

Trasplante cardíaco con donantes cadavéricos: de la investigación a la práctica clínica

Heart Transplantation Using Donors after Circulatory Death: From Research to Clinical Practice

GUSTAVO KNOP¹

RESUMEN

Los donantes cadavéricos para trasplante cardíaco se abandonaron en la década de los setenta con el advenimiento de la ley de muerte cerebral (cadáveres con corazón latiendo), en los cuales el corazón se halla latiendo y perfundido hasta último momento previo al explante. La escasez de donantes ha reavivado el interés en la investigación en animales y clínica con el fin de utilizar donantes cadavéricos para trasplante cardíaco, intentando optimizar la función cardíaca luego del período de privación de oxígeno producido por la hipotensión muy pronunciada y la detención circulatoria posterior. Se presenta la experiencia inicial de trasplante cardíaco con donantes cadavéricos en nuestra institución. El Papworth Hospital ha realizado una investigación clínica exitosa, efectuando diez trasplantes cardíacos con donantes cadavéricos, sin mortalidad. Se eligieron recipientes de riesgo bajo con consentimiento previo. Los donantes cadavéricos fueron, en su mayoría, reperfundidos con el uso de dispositivo de circulación extracorpórea y, luego de ser destetados del apoyo circulatorio, en todos los casos el corazón fue explantado y conectado a la máquina de perfusión para ser trasladado y a la vez evaluado en su función para proceder al implante. En conclusión, esta técnica se podría utilizar para trasplante cardíaco con buenos resultados.

Palabras clave: Trasplante de corazón/métodos - Preservación de órganos - Donantes de tejidos - Obtención de tejidos y órganos - Paro cardíaco inducido

ABSTRACT

Donation after circulatory death for heart transplantation was abandoned in the 1970s with the advent of the brain death law (donation after brain death), where the donor heart is beating and perfused up to the moment prior to organ retrieval. Shortage of donors has renewed the interest in animal and clinical research of donors after circulatory death for heart transplantation, aiming at optimizing heart function after the period of oxygen deprivation caused by severe hypotension and subsequent circulatory arrest. This study presents the initial experience with donation after circulatory death for heart transplantation at our institution. Papworth Hospital has performed a successful clinical investigation in which ten cardiac transplants were performed with hearts from donation after circulatory death, without mortality. Low risk recipients who had previously signed their consent were chosen. Most hearts from donation after circulatory death were reperfused with an extracorporeal circulation device, and following weaning from the circulatory support the heart was harvested and connected to the perfusion machine for transportation and simultaneous assessment of function before implantation. In conclusion, this technique could be used for cardiac transplantation with satisfactory outcomes.

Key words: Heart Transplantation/methods - Organ Preservation/methods - Tissue Donor/classification - Tissue and Organ Procurement/methods - Cardiac Arrest, Induced

Hasta hace poco tiempo, solo los donantes después de la muerte cerebral (DMC) con corazón latiendo se consideraban candidatos para trasplante cardíaco, dado que el corazón se halla perfundido hasta último momento antes del explante. Esta estrategia permitió mejores resultados que en el período inicial de trasplantes cardíacos con donantes cadavéricos (DC), en los cuales donante y receptor se operaban en quirófanos contiguos para minimizar el tiempo de isquemia caliente.

La introducción de la ley de muerte cerebral a mediados de los años setenta (“cadáveres con corazón latiendo”) implicó el abandono del explante del corazón en DC para trasplante cardíaco. El incremento cada vez más significativo del número de pacientes en lista

de espera a nivel mundial, y la escasez de donantes en relación con esta, reavivó en la comunidad médica el interés en la investigación en animales y clínica para tratar de utilizar también el corazón en los DC y a la vez equiparar los excelentes resultados logrados con DMC. Esto permitiría un incremento del 10% al 17% de la cantidad de trasplantes cardíacos por año. El Papworth Hospital es actualmente el líder mundial en cantidad de trasplantes cardíacos utilizando DC. Luego de un programa de investigación clínica inicial que demostrara la efectividad del procedimiento, esta práctica ya se ha aceptado en el Reino Unido y se ha realizado en dos hospitales del país y en Australia, y muy probablemente en corto plazo se desarrollará

REV ARGENT CARDIOL 2016;84:59-63. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v84.i1.7184>

Recibido: 19/11/2015 - Aceptado: 02/12/2015

Dirección para separatas: Dr. Gustavo Knop - 146 CourtFarm Road, Newhaven, East Sussex, UK BN9 9HB - e-mail: drknop@hotmail.com

¹ Papworth Hospital, Reino Unido

en otros países de Europa. El objetivo de este trabajo es mostrar la experiencia inicial con DC en nuestro servicio.

Los DC son donantes con daño cerebral irreversible o en los que la muerte es inevitable sobre la base de que cualquier tipo de tratamiento es inútil, pero que no llegan a cumplir los parámetros formales de muerte cerebral (DMC) de acuerdo con las pruebas vigentes. Si la familia ha decidido abandonar la terapéutica que los mantiene “vivos”, el proceso técnico se realiza trasladando al donante a la sala de anestesia contigua al quirófano y suspendiendo los apoyos respiratorio y circulatorio. En ese momento comienza el “período agónico”, previo al cual, por razones legales y éticas, no es permitido inyectar heparina ni colocar ningún tipo de cánulas o vías o realizar estudios de ecografía, que serían de gran utilidad para brindar mayor seguridad y rapidez para acortar el tiempo de isquemia caliente. Producida la muerte, confirmada de acuerdo con la reglamentación vigente, y pasados 5 minutos, el donante es ingresado al quirófano para la extracción de los órganos por dos equipos quirúrgicos actuando simultáneamente en abdomen y tórax.

En el programa clínico de DC para trasplante cardíaco, el período de isquemia caliente debe ser menor de 30 minutos, (1) en base a los estudios experimentales de la Universidad de Wisconsin, que demuestra que después de los 40 minutos los indicadores de contractilidad y relajación se deterioran significativamente. El período de isquemia caliente es el tiempo transcurrido entre la caída de la presión sistólica a menos de 50 mm Hg durante el período agónico hasta que, después de la muerte, el corazón es reperfundido con sangre en circulación extracorpórea o convertido a isquemia fría mediante clampeo de la aorta y administración de solución cardiopléjica con aditivos, dependiendo de la técnica a utilizar.

En todos los casos los recipientes deben otorgar el consentimiento firmado de que aprueban la recepción de un órgano de un DC, aceptando que se desconoce el pronóstico a mediano y largo plazo con esta nueva alternativa. Se seleccionaron recipientes de riesgo bajo en esta investigación clínica inicial, en términos de resistencia vascular pulmonar y gradiente transpulmonar bajo, excluyendo aquellos con apoyo circulatorio mecánico. A partir de esta experiencia, y debido a los resultados favorables, se incorporaron al programa pacientes en lista urgente de trasplante internados en cuidados intensivos, y con apoyo circulatorio mecánico biventricular con bomba Centrimag y que no pueden ser destetados de la asistencia mecánica.

Los criterios de inclusión y exclusión del donante son similares que para los DMC, excepto la edad de los donantes, para la que si bien el Comité determinó un rango de 18 a 60 años, la preferencia es que sean menores de 40 años, ya que por encima de esa edad se considera de riesgo alto en DC.

El procedimiento se basa en las siguientes etapas: restaurar la función cardíaca, transportar el órgano preservándolo con perfusión sanguínea continua,

evaluar la función durante el transporte y, finalmente, implantar el órgano si se considera que es apto.

La restauración de la función cardíaca o “resucitación” del corazón se puede realizar de dos maneras: explante directo y conexión a la máquina de perfusión o explante con perfusión regional normotérmica (“reperfusión cadavérica”).

EXPLANTE DIRECTO Y CONEXIÓN A LA MÁQUINA DE PERFUSIÓN OCS (ORGAN CARE SYSTEM)

Este fue el procedimiento utilizado en el St. Vincent Hospital de Sydney, Australia, en los primeros 4 casos trasplantados en adultos con éxito. A su vez, es el procedimiento seleccionado como estándar por el Consejo de Asesores de Trasplantes Cardioráquicos del Reino Unido por ser logísticamente realizable con más facilidad.

Apenas ingresado en quirófano, en caso de que se considere factible la extracción concomitante de los pulmones, el DC es reintubado y de inmediato se procede a la broncoscopia. Simultáneamente (u obviando lo anterior si no se evalúan los pulmones) se realizan la esternotomía mediana y la apertura del pericardio, se abre mínimamente la aurícula derecha y se coloca el aspirador del recuperador de sangre (*cellsaver*) con la camilla en Trendelenburg. Se extraen por gravedad 1,2 a 1,5 litros de sangre del donante en un minuto, que se entremezcla con una solución heparinizada para efectuar el *priming* de la perfusión del órgano en la máquina de perfusión OCS (Organ Care System) (Figura 1). Se clampea la aorta, se secciona la vena cava inferior, se ventea la aurícula izquierda a través de la vena pulmonar inferior izquierda o la orejuela izquierda según se extraigan corazón solo o corazón y pulmón. Se inyectan 800 a 1.000 ml de solución cardiopléjica fría con nutrientes en la aorta ascendente. El órgano se preserva y protege transitoriamente mediante el enfriamiento. Se explanta el corazón con diferente técnica según se explanten o no concomitantemente los pulmones, y luego se conecta rápidamente el corazón al OCS para iniciar la perfusión continua y proceder a la resucitación del corazón del donante *ex vivo* (véase Figura 1).



Fig. 1. Máquina de perfusión OCS (Organ Care System) de TransMedics®.

EXPLANTE CON PERFUSIÓN REGIONAL NORMOTÉRMICA: "REPERFUSIÓN CADAVERICA"

Esta variedad ha sido la utilizada en 9 de los 10 casos en Papworth, debido a que en tres hospitales de la zona de Papworth se consensuó logísticamente que se podía realizar. Existe aún un debate si corresponde su uso por cuestiones éticas, dado que se podría inferir que implicaría una "resucitación del cadáver". Se realizan maniobras iniciales similares al explante directo en cuanto a intubación y broncoscopia, si fuera necesaria. Esternotomía simultánea, apertura del pericardio y clampeo de las ramas del cayado aórtico para optimizar la perfusión regional y asegurar la absoluta imposibilidad de oxigenar la corteza y el tronco cerebral. Inyección de heparina en la aurícula derecha (AD), canulación arterial en la aorta ascendente distal y venosa en la aurícula derecha. Comienzo de perfusión regional normotérmica (PRN) mediante un circuito de circulación extracorpórea con oxigenador (ECMO). El tiempo logrado entre el ingreso del donante al quirófano y el comienzo de la perfusión debe acortarse al mínimo posible.

En simultáneo con la esternotomía, se colocan una vía arterial, una venosa central, un catéter de Swan-Ganz y la sonda del eco transesofágico. Se comienza la administración continua de dopamina en dosis de 5 mg/kg/min y vasopresina a razón de 4 U/h. Cuando la PRN está instalada, los cirujanos que extraen los órganos abdominales comienzan la disección. Luego de un tiempo variable de PRN, que inicialmente fue de alrededor de 50 minutos pero que recientemente se ha procedido con éxito a acortarlo (depende de la respuesta del corazón al ir bajando el flujo e incrementado la precarga como en una habitual salida de bomba), se desteta progresivamente al donante del ECMO y se evalúa funcionalmente el corazón mediante parámetros hemodinámicos (índice cardíaco, presiones pulmonares y *wedge*, presión auricular derecha, saturación venosa mixta) y a través de imágenes con el eco transesofágico. Si la función es adecuada, se extrae sangre por gravedad para la *priming* del OCS como se detalló anteriormente, luego de lo cual se realiza el clampeo de la aorta y se procede a la cardioplejía con inyección de solución cristaloides fría con nutrientes para preservar el órgano en el corto período que le sigue hasta la conexión al OCS y, por último, se explanta el corazón.

TRANSPORTE, PRESERVACIÓN, EVALUACIÓN METABÓLICA Y FUNCIONAL DEL CORAZÓN

En una mesa accesoria contigua se canulan la aorta y la AP. El órgano se conecta inmediatamente al OCS. Allí se reperfunde con sangre del donante obtenida antes del explante y con otros nutrientes que componen el *priming*. Un oxigenador forma parte del circuito y la temperatura de perfusión es de 34 °C. Se mantienen una presión de perfusión de entre 65 y 85 mm Hg, un flujo en la aorta de 1.000 ml por minuto y un flujo

coronario de entre 650 y 850 ml por minuto. La sangre circula en el OCS como en un circuito de circulación extracorpórea. Se toman muestras de sangre arterial y venosa, fundamentalmente para el dosaje de ácido láctico cada 15 minutos, y se determina la diferencia arteriovenosa. También se monitoriza visualmente la mejoría de la contractilidad miocárdica, aunque este es un parámetro de relativo valor, dado que el corazón late "vacío", sin condiciones de carga y con un venteo de la aurícula izquierda que drena en el reservorio de la máquina. Una tendencia descendente en el mapeo de la curva de lactato y buena contractilidad miocárdica son signos indirectos de perfusión coronaria adecuada, recuperación y mantenimiento de la función miocárdica.

Una ventaja interesante del OCS es que se puede mantener el corazón *ex vivo* más tiempo y con mayor seguridad que con el almacenamiento en frío, ya que es reperfundido constantemente con evaluación funcional. Esto permite actuar con más tranquilidad en el cálculo de los tiempos entre el explante y el implante, lo que cobra mucho valor en el caso de receptores en asistencia circulatoria mecánica o con cirugía cardíaca previa, en los que muchas veces la disección del corazón es compleja, y el órgano puede estar en el quirófano conectado a la máquina "latiendo" a la espera de ser implantado. También obviamente ofrece ventajas claras en caso de traslados más largos en los que los tiempos de isquemia "fría" serían prolongados, sabiendo que es un factor independiente de falla primaria del órgano (*primary organ failure*).

EXPERIENCIA CLÍNICA DEL PAPWORTH HOSPITAL

Desde marzo de 2015 hasta noviembre de 2015 se realizaron 10 trasplantes cardíacos con DC, sin mortalidad. La edad de los donantes osciló entre los 28 y los 43 años. Un solo caso tuvo disfunción primaria grave del órgano, fundamentalmente por falla del ventrículo derecho, que requirió el apoyo con balón y ECMO por un período de 5 días, luego del cual se logró la recuperación funcional. Todos los pacientes fueron dados de alta del hospital. Hasta hoy, esta experiencia es la mayor en el mundo. Se reoperó por sangrado solamente al paciente que necesitó ECMO, quien recibió en total 42 unidades de sangre durante la internación. El proyecto de investigación de trasplantes cardíacos con DC fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética del hospital. A la vez, en el Reino Unido existe un Comité de Ética independiente en donación de órganos y trasplantes, que analiza este nuevo procedimiento.

El trasplante cardíaco sigue siendo la mejor opción de tratamiento para la insuficiencia cardíaca terminal, en conceptos de sobrevida y sustancial mejoría en la calidad de vida. La escasez de donantes ha sido un factor determinante para que los trasplantes cardíacos hayan decrecido a nivel mundial, lo cual convierte a la alternativa del DC en una opción concreta atractiva para incrementar en el futuro la cantidad de trasplantes y disminuir la mortalidad en la lista de espera. La

investigación previa en animales ha permitido utilizar esta técnica con seguridad. (1-5) Un inconveniente es el notable incremento en los costos por el uso del OCS, pero este es un factor que debería analizarse en detalle para compararlo con el costo de mantenimiento del número creciente de pacientes con soporte circulatorio mecánico o las reinternaciones por insuficiencia cardíaca descompensada.

Entre las dos estrategias mencionadas, el Papworth Hospital utilizó la perfusión con ECMO en 9 de los 10 casos, y realizó el explante en forma directa con conexión al OCS en dos ocasiones, de las cuales un órgano fue descartado por mala función y el otro se implantó con buen resultado y sin disfunción primaria. La experiencia de Australia, pionera en el mundo en 2014, utilizó el explante directo y conexión al OCS. El cirujano que los realizó, profesor Kumud Dithal del St. Vincent Hospital de Sydney, trabajó en el Papworth Hospital en la década pasada, formando parte de la investigación realizada en los últimos 10 años, para luego emigrar a Australia. El Comité del Reino Unido le solicitó ser un consejero y auditor externo del programa y reverlo luego de un número predeterminado de casos trasplantados con esta técnica. (6)

La “resucitación” con ECMO y su posterior destete previo al explante tiene una ventaja que es muy importante: la evaluación del corazón en condiciones fisiológicas (precarga y resistencias vasculares, tanto pulmonar como periférica). La desventaja es la referida a la circulación extracorpórea, con respuesta inflamatoria y un nivel elevado de catecolaminas que potencialmente pueden impactar en el corazón a explantar, además de las consideraciones éticas ya mencionadas. La “resucitación” y preservación del corazón después del explante es vital. La perfusión continua con el OCS es superior al almacenamiento en frío, dado que en este último caso persisten niveles bajos de metabolismo anaeróbico, disminución de las reservas de energía en la célula y acidosis metabólica, sumado al hecho de que el OCS ofrece la alternativa de prolongar el tiempo de “isquemia” de manera significativa, el cual es el punto más débil del almacenamiento en frío. Además, permite la monitorización de la función cardíaca durante el transporte y facilita la decisión final respecto de si el corazón es adecuado para ser implantado.

El Comité del Reino Unido efectuará auditorías periódicas para determinar:

- La tasa de explante: relación entre la cantidad de ofrecimientos de DC y el número de corazones que son colocados en el OCS.
- La tasa de conversión: relación del número de órganos colocados en el OCS con el número de órganos efectivamente implantados.
- La efectividad clínica: morbilidad, mortalidad, logística, costos.

En conclusión, los avances tecnológicos y la profundización de la investigación en animales y clínica han permitido que los DC puedan ofrecer buenos

resultados, sumándose así a la exitosa utilización de los pulmones y órganos abdominales en este tipo de donantes. La estrategia y la técnica de explante, y el eventual uso de la PRN, con sus potenciales ventajas, son temas que aún se deben dilucidar.

Declaración de conflicto de intereses

El autor declara que no posee conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/ Material suplementario).

COMENTARIO POR INVITACIÓN

NAWWAR AL-ATTAR*

El trasplante cardíaco es el tratamiento más efectivo para pacientes con insuficiencia cardíaca terminal. Sin embargo, la demanda de donantes supera la disponibilidad, lo que conlleva un aumento de las muertes en lista de espera (10% a 20%). Se han puesto en práctica varias iniciativas para incrementar la tasa de consentimiento de donación de órganos y el tratamiento temprano de los donantes con el propósito de aumentar el número de trasplantes cardíacos, pero aun así el número ha permanecido por debajo de 150 por año en el Reino Unido.

Hasta recientemente, los corazones se extraían solo de DMC, los cuales son cada vez más añosos, con múltiples comorbilidades, y cuyos corazones a menudo son de beneficio marginal.

En este artículo, el Dr. Knop ilustra que se ha probado que el trasplante cardíaco de DC es posible.

En Sydney tuvo lugar la primera demostración exitosa del trasplante cardíaco con DC. Luego, el Papworth Hospital y el Harefield Hospital, ambos del Reino Unido, han realizado satisfactoriamente una serie de este tipo de trasplantes.

En estos casos, luego de extraerlo, el corazón se coloca en el OCS para restablecer su función.

Una vez que el corazón late nuevamente, el cirujano determina si es adecuado para trasplante.

Hasta ahora, la experiencia en adultos en el mundo en trasplantes cardíacos de DC es de 19 casos, con solo una muerte. La introducción de esta técnica es la próxima gran revolución en trasplante cardíaco, y pone al corazón a la par de otros órganos como pulmones y riñones, que pueden ser extraídos de DC. El Dr. Knop nos muestra el estado del arte de la técnica, con un detallado panorama de este interesante desarrollo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Osaki S, Locher MR, Lushaj EB, Akhter SA, Kohmoto T. Functional evaluation of human donation after cardiac death donor hearts using a continuous isolated myocardial perfusion technique: Potential for expansion of the cardiac donor population. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:1123-30. <http://doi.org/77k>

* Consultant Cardiac & Transplant Surgeon; Honorary Clinical Associate Professor (University of Glasgow); Director of SNAHFS - Heart Transplant Service, Golden Jubilee National Hospital, Agamemnon Street, Clydebank, G81 4DY, UK

2. Iyer A, Gao L, Doyle A, Kumarasinghe G, Jabbour A, Hicks M, et al. Hearts from Donation after Circulatory Death (DCD) Donors- Assessment in porcine transplant model utilising TransMedics Organ Care System for organ perfusion preservation. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:S68-9. <http://doi.org/77m>
3. Barnard CN. The operation a human cardiac transplant: an interim report of successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J* 1967;31:1271-4.
4. Messer S, Ardehali A, Tsui S. Normothermic donor heart perfusion: current clinical experience and the future. *Transpl Int* 2015;28:634-42. <http://doi.org/77n>
5. Ali AA, White P, Xiang B, Lin HY, Tsui SS, Ashley E, et al. Hearts from DCD donors display acceptable biventricular function after heart transplantation in pigs. *Am J Transplant* 2011;11:1621-32. <http://doi.org/dhpcqk>
6. Dhital KK, Iyer A, Connellan M, Chew HC, Gao L, Doyle A, et al. Adult heart transplantation with distant procurement and ex-vivo preservation of donor hearts after circulatory death: a case series. *Lancet* 2015;385:2585-91. <http://doi.org/77p>