



CIRUGÍA y CIRUJANOS

Órgano de difusión científica de la Academia Mexicana de Cirugía
Fundada en 1933

www.amc.org.mx www.elsevier.es/circir



CASO CLÍNICO

Terapia hormonal de rutina en el donador para trasplante cardiaco



Hugo Zetina-Tun^a, Carlos Lezama-Urtecho^b y Guillermo Careaga-Reyna^{c,*}

^a Clínica de Trasplante de Órganos Torácicos, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital General «Dr. Gaudencio González Garza», Centro Médico Nacional «La Raza», Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México, D.F., México

^b Departamento de Cirugía Cardiotorácica Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital General «Dr. Gaudencio González Garza», Centro Médico Nacional «La Raza», Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México, D.F., México

^c Dirección General, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital General «Dr. Gaudencio González Garza», Centro Médico Nacional «La Raza», Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). México, D.F., México

Recibido el 1 de julio de 2014; aceptado el 27 de enero de 2015

Disponible en Internet el 7 de agosto de 2015

PALABRAS CLAVE

Trasplante cardiaco;
Rescate hormonal;
Donador;
Levotiroxina

Resumen

Antecedentes: El éxito de un trasplante cardiaco depende en gran parte de la función del corazón donado a que, durante la muerte cerebral ocurren cambios hormonales importantes y estos conducen al deterioro del órgano donado; por lo que el Consenso Cristal de 2002 recomienda el uso de triple esquema hormonal para el rescate de los órganos cardiacos marginales.

Material y métodos: Estudio prospectivo, longitudinal. Reunimos a potenciales donadores de corazón durante el periodo del 1 de julio del 2011 al 31 de mayo del 2013. Todos recibieron doble esquema de rescate hormonal, con metilprednisolona 15 mg/kg por vía intravenosa y levotiroxina 200 µg por vía enteral. Se esperó un lapso mínimo de 4 h antes de la procuración. Se optimizaron la precarga y poscarga. Se evaluaron: mortalidad del receptor y fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, del injerto inmediata, mediata y tardía.

Resultados: Fueron realizados 30 trasplantes cardiacos ortotópicos, en 11 mujeres y 19 varones, con edad promedio: 44.3 ± 12.92 (rango 19-63 años). Los donadores de corazón, 7 mujeres y 23 hombres, con rangos de edad de 15 a 45 años (promedio 22.5 ± 7.3). La mortalidad inmediata fue del 3.3%, mediata 3.3% y tardía 3.3%. La sobrevivida al mes fue del 90%. La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo del injerto fue 45% inmediata, mediata 60% y tardía 68%. Las causas de mortalidad fueron: disfunción primaria del injerto (un caso), una tromboembolia pulmonar masiva y una neumonía nosocomial.

* Autor para correspondencia. Dirección General, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital General «Dr. Gaudencio González Garza», Centro Médico «La Raza» Instituto Mexicano del Seguro Social. Calzada Vallejo y Jacarandas s/n. Col. La Raza. Delegación Azcapotzalco. C.P. 02190. México, D.F., México. Tel.: +(52-55) 57245900, ext.: 23301.

Correo electrónico: gcareaga3@gmail.com (G. Careaga-Reyna).

Conclusión: El uso de doble esquema de terapia de rescate hormonal es útil para la recuperación y la preservación del corazón y mejora la sobrevida dentro de los primeros 30 días postrasplante. © 2015 Academia Mexicana de Cirugía A.C. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Cardiac transplantation;
Hormonal rescue;
Donor;
Levothyroxine

Routine hormonal therapy in the heart transplant donor

Abstract

Background: Successful heart transplantation depends largely on donor heart function. During brain death many hormonal changes occur. These events lead to the deterioration of the donor hearts. The 2002 Crystal Consensus advises the use of a triple hormonal scheme to rescue marginal cardiac organs.

Material and methods: A prospective, longitudinal study was conducted on potential donor hearts during the period 1 July 2011 to 31 May 2013. All donor hearts received a dual hormonal rescue scheme, with methylprednisolone 15 mg/kg IV and 200 mcg levothyroxine by the enteral route. There was at least a 4 hour wait prior to the harvesting. The preload and afterload was optimised. The variables measured were: left ventricular ejection fraction cardiac graft recipient; immediate and delayed mortality.

Results: A total of 30 orthotopic heart transplants were performed, 11 female and 19 male patients, with age range between 19 and 63 years-old (Mean: 44.3, SD 12.92 years). The donor hearts were 7 female and 23 male, with age range between 15 and 45 years-old (mean 22.5, SD 7.3 years). Immediate mortality was 3.3%, 3.3% intermediate, and delayed 3.3%, with total 30 day-mortality of 10%. Month survival was 90%. The immediate graft left ventricular ejection fraction was 45%, 60% intermediate, and 68% delayed. The causes of death were: 1 primary graft dysfunction, one massive pulmonary embolism, and one due to nosocomial pneumonia.

Conclusion: It was concluded that the use of double rescue scheme hormonal therapy is useful for the recovery and preservation of the donor hearts. This scheme improves survival within the first 30 days after transplantation.

© 2015 Academia Mexicana de Cirugía A.C. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Antecedentes

Desde el inicio de la era de los trasplantes cardiacos en 1967 por el Dr. Christian Barnard¹, el éxito de estos recae en el control del rechazo agudo e hiperagudo, así como la sobrevida a largo plazo². Con el advenimiento de los inhibidores de la calcineurina en 1987 se logró dar un enorme paso en el control de las mismas.

Simultáneamente, se presentó un nuevo reto, del que depende también el éxito en el resultado de un trasplante cardiaco: la disfunción primaria del injerto y la valoración adecuada para obtener un corazón donado óptimo, principalmente en los corazones donados marginales.

Al presentarse la muerte cerebral, acontece una variedad de cambios hormonales, metabólicos sistémicos, como son: disminución de las hormonas tiroideas circulantes³, agotamiento de las reservas de vasopresina a las 6 h⁴, una respuesta inflamatoria incrementada⁵ y la bien conocida «tormenta adrenérgica»^{6,7}. Todos estos cambios hormonales, metabólicos, sistémicos provocarán el deterioro en el funcionamiento del corazón del donador, así como el incremento del rechazo agudo posterior al trasplante cardiaco⁸. Por lo anterior, y desde la aceptación en el Consenso Cristal del 2002, se ha llevado la terapia de rescate hormonal en

los corazones donados marginales⁹, con múltiples reportes de incrementos de órganos sólidos recuperados con el uso de este esquema o algoritmo¹⁰.

Reportamos nuestra experiencia basada en el algoritmo del Consenso Crystal, con la modificación que consiste en utilizarlo en todos los potenciales donadores de corazón, con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo normal, en forma rutinaria y no solo en los marginales, derivado de que nuestra principal fuente de donadores es a través de procuraciones a distancia. Su repercusión en la sobrevida en el postoperatorio inmediato. Utilizando solo doble esquema hormonal con esteroides y hormona tiroidea por vía enteral a través de la sonda nasogástrica.

Material y métodos

Realizamos un estudio prospectivo, longitudinal, que inició el 1 de julio del 2011 hasta el 31 de mayo del 2013. Se reunieron todos los potenciales donadores de corazón, con edad de 15 a 45 años, de ambos sexos. Se evaluaron inicialmente: con antropometría, electrocardiograma, ecocardiograma (si había disponibilidad del recurso), y laboratorio. Si reunían los criterios óptimos de donación cardiaca (de acuerdo con nuestro protocolo) y se descartaba cualquier daño cardiaco;

se inició la administración de la terapia hormonal con metilprednisolona a 15 mg/kg por vía intravenosa (IV) en bolo y levotiroxina 200 µg por sonda nasogástrica y una nueva dosis, de ser necesario, a las 24 h de la primera. Esperamos un mínimo de 2 h (idealmente 6 h), posterior a iniciar la terapia hormonal de rutina. Se intentó reducir la dosis de vasopresores, principalmente de la noradrenalina, si se estaba administrando, y la procuración del corazón se realizó con un tiempo ideal de 6 h posterior a la terapia hormonal. La valoración terciaria fue realizada por el cirujano a tórax abierto, y esta fue la pauta principal para obtener la procuración.

Las variables que se midieron fueron: tiempo de isquemia total, tiempo de derivación cardiopulmonar, tiempo de pinzamiento aórtico del receptor, complicaciones postoperatorias, y principalmente la sobrevida del injerto procurado en el postoperatorio inmediato (primeras 24 h), mediato (1^{er} al 7^o día) y tardío (8^o al 30^o día).

Método estadístico: se utilizó estadística descriptiva para caracterizar la muestra de esta serie de pacientes.

Resultados

Se trasplantó a 30 pacientes, 11 mujeres (36.66%) y 19 varones (63.33%); con edad de 44.3 ± 12.92 años (rango 19-63 años), con los siguientes diagnósticos causales de la insuficiencia cardiaca terminal: dilatados idiopáticos 15 pacientes (50%), cardiopatía isquémica 13 (43.3%), restrictivo un paciente (3.3%), enfermedad de Ebstein un caso (3.3%). La clase funcional de la sociedad cardiológica neoyorquina (NYHA), fue: III en ocho pacientes (26.6%) y NYHA IV en 22 pacientes (73.3%).

Los trasplantes cardiacos realizados fueron de tipo ortotópicos en todos, con técnica biauricular en 12 pacientes (40%) y bicaval en 18 pacientes (60%). El tiempo de derivación cardiopulmonar fue 125.3 ± 26.34 min (rango 69-196 min), el tiempo de isquemia total fue de 225.03 ± 61.13 min (119-366 min), el pinzamiento aórtico del receptor «isquemia caliente» fue de 78.56 ± 12.62 min (rango 55-109 min). La diferencia promedio en el tiempo de isquemia total y pinzamiento aórtico del receptor promedio fue de 146.47 min.

Los datos de los donadores fueron los siguientes: 7 de sexo femenino (23.3%), 23 de sexo masculino (76.6%), la edad fue de 22.5 ± 7.3 años (rango 15-45 años).

La mortalidad inmediata fue del 3.3% (un paciente), mediata 3.3% (un paciente) y tardía 3.3% (un paciente), haciendo una totalidad a los 30 días del 10% (3 pacientes) y una sobrevida del 90% (27 pacientes).

La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, previo a la procuración del corazón, fue en promedio del 55%, obtenida por ecocardiograma en solo 18 pacientes (90%). La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo en el postoperatorio inmediato fue en promedio del 45%, mediato del 60% y tardío del 68%.

Las complicaciones presentadas fueron: insuficiencia renal aguda en 40% (12 pacientes) de los cuales 2 pacientes (6.6%) requirieron terapia de reemplazo renal con el hemodiafiltración veno-venosa continua (Prisma®). La falla cardiaca derecha del injerto se presentó en 6 pacientes (20%); la disfunción del nodo sinusal, en 6 pacientes (20%);

delirium en 5 pacientes (16.6%); hemorragia postoperatoria en 2 pacientes (6.6%), e insuficiencia hepática se observó en 2 pacientes (6.6%). Un paciente presentó neumonía (3.3%), otro hemorragia cerebral (3.3%) y otro tromboembolia pulmonar masiva (3.3%).

Las causas de mortalidad en el periodo inmediato fue de un paciente (3.3%) por disfunción primaria del injerto, uno (3.3%) en el periodo mediato por tromboembolia pulmonar masiva, y un caso (3.3%) en el tardío por neumonía y choque séptico con cultivos positivos a *Acinetobacter baumannii*. En total, la mortalidad en los primeros 30 días fue del 10% (3 pacientes).

Discusión

Indudablemente, el trasplante cardiaco es una buena opción para la falla cardiaca terminal y el éxito de un trasplante radica en múltiples factores; uno de ellos es la función ventricular del corazón donado^{11,12}. Con la muerte cerebral ocurre una serie de alteraciones hormonales: descenso de los niveles de hormona antidiurética o vasopresina, niveles bajos de las hormonas tiroideas, incremento de las interleucinas sanguíneas, alteraciones del ciclo aeróbico en las células⁴. Así mismo, durante el proceso de la muerte cerebral acontece la «tormenta adrenérgica», en el cual los niveles séricos de noradrenalina se elevan en forma importante, con consecuencias deletéreas en el corazón potencialmente donado, como son: daño del miocito, incremento de la falla cardiaca sistólica y diastólica biventricular (predominando la derecha), arritmias, hemorragias petequiales en el subendocardio y empeoramiento de la función endotelial y, pérdida del tono vasomotor, que inducen a una depresión de la contractilidad miocárdica potencialmente reversible^{7,13}.

Todos los acontecimientos hormonales llevó a la realización del algoritmo del Consenso Crystal del uso de hormonas para el rescate de potenciales corazones donados limítrofes, con excelente resultados⁹. Este algoritmo usa metilprednisolona a 15 mg/kg, triyodotironina 4 µg U IV, vasopresina 1 U IV e insulina 1 U/h IV^{14,15}.

Con la aplicación del algoritmo de rescate hormonal del Consenso Crystal, múltiples autores han tenido mejor recuperación de corazones con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo marginales, de pulmones y de riñones, que además requiere menor dosis de vasopresores previo a la procuración de los órganos torácicos¹⁰.

En este trabajo, nosotros modificamos la forma de administración y el protocolo del Consensus Crystal; utilizamos 2 fármacos hormonales, la metilprednisolona a 15 mg/kg IV en bolo y levotiroxina 200 µg por vía enteral, en vez de 3 o 4 fármacos hormonales, como las del protocolo mencionado. La terapia hormonal se llevó a cabo en forma rutinaria, independientemente de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo encontrada por ecocardiograma durante la primera valoración y no como rescate de los injertos cardiacos marginales con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo menores del 40%. Esperamos un mínimo de 2 h (al igual que en el protocolo del Consenso Crystal) posterior a la administración del doble esquema hormonal para tener efectos esperados y un máximo de 24 h. La determinación final de obtener el injerto cardiaco con fines de trasplante se

decide por la valoración objetiva del cirujano cardiovascular a tórax abierto.

Rosendale et al.¹⁵ en su trabajo utilizaron las 3 hormonas de rescate (esteroides, hormonas tiroideas y vasopresina), así como la combinación variable de 2 de cada una y también en forma individual. En este estudio se demostró que solo la combinación del triple esquema hormonal (esteroides, hormona tiroidea y vasopresina) fue superior que la combinación de esteroides y hormonas tiroideas, tanto en la presentación de disfunción primaria del injerto (razón de momios de 0.45 vs. 0.66), mortalidad a un mes (razón de momios de 0.47 vs. 0.67), y a los 12 meses 90% vs. 83.3%. Las demás combinaciones dobles o individuales fueron con resultados inferiores, siendo la peor la combinación de esteroides más vasopresina IV.

En nuestro trabajo utilizamos esteroides (metilprednisolona) y hormona tiroidea (levotiroxina) en forma rutinaria y nuestros resultados fueron con una mortalidad del 3.3% en el postoperatorio inmediato, el 3.3% en el mediato y el 3.3% en el tardío, haciendo un total del 10% durante el primer mes del postoperatorio.

La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo en nuestro estudio inicialmente fue del 45% y se incrementó al 60% en el periodo mediato, y mejoró en el tardío al 65%. Esto es acorde con los trabajos realizados por Berman et al.⁷ en los que la recuperación del corazón se presentó entre el día 7 y el 14, en el cual se asemeja la disfunción cardiaca sufrida durante la muerte cerebral, la hemorragia subaracnoidea y la enfermedad de takotsubo por su similitud en la descarga adrenérgica, lesiones histopatológicas, recuperación y no lesiones coronarias.

La mortalidad a 30 días fue del 10%, pero la atribuida a disfunción primaria del injerto procurado fue del 3.3%; lo que es importante porque la disfunción del injerto no se presentó en forma importante entre los pacientes que recibieron la doble terapia hormonal rutinaria, dando la oportunidad de mejor recuperación del paciente si recibe los manejos adecuados.

De las complicaciones presentadas es importante mencionar la falla renal aguda en un alto porcentaje (40%) de origen multifactorial, un porcentaje elevado muy similar, comparado con la bibliografía médica^{16,17}. La falla cardiaca derecha se presentó en el 20% pero se recuperó en un lapso de 4 a 7 días, acorde con lo mencionado previamente con la recuperación de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo⁷.

El tiempo de isquemia total de 225.03 min (dentro de los rangos de tiempo recomendados por las guías internacionales, que es de menos de 240 min¹⁸). La diferencia entre el tiempo de isquemia total y la isquemia fría, o el tiempo de pinzamiento aórtico del receptor que fue de 146.47 min, es atribuido al tiempo de traslado del lugar de origen del injerto cardiaco; el cual fue desde un lugar diferente del nuestro en su mayoría; esto fue el motivo de lo que prolongo el tiempo de isquemia total, como ya se había mencionado en el trabajo previo de Careaga-Reyna et al.¹⁹.

Nuestro estudio consta de un reducido número de pacientes y si tomamos en consideración que un hospital que realiza de 10 a 25 trasplantes cardiacos anuales es considerado de producción mediana a nivel mundial²⁰, consideramos que es un adecuado número y que requiere de un seguimiento para valorar los resultados a 6 meses y 1 y 5 años.

Conclusión

El rescate hormonal fue elaborado para el manejo de los corazones donados con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo limitofes ($\leq 40\%$). Basados en el algoritmo del Consensus Crystal, nosotros utilizamos la terapia de rescate hormonal en todas las donaciones de corazón, aunque su fracción de expulsión del ventrículo izquierdo fuera $\geq 50\%$. Utilizando un doble esquema hormonal con esteroides (metilprednisolona 15 mg/kg/bolo IV) y hormonas tiroideas (levotiroxina 200 μg por vía enteral), nuestro grupo llegó a las siguientes conclusiones.

1. Las posibilidades de disfunción primaria del injerto y su asociación con la mortalidad se redujo a un 3.3%.
2. La mortalidad en los primeros 30 días disminuyó a un 10% del total.
3. Se requieren un control y un seguimiento del estudio realizado a más largo plazo de 6, 12 meses.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: An interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J.* 1967;41(48):1271-4.
2. Lindenfeld J, Miller GG, Shakar SF, Zolty R, Lowes BD, Wolfel EE, et al. Drug therapy in the heart transplant recipient. Part I: Cardiac rejection and immunosuppressive drugs. *Circulation.* 2004;110(24):3734-40.
3. Novitzki D, Wicomb WN, Cooper DKC, Rose AG, Fraser RC, Barnard CN. Electrocardiographic, haemodynamic and endocrine changes occurring during experimental brain death in the Chacma baboon. *J Heart Lung Transplant.* 1984;4:63-9.
4. Novitzky D, Cooper DKC, Rosendale JD, Kauffman HM. Hormonal therapy of the brain-death organ donor: Experimental and clinical studies. *Transplantation.* 2006;82(11):1396-401.
5. Nijboer WN, Schuur TA, van der Hoeven JAB, Leuvenink HGD, van der Heide HJJ, van Goor H, et al. Effects of brain death on stress and inflammatory response in the human donor kidney. *Transplant Proc.* 2005;37(1):367-9.
6. Shivalkar B, van Loon J, Wieland W, Tjandra-Maga TB, Borgers M, Plets C, et al. Variable effects of explosive or gradual increase of intracranial pressure on myocardial structure and function. *Circulation.* 1993;87(1):230-9.
7. Berman M, Ayyaz A, Ashley E, Freed D, Clarke K, Tsui S, et al. Is stress cardiomyopathy the underlying cause of ventricular dysfunction associated with brain death? *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(9):957-65.
8. Stoica S, Satchihananda DK, White PA, Sharples L, Parameshwar J, Redington AN, et al. Brain death leads to abnormal contractile properties of the human donor right ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132(1):116-23.
9. Zaroff JG, Rosengard BR, Armstrong WF, Babcock WD, D'Alessandro A, Dec GW, et al. Consensus Conference Reports. Maximizing use of organs recovered from the cadaver donor: cardiac recommendations: March 28-29, 2001, Crystal City, Va. *Circulation.* 2002;106:836-41.
10. Nath DS, Ilias Basha H, Liu MH, Moazami N, Ewald G. Increased recovery of thoracic organs after hormonal resuscitation therapy. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(5):594-6.

11. Ubilla M, Mastrobuoni S, Arnau M, Cordero A, Alegría E, Gavira JJ, et al. Trasplante cardiaco. *An Sist Sanit Navar*. 2006;29 Supl. 2:63–78.
12. Almenar L, Delgado J, Crespo M, Segovia J. Situación actual del trasplante cardiaco en España. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63 Supl. 1:132–49.
13. Zetina-Tun H, Lezama-Urtecho C, Urías-Báez R, Careaga-Reyna G. Muerte encefálica, fisiopatología, cuidado óptimo y terapia hormonal para donación cardiaca. *Cir Cir*. 2012;80(6):573–7.
14. Rosendale JD, Kauffman HM, McBride MA, Chabalewsky FL, Zaroff JG, Garrity ER, et al. Aggressive pharmacologic donor management results in more transplanted organs. *Transplantation*. 2003;75(4):482–7.
15. Rosendale JD, Kauffman HM, McBride MA, Chabalewsky FL, Zaroff JG, Garrity ER, et al. Hormonal resuscitation yields more transplanted hearts, with improved early function. *Transplantation*. 2003;75(8):1336–41.
16. Parolari A, Pesce LL, Pacini D, Mazzanti V, Salis S, Sciacovelli C, et al. Risk factors for perioperative acute kidney injury after adult cardiac surgery: Role of perioperative management. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(2):584–91.
17. Mariscalco G, Lorusso R, Dominici C, Renzulli A, Sala A. Acute kidney injury: A relevant complication after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2011;92(4):1539–47.
18. Constanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation. Guidelines for the care of heart transplant recipients. Task Force. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(8):914–56.
19. Careaga-Reyna G, Zetina-Tun H, Villaseñor-Colín C, Alvarez-Sánchez LM, Urías-Báez R, de la Cerda-Belmont GA. Procuración a distancia de corazón con fines de trasplante. *Cir Cir*. 2012;80(5):424–8.
20. Kilic A, Weiss ES, Allen JG, George TJ, Yuh DD, Shah AS, et al. Should orthotopic heart transplantation using marginal donors be limited to higher volume centers? *Ann Thorac Surg*. 2012;94(3):695–702.