

La influencia de factores clínico patológicos del donador cardiaco en la frecuencia de la morbimortalidad de pacientes trasplantados de corazón a los 3 y 6 meses post-trasplante

Alejandra Aguilar-Peña¹, Hugo J. Zetina-Tun², Elsa Acosta-Jiménez³, Oscar D. Cruz-López¹, Carlos A. Lezama-Urtecho¹, y Guillermo Careaga-Reyna¹.

¹Departamento de Cirugía Cardiorrástica y Soporte Circulatorio. ²Departamento de Trasplantes Cardiacos. Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza", Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS. Ciudad de México, México.

³Departamento de Anatomía Patológica, Hospital de Especialidades "Dr. Fragua Mouret", Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS. Ciudad de México, México.

Objetivo. Determinar la influencia de factores clínico patológicos del donador cardiaco en la frecuencia de la morbimortalidad de pacientes trasplantados de corazón a los 3 y 6 meses posteriores al trasplante.

Material y Método. El estudio se realizó en nuestra institución del 1 de Enero de 2014 al 31 de Diciembre de 2015. La muestra global incluida en este estudio fue de 35 receptores.

Resultados. Las biopsias de aorta resultaron con patología en 21 casos, de los cuales, lo más frecuente fue fibrosis y esclerosis. Las biopsias de arteria pulmonar resultaron con patología en 17 casos, de los cuales, lo más frecuente fue fibrosis y esclerosis al igual que en aorta. Finalmente las biopsias recolectadas de orejuela izquierda resultaron con la mayor variedad de cambios histológicos, reportando nuevamente la fibrosis como la más frecuente de las anomalías, así como hipertrofia e hipoxia, y sólo 5 casos libres de patología.

Conclusiones. Se observó que las muestras recolectadas del injerto cardiaco, aunque resultaran con anomalías reportadas por patología, no correlacionan con la sobrevida del receptor al momento del trasplante, ni a los 3 y 6 meses post trasplante.

Palabras clave: Trasplante cardiaco; Donador cardiaco; Factores clínico-patológicos.

Objective. To determine the influence of pathological clinical factors of the cardiac donor on the frequency of morbidity and mortality of transplanted heart patients at 3 and 6 months after transplantation.

Material and method

The study was conducted at our institution from January 1, 2014 to December 31, 2015. The whole sample included in this study was 35 recipients.

Results. Aortic biopsies resulted in pathology in 21 cases, of which, the most frequent was fibrosis and sclerosis. Pulmonary artery biopsies resulted in pathology in 17 cases, of which, the most frequent was fibrosis and sclerosis as well as in the aorta. Finally, biopsies collected from the left atrial appendage resulted in a greater variety of histological changes, again reporting fibrosis as the most frequent of the abnormalities, as well as hypertrophy and hypoxia, and only 5 cases free of pathology.

Conclusions. It was observed that the samples collected from the cardiac graft, although they resulted in abnormalities reported by pathology, did not correlate with the survival of the recipient at the time of transplantation, nor at 3 and 6 months after transplantation.

Key words: Cardiac transplantation; Cardiac donor; Clinical-pathologic factors.

(*Cir Card Mex* 2017; 2(2): 53-56)

© 2017 por la Sociedad Mexicana de Cirugía Cardiaca, A.C.



El trasplante de corazón es una modalidad terapéutica factible en nuestro medio para pacientes en falla cardiaca terminal.

La supervivencia media de los pacientes trasplantados a nivel mundial es de 10 años. En España es de 12 a 13 años

[1]. La supervivencia calculada en el primer año es de 75%, a los 10 años de 53%, y a los 20 años de 26%. La mortalidad temprana en esta unidad se calcula alrededor del 30%, principalmente por falla primaria del injerto. En reportes a nivel mundial la primera causa de mortalidad es la falla primaria del injerto, seguido de las infecciones. La mayor incidencia de complicaciones ocurre en el primer año. Después del primer año le siguen las neoplasias y la enfermedad vascular del

injerto [2].

Los factores de riesgo para la falla primaria del injerto, de acuerdo al Consenso de Falla Primaria de Injerto publicado en 2014, se relaciona al proceso de preservación cardiaca, donde es parte fundamental la solución de preservación. En estudios postmortem de pacientes con este diagnóstico, se han encontrado como causas primordiales, el rechazo en primer lugar, isquemia en segundo, edema o daño por reperfusion en tercero [3].

En un análisis multivariable y multi-institucional con seguimiento de 10 años publicado en 2011, los factores de riesgo del donador encontrados fueron tiempos de isquemia prolongados mayor de 4 horas, edad del donador mayor de 40 años, imágenes ecocardiográficas anormales, así como factores del receptor que incluyen apoyo mecánico ventilatorio, esternotomías previas mayor a 2 eventos [4].

En otro análisis publicado en 2011 se identifican factores de riesgo directos del donador como seropositividad a virus de hepatitis C, diabetes mellitus insulino dependiente, edad del donador avanzada, tiempo de isquemia prolongada y género femenino [5].

Se ha encontrado en un estudio que involucró a 9,400 pacientes publicado en 2012, que por cada hora menos que se tenga de isquemia la supervivencia del donador aumenta 10% a los 10 años, así como mejora del 1% por cada año menos, respecto a la edad del donador a partir de los 40 años, y se observó mejoría del 10% por cada década que disminuye. También se ha encontrado que en los centros donde se trasplantan más de 9 pacientes al año la supervivencia a 10 años mejora hasta en 30% [6].

En un estudio publicado por Careaga y cols. en 2005 se refiere la experiencia de 12 años con un acumulado de 16 trasplantes cardiacos realizados, con una edad del receptor de 41 ± 11 años, tiempo promedio de isquemia de 154 ± 63 minutos, y tasa de supervivencia a 1 año de 81%, y como principal causa de defunción se encontró la falla primaria del injerto [7]. En nuestra institución se publicó en 2012 un estudio comprendiendo 14 pacientes que recibieron trasplante en un año de estudio, con un promedio de edad de 42 ± 15 años, tiempo de isquemia de 228 ± 42 minutos, lo cual se asemeja a la estadística mundial, con supervivencia al año del 78%, con una causa cardiaca por falla primaria del injerto y el resto por causas extracardiacas [8]. Tras 15 años de experiencia, el grupo etario del receptor continúa siendo similar, aunque los tiempos de isquemia se han alargado debido a la procuración a distancia. Sin embargo, la sobrevida se ha conservado gracias a la mejoría en los criterios de selección tanto del donador como del receptor.

La evaluación del injerto se divide en tres revisiones: la primera se efectúa por parte de los médicos tratantes del potencial donador, en la segunda el equipo de procuración observa los estudios de gabinete y realiza una exploración física cardiopulmonar, para finalmente llegar a la revisión terciaria, donde el mismo equipo de procuración realiza una exploración macroscópica bajo visión directa del injerto cardiaco

en la sala quirúrgica. En un estudio publicado en 2008 sobre revisión terciaria del injerto, se expusieron cambios microscópicos de necrosis que se diagnosticaron en un injerto, razón por la que no se utilizó en trasplante, aunque se hubiese extraído por ser favorable al momento de la evaluación [9]. Estos cambios estructurales microscópicos podrían estar presentes al momento del implante cardiaco y pasar desapercibidos durante la revisión terciaria del injerto y durante el acto quirúrgico.

Durante el trasplante renal, de manera rutinaria se realizan biopsias a los injertos. Esto es un método utilizado para analizar, entre otras cosas, patología previa existente en los riñones donantes, distinguir el rechazo agudo y crónico (usando de referencia esta muestra), detección de depósitos de anticuerpos, identificar lesiones por nefrotoxicidad y glomerulopatías [10]. Existe la duda acerca de si este método pudiera ser útil en la procuración cardiaca, para ayudar a valorar patologías no macroscópicas, o incluso para el seguimiento del paciente. Actualmente, en trasplante cardiaco el seguimiento del paciente se realiza con biopsias endomiocárdicas para diagnosticar rechazo del injerto y vasculopatías.

En el presente estudio se investiga la influencia de factores clínico-patológicos del donador cardiaco en relación a la frecuencia de la morbimortalidad de los pacientes que reciben dichos injertos cardiacos en un periodo de 3 a 6 meses tras el evento quirúrgico.

MATERIAL Y METODOS

Es un estudio observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo, abierto. Se realizó en un periodo comprendido del 1 de Enero de 2014 al 31 de Diciembre de 2015. Se tomaron biopsias representativas de aorta, arteria pulmonar y orejuela izquierda del injerto cardiaco durante la cirugía. Todas las biopsias se enviaron al Departamento de Anatomía Patológica. Se revisaron expedientes clínicos de los pacientes trasplantados para obtener datos demográficos del donador en el que se incluyen edad, sexo y causa de defunción; datos demográficos, comorbilidades y seguimiento del receptor en el que se recabó edad, sexo, enfermedades asociadas, tiempos de isquemia total, parcial y derivación cardiopulmonar, esquema de inmunosupresión, datos de falla cardiaca, rechazo de injerto y causa de defunción en caso de haber ocurrido. Se revisó reporte de patología de todas las biopsias obtenidas, a través del sistema electrónico de nuestra institución. La información obtenida se catalogó y graficó para obtener correlación estadística.

RESULTADOS

Se realizaron 43 trasplantes cardiacos en esta Unidad, 23 se efectuaron en el año 2014 y 20 en 2015. Ocurrió un caso de dos trasplantes en una misma paciente por rechazo agudo, por lo que en total fueron 42 pacientes trasplantados. Este caso quedó fuera del estudio por falta de muestra para biopsia cardiaca. De estos 42 pacientes, sólo se obtuvieron muestras del implante cardiaco en 35, por lo que se descartó a 7 pacientes.

De los 35 trasplantes cardiacos que se incluyen en este es-

Tabla 1. Biopsia de aorta en relación con sobrevida

	TRASPLANTE		3 MESES		6 MESES	
	Vivo	Fallecido	Vivo	Fallecido	Vivo	Fallecido
Sano	13	1	13	1	12	2
Patológico	20	1	18	3	17	4
χ^2 Pearson	0.0884		0.4234		0.1341	
valor de p	0.7662		0.5152		0.7142	
	<0.05		<0.05		<0.05	

tudio, los datos obtenidos de los receptores fueron una edad promedio de 47 años, (rango, 21 a 65 años), desviación estándar calculada para 12.31, moda 47, mediana 49. Se encontró que de los 35 receptores, 28 corresponden a masculinos y 7 a pacientes femeninos.

Los donadores tenían una edad promedio de 27 años, (rango, 13 años a 44 años), desviación de 8.2, mediana de 24, moda 23. De los 35 donadores, 30 corresponden a masculino y 5 a femenino.

La causa de defunción más común fue traumatismo craneoencefálico con 24 casos, 6 con enfermedad vascular cerebral, seguido de 2 fallecimientos por proyectil de arma de fuego y 3 misceláneos que pueden corresponder a tumores o malformaciones arteriovenosas.

Las biopsias se dividieron de acuerdo a la localización en aorta, arteria pulmonar y orejuela izquierda. La aorta se reportó normal en 14 casos, que representa el 35%, en 14 casos tuvo fibrosis el tejido, esclerosis en el 18%, hiperplasia en el 10% y edema en el 2%. La arteria pulmonar se reportó normal

Tabla 2. Biopsia de arteria pulmonar en relación con sobrevida

	TRASPLANTE		3 MESES		6 MESES	
	Vivo	Fallecido	Vivo	Fallecido	Vivo	Fallecido
Sano	18	1	17	2	16	3
Patológico	15	1	14	2	13	3
χ^2 Pearson	0.0157		0.0334		0.0536	
valor de p	0.9002		0.8549		0.8169	
	<0.05		<0.05		<0.05	

en 19 casos con 53%, 25% con fibrosis y 22% con esclerosis. La orejuela izquierda fue normal en 5 casos con el 10%, lo más común fue fibrosis con 18 casos y 38%, seguido de hipoxia con 11 reportes y 23%, y finalmente 21% con hipertrofia. Se encontraron también datos de necrosis, hipoxia y daño térmico en el 8% restante.

De los pacientes estudiados se logró el retiro del apoyo mecánico ventilatorio a los 2.19 días, rango de 1 al 8 días. El egreso de la terapia postquirúrgica tuvo una media de 6.9 días, rango de 3 a 28 días.

En el seguimiento encontramos que los 35 pacientes so-

brevivieron al trasplante, sin embargo 2 pacientes fallecieron en ese internamiento. A los tres meses continúan con vida 31 de los 35 pacientes, lo que representa un 88.6% de supervivencia, a los 6 meses encontramos a 29 pacientes con vida, calculando 82.9% de supervivencia (Fig. 1).

DISCUSIÓN

Al valorar con χ^2 de Pearson si existe alguna relación entre el género, tanto del donador como del receptor, la mortalidad y supervivencia al momento del trasplante, a los 3 y 6 meses, encontramos que, respecto al receptor, existe una significancia estadística a los 6 meses, con una $p=0.04$. En los meses previos no apreciamos p estadísticamente significativa. Res-

Tabla 3. Biopsia de orejuela izquierda en relación con sobrevida

	TRASPLANTE		3 MESES		6 MESES	
	Vivo	Fallecido	Vivo	Fallecido	Vivo	Fallecido
Sano	5	0	5	0	4	1
Patológico	28	2	26	4	25	5
χ^2 Pearson	0.3535		0.7527		0.0335	
valor de p	0.5521		0.3856		0.8547	
	<0.05		<0.05		<0.05	

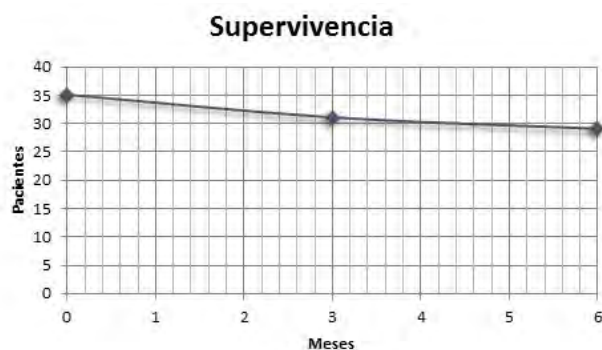


Figura 1. Supervivencia del receptor al momento del implante cardiaco, 3 meses y 6 meses post trasplante.

pecto a donador y al sexo de este, observamos una $p=0.009$ en la supervivencia a los 3 meses. Sin embargo, no se corresponden a los 6 meses postrasplante.

Al valorar con χ^2 de Pearson si existe alguna relación entre los datos arrojados por las biopsias cardiacas del injerto y del receptor, la mortalidad y supervivencia al momento del trasplante, a los 3 y 6 meses, encontramos los siguientes datos.

REFERENCIAS

- García-Pavía P, Gómez-Bueno M, Segovia J, Alonso-Pulpón LA. Trasplante cardiaco. *Medicine* 2009;42: 2838-2842.
- Jaramillo N, Segovia J, Gómez-Bueno M, et al. Características de los pacientes con supervivencia mayor de 20 años tras un trasplante cardiaco. *Rev Esp Cardiol* 2013;66:797-802.
- Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, et al. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation, *J Heart Lung Transplant* 2014;33: 327-340.
- Young JB, Hauptman PJ, Naftel DC, et al. Determinants of early graft failure following cardiac transplantation, a 10-year, multi-institutional, multivariable analysis, *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 212 [una sola página].
- Hong KN, Iribarne A, Takayama H. Who is the high-risk recipient? Predicting mortality after heart transplant using pretransplant donor and recipient risk factors. *Ann Thorac Surg* 2011; 92: 520-527.
- Kilic A, Weiss E, George T, Anaoutakis G, et al. What predicts long-term survival after heart transplantation? An analysis of 9,400 ten year survivors, *Ann Thorac Surg*. 2012;93:699-704.
- Careaga-Reyna G, Jiménez-Valdivia M, Argüero-Sánchez R. Trasplante de corazón. Preservación y técnica quirúrgica. Once años de experiencia. *Rev Invest Clin*, 2005;57:344-349.
- Careaga-Reyna G, Zetina-Tun H, Villaseñor-Colín C, Alvarez-Sánchez LM, Urias-Báez R, de la Cerda-Belmont GA. Procuración a distancia de corazón con fines de trasplante. *Cir Cir* 2012;80:424-428.
- Careaga-Reyna G, Ramírez-Castañeda S, Ramírez-Castañeda A. Importancia de la evaluación terciaria del potencial donador en trasplante de corazón. *Rev Mex Cardiol* 2008;19:149-151.
- García del Moral-Garrido R, Bravo-Soto J, García del Moral-Martín R, et al. Biopsia del implante renal: ¿tiene valor pronóstico?. *Nefrología Sup Ext* 2015;6:11-24.

Respecto a los resultados obtenidos de la biopsia del injerto de la aorta y a la sobrevida de este, no observamos p significativa en la supervivencia al momento del trasplante, a los 3 meses, ni a los 6 meses (Tabla 1). Respecto a los resultados obtenidos de la biopsia del injerto de la arteria pulmonar y a la sobrevida de este, no se observó p significativa en la supervivencia al momento del trasplante, a los 3 meses, ni a los 6 meses (Tabla 2). Respecto a los resultados obtenidos de la biopsia del injerto de la orejuela izquierda y a la sobrevida de este, tampoco se observó una p significativa en la supervivencia al momento del trasplante, a los 3 meses, ni a los 6 meses (Tabla 3).

Se observó que las muestras recolectadas del injerto cardiaco, aunque resultaran con anomalías reportadas por patología, no correlacionan con la sobrevida del receptor al momento del trasplante, a los 3 meses de este y a los 6 meses postrasplante. Continuamos el seguimiento de los pacientes para valorar sobrevida a mediano y largo plazo.

FINANCIAMIENTO: Ninguno.

DECLARACIONES: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.