	Peso	El peso aproximado del corazón en hombres:	270g a 360g
		El peso aproximado del corazón en mujeres:	250 a 280g
	Superficie epicardiaca	Infiltración adiposa Adhesiones Petequias	(Véase figura 9)
	Ventrículos	Descripción por separado: <ul style="list-style-type: none"> • Hipertrofia • Dilatación • Fibrosis 	Localización y grado: <ul style="list-style-type: none"> • Endocárdica • Epicárdica • Transmural
		Infartos	<ul style="list-style-type: none"> • Recientes, antiguos, • Tamaño • Localización (transmural o subendocárdico)
		Espesor de paredes ventriculares	<ul style="list-style-type: none"> • Ventrículo izquierdo 0.9 a 1.5 • Ventrículo derecho 0.25 a 0.3cm
		Presencia de trombos murales.	Localización
		Trabeculación, músculos papilares	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertrofiados. • Adelgazados. • Infartados.
	Lesiones endocárdicas atriales		
	Valvas	Prostéticas o nativas	
	Arterias coronarias	Se seccionan transversalmente en intervalos de 0.3 a 0.5cm	<ul style="list-style-type: none"> • Compromiso luminal • Localización • Trombos • Placas hemorrágicas • Otras lesiones
	Injertos de Bypass	Se incluye el tipo y localización.	

Datos de Lester S: Manual of Surgical Pathology. Boston , Churchill Livingstone 2001, p 157-159

Tabla 4. EXPLANTES CARDIACOS, SECCIONES A INCLUIR, REPORTE MICROSCÓPICO.

Secciones a incluir	Ventrículo derecho	(dos secciones, ápex y base) Tricrómico de Masson a una sección miocárdica representativa,
	Ventrículo derecho	dos secciones ápex y base
	Septum	dos secciones ápex y base
	Arterias coronarias nativas	cuatro secciones incluyendo áreas de obstrucción, arterias coronarias derechas, izquierdas, descendentes, circunfleja
	Injerto de Bypass	
	Otras lesiones (grandes vasos, etc.)	
Características Microscópicas que no deben olvidarse en el reporte final	Grado de la hipertrofia	
	Tipo de infarto (cambios isquémicos)	
	Fibrosis endocardica (focal, multifocal o difusa)	
	Grado de aterosclerosis (porcentaje de oclusión, trombosis)	
	Hiperplasia intimal (porcentaje luminal)	

Datos de Lester S: Manual of Surgical Pathology. Boston , Churchill Livingstone 2001, p 157-159



Figura 9. Representación de piezas quirúrgicas de explantes cardiacos. a) Nótese el agrandamiento de ambos ventrículos, la infiltración adiposa y los trayectos vasculares tortuosos. b) Este corazón presenta cambios similares al anterior pero menos acentuados, hay áreas focales de hemorragia secundarias a manejo quirúrgico.

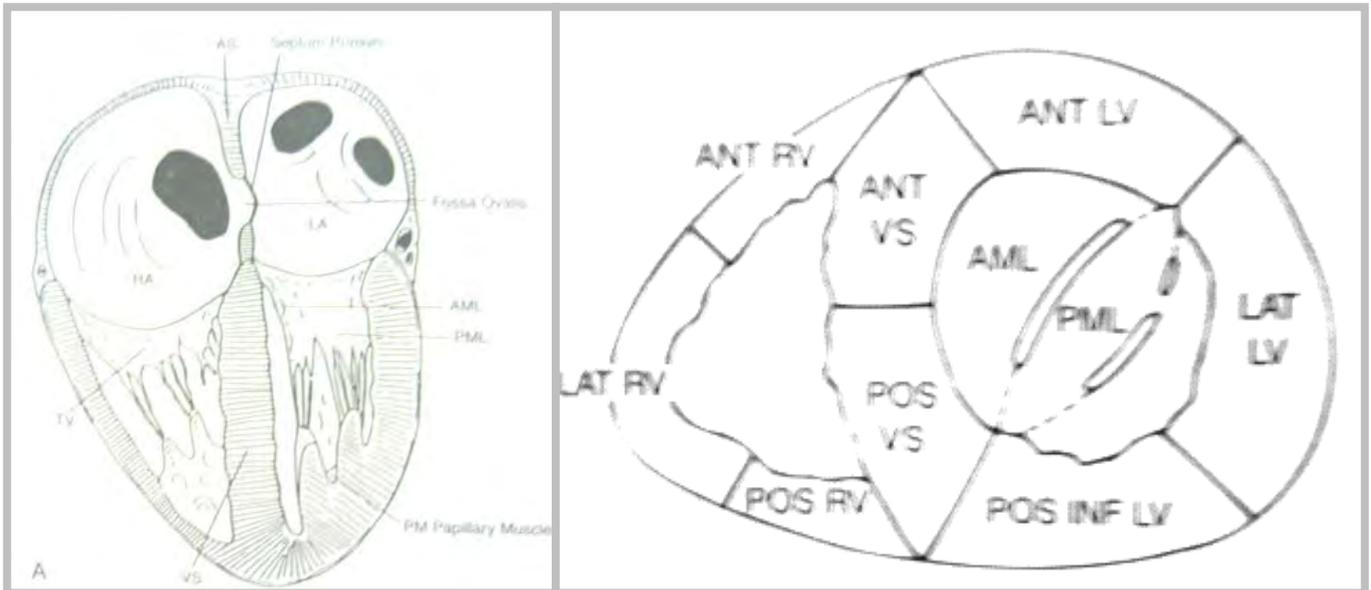


Figura 10. a) Corte longitudinal del ápex a la base (corte en cuatro cámaras). b) Corte transversal (cortes seriados)