



ARTÍCULO ESPECIAL

Trasplante de corazón

Rubén Argüero-Sánchez*

* Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

El trasplante de órganos es la actitud médico quirúrgica más completa, pues requiere la participación de numerosos especialistas de alto nivel de preparación, con campo de acción perfectamente delimitados y con una jerarquización indispensable para poder alcanzar el de dos puntos desde la toma del órgano quien va a ser trasplantado, hasta su implantación en el receptor, el equipo humano de trabajo debe funcionar con una coordinación perfecta.

Los trasplantes de órganos son una realidad en nuestro país desde 1963 cuando en el Hospital General del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se efectuó el primer trasplante de riñón. Vinieron después ensayos y trabajos experimentales^{1,2} para trasplante de hígado, corazón, pulmón y así, en 1988, se efectúa en el Hospital de Especialidades del Centro Médico "La Raza" del IMSS el primer trasplante de corazón en México,³ ambos eventos quirúrgicos sin duda constituyen hitos en la medicina en México, el primero marca el inicio de los programas de trasplantes de órganos y el segundo de la mayor importancia, la extracción de un órgano a partir de un sujeto con muerte cerebral, un año después en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) en México el primer trasplante unilateral del pulmón, ambos exitosos.⁴

El trasplante de órganos ha entrado de manera definitiva en el arsenal terapéutico.⁵ El número de órganos trasplantados y de enfermos que se han beneficiado con estos procedimientos alcanza cifras muy considerables en el mundo.⁶ Puede decirse que la técnica quirúrgica ya se ha dominado; se dispone de sustancias inmunosupresoras de gran eficacia que controlan la reacción de rechazo en la gran mayoría de los casos, permitiendo una vida sana a muchas personas trasplantadas.^{7,8} Sin embargo, todavía per-

sisten dificultades grandes para conseguir donadores, se observan los obstáculos en los familiares que aún no tienen la educación suficiente para permitir que se disponga de los órganos de sus parientes fallecidos, dificultades en los propios donantes que con frecuencia se rehúsan a ceder sus órganos para ser trasplantados cuando mueren. Dificultades a nivel legal, donde se encuentran obstáculos para aceptar la muerte cerebral y, por lo tanto, obstaculizan la toma de órganos.

El trasplante de corazón se encuentra en el armamentario terapéutico de las enfermedades cardíacas, en particular es el procedimiento de elección en pacientes con insuficiencia cardíaca terminal. Conviene señalar que este síndrome de insuficiencia ventricular izquierda, que puede ser resultado de muchas entidades patológicas,⁹ entre las que se encuentra la cardiopatía isquémica, la cardiopatía dilatada, la secundaria enfermedad viral, entre otras;¹⁰ la insuficiencia ventricular izquierda avanzada representan un síndrome que desde el punto de vista de los cambios en la calidad de vida ocupa el lugar más desfavorable.¹¹ Y el número de pacientes que llegan a esta situación de incapacidad física es cada día más numeroso, y el impacto económico resultante muestra que se requiere de cifras millonarias para su atención y tratamiento; por otro lado, los estudios demuestran que el aspecto médico terapéutico no ha tenido resultados favorables, de tal manera que sólo el trasplante y recientemente el uso de células troncales son los únicos procedimientos que pueden cambiar la evolución y estado funcional de los pacientes cardíacos.

El llevar a cabo trasplante de órganos de un sujeto vivo no es fácil; debe tenderse a realizar siempre trasplantes de cadáver. Las disposiciones legales conceden tiempo suficiente para diagnosticar la muerte

cerebral y así poder disponer de los órganos con circulación sanguínea suficiente.

SITUACIÓN ACTUAL

La evolución histórica del trasplante cardiaco nos permite identificar diferentes épocas: y así observamos que de 1900 a 1960¹² se publicó la experiencia de modelos animales, el uso del xenotrasplante y la búsqueda de medicamentos para evitar la reacción de rechazo, en 1967 se inicia la fase clínica del trasplante cardiaco,¹³ en 1980 aparece la ciclosporina⁷ y con ello la posibilidad de hacer trasplantes de órganos macizos. En nuestro medio el primer trasplante de corazón en el Centro Médico La Raza del año de 1988.⁵ En la década de los 90's la morbilidad asociada a trasplante está relacionada a efectos secundarios relacionados con el uso de inmunosupresores como la hipertensión arterial, la insuficiencia renal y la vasculopatía postrasplante, y con base en la experiencia en los laboratorios de investigación en el presente siglo se ha iniciado la aplicación clínica de la cardiomioplastia celular, es decir, del uso de células troncales aplicadas al músculo cardiaco.

Los criterios de selección de los donadores de órganos, en particular para corazón, se encuentran perfectamente especificados y son del conocimiento universal.^{5,14} Sin embargo, y en particular en nuestro medio, no necesariamente se aplican en todo su contexto, de tal manera que los resultados en el sujeto receptor no han sido los ideales en la fase inicial de los programas de trasplante. Fenómeno que también se ha observado en los informes anuales en la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y de Pulmón, lo que obliga a reflexionar continuamente en optimizar los resultados orientando en forma responsable el cuidado del donador y la preservación del órgano durante el periodo de isquemia.

En donador potencial y en particular en las primeras horas de establecido el diagnóstico de muerte cerebral,^{15,16} éste puede tener cambios en diferentes órganos y sistemas, vg.: endocrinológico, metabólico, del tono vasomotor, bioquímico, entre otros que pueden dar lugar a un deterioro de tejidos y en particular en los órganos considerados para la fase donación-trasplante. No omito señalar que a casi dos décadas de haberse iniciado la extracción de órganos a partir de un cadáver, es decir, del primer trasplante de corazón en México, el concepto de muerte cerebral en diferentes niveles no ha sido comprendido y aplicado en forma efectiva.

Por otro lado, las indicaciones actuales para seleccionar al donador, incluso que podrían considerarse

como definitivas, aún puede ser motivo de revisión,^{5,17-20} vg. se ha tomado en cuenta el consumo máximo de oxígeno que está relacionado con mL kg minuto, la clase funcional IV de la clasificación de la Asociación del Corazón de Nueva York, la historia de hospitalizaciones recurrentes, la isquemia severa que limita la actividad diaria y no es susceptible de revascularización miocárdica quirúrgica o por métodos plásticos en las arterias coronarias, la presencia de fracción de expulsión del ventrículo izquierdo menor a 20%, las arritmias ventriculares sintomáticas recurrentes refractarias, entre otras, además de que recientemente se le ha dado particular importancia como factor de pronóstico¹⁹ y de indicación para el trasplante cardiaco, la función, el estudio de la función ventricular integral y no es posible considerar completo el estudio de la función ventricular sin considerar la función del septum interventricular. Este concepto es tan importante que ha sido considerado por algunos grupos de trabajo en los que ha hecho la resincronización del septum interventricular a través del uso de estimulación eléctrica específicamente en la región del ventrículo del septum interventricular.

Por otro lado, desde el punto de vista de la técnica quirúrgica han ocurrido cambios como el implante de la víscera cardiaca a través de la intususcepción bicaval, técnica que es la más empleada actualmente y con mejores resultados, a grado tal que en los últimos 13 pacientes hemos tenido 100% de sobrevida al primer año.

A pesar de los avances logrados en materia de trasplante de órganos, la obtención de éstos a partir del cadáver ha disminuido considerablemente, a grado tal de que ha acelerado otros procedimientos alternativos para aquellos pacientes que están en fase de espera, en esta área evidentemente se observan avances, como: la cardiomioplastia dinámica²¹ y el uso de dispositivos de asistencia ventricular, en este aspecto surge la pregunta de si estos dispositivos sustituyen al trasplante cardiaco; la respuesta es contundente: no es posible, y así lo ha demostrado la experiencia en los que se demuestra que no se puede sustituir por largos periodos la función cardiaca, y como lo habíamos mencionado previamente reconsiderar las indicaciones de trasplante en los receptores.

La disminución en la actividad relacionada con el trasplante ha sido más notable a partir del año de 1995. Fenómeno mundial que sin duda también ocurre en nuestro medio. En relación con la comorbilidad asociada al procedimiento de inmunosupresión, se pueden considerar la insuficiencia renal ya descrita y por otro lado la vasculopatía postrasplante. En

relación con este punto es evidente imaginar que la búsqueda constante de alcanzar la tolerancia inmunológica está en el campo de la discusión.

En relación con el control de la reacción de rechazo en la actualidad existen parámetros ecocardiográficos y marcadores bioquímicos con resultados lo suficientemente satisfactorios para afirmar que no necesariamente la biopsia endomiocárdica tiene que efectuarse con la periodicidad que se llevaba a cabo al inicio de los programas de trasplante.²²

La terapéutica e inmunosupresores

Es evidente que se cuenta con mayor número de inmunosupresores; sin embargo, se ha observado que persiste el problema de insuficiencia renal de 33% a un año a 44% en cinco años postrasplante, y la enfermedad arterial coronaria es la primera causa de muerte después del primer año del trasplante tal como lo refiere el decimoséptimo registro de la sociedad internacional de trasplante cardiopulmonar. Si bien es cierto el problema de infección y rechazo agudo ha desaparecido o disminuido considerablemente a los 30 y al primer año de vida del trasplante ha aparecido en el escenario la presencia de linfoma y otras neoplasias, así como la infección por citomegalovirus.

La vasculopatía postrasplante

Su mecanismo aún no está bien esclarecido, entre los mecanismos propuestos se encuentran: mecanismos tales como lo relativo a la respuesta inmune de huésped al injerto mediada por inmunidad humoral y no celular: anticuerpo antiendotelio, factor de necrosis tumoral TNF y TGF.

La teoría inflamatoria y la teoría metabólica

En la primera se ha señalado, por un lado, la sobreexpresión del receptor GP, alfa B3 en el endotelio vascular que favorece la aterogénesis, y, por otro lado, el fibrinógeno, la fibronectina, la tromboplastina y el factor tisular, junto con el otro mecanismo anotado, favorecen la coagulación, la fibrinólisis y la comunicación celular que son factores relacionados con la aterogénesis. En la metabólica se hace énfasis en anotar que si bien es cierta la ciclosporina es el medicamento de elección para el control de la reacción de rechazo,^{5,7} esta sustancia constituye el factor de riesgo más importante para desencadenar la aterosclerosis. En este tipo de pacientes en que se presenta esta situación o bien se sospeche, se debe: ajus-

tar la inmunosupresión, buscar los efectos pleiotrópicos de las estatinas, reducción de los niveles de homocisteína y esperar a corto plazo grandes avances en el campo de la aterosclerosis.

En el campo de la cirugía y ante un evento de amenaza de rechazo en la fase temprana del postrasplante, existen estrategias para evitarla, tales como: cambio de inmunosupresores²³ y a dosis elevadas, la revascularización miocárdica quirúrgica o percutánea, y en 2% de los casos la posibilidad de retrasplante.

PERSPECTIVAS

Ante la seria limitación que implica la existencia de donantes, los investigadores y los cirujanos han volteado la cara hacia la investigación, en particular en el campo de la cardiología médico quirúrgica. Se observa que la insuficiencia ventricular izquierda refractaria a todo tipo de tratamiento, constituye un campo fascinante para la investigación y así los diferentes grupos de trabajo incluyendo nuestro medio han incursionado en varios aspectos desde el uso de la revascularización completa en aquellos pacientes con indicación limitrofe, hasta el empleo de la asistencia circulatoria prolongada o con balón intraaórtico y con una investigación experimental muy seria: la aplicación de la cardiomioplastia consistente en la introducción al interior de la cavidad torácica del músculo dorsal ancho que al rodear el corazón,²¹ estimulado y con entrenamiento necesario, permite mejorar las condiciones funcionales del ventrículo. Recientemente y gracias al conocimiento de las células troncales, el depósito o la entrega de éstas en cantidad suficiente vía intramiocárdica,²⁴⁻²⁶ permitirá que actúen por diferentes vías: integración, conexión eléctrica, acción mecánica, formación evidente o estimulación y neoformación de vasos capilares y con ello la mejoría de la cardiomiopatía isquémica, finalmente comprobación de hipótesis existente, y posible reprogramación celular al miocardio, con todo lo anterior mejoría de la función ventricular y cambio de la clasificación funcional y calidad de vida de los enfermos en situación terminal.

Es un reto para los investigadores este nuevo camino para lograr, por un lado, seleccionar pacientes hacia el trasplante cardiaco, revisar las indicaciones de los potenciales candidatos a este procedimiento de reemplazo; y, por otro lado, comprobar las hipótesis que existen en el campo de la investigación contemporánea y con ello ofrecer algo al número considerable de pacientes que están en fase de espera en el programa de trasplante.

Indudablemente el tema de trasplante de corazón todavía nos brindará muchos nuevos conocimientos, mejores inmunosupresores, la posibilidad de trasplante heterólogo, perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas, procedimientos para conocer tempranamente la iniciación de la reacción de rechazo sin recurrir a la biopsia repetida del órgano trasplantado.

No omitimos que en el futuro se encuentra la posibilidad de la terapia génica, sin desconocer las limitaciones existentes, vg. dificultad para la dosificación, la potencial existencia de enfermedades poligénicas, la inducción de procesos inflamatorios o el desencadenamiento de oncogénesis y/o la inducción de genes en órganos no afectados, así como la presencia de autoinmunidad, situaciones aún no bien definidas. La posibilidad de xenotrasplantes queda aún como perspectiva alentadora; sin embargo, en este terreno aunque se han empleado múltiples procedimientos, los resultados aún no son del todo satisfactorios para lograr la inmunomodulación.

En el momento actual es una realidad el uso de células troncales para tratar de mejorar la función cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria²⁷ a todo tipo de tratamiento y desde luego en los casos en los que no necesariamente se encuentra indicado el trasplante, las células empleadas son: cardiomiocitos fetales o embrionarios,²⁸ cardiomiocitos adultos, células de músculo liso, estroma de médula ósea,^{29,30} células hematopoyéticas indiferenciadas³¹ y líneas celulares poco diferenciadas (mayor riesgo de oncogénesis). Este tipo de procedimientos tiene un fundamento bien establecido,^{32,33} es decir, son factibles desde la preservación para uso inmediato hasta por tiempos prolongados, el paciente se convierte en su propio donador, la probabilidad de rechazo es mínima, no existe la necesidad de inmunosupresión de por vida.

El uso de la cardiomioplastia celular tiene mecanismos de acción bien conocidos y otras como hipótesis, que permiten explicar la remodelación ventricular y la mejoría evidente en las funciones diastólica y sistólica, en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS. Iniciamos este procedimiento en julio del 2004 y en el momento actual hemos intervenido 30 pacientes, bajo un protocolo muy estricto, relacionado con la selección de pacientes, muy bien estudiados, desde diferentes aspectos, clínico, electrocardiográfico, ecocardiográfico, hemodinámica con análisis de la viabilidad e isquemia por estudios de medicina nuclear, eco-dobutamina, entre otros estudios, además, desde el punto de vista quirúrgico y con apego muy cercano al análisis de estu-

dios preoperatorios, se procedió a la entrega de varios millones de células troncales en las diferentes caras del corazón, vale la pena insistir en forma muy categórica que consideramos que es el procedimiento de elección para ofrecer a este tipo de pacientes algo útil, ya que éstos se encuentran en un estado de deterioro muy grave, con clase funcional en extrema gravedad y sin otra alternativa, hasta el momento todos han mejorado, han cambiado su clase funcional, cero por ciento de mortalidad, se continuará la valoración a largo plazo. Estamos convencidos de este tipo de procedimiento terapéutico, así como de las características del protocolo y el apego al mismo. Si bien es cierto se han publicado experiencias utilizando la vía intracoronaria, la intravenosa sistémica o el intento de transendocárdica, todas éstas las consideramos, que algunas requieren tecnología especial, limitadas, con grandes desventajas, limitación topográfica imprecisa, con grandes desventajas sin fundamento científico, en fin, no recomendables, de tal manera que continuaremos acumulando experiencia y en un futuro no muy lejano se publicarán in-extenso los resultados obtenidos con la técnica intramiocárdica con corazón muy bien expuesto por toracotomía anterolateral.

Finalmente estamos conscientes que a nivel mundial se espera que en pocos años la cirugía que dominará la medicina del futuro sea la "sustitutiva" de órganos cadavéricos y el uso de células troncales.

Solamente de nosotros depende el que cuando una vida se apague, no lo haga en forma definitiva, y como lo anotó el escritor Sefardí Elías Canetti que: "La única batalla por la que vale la pena empeñarse a fondo es aquella cuyo objetivo es hacer retroceder a la muerte".

REFERENCIAS

1. Pacheco CR, Díaz G, Naranjo F y cols. Técnica quirúrgica del reimplante pulmonar en el perro. *Gac Med Mex* 1965; 95: 633.
2. Portilla E, Argüero R. Extraction of the autoperfused heart-lung block, experimental model. *Arch Invest Med* 1991; 22: 255.
3. Argüero R, Castaño R, Portilla E, Sanchez O, Molinar F. Primer caso de trasplante de corazón en México. *Rev Med IMSS* 1989; 27: 107.
4. García C. Trasplante pulmonar (Editorial). *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 1990; 3: 89.
5. Argüero R, Castaño R, Careaga R. Trasplante de corazón, pulmón y corazón-pulmón. México: Ed. Masson Salvat Medicina; 1995.
6. United network for Organ Sharing website. <http://www.unos.org>
7. Calne RY, White DGJ, Thiru S, et al. Cyclosporine A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1978; 2: 1323.
8. Paris W, Woodbury A, Thompson S, et al. Social rehabilitation and return to work after cardiac transplantation: a multi-center survey study. *Transplantation* 1992; 53: 433.

9. La Salud en las Américas. México. OMS, 1998: 180-202.
10. Garrido M, Gaxiola A, Castaño R, Méndez G, Argüero R. Reporte de mortalidad de los últimos 6 años de pacientes en espera de trasplante y de la clínica de insuficiencia cardíaca. *Arch Inst Cardiol Mex* 1999; 69(Supl.): 44.
11. Stevenson L, Dracup K, Tillisch J. Efficacy of medical therapy tailored for severe congestive heart failure in patients transferred for urgent cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1989; 63: 461-4.
12. Carrell A. The surgery of blood vessels. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1907; 18: 18.
13. Barnard CN. A human cardiac transplant an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J*; 41: 1271.
14. Craven J, Farrow S. Surviving transplantartion: a personal guide for organ transplant patients, their families, friends and caregivers. <http://www.psychiatry.med.ewo.ca/survive/frmain.htm>.
15. Beecher HK, Adams RD, Banger AC. A definition of irreversible coma: ad hoc committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death. *JAMA* 1968; 205: 337.
16. Ley General de Salud. Capítulo IV, Artículo 343 y 344. Editorial SISTA; Abril 2004, p. 104-5.
17. Gradman A, Prakash C. Predictors of mortality in patients with heart failure. *Cardiol Clin* 1994; 12: 25-35.
18. Chikamori T, Doi Y, Yonezawa Y, Yamada M, Seo H, Ozawa T. Value of dipyridamole thallium-201 imaging in noninvasive differentiation of idiopathic dilated cardiomyopathy from coronary artery disease with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1992; 69: 650-3.
19. Chokshi S, Nazari J, Mattioni T, Zheutlin T, Haffajee C, Kehoe R. Arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. *CVR&R* 1990; 8: 55-66.
20. National Heart Lung and Blood Institute: Morbidity and Mortality Chartbook on Cardiovascular, Lung and Blood Disease, 1990; NHLBI, Bethesda, 1992.
21. Lee KF, Dignan R, Parmar J, Dyke C, Benton G, Yeh T, et al. Effects of dynamic cardiomyoplasty on left ventricular performance and myocardial mechanics in dilated cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 124-31.
22. Caves PK, Stinson EB, Billingham ME, Rider AK and Shumway NE. Diagnosis of human cardiac allograft rejection by serial cardiac biopsy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973; 66: 461.
23. Chan JY, Aehgal SN. Pharmacology of Rapamicine: a new immunosuppressive agent. *Br J Rheumatol* 1991; 30: 62.
24. Li RK, Jia ZQ, Weisel RD, et al. Cardiomyocyte transplantation improves heart function. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 654-60.
25. Chachques JC, Cattadori B, Carpentier A. Dynamic to cellular cardiomyoplasty. Chapter 43. In: Franco KL, Verrier ED (eds.). *Advanced therapy in cardiac surgery*. 2nd Ed. Canada: BC Becker Inc.; 2003, p. 431-8.
26. Markham DW, Taylor DA. Cell therapy for myocardial repair. Chapter 44. In: Franco KL, Verrier ED (eds.). *Advanced therapy in cardiac surgery*. 2nd. Ed. Canada: BC Becker Inc.; 2003, p. 439-49.
27. Wang JS, Shum-Tim D, Galipeau J, et al. Marrow stromal cells for cellular cardiomyoplasty: feasibility and potential clinical advantages. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 999-1005.
28. Kessinger A, Smith DM, Strandjoud SE, Landmark JD, Dooley DC, Law P, Coccia PF, Warkentin PI, Weisenburger DD, Armitage JO. Allogeneic transplantation of blood-derived, T cell-depleted hemopoietic stem cells after myeloablative treatment in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4: 643-6.
29. Stamm C, Westphal B, Kleine HD, Petzsch M y cols. Autologous bone marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet* 2003; 361: 45-7.
30. Bodo E, Strauer, Michael Brehm, Tobias Zeus, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002; 106: 1913-25.
31. To LB, Davy ML, Haylock DN, Dyson PG, Thorp D, Juttner CA. Autotransplantation using peripheral blood stem cells mobilized by cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4: 595-6.
32. Thomas EJ, Storb R. Technique for human marrow grafting. *Blood* 1970; 36: 507-15.
33. Cavallaro AM, Lilleby K, Majolino I, et al. Three to six year follow-up of normal donors who received recombinant human granulocyte colony stimulating factor. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 85-9.

Reimpresos:

Dr. Rubén Argüero-Sánchez

Dirección General del Hospital de Cardiología del
CMN Siglo XXI,
Av. Cuauhtémoc No. 330
Col. Doctores.
06720, México, D.F.