

Trasplante de corazón. Preservación y técnica quirúrgica. Once años de experiencia

Guillermo Careaga-Reyna,* Maricela Jiménez-Valdivia,** Rubén Argüero-Sánchez*

* Hospital de Cardiología. ** Departamento de Medicina Extracorpórea.
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

**Heart transplant.
Preservation and surgical technique.
Eleven-year experience**

ABSTRACT

Background. Heart transplantation is a treatment which has modified the long-term, survival in terminal heart failure patients. The objective of this work is to inform our experience with this surgical procedure. **Material and methods.** We analyzed the heart transplants realized between January 1, 1993 and November 30, 2004, the surgical techniques for harvest and implant and the procedure of heart preservation. The conventional approach for harvesting was median sternotomy with celiotomy in multiorgan donation. In main cases for preservation, we used the Bretschneider solution at 30 cc/kg and 4 °C of temperature. For the implant of the heart the surgical techniques were biatrial or bicaval anastomosis. **Results.** A total of 16 heart transplantation was realized. The mean age of the recipients was 41 year-old (range: 15 a 57). In 68.7% the indication for the procedure was dilated idiopathic cardiomyopathy. The ischemic period was 154.6 ± 63.9 min. There were 4 harvesting procedures out of the city. In 4 cases we used biatrial anastomosis, and in the other patients the bicaval procedure. We have three deaths for primary organ failure. The one-year survival was 80.2%. **Conclusion.** Heart transplantation is a therapeutic option to improve long-term, survival in heart failure patients, and the results with the procedure we use are comparable to others around the world.

Key words. Heart transplant. Preservation. Organ donation. Bretschneider solution. Harvesting. Cardioplegia.

RESUMEN

Antecedentes. El trasplante de corazón es la modalidad de tratamiento que ha modificado sustancialmente la expectativa de vida en pacientes con insuficiencia cardíaca terminal. El propósito de este trabajo es dar a conocer nuestra experiencia con esta alternativa terapéutica. **Material y métodos.** Se analizaron los casos de trasplante realizados entre el 1 de enero de 1993 y el 30 de noviembre del 2004, la técnica de obtención, preservación y de implante y los resultados del procedimiento. La procuración se realizó por esternotomía longitudinal, acompañada de laparotomía cuando hubo donación multiorgánica, la solución de preservación fue de tipo intracelular a dosis de 30 cc por kg a 4 °C y el implante con anastomosis biauricular o bicaval. **Resultados.** Se realizaron 16 trasplantes de corazón en pacientes de uno u otro género con edad promedio de 41 años (rango: 15 a 57 años). En 68.7% el motivo de trasplante fue cardiomiopatía dilatada. El tiempo de isquemia fue de 154.6 ± 63.9 min. Hubo cuatro donaciones foráneas. En cuatro casos se utilizó anastomosis biauricular y en el resto bicaval. Hubo tres defunciones por falla del injerto y la sobrevida a un año es de 80.2%. **Conclusión.** El trasplante de corazón es una opción terapéutica que modifica la esperanza de vida en la insuficiencia cardíaca terminal y los resultados con el procedimiento utilizado en nuestro centro son equiparables al resto del mundo.

Palabras clave. Trasplante cardíaco. Preservación. Donación de órganos. Solución de Bretschneider. Procuración. Cardioplejía.

El trasplante de corazón es la modalidad terapéutica de la insuficiencia cardiaca terminal que ha probado su eficacia a lo largo de los años al modificar la sobrevida y la calidad de vida en pacientes que reciben esta opción terapéutica y es una realidad en nuestro medio desde 1988.¹

En la literatura médica mundial existen ya publicados los criterios de selección de donadores de órganos inclusive para corazón,² mismos que periódicamente son revisados por grupos de expertos en todo el mundo para adecuarlos al avance tecnológico, de tal manera que, por ejemplo, antes la edad límite para considerar a un donador potencial de corazón era de 35 años y en la actualidad con una evaluación más completa se ha aumentado este margen con la finalidad de obtener un mayor número de donadores.³ Sin embargo, de acuerdo con los informes anuales de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón, la mortalidad temprana por falla primaria del corazón trasplantado en 1987 fue de 53% y en 2000 de 34%,^{4,5} lo que obliga a pensar en dos prioridades fundamentales para optimizar los resultados: el cuidado del donador y la preservación del corazón durante el periodo de isquemia.

Es evidente que a la luz del conocimiento actual, los efectos de la muerte cerebral, la hipotermia e isquemia, la reperfusión y la derivación cardiopulmonar pueden influir negativamente en el resultado de un trasplante de corazón al activar al endotelio para expresar y elaborar mediadores proinflamatorios como citoquinas, moléculas de adhesión, endotelinas y otros componentes que condicionan una reacción inflamatoria que es capaz de producir mal funcionamiento del corazón trasplantado y el fracaso del procedimiento.⁶⁻⁹

Afortunadamente, con el avance en el conocimiento de la fisiopatología de la muerte cerebral, de los fenómenos de isquemia reperfusión y de la respuesta inflamatoria asociada al uso de la derivación cardiopulmonar (DCP), las expectativas de éxito de los trasplantes de corazón son mejores al aplicarse medidas de cuidados más estrictos ante el donador, y con la aplicación de soluciones de preservación más eficaces.

El propósito del presente trabajo es informar nuestra experiencia en un intervalo de 10 años del programa de trasplante de corazón del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Analizamos nuestra casuística de trasplantes de corazón ortotópico realizados entre el 1 de enero de 1993 y el 30 de noviembre del 2004.

Obtención del corazón

Una vez evaluado el potencial donador y cubiertos los criterios establecidos para diagnóstico de pérdida de vida y selección del donador establecidos por la literatura médica internacional y la Ley General de Salud de nuestro país, se obtienen las autorizaciones correspondientes y el equipo de procuración de nuestro hospital se traslada al centro hospitalario en que se encuentra el donador, con las soluciones de preservación e instrumental necesarios.

El donador se lleva a sala de operaciones y es monitorizado mediante catéter arterial periférico, catéter venoso central y catéter vesical.

La asepsia y antisepsia incluyen cuello, caras anterior y laterales del tórax y abdomen y tercio proximal de ambos muslos.

El abordaje se efectúa mediante toracolaparotomía media con esternotomía longitudinal (Figura 1). Se realiza la apertura del pericardio, se efectúa la revisión macroscópica y por palpación (evaluación terciaria), para determinar que el corazón sea apto para trasplante. Una vez determinado lo anterior, se colocan suturas circulares con monofilamento de polipropileno 4-0 en la raíz aórtica para colocar en su centro la aguja para administración de la solución cardio-



Figura 1. Vista lateral de la toracolaparotomía realizada en una donación multiorgánica. Al extremo izquierdo de la figura se observa una cinta de lino que rodea la aorta ascendente, en la parte media de la imagen, el diafragma y a su derecha el hígado y asas intestinales.

pléjica. Se disecan y refieren ambas venas cavas y la aorta ascendente.

Posteriormente el equipo de procuración de órganos abdominales realiza las disecciones correspondientes.

En cuanto se ha concluido la disección abdominal, se administra por vía endovenosa $9,000 \text{ u/m}^2$ de superficie corporal (SC), de heparina y se procede a pinzar tangencialmente la aorta ascendente lo más distal posible del corazón, se administra la solución cardiopléjica y se seccionan las venas cavas y las venas pulmonares, seguido de la sección de las arterias aorta y pulmonar. Todos los cortes se realizan lo más distal posible del corazón para dar oportunidad a modelar el injerto de acuerdo con las características anatómicas del receptor. En este momento se exsanguina el paciente, por lo que se procede además a la infusión de soluciones para preservar el resto de los órganos y completar el proceso de procuración.

Preservación del corazón

La solución utilizada en nuestro grupo de trabajo desde 1996 es la de composición intracelular de Bretschneider y una vez que se pinza la aorta se administra a una dosis de 30 cc/kg de peso del donador a una temperatura de 4°C y con una presión de 120 mm de Hg con un rodillo o con infusor de volumen. Antes de esta época se utilizaron soluciones de St. Thomas modificada, Universidad de Wisconsin y Euro-Collins, que se administraron a la misma temperatura (4°C) y presión.

El corazón extraído se deposita envuelto en una malla (estoquinete), en un contenedor de aluminio con tapa inmerso en 1.5 L de solución de Bretschneider a $4\text{-}6^\circ\text{C}$. Este contenedor se protege con bolsas estériles y se coloca dentro de una hielera y se cubre con hielo, se sella la hielera y se traslada el corazón a la sala de operaciones en que se encuentre el receptor.

Implante del corazón

En todo el proceso existe comunicación entre el equipo que obtiene el corazón y el que realizará el implante para sincronizar actividades y disminuir al máximo el tiempo de isquemia.

El receptor se monitoriza con catéter arterial periférico, catéter venoso central y catéter vesical, además de que se colocan dos líneas de venoclisis periféricas con catéteres calibre 14 y bajo anestesia general se efectúa la asepsia y antisepsia que involucra cuello, caras anterior y laterales del tórax y ab-

domen y tercio proximal de ambos muslos. Se procede a efectuar una toracotomía anterior con esternotomía longitudinal, se incide el pericardio y una vez expuesto el corazón se procede a colocar suturas circulares para la colocación de las cánulas para derivación cardiopulmonar (DCP), en la aorta ascendente en su porción más distal al corazón y en la aurícula derecha en la cara lateral lo más cercano posible a las venas cavas. Se disecan y rodean la aorta ascendente y las venas cavas. Se administra heparina a través de la aurícula derecha a una dosis de $9,000 \text{ u/m}^2$ SC y se introducen las cánulas para DCP en la aorta ascendente y alto flujo anguladas en la aurícula derecha, selectivamente a ambas cavas. Se inicia la derivación cardiopulmonar con flujo de 2.5 L/m^2 (SC) y se desciende la temperatura a hipotermia leve ($32\text{-}35^\circ\text{C}$), con la finalidad de mantener una perfusión sistémica óptima. Se realiza el pinzamiento transversal de la aorta y se procede a efectuar la cardiectomía seccionando las aurículas derecha e izquierda respetando la llegada de las venas cavas en el lado derecho y preservando un rodeo posterior en la aurícula izquierda que incluya la llegada de las venas pulmonares. A continuación se seccionan las arterias aorta y pulmonar lo más cercano posible al corazón para dejar suficiente margen para modelar los bordes de anastomosis de ambos vasos y se extrae el corazón enfermo.

El corazón que se implantará es extraído del envase en que se trasladó y se modelan los bordes de anastomosis de acuerdo con la estructura del receptor. Es decir, se efectúan los cortes necesarios para que el remanente de la aurícula izquierda del receptor y los bordes de la aurícula izquierda del donador coincidan sin distorsionar la anatomía (Figura 2).



Figura 2. El corazón que se va a implantar se revisa y sus bordes se regularizan de acuerdo con las condiciones de la anatomía del receptor. Se observa tomada con pinzas la pared de la aurícula izquierda.

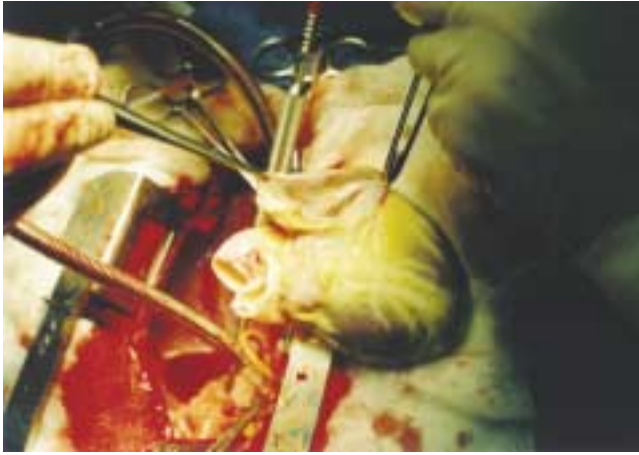


Figura 3. Se presenta el corazón a la cavidad pericárdica y nuevamente se visualiza en primera instancia el borde posterior de la aurícula izquierda que es la primera en unirse al receptor.

Lo mismo aplica para los bordes de las venas cavas y de las arterias aorta y pulmonar.

La primera anastomosis a realizar es la de la aurícula izquierda con sutura continua de monofilamento de polipropileno 3-0 (Figura 3), y se secciona la punta de la orejuela de la aurícula izquierda para la “de aireación” (eliminación de aire del interior del corazón), del corazón. Posteriormente se anastomosa la vena cava inferior al remanente de la aurícula derecha en su unión con la vena cava inferior del receptor con sutura continua de monofilamento de polipropileno 3-0 y se continúa con la vena cava superior de la misma manera. El siguiente vaso a unir es la aorta ascendente con sutura continua de monofilamento de polipropileno 3-0 y al concluir esta anastomosis se retira la pinza de la aorta para iniciar la reperfusión del corazón trasplantado. Ya con el corazón reperfundido se anastomosa finalmente el tronco de la arteria pulmonar del corazón al receptor con el mismo tipo y calibre de sutura. Concluida la unión del corazón, y una vez establecida la actividad cardíaca, se verifican las condiciones de equilibrio ácido-base, temperatura del paciente y se reinicia la ventilación para retirar la DCP. Se verifica la hemostasia y una vez concluido el proceso “de aireación” se liga la orejuela de la aurícula izquierda, se colocan dos electrodos epicárdicos temporales para marcapaso externo y previa colocación de drenajes torácicos se cierra la pared torácica de la manera habitual.

RESULTADOS

En el periodo de tiempo analizado se efectuaron 16 trasplantes de corazón.

Todos fueron ortotópicos.

Trece receptores fueron varones y tres mujeres con una edad promedio de 41 ± 11.7 con rango de 15 a 57 años.

De los pacientes, 68.7% fueron trasplantados por cardiomiopatía dilatada, 18.7% por cardiomiopatía isquémica y dos casos por cardiopatías congénitas (anomalía de Ebstein y una comunicación interauricular con hipertensión arterial pulmonar severa).

El tiempo promedio de isquemia fue de 154.6 ± 63.9 minutos con rango de 50 a 273 minutos y la preservación del corazón varió por tipo de solución de la siguiente manera: cinco casos (43.75%), recibieron solución St. Thomas modificada, un caso recibió solución Euro-Collins y otro solución de la Universidad de Wisconsin. Los nueve restantes (56.2%), fueron preservados con solución de Bretschneider.

Hubo cuatro procuraciones fuera de la ciudad de México, mismas que coinciden con los periodos de isquemia más prolongados.

En 11.1% de los casos en que se preservó el corazón con solución de Bretschneider hubo fibrilación ventricular durante la reperfusión en comparación con 71% de los corazones preservados con solución de St. Thomas modificada que presentaron esta eventualidad a la reperfusión.

La derivación cardiopulmonar fue de 134.6 ± 42.5 minutos con rango de 90 a 250 minutos.

La técnica de implante con anastomosis biauricular descrita por Lower y Shumway¹⁰ se utilizó en cuatro casos y en el resto se utilizó la anastomosis bicaval (desde 1996 se utiliza rutinariamente en nuestro centro), y en uno de ellos con atresia de vena cava superior se modificó la técnica de implante como ya hemos descrito.¹¹

Hubo tres defunciones tempranas atribuidas a falla primaria del injerto (18.7%). Una de ellas con tiempo de isquemia de 273 minutos, que fue una procuración a distancia y las dos restantes con tiempos superiores a 180 minutos ambos preservados con solución de St. Thomas modificada.

La sobrevida al año del procedimiento es de 81.2%.

DISCUSIÓN

La preservación del corazón con fines de trasplante es un proceso fundamental, por lo que se ha enfatizado sobre este tema cada vez con mayor insistencia a la luz del avance científico y tecnológico que permite una evaluación más integral del corazón y de la disponibilidad de diversas alternativas para el mantenimiento del corazón durante la isquemia a que se somete cuando se retira del donador.

Es evidente que siempre habrá daño tisular de mayor o menor grado en el proceso de procuración, preservación e implante de un órgano,¹² de tal manera que los efectos fisiopatológicos de la muerte cerebral, la hipoxia al momento de la extracción y traslado del órgano así como la lesión por isquemia-reperusión son algunos de los factores que tienen efectos deletéreos en el proceso del trasplante de corazón.

Con las técnicas de preservación actuales se considera como seguro un tiempo de isquemia que oscila entre las cuatro y seis horas,¹² y periodos mayores de tiempo se han relacionado con la falla primaria del injerto, sobre todo si se asocian con un procedimiento de preservación inapropiado.

Para analizar esta situación, Wheeldon y su grupo realizaron una evaluación de 79 centros con un total de 1,371 trasplantes de corazón realizados en los primeros seis meses de 1990 donde observaron que en la tercera parte de los casos recibieron nueve regímenes de tratamiento preoperatorio y en total recibieron ocho soluciones cardioplégicas diferentes que fueron administradas en cuatro formas distintas,^{3,13} entre otras múltiples variantes en el proceso de procuración y preservación del corazón, y la mortalidad global temprana fue de 9.6%, sin evidenciar diferencias importantes entre cada una de estas múltiples variantes. Esta situación más que tranquilizar, a lo que nos orienta es a hacer evidente que al momento actual no hay una técnica específica que permita dar un mejor resultado para la preservación de los corazones obtenidos con fines de trasplante.⁸

En nuestra experiencia el uso de la solución de Bretschneider en un inicio para preservación del corazón con fines de trasplante y en la actualidad como parte de la protección miocárdica en cirugía cardíaca convencional ha demostrado que disminuye la incidencia de arritmias perioperatorias, así como el requerimiento de medicamentos inotrópicos al reducir también la incidencia de síndrome de bajo gasto cardíaco o la magnitud del mismo.¹⁴ Estos dos factores impactan en una recuperación más temprana del paciente y con ello una necesidad menor de cuidado intensivo. La solución de Bretschneider tiene composición intracelular que se caracteriza por una concentración de moderada a elevada de potasio con poca o nula cantidad de calcio y una baja concentración de sodio y su objetivo fundamental es reducir el gradiente electromecánico en la membrana celular para prevenir el edema celular,¹⁵ que juega un papel fundamental en la falla celular que se traduce como disfunción del injerto y eventualmente la muerte del paciente.¹⁶

Se han ensayado diversas alternativas complementarias a la solución de preservación y a la hipotermia para preservar el corazón. Entre otras podemos mencionar la adición de antioxidantes para disminuir el efecto de la reperusión,¹⁶ filtros para leucocitos, donadores de óxido nítrico como la L-arginina,¹⁷ inhibidores de la fosfodiesterasa¹² y se continúa la investigación sin que hasta el momento actual se haya identificado un método ideal.

Otro factor que ha mejorado sustancialmente la recuperación temprana de los pacientes sometidos a trasplante de corazón es la modificación de la técnica de anastomosis biauricular tradicional,¹⁰ al realizar sólo anastomosis de aurícula izquierda y del lado derecho efectuar la anastomosis bicaval con lo que disminuye la incidencia de arritmias y de insuficiencia tricuspídea condicionada por la distorsión que se produce con la anastomosis auricular convencional,¹⁸ por lo que al realizar la anastomosis bicaval la recuperación postoperatoria temprana es más rápida.

Un punto a considerar es en la procuración a distancia la necesidad de optimizar los tiempos para acortar el periodo de isquemia. Diversos grupos en el mundo aceptan que un equipo de procuración del centro en que se encuentre el donador sea quien tome el corazón y lo deposite en el medio de transporte en que se trasladará al hospital en donde está el receptor. Sin embargo, esta situación queda a consideración de los grupos de trasplante y aún se cuestiona el grado de confiabilidad para delegar la responsabilidad de la procuración y preservación del corazón en grupos de centros diferentes al centro en que está el grupo de trasplante.¹⁹ En nuestra experiencia hemos preferido desplazar parte del equipo humano de nuestro hospital a realizar la procuración y preservación del corazón con la finalidad de estandarizar el procedimiento. Esta forma de actuar ha sido eficaz para nuestros resultados de tal manera que las fallas tempranas del injerto las hemos atribuido en las primeras al tipo de solución empleado y a la curva de aprendizaje del equipo y la última al tiempo de isquemia en una procuración a distancia en la que a pesar de que se contó con todos los medios de transporte adecuados en tiempo y lugar, el tiempo de isquemia fue muy prolongado.

De acuerdo con el informe que presenta anualmente la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón, la sobrevida global al primer año del trasplante es de 80%, cifra que se ha mantenido hasta la actualidad,²⁰ y con cuyo resultado concuerda nuestra experiencia.

Con base en lo anterior, es evidente que desde 1988²¹ el trasplante de corazón es una realidad en

nuestro medio, y aunque al momento actual no hay una técnica ideal para preservar los órganos, los resultados obtenidos son similares a los que informan otros centros del mundo cuando los tiempos de isquemia son menores a seis horas aunado a la recuperación más temprana que ofrecen las modificaciones quirúrgicas realizadas a la técnica de implante.

REFERENCIAS

- Argüero R, Archundia A, Barragán R, Careaga G, Elizondo LA, Garrido M, Lepe L, Verdín R. Cirugía (I Consenso Nacional de Insuficiencia Cardíaca). *Rev Mex Cardiol* 2000; 11: 270-4.
- English TAH, Spratt P, Wallwork J, Cory- Pearce R, Wheeldon D. Selection and procurement of hearts for transplantation. *Br J Med* 1994; 288: 1889-1991.
- Wheeldon D. Early physiologic measurements in the donor heart. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: S247-S249.
- Kaye MP. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fourth official report – 1987. *J Heart Transplant* 1987; 6: 63-7.
- Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Boucek MM, Novick RJ. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: seventeenth official report – 2000. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 909-31.
- Boyle Jr EM, Verrier ED, Spiess BD. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the procoagulant response. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1549-57.
- Boyle Jr EM, Pohlman TH, Johnson MC, Verrier ED. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 277-84.
- Verrier ED. Activation of the endothelium in cardiac allografts. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: S229- S233.
- Careaga G, Argüero R. Evaluation of the effect on acute rejection reaction and survival of the heart with the addition of dextran 60 to the conventional immunosuppressive therapy in an experimental model of heterotopic heart transplantation. *Arch Med Res* 2000; 31: 37-41.
- Shumway NE, Lower RR. Special problems in transplantation of the heart. *Ann N Y Acad Sci* 1964; 120: 773m.
- Argüero R, Careaga G, Castaño R, Garrido M, Sánchez O. Orthotopic heart transplantation for dilated cardiomyopathy with persistent left superior vena cava and atresia of the right superior vena cava. *J Cardiovasc Surg* 1997; 38: 403-5.
- Conte JV. Chapter 54, Heart preservation. In: Franco KL, Verrier ED (Eds.). *Advanced Therapy in Cardiac Surgery* (2nd. Ed.). Londres: BC Decker Inc.; 2003, p. 560-9.
- Wheeldon D, Sharples L, Wallwork J, English TAH. Donor heart preservation survey. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 986-93.
- Careaga G, Salazar D, Téllez S, Sánchez O, Borrayo G, Argüero R. Clinical impact of HTK cardioplegic solution on perioperative evolution in open heart surgery patients. *Arch Med Res* 2001; 32: 296-9.
- Wieselthaler GM, Chevchik O, Konetschny R, Moidi R, Mallinger R, Mares P, Greissmacher A, Grimm M, Wolner E, Lauffer G. Improved graft function using a new myocardial preservation solution: Celsior, preliminary data from randomized prospective study. *Transplant Proc* 1999; 31: 2067-8.
- Careaga G, Argüero R, Chávez-Negrete A, Valero G, Portilla E, García RM, Mendoza L, Angulo L, Miranda Y. Control of myocardial reperfusion injury with hypertonic-hyperosmotic solution in isolated rabbit heart. *Eur Surg Res* 1995; 27: 269-76.
- Katori M, Tamaki T, Tanaka M, Konoueda Y, Yokota N, Hayashi T, Uchida Y, Takahashi Y, Kakita A, Kawamura A. Nitric oxide donor induces upregulation of stress proteins in cold ischemic rat hearts. *Transplant Proc* 1999; 31: 1022-3.
- El Gamel A, Yonan NA, Grant S, Deiraniya AK, Rahman AN, Sarsam MA, Campbell CS. Orthotopic cardiac transplantation: a comparison of standard and bicaval Wythenshawe techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 721-30.
- Large SR. Introduction and the challenge of brain death. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: S215- S216.
- Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Keck BM, Hertz MI. The registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-first official adult heart transplant report-2004. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 796-803.
- Argüero R, Castaño R, Portilla E, Sánchez O, Molinar F. Primer caso de trasplante de corazón en México. *Rev Med IMSS* 1989; 27: 107-10.

Reimpresos:

Dr. Guillermo Careaga-Reyna

División de Cirugía. UMAE Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores. 06725, México, D.F. Tel.: (0155) 5627-6927, fax: (0155) 5761-4867. Correo electrónico: gcareaga3@aol.com