

Preservación de órganos y tejidos.

Organ and tissue preservation.

Jesús Herreros.

1. Cátedra de Cirugía Cardiovascular y Torácica. Cátedra de Ingeniería Biomédica. Universidad Católica de Murcia (UCAM)
2. Hospital Nisa Pardo de Aravaca. Madrid.
3. Fundación de Ingeniería Biomédica y Tecnologías Sanitarias.

Ningún conflicto de interés de Interés..



ISQUEMIA - REPERFUSIÓN (1)

Mecanismos potenciales de la disfunción

- **Producción de radicales libres.** Generadas por el endotelio y el metabolismo oxidativo de los leucocitos, atacan y degradan en el espacio extracelular la membrana celular.
- **Flujo alterado del calcio.** Entrada acelerada del calcio dentro de la célula durante la reperfusión por daño de la membrana.
- **Alteración de la excitación – contracción.** Alteraciones en el desplazamiento del calcio y bloqueo de las moléculas de troponina por la acidosis.
- **Alteraciones en el endotelio vascular.** Los neutrófilos alteran la estructura y función del endotelio: defecto de prostaciclina, óxido nítrico; liberación de endotelina.
- **Alteración en la producción y utilización de fosfatos de alta energía.** ATP necesario para producir la contracción activa (interacción actina-miosina) y mantener la integridad celular



ISQUEMIA – REPERFUSIÓN (2)

Cambios estructurales. Isquemia miocárdica < 15 minutos

- 1) Aumento y aclaramiento del espacio sarcoplásmico. 2) Disminución de las partículas de glucógeno. 3) Hinchazón mitocondrial generalizado o localizado. 3) Pérdida de gránulos de la matriz mitocondrial. 4) Agregación periférica de la cromatina nuclear.

Cambios bioquímicos.

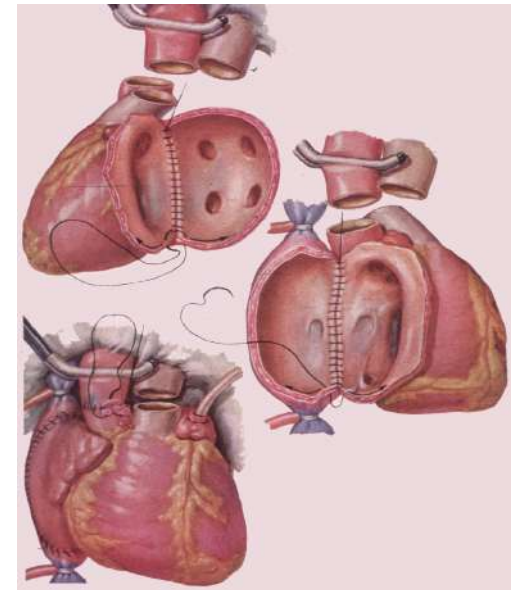
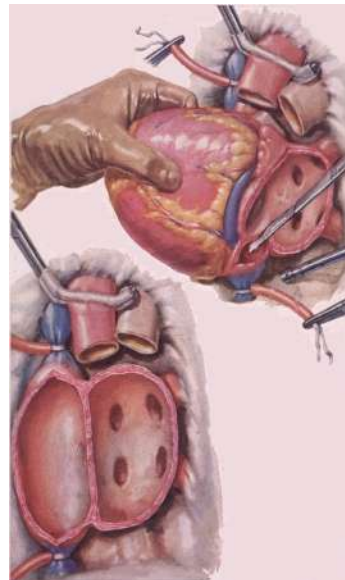
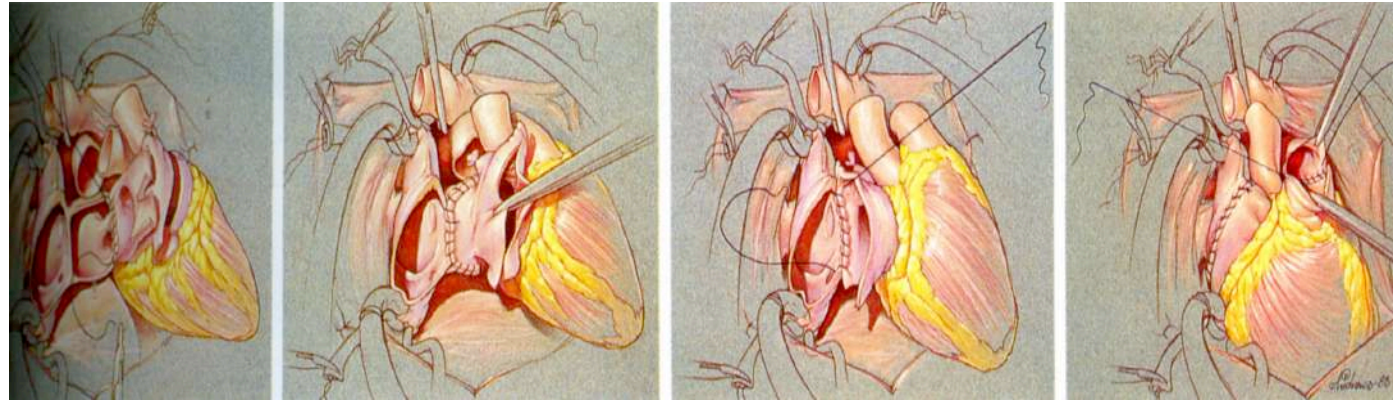
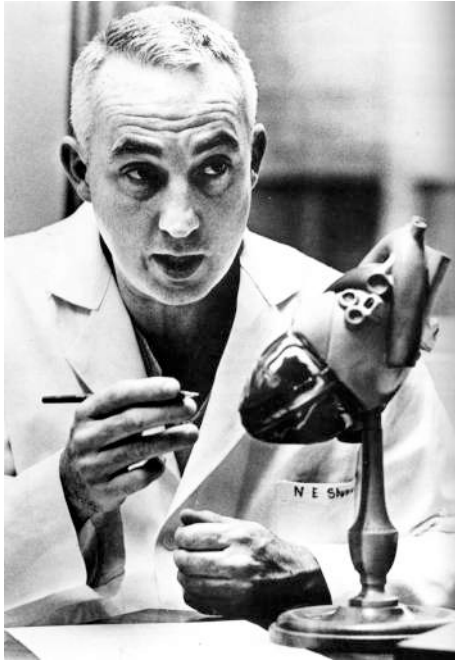
- **Primeros segundos.** 1) Cambio del metabolismo aeróbico a anaeróbico. 2) Acumulación de protones, lactato y fosfatos inorgánicos.
- **Minutos ulteriores.** 1) Intensificación de los cambios anteriores. 2) Disminución del pH. 3) Disminución de las reservas de ATP y fosfocreatinina. 4) Salida de K⁺ intracelular. 5) Retención de Na⁺. 5) Depleción de glucógeno. 6) Aumento de los nucleótidos de purinas. 7) Disminución de "scavengers". 8) Liberación de mioglobina. 9) Producción de radicales libres. 10) Aumento xantino-oxida y reducción de xantino-deshidrogenasa.
- **> 40 minutos.** 1) Intensificación de los cambios anteriores. 2) Activación de fosfolipasas. 3) Activación de proteasas. 4) Entrada celular de calcio.

Isquemia irreversible.

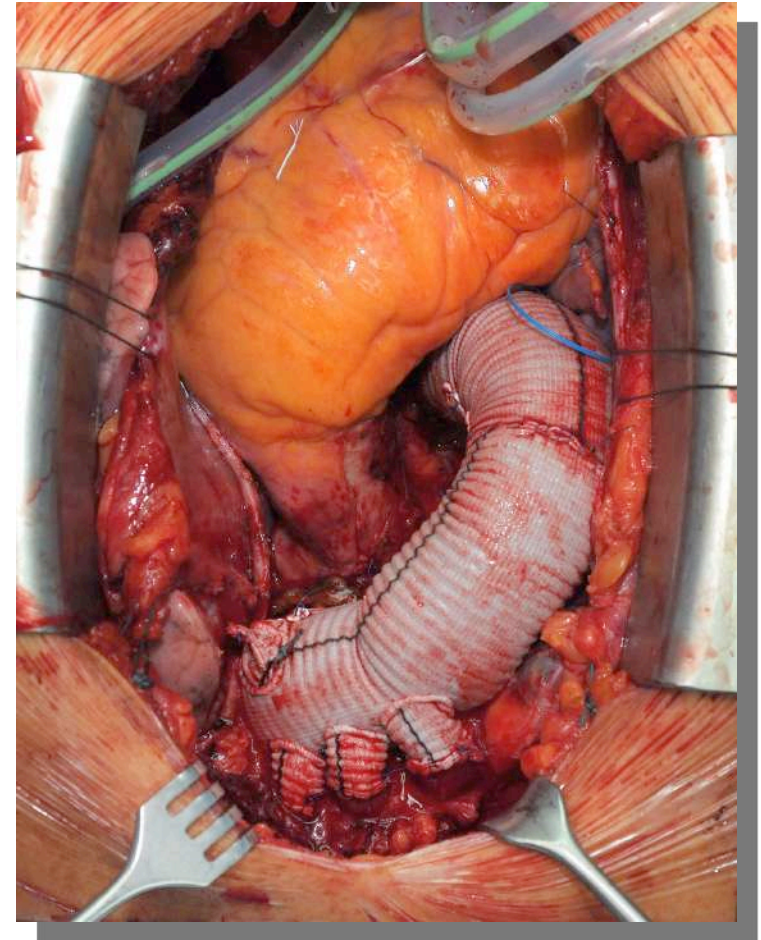
- 1) Incremento de los cambios isquémicos. 2) Destrucción del pool energético (ATP y PC). 3) Catabolismo del pool de nucleótidos de adenina. 4) Acumulación de protones, amonio y fosfatos. 5) Aumento de osmolaridad. 6) Aumento de calcio intracelular. 7) Activación de proteasas y fosfolipasas. 8) Acúmulo de lisofosfátidos.



PROTECCIÓN IOCÁRDICA DURANTE CEC. HIPOTERMIA



PROTECCIÓN IOCÁRDICA DURANTE CEC. HIPOTERMIA



PROTECCIÓN MIOCÁRDICA DURANTE CEC

Técnicas de protección miocárdica

- **Hipotermia local con suero frío + hipotermia sistémica (28 – 34° C)**

Tiempo de isquemia cardiaca: 50 – 60 minutos.

- **Hipotermia profunda en cirugía arco aórtico (17° C)**

Tiempo de paro circulatorio sin daño de órganos: 30 minutos.

- **Cardioplejia fría intermitente anterógrada vs retrógrada**

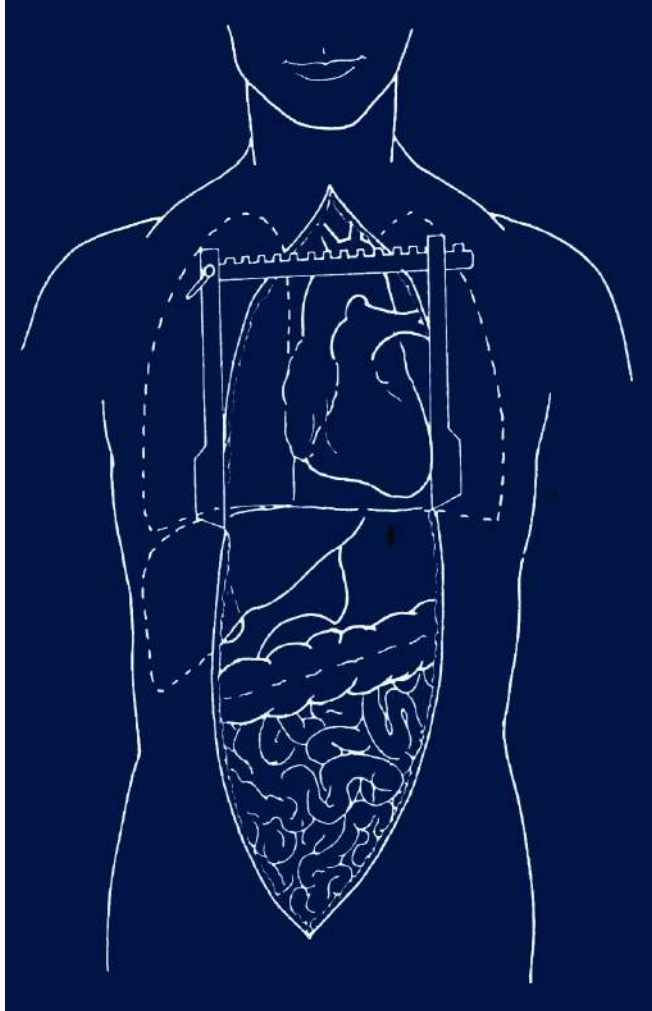
Tiempo de isquemia miocárdica: 150-180 minutos.

- **Cardioplejia continua caliente.**

Tiempo de isquemia miocárdica: 150-180 minutos



DONANTE DE ÓRGANO PARA TRASPLANTE



Periodo isquemia tolerable

- Corazón : 4 horas
- Pulmón: 4 horas
- Intestino: 6 horas
- Hígado: 16 horas
- Riñones: 36 horas
- Riñones + Páncreas: 16 horas
- Córneas
- Huesos

ORGAN CARE SYSTEM (OCS) es un sistema de perfusión fisiológica de órganos para trasplante (pulsátil, oxigenada, normotermia), aplicable a corazón, pulmones, páncreas e hígado.

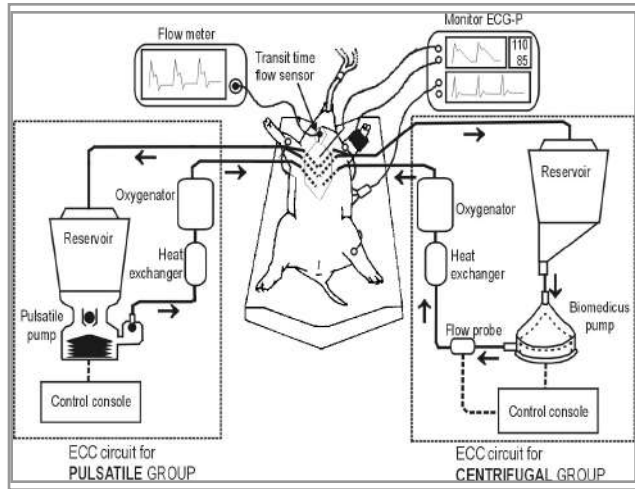


Indicaciones. Tiempo prolongado de isquemia, donante subóptimo, antecedente de paro cardiaco, pacientes de alto riesgo.

Resultados. Mayor número de trasplantes con resultados excelentes utilizando donantes subóptimos.

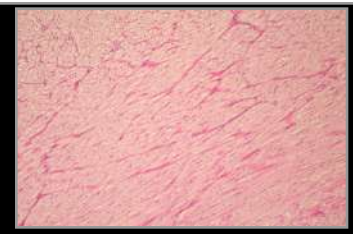
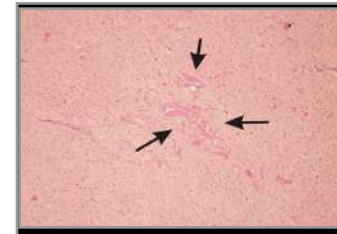
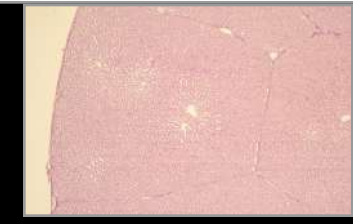
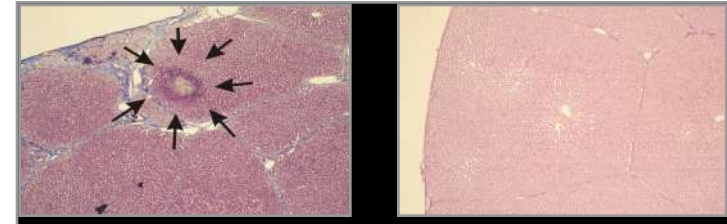


PERFUSIÓN PULSÁTIL VS PERFUSIÓN NO PULSÁTIL



Centrífuga

Pulsátil

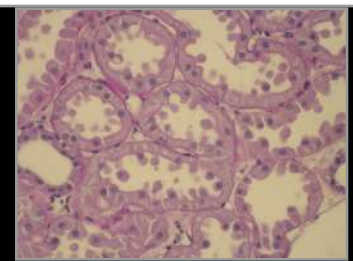
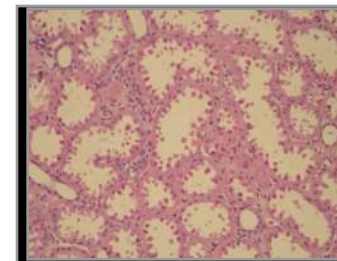
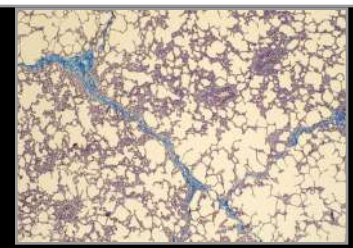


La perfusión pulsátil con la bomba Physioheart preserva mejor las plaquetas (número y función).

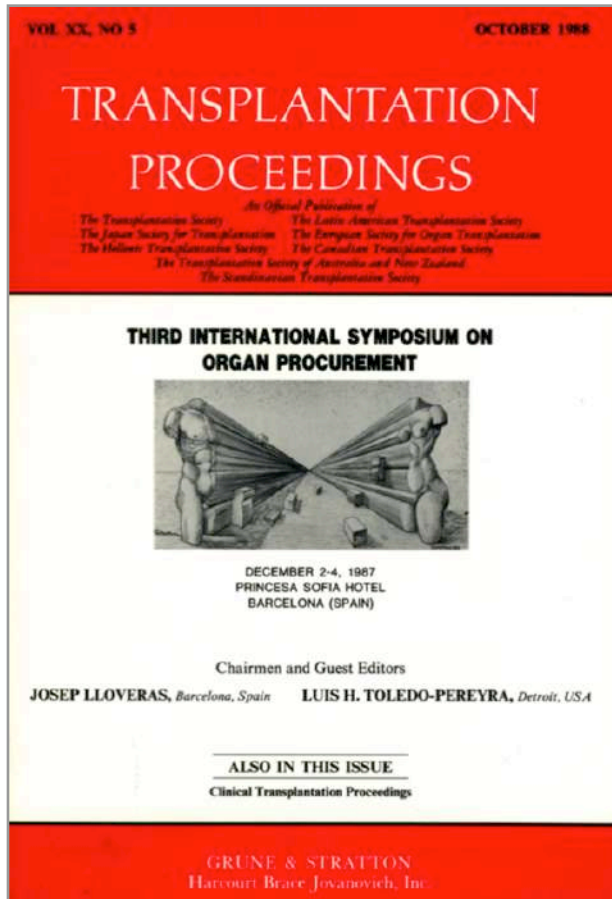
Int J Artif Organs 2003, 2004.

El flujo pulsátil produce menos daño en hígado, ventrículo, pulmón y riñones, sugiriendo una perfusión mejor.

Int J Artif Organs 2009, Artif Organs 2010

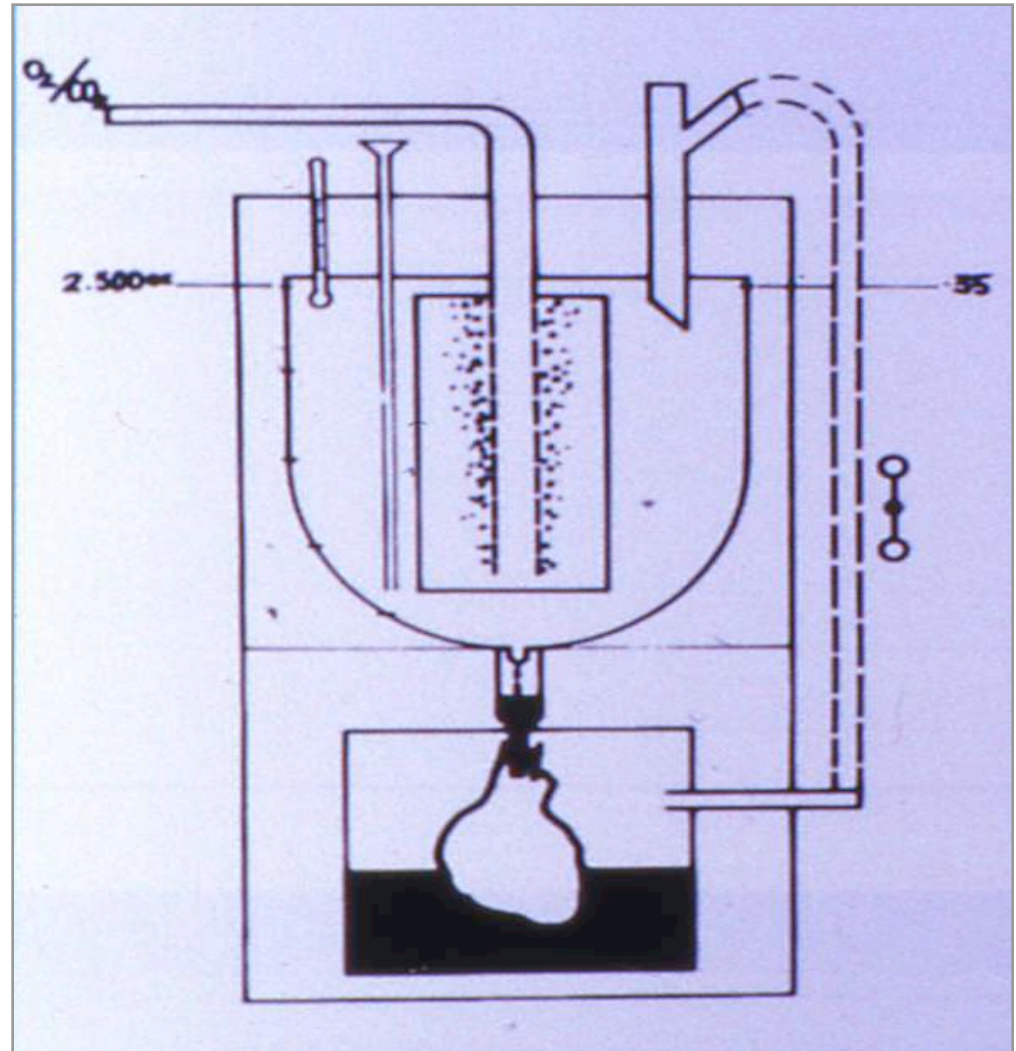


PERFUSIÓN CORONARIA NO PULSÁTIL OXIGENADA (1)



Transplant Proc 1988

J Cardiovasc Surg 1988



PERFUSIÓN CORONARIA NO PULSÁTIL OXIGENADA (2)

Estudio de conservación cardíaca a largo plazo en perros: hipotermia versus perfusión coronaria no pulsátil con solución oxigenada e hipotermia.

Solución de Perfusión

- **Composición**

Na 140 mEq/L

Ca 3 mEq/L

K 20 mEq/L

Cl 129 mEq/L

HCO₃ 12 mEq/L

Glucosa 4 g/L

Lidocaina 0,5 g/L

Clorpromacina 16 mg/L

Dextrano 1,8%

- **Características**

PO₂ 600-800 mmHg, PCO₂ 25-30 mmHg

Presión 25-35 mmHg, Flujo 400 mL/min

Protocolo

- **Grupo I.** Cardioplejia + conservación cardíaca en suero frío y trasplante a las 16 horas.
- **Grupo II.** Cardioplejia + perfusión coronaria no pulsátil con solución oxigenada y trasplante a las 24 horas.

Estudios

Incremento peso

Evolución resistencias coronarias

Flujo coronario

Evolución de CPK en seno coronario

Desconexión CEC post-trasplante

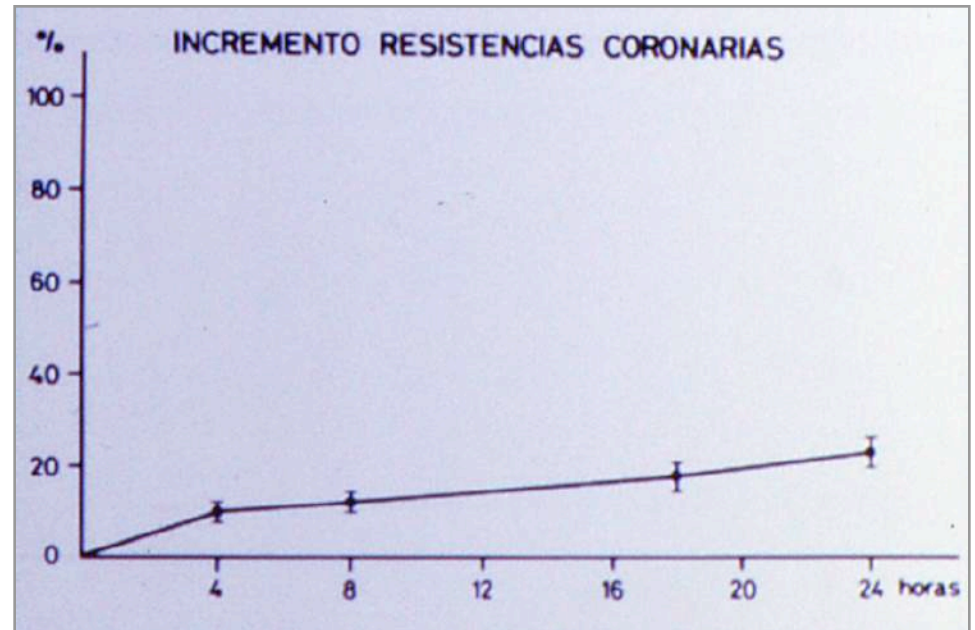
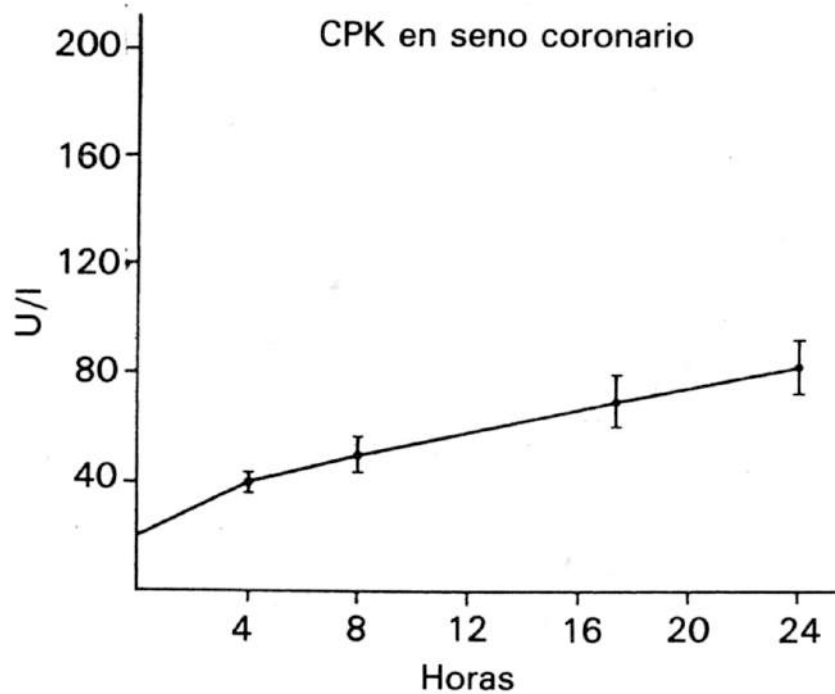
Necesidades de inotrópicos post-trasplante

Ritmo cardíaco post-trasplante



PERFUSIÓN CORONARIA NO PULSÁTIL OXIGENADA (3)

Evolución de las resistencias coronarias y CPK en seno coronario del Grupo II



Grupo II:

Incremento de peso 28%. Incremento de resistencias coronarias 22 ± 9 %. CPK en seno coronario a las 24 horas 82 ± 21 .



PERFUSIÓN CORONARIA NO PULSÁTIL OXIGENADA (4)

Resultados del trasplante cardiaco después de 16 horas de conservación en Grupo I y 24 horas en Grupo II

Table 1. Results After Orthotopic Heart Transplant (Group 1)

No.	Preservation (hours)	Weight %	Defibrillation	Cardiac Rhythm	Inotropic	PA PO ₂ mm Hg	CO
1	24	30	—	SR	ISO 0.2	>35	—
2	21	28	—	SR	DOB 7	>33	1'5 to 2
3	25	39	+	SR	ISO 0.2	>35	>2
4	24	32	—	NR	ISO 0.3 DOB 5	30 to 35	—
5	26	25	—	SR	ISO 1 DOB 15	25 to 28	1'4
6	23	28	+	NR	ISO 0.4	28 to 32	—
7	22	31	+	NR	ISO 0.4	>35	>2

Abbreviations: PA PO₂, pulmonary artery PO₂; CO, cardiac output L/min; ISO, isoproterenol (μg/min); DOB, dobutamine (ug/kg/min); SR, sinus rhythm; NR, nodal rhythm.

Table 2. Results After Orthotopic Heart Transplant (Group 2)

No.	Preservation (hours)	Weight %	Defibrillation	Cardiac Rhythm	Inotropic	PA PO ₂ mm Hg	CO
1	25	35	—	SR	ISO 0.1	>35	>2
2	23	27	—	SR	ISO 0.3	>35	>2
3	26	41	—	NR	ISO 0.3 DOB 5	30 to 35	—
4	24	30	+	SR	ISO 0.4	30 to 33	1'5 to 2
5	25	35	—	SR	ISO 0.2	>33	>2
6	21	28	—	SR	—	>35	—

Abbreviations: PA PO₂, pulmonary artery PO₂; CO, cardiac output L/min; ISO, isoproterenol (μg/min); DOB, dobutamine (ug/kg/min); SR, sinus rhythm; NR, nodal rhythm.



PERFUSIÓN CORONARIA NO PULSÁTIL OXIGENADA

Factores para conservación adecuada

- **Vasodilatación coronaria antes de la extracción.**
- **Rápida parada electromecánica con cardioplejia para reducir la depleción de los sustratos energéticos.**
- **Enfriamiento del injerto en dos etapas, primero a 20°C y después a 4°C.**
- **Características (Presión, PO₂, PCO₂, pH) y composición de la solución.**
- **Solución de reperfusión.**



CRIOPRESERVACIÓN DE VASOS Y HOMOINJERTOS

Vascular cryopreservation in vascular microsurgery.

Mesa F, Serra JM, Herreros J

Journal Reconstructive Nicrosurgery 1997, 13: 245-50

Arteria femoral de conejos. Comparación: autoinjerto fresco, homoinjerto fresco y criopreservado :

- **Mayor permeabilidad en autoinjertos frescos (86,7%), seguida por los aloinjertos criopreservados (66,7%) y los aloinjertos frescos (62,5%).**
- **Cambios histológicos menores en autoinjertos frescos, seguido por aloinjertos criopreservados y aloinjertos frescos.** Los cambios histológicos incluyen formación de pseudoendotelio, engrosamiento de la íntima y adelgazamiento de la media.

Homoinjerto valvular aórtico

- **Correlación mayor edad mejor supervivencia.**
- **Mejor supervivencia de homoinjertos criopreservados que criopreservados.**



CONCLUSIONES

Es necesario profundizar en el conocimiento de la fisiopatología de la isquemia–reperfusión si pretendemos prolongar significativamente los periodos de conservación.

- El número limitado de donantes exige nuevos métodos de preservación: mayor tiempo de isquemia válida, donantes subóptimos, donantes en asistolia.
- En la conservación de órganos en hipotermia, es fundamental el enfriamiento en dos etapas.
- La perfusión pulsátil o no pulsátil con soluciones oxigenadas y baja presión ofrece preservaciones válidas para el corazón superiores a 24 horas. Si la solución no es hemática, la concentración de CO₂ es crítica por la ausencia de tampones.
- La supervivencia es mayor con los homoinjertos criopreservados que con los homoinjertos frescos. La criopreservación de órganos podrá ofrecer en el futuro del presente – futuro del futuro conservaciones prolongadas de órganos siempre y cuando seamos capaces de evitar el daño celular producido por frío.

