



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO (ISSSTE)

Título

**Tiempo isquemia fría y viabilidad del injerto cardiaco en pacientes sometidos
a trasplante cardiaco**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

CIRUGÍA CARDIOTORÁCICA

PRESENTA:

DR. CRISTIAN ALEJANDRO CASTILLO LÓPEZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JOSE LUIS ACEVES CHIMAL

CIRUGÍA CARDIOTORÁCICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"



ISSSTE

CIUDAD DE MÉXICO. 2021



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.

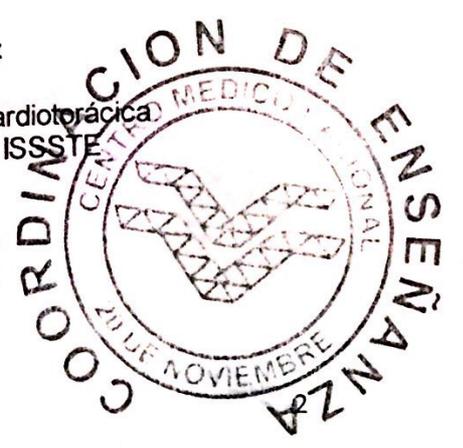
Dr. Félix Octavio Martínez Alcalá
Subdirector de Enseñanza e Investigación
del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE

Dr. Paul Mongragón Terán
Coordinador de Investigación
del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE

Dr. Guillermo Díaz Quiroz
Profesor Titular de la Especialidad de Cirugía Cardiorácica
en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE

Dr. Jose Luis Aceves Chimal
Director de Tesis
Servicio de Cirugía cardiorácica
del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE

Dr. Cristian Alejandro Castillo López
Tesisista
Residente de Cuarto año del Servicio de Cirugía Cardiorácica
del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE



Dr. Félix Octavio Martínez Alcalá
Subdirector de Enseñanza e Investigación
del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

Dr. Paul Mongragón Terán
Coordinador de Investigación
del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

Dr. Guillermo Díaz Quiroz
Profesor Titular de la Especialidad de Cirugía Cardiotorácica
en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

Dr. Jose Luis Aceves Chimal
Director de Tesis
Servicio de Cirugía cardiotorácica
del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

Dr. Cristian Alejandro Castillo López
Tesista
Residente de Cuarto año del Servicio de Cirugía Cardiotorácica
del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

INDICE

I: Resumen.....	5
II: Introducción.....	7
III: Marco teórico.....	8
IV: Planteamiento del problema.....	10
V: Justificación.....	11
VI: Objetivo general	12
VII: Objetivos específicos.....	12
VIII: Diseño del estudio.....	12
IX: Población de estudio.....	13
X: Variables.....	13
XI: Método.....	15
XII Análisis estadístico.....	16
XIII: Resultados.....	16
XIV: Discusión.....	20
XV: Conclusiones.....	23
XVI: Fuentes de información	23

AGRADEDIMIENTOS

“A mis docentes y en especial a mi tutor por su ayuda, paciencia y dedicación.

Agradecerle también a toda mi familia por darme ánimo durante este proceso.

A mis amigos de toda la vida que me acompañan desde siempre.”

I: Resumen

El tratamiento estándar de oro para la insuficiencia cardiaca en fase terminal es el trasplante cardiaco, con una demanda anual creciente lejos de ser cubierta debido a la escasa donación. Por esto, los centros hospitalarios especializados en trasplante de corazón requieren acudir a sitios cada vez más lejanos, incrementando el tiempo de isquemia fría al que tiene que ser sometido el corazón donado. La isquemia fría ofrece condiciones apropiadas de preservación, pero con posibilidad de producir lesión tisular asociada a metabolismo anaerobio y reducción de sustrato de alta energía (ATP). Las soluciones preservadoras de tejidos han permitido mayor tiempo de isquemia fría, pero no han impedido el efecto deletéreo de la isquemia fría sobre la viabilidad del injerto cardiaco, la cual podría depender de la técnica de preservación utilizada.

Objetivo: Determinar la relación de la técnica de isquemia fría con la viabilidad del injerto en pacientes sometidos a trasplante cardiaco.

Método: El estudio fue autorizado por los comités de Investigación, Ética y Bioseguridad. Del registro de pacientes del servicio de Cirugía Cardiovascular y del Comité de Trasplantes del CMN 20 de Noviembre seleccionamos los expedientes clínicos de los pacientes sometidos a trasplante cardiaco de 1997 a 2020. Registramos las siguientes variables en el paciente donador: Edad, sexo, tipo y Rh sanguíneo. En el paciente receptor: Edad, sexo, estatus pretrasplante, apoyo ventricular mecánico, Técnica de preservación miocárdica del injerto cardiaco, eventos de rechazo al injerto cardiaco, supervivencia y causa de defunción. En el corazón donado: Tiempo de isquemia fría, técnica de preservación del injerto cardiaco, inicio de latido espontáneo, requerimiento de marcapaso externo.

Resultados: Analizamos 31 pacientes, 80% (n = 25) del sexo masculino y 20% (n = 6) del femenino, en estatus I 18% (n = 5) y en estatus II 82% (n = 26). Los pacientes en estatus I recibieron asistencia ventricular Thoratech (n = 4) y Balón de Contrapulsación Intra-Aórtico (n = 1). La edad y FEVI de los pacientes donadores fue de 30±9 años y 61±5% y en los receptores de 51±15 años y 26±5 % respectivamente (p = 0.001). Todos los injertos cardiacos procurados fueron viables, el 87% (n = 27) presentaron latido cardiaco espontáneo al despinzamiento de aorta posterior a su implantación y el 13% (n = 4) solo requirió estimulación temporal con marcapaso. Todos los corazones donados fueron de pacientes con tipo sanguíneo O positivo y los pacientes receptores con tipo sanguíneo O positivo 61% (n = 19), A positivo 29% (n = 9), B positivo 16% (n = 5) y O negativo 2% (n = 1). la distribución de acuerdo con el tiempo de isquemia fría al que fue sometido el injerto cardiaco fue optima (< 200 minutos) en 48.3% (n = 15), prolongada (200-300 minutos) en 44.8% (n = 14) y mayor del límite (> 300 minutos) en 6.9% (n = 2). La mortalidad global a 20 años fue del 38% (n = 12): Falla Renal (n = 2) secundaria a tratamiento inmunosupresor, Falla Cardiaca (n = 9) secundaria a eventos de rechazo crónico y enfermedad COVID-19 (n = 1). El análisis de supervivencia global fue de 60% a 20 años, con caída de la curva a partir del primer año postrasplante cardiaco y solo 4 eventos fueron censurados entre 4 y 10 años del seguimiento. El análisis bivariado no mostró correlación significativa del tiempo de isquemia fría con ninguna de las variables consideradas para falla del injerto cardiaco. En contraste la mortalidad post trasplante cardiaco mostró una correlación significativa (p = 0.03) y efecto independiente con el rechazo crónico (p = 0.02)

Conclusión: En pacientes sometidos a trasplante cardiaco en el CMN 20 de Noviembre la técnica de preservación y protección miocárdica mejora la tolerancia del injerto al tiempo de isquemia fría sin que esta tenga correlación con la mortalidad peri-trasplante, solo el rechazo inmunológico crónico tiene relación significativa e independiente con la mortalidad.

II: Introducción

El trasplante de corazón es considerado tratamiento estándar de oro para la insuficiencia cardiaca (IC) en estadio terminal, mejorando la calidad de vida y supervivencia a largo plazo. Sin embargo, la escasez de donantes constituye un factor importante en la cobertura de la demanda, propiciando una creciente mortalidad por insuficiencia cardiaca.¹ Debido a esto, los centros hospitalarios especializados en trasplante cardiaco han tenido que recurrir a procurar corazones donados a distancia cada vez más alejadas.^{1,2}

La evolución en soluciones preservadoras de tejidos en conjunto ha mejorado la tolerancia del corazón donado a los efectos de la hipotermia, permitiendo realizar procuraciones de corazón a mayores distancias del centro hospitalario, pero con diferente respuesta peri y postoperatoria del injerto cardiaco.³⁻⁷

En la literatura médica se informa sobre las diversas modalidades en la técnica de aplicación de las soluciones preservadoras de tejido miocárdico, informando diferentes tiempos de efectividad en la preservación de la viabilidad del injerto, llegando al consenso de tiempo óptimo cuando es menor de 180 minutos, prolongado cuando es mayor de 200 minutos y extremo cuando es mayor de 300 minutos.⁴⁻⁷

Realizamos una investigación para conocer la relación de los procedimientos utilizados en la técnica implicada en la preservación del injerto cardiaco en el proceso del trasplante en el programa de Trasplante Cardiaco del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE para identificar las fortalezas y debilidades de los procedimientos de preservación del corazón donado y mejorar las estrategias de traslado y logística del programa de trasplante cardiaco en la institución.

III: Marco teórico

La insuficiencia cardiaca (IC) se define como el estado fisiopatológico y clínico en el cual el corazón es incapaz de aportar sangre de acuerdo con los requerimientos metabólicos del organismo, caracterizándose por un progresivo remodelado estructural desadaptativo del miocardio.⁸ Se reconoce IC derecha e izquierda, en la primera se produce congestión venosa sistémica y en el segundo se produce congestión de las venas e hipertensión pulmonares veno-capilar. En etapas avanzadas se compromete la función de ambos ventrículos presentándose inicialmente disfunción diastólica que hace referencia a la alteración en la relajación del tejido miocárdico y posteriormente, conforme avanza la enfermedad se produce disfunción sistólica que se manifiesta por disminución contráctil y falla de bomba.⁹

La Asociación Cardiológica Americana y la Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA) clasifican a la IC en 4 categorías (A, B, C, D), donde las categorías A y B, corresponden a estadios previos de IC y la C y D corresponden a una marcada incapacidad del paciente para realizar esfuerzo físico, disnea y edema periférico. Estas categorías mantienen estrecha relación con la clase funcional propuesta por New York Heart Association (NYHA) donde la Clase I se refiere a una tolerancia normal al ejercicio, la Clase II a la presencia de síntomas de IC con ejercicio ordinario, la Clase III a síntomas de IC con ejercicio leve y la Clase IV a síntomas de IC en reposo.^{10, 11}

En el mundo, más de 200 millones de personas padecen de IC, progresando a fase terminal $\approx 50\%$ a pesar de los adelantos en el tratamiento de esta enfermedad, falleciendo la mayoría de los pacientes un año después de haber sido diagnosticados, propiciando entre 12 y 15 millones de visitas al médico y 6.5 millones de ingresos hospitalarios. En esta población, el

trasplante cardiaco continúa siendo la terapia estándar de oro con una supervivencia entre el 80 y 90% en el primer año, 65 y 70% a 5 años y < del 60% a 10 años.¹²⁻¹⁴

SOLUCIONES DE PRESERVACION EN TRASPLANTE CARDIACO

El principio de protección tisular mediante soluciones de preservación se enfoca en conseguir hipotermia mediante la infusión coronaria de líquidos fríos, de manera que, además de conseguir un enfriamiento homogéneo del órgano, proporciona un lavado intravascular con arrastre de elementos formes, isoaglutininas y factores de coagulación que dificultan la microcirculación. Estos líquidos, empleados para enfriar el órgano, han variado en su composición, con nuevos elementos que confieren al órgano una protección frente a los efectos de la isquemia y la hipotermia.^{12, 15}

Los objetivos de estas soluciones consisten en minimizar el edema celular asociado a la isquemia y la hipotermia, mediante la utilización de líquidos hipertónicos con sustancias impermeables para la célula; prevenir la acidosis intracelular asociada a la isquemia; disminuir la entrada de calcio al interior de la célula durante la reperfusión; prevenir el daño inducido por los radicales libres de oxígeno durante la reperfusión y aportar precursores de compuestos energéticos (ATP).¹⁵⁻¹⁶

ISQUEMIA FRIA

Se define como la reducción de la temperatura de un tejido y órgano después que el suministro de sangre se ha reducido o interrumpido, mientras el órgano está en el cuerpo y después de ser extraído. Durante este proceso se altera significativamente la homeostasis del medio interno del órgano, identificándose sus efectos en la forma en que recupera el órgano su función tras el trasplante. El daño del órgano durante el trasplante ocurre en la fase de isquemia caliente y en la de isquemia fría. En la primera, se incluye el tiempo que pasa desde la interrupción de la circulación del órgano donado hasta el momento en que es perfundido con la solución hipotérmica de preservación. En la segunda, considera el

período que transcurre desde que el órgano es preservado en un estado hipotérmico hasta su trasplante en el receptor.¹⁶⁻¹⁷

Durante la isquemia se produce una reducción súbita del aporte de oxígeno que precipita la aparición del metabolismo anaerobio, que conduce a la deprivación de fosfatos de alta energía (ATP) y a la acumulación de productos ácidos (incluido el ácido láctico). La bomba de sodio-potasio, dependiente de ATP, queda inoperante y se pierde la regulación de los gradientes iónicos transmembrana, lo que produce trastorno estructural de las membranas celulares que propicia la aparición de edema celular. Al perder la célula la integridad de su cubierta externa, aparecen alteraciones de la permeabilidad que conducen a una pérdida del balance de los iones de sodio y calcio intracelulares, seguida de acidosis y shock osmótico, aumentando la permeabilidad al calcio, lo que conlleva un incremento de calcio intracelular inhibiendo varias vías enzimáticas y activando la vía de las fosfolipasas con la producción subsecuente de derivados de las prostaglandinas y aparición de alteraciones mitocondriales.¹⁸

IV: Planteamiento del problema

Se estima que en México y USA la prevalencia de IC es de aproximadamente 5 millones en personas mayores de 20 años, realizándose en el mundo 5 mil trasplantes de corazón por año, existiendo una deficiencia marcada para cubrir la demanda de donación de corazones y en México con mucho menor cantidad de trasplantes realizados por año con mayor déficit de satisfacción de la demanda. Por esto, los centros hospitalarios de nuestro país han tenido que incrementar las distancias para tener acceso a la donación de órganos, aumentando en consecuencia el tiempo de isquemia fría al que se tiene que someter el corazón donado.¹⁻³

Las mejoras en la solución de cardioplejía para producir la parada cardíaca y la preservación del órgano ha permitido incrementar el tiempo de isquemia fría, evitando la lesión celular

por el metabolismo anaerobio secundario a la reducción súbita de oxígeno y privación de fosfatos de alta energía. Sin embargo, la respuesta de cada órgano cardiaco donado es diferente, generalmente asociada a la comorbilidad, a las condiciones metabólicas, hemodinámicas e inflamatorias en el paciente donador.^{18,19}

En distintas publicaciones se evalúa la técnica de preservación utilizada en diferentes centros hospitalarios, informando variaciones en su eficiencia, asumiendo que el tiempo y la técnica podrían ser las responsables de las variaciones observadas. En el programa de Trasplante Cardiaco del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE se ha recurrido a la procuración de injerto cardiaco a distancias largas, pero no se ha evaluado la relación de la isquemia fría con la viabilidad del injerto a corto, mediano y largo plazo, desconociéndose la eficiencia de la técnica de aplicación de soluciones de preservación y su eficiencia en la preservación del miocardio.

V: Justificación

Como se ha mencionado, el tratamiento estándar de oro para la IC terminal es el trasplante cardiaco, pero con deficiente cobertura de la demanda de este órgano, debido a que la incidencia de IC es muy superior a la donación de órgano cardiaco. En la búsqueda de nueva tecnología de preservación de tejidos, las soluciones de cardioplejía han permitido incrementar el tiempo de isquemia fría al que se tiene que someter el corazón donado, favoreciendo así la oportunidad de obtener corazones donados a mayores distancias desde el centro hospitalario que realizará el trasplante, pero con el consecuente incremento del tiempo de isquemia fría.^{18, 19}

La isquemia fría tiene efecto deletéreo en el tejido miocárdico por la exposición del tejido a un metabolismo anaerobio secundario con niveles bajos de oxígeno y de fosfatos de alta energía, produciendo baja viabilidad del injerto cuando la isquemia fría se mantiene por

tiempo prolongado. Esta tolerancia a la isquemia fría es variable en cada corazón donado, reconociéndose actualmente como tiempo de isquemia óptimo cuando es menor de 180 minutos, prolongado cuando es mayor de 200 minutos y extrema cuando es mayor de 300 minutos.^{3, 18-19}

Realizamos una investigación para conocer la relación de la técnica implicada en el proceso de preservación con la viabilidad del injerto cardiaco en los pacientes sometidos a trasplante cardiaco en el programa de Trasplante Cardiaco del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE, para identificar las fortalezas y debilidades de los procedimientos de preservación del corazón donado para mejorar las estrategias de traslado y logística del programa de trasplante cardiaco en la institución.

VI: Objetivo general

Determinar la relación de la isquemia fría con la viabilidad del injerto en pacientes sometidos a trasplante cardiaco.

VII: Objetivos específicos

En el órgano cardiaco donado y en pacientes sometidos a trasplante cardiaco conocer:

- El tiempo de isquemia fría utilizado desde el pinzamiento de aorta en el donador hasta su despinzamiento en el receptor.
- La viabilidad del injerto cardiaco a corto, mediano y largo plazo.
- El volumen y técnica de aplicación de solución de cardioplejía administrada durante la procuración y trasplante del órgano.
- La supervivencia a corto, mediano y largo plazo, así como la mortalidad
- Los inmunosupresores utilizados en el periodo de trasplante y a largo plazo.

VIII: Diseño del estudio

- Cohorte retrolectiva

IX. Población de estudio

Pacientes sometidos a trasplante cardiaco en el servicio de Cirugía Cardiovascular del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE desde 1997 a 2020

Criterios de Selección

- Pacientes adultos hombres y mujeres sometidos a trasplante cardiaco

Exclusión.

- No se contemplaron criterios de exclusión.

Eliminación.

- Pacientes sometidos a trasplante cardiaco on expediente clínico incompleto.

X. Definición de variables

Independientes

- **Tiempo de Isquemia Fría:** Intervalo de tiempo en que se somete al órgano cardiaco donado a hipotermia de 4° C mediante la infusión de cardioplejía en el interior de las coronarias, sumergimiento en solución fría y hielo estéril. El intervalo inicia desde el momento en que se pinza la aorta del donador hasta el momento en que se despinza la aorta posterior a la implantación del órgano donado en el paciente receptor. Variable cuantitativa expresada en minutos.
- **Insuficiencia Cardiaca Terminal:** Incapacidad del corazón para mantener el gasto cardiaco y flujo sanguíneo suficiente para mantener la oxigenación a los órganos y sistemas del cuerpo, produciendo en el paciente caída de la capacidad para realizar esfuerzo físico manifestada por caída de la clase funcional a grado III o IV, requerimiento de hospitalizaciones frecuentes o incluso requerir la administración

de aminas vasoactivas y apoyo de dispositivo ventricular para mantener hemodinamia normal o límite. Variable nominal presente/ausente

- **Trasplante Cardíaco:** Sustitución del corazón enfermo por falla cardíaca terminal por un corazón donado con función contráctil y estructura anatómica normal. Variable nominal presente/ausente.
- **Tiempo de isquemia fría:** Intervalo de tiempo de hipotermia a 4°C al que se sometió el corazón donado, desde el pinzamiento de la arteria aorta en el receptor hasta el despinzamiento de la aorta posterior a la implantación del órgano donado en el receptor. Variable cuantitativa expresada en minutos.

Dependientes

- **Viabilidad del injerto cardíaco:** Posibilidad del corazón donado de recuperar su función contráctil para mantener una hemodinamia normal en el paciente receptor. Los criterios de evaluación se definen en los siguientes grados:
 - **Viabilidad normal:** Inicio de latido cardíaco espontáneo posterior al despinzamiento de aorta, con presencia de ritmo sinusal en pocos minutos y elevación de la presión arterial en parámetros de normalidad con apoyo de aminas vasoactivas en dosis bajas.
 - **Viabilidad subnormal:** Inicio tardío del latido cardíaco posterior al despinzamiento de aorta, con bloqueo de segundo o tercer grado del nodo Atrio-Ventricular, requerimiento de apoyo transitorio de marcapaso externo y de aminas vasoactivas en dosis moderadas para mantener hemodinamia normal.
 - **Viabilidad anormal o baja:** Ausencia de latido cardíaco posterior al despinzamiento de aorta, requerir estímulo del latido cardíaco con marcapaso

externo, apoyo de aminos vasoactivas a dosis elevadas y/o dispositivo de apoyo ventricular para mantener hemodinamia normal.

- **Supervivencia:** Conservación de la vida posterior al trasplante cardiaco por un periodo determinado. Variable cuantitativa expresada en meses.
- **Mortalidad:** Perdida de la vida. Variable nominal
- **Terapia inmunosupresora:** Tratamiento con medicamentos que regulan la respuesta inmunológica para evitar el rechazo del injerto. Variable nominal de acuerdo con el tipo de inmunosupresor.
- **Rechazo inmunológico:** Proceso en el cual el sistema inmunitario del paciente receptor de un trasplante lesiona al órgano o tejido trasplantado. Se conoce rechazo Hiperagudo (Infiltración leucocitaria en el endocardio e inflamación que produce falla cardiaca aguda inmediatamente después del despinzamiento de aorta); Aguda o subaguda (Infiltración leucocitaria en el endocardio con extensión al miocardio que produce edema intersticial y disfunción contráctil que produce falla cardiaca moderada a severa en el postoperatorio temprano); Crónica (Infiltración leucocitaria en el miocardio que produce edema y falla cardiaca leve a moderada después de 30 días del trasplante).

XI. Método

El estudio fue autorizado por los comités de Investigación, Ética y Bioseguridad. Del registro de pacientes del servicio de Cirugía Cardiovascular y del comité de Trasplantes del CMN 20 de Noviembre seleccionamos los expedientes clínicos de los pacientes sometidos a trasplante cardiaco desde el año 2000. Registramos las siguientes variables en el paciente donador: Edad, sexo, tipo y Rh sanguíneo. En el paciente receptor: Edad, sexo, estatus pretrasplante, apoyo ventricular mecánico, Técnica de preservación miocárdica del injerto cardiaco, eventos de rechazo al injerto cardiaco, supervivencia y causa de defunción y en

el corazón donado: Tiempo de isquemia fría, técnica de preservación del injerto cardiaco, inicio de latido espontáneo, requerimiento de marcapaso externo.

XII. Análisis Estadístico

El análisis descriptivo se realizó con media y Desviación Estándar. Para el análisis inferencial utilizamos prueba Rho de Spearman, Pearson, t de Student y Regresión Lineal Múltiple. La significancia estadística se consideró con un valor de $p < 0.05$. Utilizamos el programa estadístico SPSS v26.0 para Windows.

XIII. Resultados

Analizamos 31 pacientes, 80% (n = 25) del sexo masculino y 20% (n = 6) del femenino, en estatus I 18% (n = 5) y en estatus II 82% (n = 26). Los pacientes en estatus I recibieron asistencia ventricular Thoratech (n = 4) y Balón de Contrapulsación Intra-Aórtico (n = 1). La edad y FEVI de los pacientes donadores fue de 30 ± 9 y 61 ± 5 % y en los receptores de 51 ± 15 y 26 ± 5 respectivamente ($p = 0.001$). El 87% (n = 27) de los corazones procurados presentaron latido cardiaco espontáneo al despinzamiento de aorta posterior a su implantación y el restante 13% (n = 4) requirió estimulación temporal con marcapaso.

Todos los injertos cardiacos procurados fueron de pacientes con tipo sanguíneo O positivo y los pacientes receptores con tipo sanguíneo O positivo 61% (n = 19), A positivo 29% (n = 9), B positivo 16% (n = 5) y O negativo 2% (n = 1) y la distribución de acuerdo con el tiempo de isquemia fría al que fue sometido el injerto cardiaco fue optima (< 200 minutos) en 48.3% (n = 15), prolongada (200-300 minutos) en 44.8% (n = 14) y mayor del límite (> 300 minutos) en 6.9% (n = 2). La mortalidad global a 20 años fue del 38% (n = 12): Falla Renal (n = 2) secundaria a tratamiento inmunosupresor, Falla Cardiaca (n = 9) secundaria a eventos de rechazo crónico y enfermedad COVID-19 (n = 1). El análisis de supervivencia fue del 60%,

con caída de la curva a partir del primer año postrasplante cardiaco, con 4 eventos censurados entre 4 y 10 años del seguimiento. Figura 1

El análisis bivariado no mostró correlación significativa del tiempo de isquemia fría con ninguna de las variables consideradas para falla del injerto cardiaco. En contraste la mortalidad post trasplante cardiaco mostró una correlación significativa ($p = 0.03$) y efecto independiente del rechazo crónico ($p = 0.002$), así como con las enzimas de lesión miocárdica durante el evento final ($p < 0.05$), aunque sin efecto independiente ($p > 0.05$).

Tabla 1 La comparación de los pacientes supervivientes con los fallecidos no mostró diferencias significativas en ninguna de las variables perioperatorias ni en el tiempo de isquemia. Tabla 2

Técnica de preservación del injerto cardiaco

Monitorizado el paciente y con la apertura esternal para la exposición del mediastino anterior se realiza pinzamiento de aorta ascendente iniciando inmediatamente infusión anterógrada de solución cardiopléjica de Breschnaider (Custodiol®) fría a 4°C (30 ml/kg de peso) y simultáneamente aplicación de solución fisiológica fría a 4°C sobre el epicardio hasta alcanzar para cardiaca. Se extrae el injerto cardiaco y se continua con la infusión anterógrada continua de cardioplejía (≈ 1000 ml), preparándose al finalizar la infusión para el embalaje en 3 capas:

1. Solución de cardioplejía (1000 ml).
2. Solución fisiológica fría (1000 ml).
3. Hielo estéril hasta cubrir las 2 capas previas.

Posterior al traslado y en sala de quirófano, se continua con inmersión del injerto cardiaco en solución fisiológica fría a 4°C y con infusión de solución de cardioplejía a una velocidad de 1 ml/minuto hasta la implantación del injerto cardiaco. Durante el proceso de

implantación de se realiza infusión de 100 ml solución de cardioplejía (Custodiol®) cada 30 minutos hasta la finalización del implante y despinzamiento de la aorta ascendente.

Tratamiento inmunosupresor

Dos horas previo al trasplante cardiaco se administran 20 mg de Basiliximab y 125 mg de prednisona. Al siguiente día post trasplante se administra prednisona 0.8 mg en 2 dosis manteniendo esta dosis durante la primera semana, 0.6 mg la segunda semana, 0.5 mg la tercera semana y 0.2 mg la cuarta semana. Adicionando Basilixumab 20 mg cada 24 hrs a partir del tercer día. Después de la cuarta semana se agrega Tacrolimus dosis inicial de 1 gr cara 12 h y posteriormente se ajusta la dosis hasta alcanzar niveles séricos de 12-15 ng/ml y Micofenolato mofetil 1 gr/12h ajustando la dosis de acuerdo con los niveles plasmáticos.

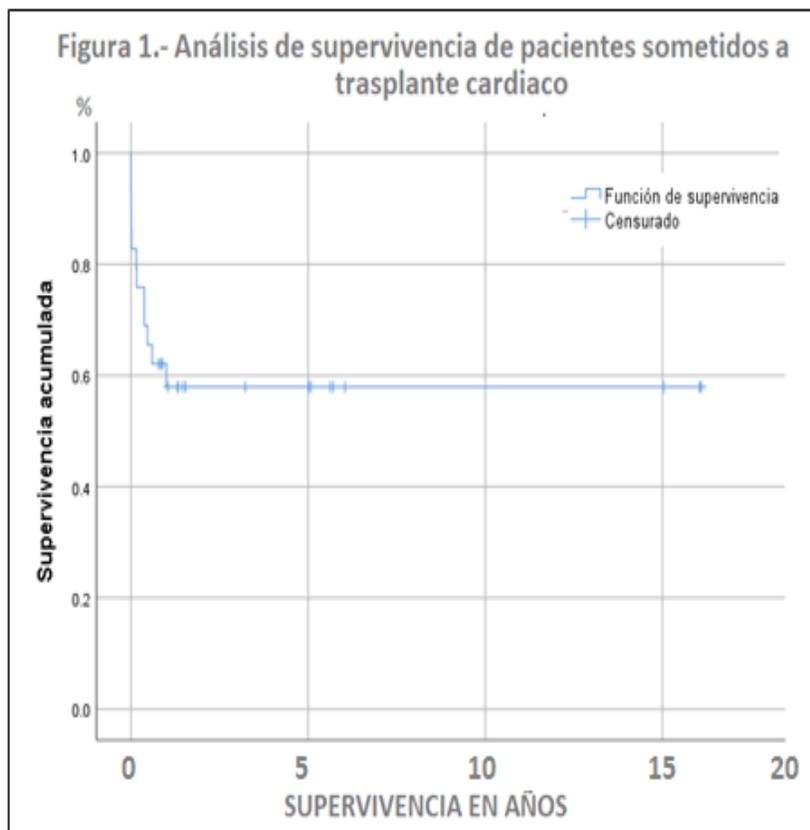


Tabla 1.- Análisis de correlación del tiempo de isquemia fría y la mortalidad con las variables relacionadas con la sobrevida del injerto cardiaco

TIEMPO DE ISQUEMIA FRIA			
	r	p	p Multivariado
Mortalidad	0.12	0.51*	0.35
Enzimas miocárdicas			
CPK	0.10	0.52	0.38
CPK-MB	0.15	0.41	0.41
Troponina I	0.03	0.84	0.25
Latido espontáneo	0.10	0.59*	0.28
Falla Cardiaca temprana	0.31	0.09*	0.12
Falla Cardiaca tardía	0.05	0.79*	0.16
Supervivencia	0.21	0.26	0.14
MORTALIDAD			
	r	p	p Multivariado
Tipo sanguíneo	0.06	0.75*	0.18
Enzimas miocárdicas			
CPK	0.34	0.06	0.26
CPK-MB	0.47	0.009	0.12
Troponina I	0.48	0.008	0.09
Rechazo crónico	0.40	0.03*	0.02

El análisis bivariado fue calculado con prueba de Pearson y Rho de Spearman*; el análisis multivariado con regresión lineal y logística múltiple*

Tabla 2.- Comparación de variables perioperatorias entre supervivientes y defunciones

	Supervivientes (n = 22)	Defunciones (n = 12)	p
Tiempo de Isquemia Fría (minutos)	200±61	186±59	0.51
Tiempo de CEC (minutos)	209±43	220±47	0.11

Tiempo de pinzamiento de Aorta (minutos)	159±40	190±61	0.81
Tiempo de cirugía (minutos)	407±45	414±51	0.31
Solución de cardioplejía "Custodiol" (litros)	3.2±1.7	4±2.3	0.68
Sangrado total (mililitros)	1897±200	1746±192	0.51

CEC: Circulación Extra Corpórea; el valor de p fue calculado con prueba t de student

XIV. Discusión

En el escenario de trasplante cardiaco, la tecnología para la preservación y protección del tejido miocárdico ha evolucionado mostrando mejoría en la tolerancia a la isquemia fría al que se somete al corazón donado para reducir el impacto indiscutible sobre la viabilidad del injerto cardiaco, llegando los grupos de trasplante cardiaco internacionales a un consenso respecto al tiempo de isquemia fría, considerando como tiempo óptimo cuando es menor de 180 minutos, prolongado cuando es mayor de 200 minutos y mayor del límite cuando es mayor de 300 minutos.¹⁹

La evaluación de los pacientes sometidos a Trasplante Cardiaco en el CMN 20 de Noviembre del ISSSTE mostró elevada eficiencia en la protección miocárdica, alcanzando viabilidad en todos los injertos cardiacos procurados, con latido cardiaco espontáneo en el 87 % y solo en 4 injertos fue necesario el apoyo temporal con marcapaso externo en los inicios del programa, a pesar de que la mayoría (51.7%) de los corazones donados fueron sometidos a tiempo de isquemia fría prolongada (> 200 minutos) y limítrofe (> 300 minutos), por lo que se puede asumir que además de las ventajas que ofrece la solución de cardioplejía, la técnica de preservación del miocardio utilizada ofrece muy buenos resultados perioperatorios.

En los inicios del trasplante cardiaco, los programas internacionales recomendaban el uso de cardioplejía sanguínea fría antes y de forma intermitente durante la fase de implante seguida de cardioplejía caliente sanguínea justo antes del despinzamiento de la aorta

ascendente, sin embargo, con resultados mostraron elevada morbilidad representada por arritmias cardiacas e incluso perdida del injerto cardiaco.^{19, 20} Con el tiempo se desarrollaron diferentes tipos de soluciones preservadoras de tejidos (Celsior, Wiscosin o Stanford) mejorando la tolerancia a la isquemia fría, aunque con elevada incidencia de arritmias (72%) y edema miocárdico (58%).^{13-16, 20-22} En nuestro programa de trasplante cardiaco, incluimos la solución Custodiol ® desde el año 2001, el cual contiene niveles bajos de potasio y sodio, además de histidina, triptófano y ketoglutarato precursores de compuestos de energía en el ciclo de Cori y Krebs respectivamente, los cuales aportan un medio interno celular equilibrado para mantener la integridad de las estructuras y funciones intracelulares que mejoran el rendimiento miocárdico posterior a la isquemia fría.²³⁻²⁷ Esta solución mejoró importantemente la tolerancia a la isquemia fría en los corazones evaluados en este estudio, incluso en injertos cardiacos sometidos a isquemia fría prolongada y extrema, sin observar correlación significativa con la falla cardiaca temprana o tardía, ni con las enzimas de lesión miocárdica o con la supervivencia, alcanzando latido espontáneo post implantación en todos los injertos procurados sin haberse presentado prácticamente ninguna complicación miocárdica perioperatoria relevante.

Es evidente que las condiciones fisiopatológicas del paciente receptor siempre tendrán algún grado de deterioro, como consecuencia de la perfusión reducida secundaria a la falla cardiaca crónica, convirtiendo a la oportunidad de trasplante en un verdadero arte de selección del donador, del receptor y especialmente del momento para llevar al paciente en falla cardiaca a trasplante cardiaco, considerando muchos autores que de esta selección dependerá la sobrevida del injerto a corto, mediano y largo plazo.²⁸ En este sentido consideramos que la selección del paciente y del momento apropiado para llevarlo a trasplante ha sido óptimo, considerando que a 20 años de seguimiento la supervivencia de

nuestros pacientes es del 60% similar a lo informado en la literatura médica internacional, aunque con la ventaja de mayor seguimiento que usualmente se reporta a 10 años.

Para el éxito de un trasplante cardíaco debe existir una combinación eficiente de las técnicas de procuración del injerto, de la preservación miocárdica y de la implantación del injerto, las cuales han sido reconocidas con impacto sobre variables perioperatorias y peritransplante asociadas a la morbilidad y mortalidad del paciente.³¹ En este estudio no se observaron diferencias entre los pacientes supervivientes y fallecidos respecto a estas variables, especialmente respecto la técnica de preservación del injerto cardíaco que evidentemente mejoró la tolerancia del injerto cardíaco al tiempo de isquemia fría al que fue sometido, que eventualmente tiene efecto deletéreo cuando la preservación es deficiente, incluso cuando el tiempo es menor al ideal recomendado (< 200 minutos). Consideramos que la técnica de preservación que utilizamos en el programa de trasplante ha mostrado elevada eficiencia, con viabilidad adecuada en todos los injertos cardíacos procurados mostrando latido cardíaco espontáneo, con supervivencia del 60% a 20 años, a pesar de tiempo de isquemia que incluso fue mayor de 200 minutos en más del 50% de los injertos, supervivencia que a pesar de la pequeña cantidad de pacientes sometidos a trasplante cardíaco en nuestra institución, eficacia es similar a los programas internacionales de trasplante cardíaco, aunque con la ventaja de seguimiento mayor a 20 años.

A pesar de los avances en los fármacos y esquemas inmunosupresores, el rechazo inmunológico continúa siendo la principal causa de falla del injerto a mediano y largo plazo, por lo que actualmente la selección del tipo sanguíneo es estricta, con lo cual se ha alcanzado reducción significativa del rechazo hiperagudo, sin embargo, a mediano y largo plazo el rechazo crónico continúa siendo la principal causa asociada a falla cardíaca y a mortalidad.³⁰ Nuestro programa de trasplante cardíaco tiene establecido la compatibilidad del grupo y Rh sanguíneo, con lo cual no se ha observado rechazo inmunológico agudo o

hiperagudo, sin embargo, a mediano y largo plazo se perdieron injertos cardiacos relacionados con rechazo crónico, posiblemente como consecuencia de incompatibilidad al con el Complejo Mayor de Histocompatibilidad o sistema HLA. (Tabla 2) Esta circunstancia usualmente es difícil de resolver, considerando que por la premura indispensable con la que se debe realizar el trasplante cardiaco es prácticamente imposible determinar compatibilidad HLA previo al trasplante, no obstante, actualmente se encuentra en proceso de planeación un protocolo para la determinación del sistema HLA post trasplante cardiaco para identificar pacientes con mayor riesgo de rechazo crónico para implementar vigilancia estrecha y tratamiento inmunosupresor específico oportuno.

XV. Conclusión

En pacientes sometidos a trasplante cardiaco en el CMN 20 de Noviembre:

- La técnica de preservación y protección miocárdica mejoró la tolerancia del injerto al tiempo de isquemia fría.
- El tiempo de isquemia fría no mostró relación con la mortalidad peri-trasplante.
- El rechazo inmunológico crónico tiene una relación significativa e independiente con la mortalidad.

XVI: Fuentes de Información

1. Reich, H. J. Effects of Older Donor Age and Cold Ischemic Time. *Tex Heart Inst J* 2018;45: 17–22.
2. John, M. M. Interaction Between Ischemic Time and Donor Age on Adult Heart Transplant Outcomes in the Modern Era. *Ann. Thorac. Surg.* 2019;108, 744–748.

3. Gobierno de México, Centro Nacional de Trasplantes-Estadísticas de Donación y Trasplante, Informes Anuales a partir de 2011 a 2020 Sistema Informático del Registro Nacional de Trasplantes, <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/528301>
4. Herreros, J. & Rábago, G. Trasplante cardíaco Heart transplant. 2006; 29:120-25
5. Argüero-sánchez, R. Trasplante de corazón. Rev Invest Clin 2005; 57, 333–337.
6. Abel Archundia García, Dr. Guillermo Díaz, Dr. Eduardo González, Dr. Javier, Pérez Mejía, Rafael Vilchis, José Luis Aceves. Programa d trasplante cardiaco del Centro Médico versus no trasplantados. Cir. Gral. 2005; 27 (3): 193-198.
7. Pereira-rodríguez JE, Gina LR. Insuficiencia cardíaca. Aspectos básicos de una epidemia en aumento. Soc Cub Cardiol, 2016; 8: 58–70.
8. Francis GS, Tang WH. Pathophysiology of congestive heart failure. Rev Cardiovasc Med. 2003; 4(Supl. 2): S14-20.
9. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: A re- port of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the evaluation and management of heart failure: Developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: Endorsed by the Heart Rhythm Society. Circulation. 2005; 112:154-235.
10. Remme WJ, Swedberg K. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart fail- ure. Eur Heart J. 2001; 22:1527-60.
11. Vélez Peláez S, Navarrete Hurtado S, Gómez López EA, Bermúdez Echeverry JJ, Gómez Echeverri CA, Restrepo Jaramillo CA. Insuficiencia cardíaca. En: Charria García DJ, Guerra

- León PA, Manzur Jattin F, Llamas Jiménez A, Rodríguez Guerrero NI, Sandoval Reyes NF, et al. Texto de Cardiología. Colombia: Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular 2007: 694-785.
12. Rodríguez-Artalejo, Banegas FJR. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57(2):163–170.
 13. Torras J, Grinyó JM. Líquidos y técnicas de preservación de órganos. En: Valero R, Páez G, editores. Manual de coordinación de trasplantes. Barcelona: TPM-Les Heures-Universitat de Barcelona 2005: 185-202.
 14. Maathuis MHJ, Leuvenink HGD, Ploeg RJ. Perspectives in organ preservation. *Transplantation*. *Inov Sir Sci* 2007; 83:1289-98.
 15. Anjee K, Arenas JD. Organ preservation. e-Medicine web page. Geibel J, editor [actualizado 15 Ene 2008]. Disponible en: <http://www.emedicine.com/med/topic3505.htm>.
 16. Castedo, E., Segovia, J., Escudero, C., Olmedilla, B. & Granada, F. Daño por isquemia-reperusión durante el trasplante cardíaco experimental. Evaluación del papel citoprotector de la trimetazidina. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58: 941–950.
 17. Russo MJ. The effect of ischemic time on survival after heart transplantation varies by donor age: An analysis of the United Network for Organ Sharing database. *J Cardiovasc Surg* 2007; 133(2): 554–559
 18. Rahul Chandola, Masato Mutsuga, Colleen Norris, Shaohua Wang. Stretching the Cardiac Donor Ischemic Time to Beyond Six Hours What's the Impact. *Clinic Surg* 2017; 2:1–6.
 19. Sung, S.Y. Myocardial Protection in Donor Heart Preservation: A Comparison Between Bretschneider's Histidine–Tryptophan–Ketoglutarate Solution and Cold Blood Cardioplegia. *Transplant Proc.* 2014;46(4):1077-81.

20. Sung, S.-Y. et al. Myocardial Protection in Donor Heart Preservation: A Comparison Between Bretschneider's Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate Solution and Cold Blood Cardioplegia. *Transplant Proc.* 2014 May;46(4):1077-81.
21. Dinkhuysen JJ, Contreras C, Cipullo R, Finger MA, Rossi J, Manrique R, Magalhães HM, Chacur P. Non-Working Beating Heart: a new strategy of myocardial protection during heart transplant. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2011; 26:630–634
22. Ozcinar E, Okatan EN, Tuncay E, Eryilmaz S, Turan B. Improvement of functional recovery of donor heart following cold static storage with doxycycline cardioplegia. *Cardiovasc Toxicol.* 2014; 4:64–73
23. Bretschneider HJ, Hübner G, Knoll D, et al. Myocardial resistance, and tolerance to ischemia: physiological and biochemical basis. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1975; 16:241-60.
24. Chambers DJ. Mechanisms and alternative methods of achieving cardiac arrest. *Ann Thorac Surg* 2003;75:S661-6.
25. Viana FF, Shi WY, Hayward PA, et al. Custodiol versus blood cardioplegia in complex cardiac operations: an Australian experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 43:526-31.
26. Ji B, Liu J, Long C, et al. Potential risk of hyponatremia using histidine-tryptophan-ketoglutarate solution during pediatric cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2012; 93:2120-1
27. James B. Edelman, Michael Seco, Ben Dunne, Shannon J. Matzelle, Michelle Murphy, Pragnesh Joshi, et al. Custodiol for myocardial protection and preservation: a systematic review. *Ann Cardiothorac Surg.* 2013 Nov; 2(6): 717–728.
28. Dres. Beatriz Ceruti, Pedro Chiesa, Jorge Tambasco, Rafael Anzibar, Carmen Gutiérrez, Sandra Barboza, et al. Trasplante cardíaco Experiencia de 15 años del Instituto de cardiología Infantil. *Rev Urug Cardiol* 2012; 27: 273-285

29. Luis Alonso-Pulpóna, Luis Almenara, María G Crespoa, Lorenzo Silvaa, Javier Segoviasa, Nicolás Manitoa, et al. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Trasplante cardíaco y de corazón-pulmones.
30. Inmunología del rechazo en el trasplante. En: Aguado, editor. Infecciones en pacientes trasplantados. 2da ed. Madrid: Elsevier; 2004. p. 74.
31. Carmen Cristóbalab, Javier Segoviasb, Luis A. Alonso-Pulpónb, Evaristo Castedob, Juan A. Vargasb, Juan C. Martínezc. Apoptosis y rechazo agudo celular en el trasplante cardíaco humano. Rev Esp Cardiol 2010; 63 (9):1061-1069