



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Departamento de Medicina

TESIS DOCTORAL
TRASPLANTE HEPÁTICO CON DONANTES
EN ASISTOLIA INCONTROLADOS

Alejandra Otero Ferreiro
La Coruña, Junio 2001

UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Departamento de Medicina

TESIS/DÓCTORAL

TRASPLANTE HEPÁTICO CON DONANTES
EN ASISTOLIA INCONTROLADOS

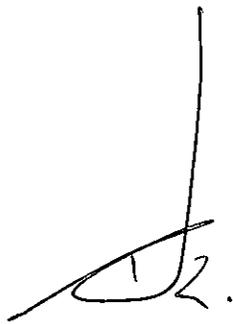
Memoria presentada por Dña **Alejandra Otero Ferreiro**
para optar al grado de Doctor en Medicina.

Directores: Dr. **Rafael Máñez Mendiluce** y Dr. **Manuel
Gómez Gutiérrez.**

Rafael Máñez Mendiluce, Doctor en Medicina, Director del Programa de Xenotrasplante del Hospital Juan Canalejo y **Manuel Gómez Gutiérrez**, Doctor en Medicina, Director del Programa de Trasplante Hepático y Pancreático del Hospital Juan Canalejo,

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado: "**Trasplante Hepático con donantes en asistolia incontrolados**", ha sido realizado por **Alejandra Otero Ferreiro** bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad de La Coruña.



Fdo: Rafael Máñez Mendiluce



Fdo: Manuel Gómez Gutiérrez



Dr D **José Luís Rodríguez Villamil**, Catedrático de Escola Universitaria de Radioloxía e Medicina Física da Universidade da Coruña, profesor del Departamento de Medicina

CERTIFICO:

Que he tutorizado a Dña. **Alejandra Otero Ferreiro** en la realización del trabajo **“Trasplante Hepático con donantes en asistolia incontrolados”**.

Dicho trabajo reúne las condiciones necesarias de originalidad y rigor científico para ser defendido públicamente y optar al grado de Doctor en Medicina.

José Luís Rodríguez Villamil

En A Coruña, a 11 de Junio de 2.001

A Paco, Marta y Javier, mi vida

Al Dr. Rafael Máñez Mendiluce. Director del programa de Xenotrasplante del Hospital Juan Canalejo, director de esta tesis, por la rigurosidad de todas sus tareas y por las muchas horas que me ha dedicado para poder elaborar esta tesis.

Al Dr. Manuel Gómez Gutiérrez. Médico Adjunto del Servicio de Cirugía General y Digestiva y director del programa de trasplante hepático del Hospital Juan Canalejo, co-director de esta tesis. Gracias por haber confiado en mi a la hora de formar la Unidad de Trasplante Hepático, por su amistad y su ejemplo al mantenerse siempre infatigable. Manolo, por favor, no cambies nunca.

Al Dr. Francisco Suárez López. Médico Adjunto del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Juan Canalejo por todo lo que compartimos juntos y porque sin su ayuda no me sería posible realizar esta tesis.

Al Dr. Francisco Arnal Monreal. Jefe de Sección del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Juan Canalejo, por su inestimable colaboración a la hora de realizar los estudios anatomopatológicos.

A la Dra. Milagros Marini Díaz. Médico Adjunto del Servicio de Radiología del Hospital Juan Canalejo, por su entusiasmo y perseverancia para realizar los estudios radiológicos.

Al Dr. Antón Fernández García. Médico Adjunto del Servicio de Urgencias y Coordinador de Trasplantes del Hospital Juan Canalejo, por su colaboración en todo lo concerniente al mantenimiento del donante.

Al Dr. José García Buitrón. Médico Coordinador de Trasplantes del Hospital Juan Canalejo, por su esfuerzo para poner en marcha los protocolos de donante en asistolia.

Al Hospital Clínico Universitario de Madrid, especialmente a los doctores Joaquín Álvarez García (Coordinador de Trasplantes) y Javier Arias Díaz (Profesor Titular de la Universidad Complutense de Madrid) y a Rosario del Barrio Yesa, Enfermera Coordinadora de Trasplantes.

A todos los miembros de la Oficina de Coordinación de Trasplantes del Hospital Juan Canalejo especialmente a Carmen Ferreiro Ladra (Administrativa de la Oficina de Coordinación de Trasplantes) y Covadonga Lemos García (Enfermera de la Oficina de Coordinación de Trasplantes por la aportación de todos los datos relacionados con los donantes y su desinteresada ayuda en el duro trabajo del ordenador.

A mis compañeros de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Juan Canalejo, fundamentalmente al doctor José Manuel López Pérez por su ánimo para iniciar este trabajo, al doctor Pedro Rascado Sedes y en especial a los Residentes, por las horas robadas a las guardias para poder dedicarme a elaborar esta tesis.

A todos los componentes del equipo de trasplante hepático, a todos los donantes y a todos los pacientes receptores de un trasplante hepático; sin ellos el sueño del trasplante no sería una realidad.

PUBLICACIONES DERIVADAS DE ESTE TRABAJO

- 1.- **Gómez M, García-Buitrón JM, Fernández-García A, Vilela D, Fernández-Sellés C, Corbal G et al (Otero A).** Liver transplantation with organs from non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 1997; 29: 3478-9.

- 2.- **Otero A, Suárez F, Gómez-Gutiérrez M, Fernández-García A, Arnal F, Fernández-Selles C, García-Buitrón J, Alvarez J, Máñez R.** Uncontrolled non-heart beating donor liver transplantation. *American Journal of Transplantation.* 2001; Supplement 1 Vol (1): 392.

- 3.- **Arnal F, Otero A, Lorenzo MJ, Pita S, Suárez F, Aguirrezabalaga J et al.** Liver transplantation from non-heart-beating donors: patient's survival, primary graft nonfunction and ischemic cholangitis. 18th European Congress of Patology, Berlin. September 8-13.

- 4.- **Lorenzo MJ, Otero A, Pita S, Suárez F, Aguirrezabalaga J, Fernández C et al.** Evaluation of biopsies upon extracción and after reperfusion in livers from non-heart-beating donors: severe ischemia in the reperfusion biopsies and early graft lost. 18th European Congress of Patology, Berlin. September 8-13.

ÍNDICE

ABREVIATURAS

1. INTRODUCCIÓN

1.1. El trasplante de hígado	1
1.2. Definición de asistolia.....	3
1.3. Clasificación de los donantes a corazón parado	4
1.4. Métodos de mantenimiento del donante.....	6
1.4.1. Revisión histórica	6
1.4.2. Métodos actuales de mantenimiento del donante	8
1.5. Lesión por isquemia-reperfusión	10
1.6. Preservación del injerto tras la extracción.....	13
1.7. Experiencia en humanos	14
1.7.1. Trasplante renal.....	14
1.7.1.1. Experiencia americana	14
1.7.1.2. Experiencia japonesa	15
1.7.1.3. Experiencia europea	15
1.7.1.4. Experiencia española.....	16
1.7.2. Trasplante hepático	17
1.8. Aspectos éticos y legales de la donación de órganos en asistolia	19
1.8.1. Aspectos éticos	19
1.8.2. Aspectos legales.....	20

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	22
--	-----------

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Grupo de estudio	23
3.2. Características generales de los donante en asistolia	23
3.3. Protocolos de actuación.....	24
3.3.1. Protocolo de actuación extrahospitalaria	24
3.3.2. Protocolo de transporte por el equipo de Reanimación al Hospital.....	24
3.3.3. Protocolo de actuación intrahospitalaria.....	25
3.3.4. Protocolo de mantenimiento de la viabilidad de los órganos	25
3.3.4.1. Protocolos de mantenimiento del donante en asistolia en el Hospital Juan Canalejo	26
3.3.4.1.1. Perfusión “ <i>in situ</i> ”	27
3.3.4.1.2. Mantenimiento normotérmico	30
3.3.4.2. Protocolo de mantenimiento del donante del Hospital Clínico San Carlos de Madrid	32
3.3.4.2.1. Preparación del BCP	33
3.3.4.2.2. Mantenimiento del BCP	34
3.3.4.2.3. Terminación del BCP	36
3.3.5. Protocolo de extracción multiorgánica y preservación de órganos	37
3.4. Líquidos de preservación	39
3.5. Protocolo de estudios histológicos	39
3.6. Protocolo de Trasplante Hepático.....	41
3.6.1. Selección del receptor	41
3.6.2. Procedimiento quirúrgico	42
3.6.3. Protocolo de inmunosupresión.....	42
3.7. Detección de complicaciones vasculares y biliares	43
3.7.1. Detección de complicaciones vasculares	43
3.7.2. Detección de complicaciones biliares.....	43

3.8. Variables.....	43
3.8.1. Variables cuantitativas.....	43
3.8.2. Variables cualitativas.....	44
3.9. Análisis estadístico.....	46

4. RESULTADOS

4.1. Comparación entre los donantes en asistolia y con corazón latiente.....	47
4.1.1. Distribución de los trasplantes con donantes en asistolia por años	47
4.1.2. Características de los receptores de hígado de donantes en asistolia y con corazón latiente	48
4.1.3. Características de los donantes en asistolia y los donantes a corazón latiente.....	50
4.1.4. Tiempo de isquemia fría	51
4.1.5. Características de la intervención quirúrgica según el tipo de donante.....	51
4.1.6. Evolución de los receptores de un injerto hepático procedente de un donante en asistolia frente a los de corazón latiente.....	52
4.1.7. Estudio histológico de los donantes.....	58
4.2. Comparación de los donantes en asistolia según el tipo de mantenimiento	60
4.2.1. Características de los receptores según el tipo de mantenimiento del donante en asistolia.....	60
4.3. Análisis de los factores asociados con el fracaso del injerto en los hígados en asistolia en cada uno de los grupos de mantenimiento	65
4.3.1. Perfusión " <i>in situ</i> ".....	65
4.3.2. Cardiocompresor con contrapulsación manual abdominal.....	65
4.3.3. By-pass abdominal.....	68

5. DISCUSIÓN	75
6. CONCLUSIONES	85
7. BIBLIOGRAFÍA	86

Abreviaturas

BCP: By-pass cardiopulmonar.

CMV: Citomegalovirus.

FA: Fosfatasa alcalina.

Fr: French.

FHF: Fallo hepático fulminante.

FMO: Fallo multiorgánico.

FPI: Fallo primario de injerto.

GGT: Gamma glutamil transpeptidasa.

GOT: Glutámico oxalacético transaminasa.

GPT: Glutámico pirúvico transaminasa.

HCC: Hepatocarcinoma.

LDH: Láctico deshidrogenasa.

L/minuto: litros por minuto.

M: Mol.

mM: Milimol.

OCT: Oficina de Coordinación de Trasplantes.

Abreviaturas

ONT: Organización Nacional de Trasplantes.

PMN: Polimorfonuclear.

PCR: Parada cardiorespiratoria.

pH: Logaritmo de la concentración de ion hidrógeno de la solución con signo negativo.

PO₂: Presión arterial de oxígeno.

RCP: Reanimación cardiopulmonar.

RCP-A: Reanimación cardiopulmonar avanzada.

RCP-CAI: Reanimación cardiopulmonar y contrapulsación abdominal interpuesta.

RLO: Radicales libres de oxígeno.

SAMUR: Servicio de Asistencia Municipal de Urgencia y Rescate.

TA: Tensión arterial.

TH: Trasplante hepático.

TP: Tiempo de protrombina.

UCI: Unidad de cuidados intensivos.

UI: Unidades internacionales.

UNOS: United Network for Organ Sharing.

Abreviaturas

VHB: Virus de la hepatitis B.

VHC: Virus de la hepatitis C.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. El trasplante de hígado.

El trasplante hepático (TH) es el avance terapéutico más importante para el tratamiento de las enfermedades hepáticas que ponen en peligro la vida del paciente. El primer trasplante hepático ortotópico en el hombre lo realizó en el año 1963 el cirujano americano Thomas Starzl⁽¹⁾. Aunque los resultados iniciales fueron muy pobres (hasta 1967 no se alcanzó una supervivencia superior al año⁽²⁾), a partir de 1980 este trasplante dejó de ser un tratamiento experimental para convertirse en el tratamiento de elección para la insuficiencia hepatocelular aguda grave y las enfermedades hepáticas crónicas irreversibles. En España el primer trasplante hepático se efectuó en 1984 en el Hospital de Bellvitge en Barcelona. Desde entonces, y hasta Diciembre de 1999, se han realizado 6.756 trasplantes de hígado⁽³⁾.

El éxito del trasplante hepático como terapéutica ha estado íntimamente relacionado con los progresos realizados en la técnica quirúrgica, el cuidado perioperatorio, y la disponibilidad de tratamientos inmunosupresores que han permitido una mejor prevención del rechazo con unos menores efectos secundarios. Hoy en día la supervivencia del trasplante hepático es del 87% al año y del 73% a los cinco años del trasplante según el registro americano de trasplantes⁽⁴⁾, lo que ha hecho que el número de centros en los que se practica este tipo de trasplante, y en consecuencia, el número de pacientes que se puede beneficiar del mismo, sea cada vez mayor.

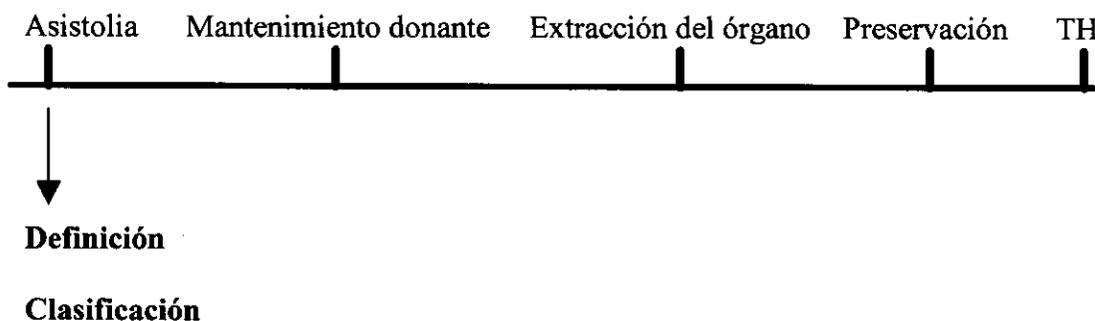
Sin embargo, el aumento de las indicaciones de trasplante hepático, y la reducción de las contraindicaciones del mismo, no se ha acompañado de un crecimiento proporcional del número de órganos disponibles. Esto ha comportado un aumento significativo del número de pacientes en lista de espera, y lo que es mucho más grave, una mayor mortalidad entre aquellas personas que están esperando un trasplante hepático. Según datos del registro americano de trasplantes, 1.319 pacientes fallecieron durante 1998 en espera de un trasplante hepático, lo que representó una mortalidad en lista activa para dicha intervención del 11%⁽⁴⁾. En España en el año 1999 fallecieron el 7,6% de los pacientes en lista de espera, además de excluirse 174 pacientes de dicha lista, mayoritariamente por empeoramiento clínico⁽⁵⁾. Por tanto, la escasez de órganos se ha convertido en el factor que limita la

realización de un mayor número de trasplantes hepáticos, y de todos los demás órganos, en el momento actual. Además, las estimaciones actuales sugieren que la situación cada vez será peor ya que se espera un incremento del 500% en la demanda para trasplante hepático para el año 2008, fundamentalmente debido al impacto negativo de la infección crónica por el VHC⁽⁶⁾.

Con el objetivo de incrementar el número de trasplantes, en la última década se han investigado diversas estrategias que permiten ampliar el número de órganos disponibles^(7,8). Estas son:

1. Aumento del límite de edad de los donantes cadavéricos. Hasta principios de la década de los 90 el límite de edad de un donante cadavérico se establecía en los 60 años, pero se ha demostrado que la utilización de donantes de mayor edad con una función hepática normal no afecta la supervivencia posterior del paciente⁽⁹⁻¹³⁾.
2. División de un hígado en dos porciones que se implantan a dos receptores distintos (“*split*”). El desarrollo de la técnica de división del injerto hepático adulto en dos mitades fue descrito a la vez por Pichlmayr y Bismuth en 1988 en respuesta a la escasez de injertos pediátricos. La técnica permite el trasplante de un injerto a dos receptores, generalmente un adulto y un niño. Sin embargo, los resultados son peores a los del trasplante de un órgano entero como consecuencia de una alta incidencia de complicaciones biliares y necrosis isquémica del segmento medial izquierdo^(14,15).
3. Implante de un lóbulo hepático procedente de un donante vivo. La técnica consiste en la realización de una hepatectomía izquierda, en un individuo generalmente emparentado con el receptor, para posteriormente implantarla en el receptor. Este tipo de trasplante se utiliza ampliamente en países como Japón, tradicionalmente carente de donantes cadavéricos, y actualmente está experimentando un gran auge en todo el mundo como fuente de donantes de órganos, ya que las complicaciones en el donante, que era el gran factor limitante de la misma, han podido reducirse a niveles mínimos. La tendencia actual se centra en la obtención del lóbulo hepático derecho por aportar una mayor masa funcional hepática^(16,17).

4. El *xenotrasplante* o trasplante de órganos de animales en humanos. No hay duda que sería la opción ideal, en especial si la fuente de órganos fuera un animal inferior del que fuera posible disponer de un número ilimitado. Sin embargo, las experiencias clínicas realizadas hasta el momento con primates no humanos como donantes no han sido muy satisfactorias⁽¹⁸⁾. Por otro lado, la complejidad fisiológica del hígado constituye una barrera adicional a las ya existentes desde el punto de vista inmunológico, por lo que el xenotrasplante hepático es uno de los que más dificultades va a tener que salvar para poder aplicarse en el ámbito clínico.
5. La utilización de donantes cadavéricos en *asistolia*^(19,20), que constituyen el objetivo de esta tesis y se refieren con detalle a continuación, discutiendo las diversas fases que transcurren desde la identificación del donante hasta el implante del hígado.



1.2. Definición de asistolia.

Los donantes en asistolia son aquellos en los que el criterio de muerte es cardiovascular, por parada cardíaca irreversible, y no cerebral como sucede en el donante con latido cardíaco. La parada cardíaca mantenida entre 6-10 minutos provoca el cese irreparable de la función cerebral por anoxia.

1.3. Clasificación de los donantes a corazón parado.

En los donantes de órganos a corazón parado la muerte sobreviene tras el cese irreversible de las funciones cardiocirculatorias y respiratorias. Con la generalización de la reanimación cardiopulmonar se ha protocolizado cuanto tiempo tienen que durar estas maniobras y el período tras el cual se considera la muerte de la persona como consecuencia de la ineficacia de las mismas. La Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias define la parada cardíaca como irreversible cuando el paciente presenta: *“ausencia de actividad eléctrica efectiva tras al menos 30 minutos de reanimación cardiopulmonar avanzada en ausencia de drogas depresoras o hipotermia inducida”*. Uno de los temas de debate en los donantes a corazón parado ha sido el momento en el que debían suspenderse las maniobras de reanimación cardiopulmonar, declararse el fallecimiento del paciente e iniciarse las maniobras encaminadas a la preservación de órganos. En Marzo de 1995 se celebró en Maastricht el “I International Workshop on Non Heart Beating Organ Donors” y en Noviembre del mismo año se celebró en Madrid una conferencia de consenso español sobre los donantes de órganos a corazón parado^(21,22). Entre las conclusiones de ambas conferencias destacan dos:

1. No iniciar las maniobras encaminadas a la preservación de órganos hasta que se haya efectuado la declaración de muerte del paciente.
2. Los equipos de reanimación cardiopulmonar y los de preservación de órganos tienen que ser independientes.

La razón de esta diferenciación es garantizar que la persona que sufre una parada cardiorrespiratoria recibe el tiempo y las maniobras de reanimación cardiopulmonar adecuadas hasta la declaración de muerte y que el establecimiento de técnicas dirigidas a la preservación de los órganos para trasplante no coinciden con las maniobras de reanimación cardiopulmonar.

Inicialmente, Koostra del grupo de Maastricht, distinguía dos grupos o tipos de donantes dependiendo de las características de la parada cardíaca⁽²³⁾:

- a) Controlados: la parada cardíaca es predecible por la situación clínica irreversible del paciente o por la decisión de retirar las medidas de soporte cardiorrespiratorio al mismo.

- b) Incontrolados: son individuos que llegan a las Unidades de Cuidados Intensivos o de Urgencias en situación de parada cardiorrespiratoria sin aviso previo.

En 1995, el mismo grupo de Maastricht propuso en el “I International Workshop on Non Heart Beating Donors”, una nueva clasificación basada en el origen de la parada cardíaca⁽²⁴⁾:

- Grupo I: pacientes que ingresan cadáver en el hospital, sin maniobras de reanimación cardiopulmonar. En este tipo de donantes a corazón parado el problema es el desconocimiento de la duración exacta de la parada cardíaca.

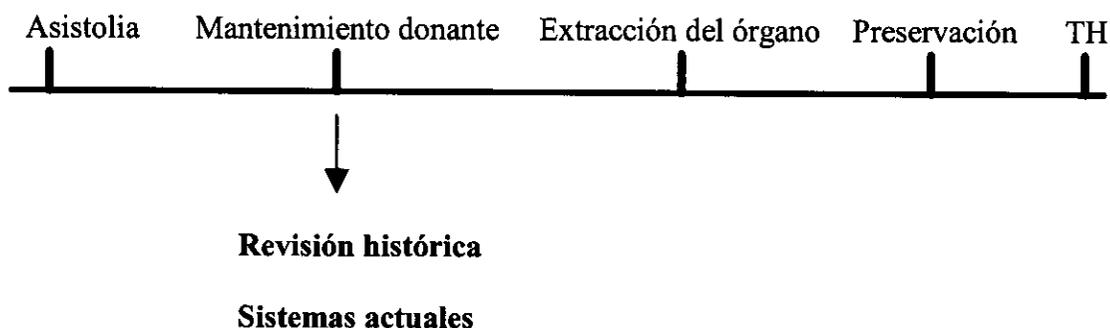
- Grupo II: parada cardíaca dentro o fuera del Hospital en la que se establece una reanimación cardiopulmonar que resulta infructuosa.

- Grupo III: parada cardíaca controlada tras la retirada de medidas de soporte vital, bien a petición propia o de la familia.

- Grupo IV: parada cardíaca durante la muerte cerebral. En este caso la parada tiene lugar en un individuo que ya es donante y está en espera de que se realice la extracción de los órganos.

Los grupos III y IV corresponderían a los donantes controlados, puesto que la parada cardíaca surge de una forma relativamente prevista, y el equipo encargado de la preservación de órganos está alertado. Los grupos I y II serían los incontrolados, en los que el donante surge de forma imprevista, lo que requiere una mayor disponibilidad y coordinación de los equipos.

En Estados Unidos, según datos de la UNOS, en 1999 el 1,2% del total de donantes fueron donantes a corazón parado aunque en algunos centros el porcentaje ascendió hasta el 9%. En nuestro país, el número de donantes de órganos a corazón parado representa un 2,9% del global de donantes, si bien en los hospitales con programas activos con este tipo de donantes oscila entre un 6,9% y un 21%, siendo en nuestro centro del 17%.



1.4. Métodos de mantenimiento del donante.

1.4.1 Revisión histórica

En el inicio de los trasplantes, durante los años cincuenta y sesenta, los donantes vivos emparentados y los donantes en asistolia, eran la principal fuente de injertos renales humanos mientras que la obtención de corazones e hígados se realizaba únicamente a partir de los donantes en asistolia⁽²⁵⁾. Con estos donantes cadavéricos la extracción se realizaba tras períodos de isquemia caliente (tiempo que transcurre desde que se produce la parada cardíaca hasta el enfriamiento de los órganos), prolongados. Todos los minutos, que muchas veces eran horas, que permanecían los órganos en esta situación iban en detrimento de su función posterior. Esto unido a los problemas de rechazo, entonces mal conocidos, hacía que la mayoría de los injertos se perdiesen a corto plazo.

La aparición de los donantes en muerte cerebral fue un hito en la historia de los trasplantes. El concepto de muerte cerebral fue descrito en 1950, pero hasta 1968 no se establecieron y se publicaron los criterios que la definían⁽²⁶⁾. Con estos donantes los órganos iban a estar perfundidos hasta el momento de la extracción lo que permitía potenciar los trasplantes no renales.

Hasta que se desarrolló y se puso en práctica el concepto de muerte cerebral, se realizaron trasplantes de donantes cadavéricos a corazón parado, casi exclusivamente riñones, pero hubo que buscar medios que permitieran disminuir el daño producido por la isquemia caliente de los injertos. Estos incluían:

1-Acortar el tiempo desde que se diagnostica la muerte hasta que se inicia la extracción y hacer ésta lo más rápidamente posible. Cuanto más tiempo estaban los órganos en el cadáver mayor era el daño de la isquemia caliente y menores las posibilidades de buen funcionamiento del injerto. Diagnosticada la muerte, la extracción debía de empezar inmediatamente, con una técnica rápida manteniendo los órganos en frío hasta el trasplante, que habitualmente se realizaba pocas horas después⁽²⁷⁾.

2-Intentar mantener la circulación de los órganos hasta el momento de la extracción mediante masaje cardíaco externo y ventilación artificial antes de practicar una técnica quirúrgica de extracción rápida.

3-Evitar el daño que producía la isquemia caliente mediante el enfriamiento de los órganos a trasplantar. Desde 1959 se conocía que el consumo de oxígeno por parte del riñón desciende de forma muy importante cuando se somete a bajas temperaturas⁽²⁸⁾. Así, un riñón a 20°C consume un 84% menos de oxígeno que a 39°C. Por lo tanto el objetivo era enfriar los órganos de una forma rápida para que la falta de oxígeno durante la parada cardíaca y la extracción no afectase de forma irreversible a los mismos. Con esto, además de proteger los órganos, se conseguía un suplemento de tiempo para hacer una disección más cuidadosa e incluso para trámites legales. Para alcanzar el enfriamiento de los órganos se emplearon diversas técnicas:

3.a.Perfusión extracorpórea del cadáver con oxigenación e hipotermia. Consistía en conectar dos catéteres, uno por la vena femoral y otro por la arteria femoral, extrayéndose la sangre por la vena femoral que era oxigenada en un oxigenador de burbuja e impulsada por una bomba de rodillo de nuevo al torrente circulatorio por el catéter situado en la arteria femoral. En medio del circuito había un intercambiador de calor que enfriaba la sangre⁽²⁹⁾.

3.b.Hipotermia peritoneal. La idea era que el enfriamiento de toda la cavidad peritoneal enfriara tanto los órganos intra como retroperitoneales, quedando preservados hasta la extracción. El sistema era parecido al anterior, pero aplicado a la cavidad abdominal. Se introducía líquido frío en el peritoneo a través de un catéter, de donde se extraía por gravedad, y posteriormente era impulsado por una

bomba de rodillo a un intercambiador de calor donde se enfriaba y pasaba de nuevo al peritoneo⁽³⁰⁾.

3.c. **Perfusión *in situ***. Consiste en colocar un catéter en la aorta abdominal a través de la arteria femoral, a la altura de las arterias renales y perfundir por él líquido de preservación frío para conseguir el enfriamiento de los riñones. Por su sencillez y rapidez fue el método más utilizado. El desarrollo de la técnica de perfusión *in situ* estuvo íntimamente unido al de catéteres que permitían aislar la circulación renal del resto de la circulación abdominal⁽³¹⁾. El catéter más utilizado es el de García-Lefrak, con un doble balón y triple luz, pudiendo anclarse el balón distal en la bifurcación aorto-iliaca y quedando el otro a nivel diafragmático⁽³²⁾.

Así, durante los años 60 y 70, gracias al enfriamiento del injerto y concretamente mediante la perfusión *in situ* con el catéter de García-Lefrak, fue posible obtener una supervivencia de los injertos renales procedentes de donantes en asistolia del 45% al primer año, que no difería de la existente en aquellos momentos con los donantes con corazón latiente⁽³³⁾.

1.4.2. Métodos actuales de mantenimiento del donante

A finales de los años ochenta se planteó de nuevo la utilización de los donantes a corazón parado como método para aliviar la escasez de órganos que existía de donantes cadavéricos con corazón latiente. Los métodos empleados en la actualidad para preservar los órganos de los donantes en asistolia son prácticamente los mismos que los que se utilizaban durante los años 60 y 70, ya que el problema fundamental continúa siendo minimizar el daño que produce la isquemia caliente sobre los distintos órganos a trasplantar. Aunque, como veremos posteriormente, durante estos años se ha desarrollado un importante conocimiento sobre los mecanismos fisiopatológicos de la lesión por isquemia caliente, los tratamientos o estrategias para prevenirla continúan siendo limitadas. Estas incluyen:

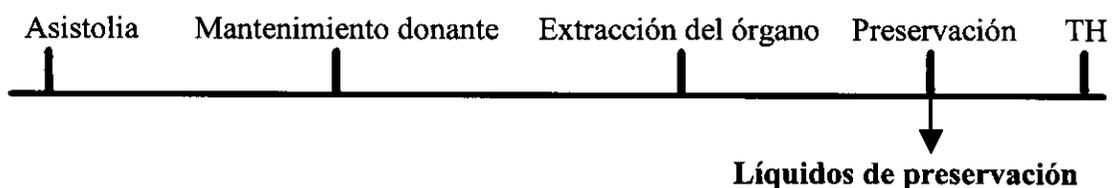
- a) Ningún tratamiento específico: se extraen los órganos lo más rápidamente posible y durante el traslado del paciente a quirófano o durante la extracción no se emplea ningún método de mantenimiento del donante.
- b) **Masaje cardíaco externo y ventilación asistida**. El masaje cardíaco externo manual y/o con compresor mecánico y la ventilación mecánica mediante respirador, son las maniobras obligadas que se realizan en los Servicios de

Urgencias ante cualquier paciente que ingresa en parada cardiorrespiratoria. Una vez que las maniobras de resucitación han fracasado y el paciente ha fallecido, pueden continuarse estas maniobras como método de mantenimiento hasta la extracción de los órganos.

- c) **By-pass cardiopulmonar.** Aunque tiene el inconveniente de que es complejo y precisa de un gran despliegue técnico, permite mantener el donante con su propia volemia. Mediante el circuito de circulación extracorpórea y un intercambiador de temperatura, ésta se disminuye hasta alcanzar una temperatura rectal de 15 grados centígrados, mientras la sangre es oxigenada en un reservorio oxigenador o de membrana. La oxigenación de la sangre mediante el by-pass permite la recuperación tisular de la isquemia caliente, habiéndose postulado también que la sangre hiperoxigenada es mejor líquido de perfusión que los cristaloides, ya que se consigue un enfriamiento más progresivo, suave y homogéneo, una mejor perfusión y flujos más altos⁽³⁴⁾. Esta técnica permite la perfusión correcta del donante, su oxigenación y enfriamiento, por lo que posiblemente es el método de elección para la obtención de múltiples órganos con donantes en asistolia. Presenta el inconveniente de que no se puede aplicar en los cadáveres politraumatizados con ruptura del árbol vascular, ya que la disminución del retorno venoso impide una correcta perfusión de los órganos.
- d) **Perfusión *in situ*:** es el más utilizado. Se continúa empleando el catéter de García-Lefrak aunque han aparecido modificaciones, que habitualmente buscan un mayor control de los parámetros de la perfusión, como son los catéteres de Anaise, Lloveras o Anaya. Se ha demostrado que la mejoría de la función renal postrasplante está relacionada con la presión de perfusión. Anaise comprobó que si esta presión es de 70 mmHg, el descenso de la temperatura es más rápido y efectivo⁽³⁵⁾.
- e) **Cardiocompresor y contrapulsación abdominal interpuesta con monitorización invasiva de la tensión arterial intra-aórtica.** Es una variante del cardiocompresor utilizada por nuestro grupo. La contrapulsación abdominal interpuesta produce mejoras significativas de los parámetros

hemodinámicos al utilizarla combinada con las compresiones torácicas durante la fase de relajación del tórax⁽³⁶⁾.

La perfusión *in situ* y el by-pass cardiopulmonar son los métodos que más se emplean actualmente en el mantenimiento de los donantes en asistolia ya que permiten preservar los órganos cuando la extracción no es inmediata, con unos resultados de supervivencia de los injertos renales, que hasta el momento son prácticamente los únicos que se extraen en este tipo de donantes, similares a los procedentes de donantes con corazón latiente. Las ventajas de la perfusión *in situ* son la facilidad del método que requiere un aprendizaje mínimo y la rapidez con que se puede instaurar. A favor del by-pass cardiopulmonar está la perfusión de los órganos con la propia sangre del cadáver una vez oxigenada, la mayor presión de perfusión que se alcanza y el mayor tiempo que permite mantener al donante. Para los injertos renales, cuatro horas con el by-pass cardiopulmonar se consideran aceptables, mientras que la perfusión *in situ* se recomienda que no dure más de dos horas^(34,37). En contra del by-pass cardiopulmonar está la mayor dificultad para montarlo, el aprendizaje que necesita y el coste económico superior.



1.5. Lesión por isquemia-reperfusión.

Desde hace años es sabido que la tolerancia de cada tejido u órgano a la isquemia es muy variable y signos clínico-patológicos de necrosis pueden aparecer en diferentes momentos y después de déficits perfusionales de muy diferente orden. En el caso del hígado, Huguet resaltó en 1978 la mejor tolerancia del hígado en comparación con otros órganos a períodos prolongados de isquemia

normotérmica⁽³⁸⁾. Otras investigaciones han demostrado que el hígado de cerdo puede recobrar su función tras una isquemia caliente de hasta 50 minutos⁽³⁹⁾, mientras que otros autores sugieren la reversibilidad de las lesiones hepáticas incluso tras períodos de isquemia de hasta 75 minutos⁽⁴⁰⁾. Esta particular resistencia del hígado a la isquemia normotérmica se refleja en la observación de algunos autores de que una primera reperfusión del órgano con suero a temperatura corporal ("recirculación normotérmica") previo a la perfusión fría resulta beneficiosa para la microcirculación hepática, impidiendo la progresión de la lesión endotelial, lo que se traduce en un efecto beneficioso sobre la supervivencia y función del injerto hepático en modelos experimentales de donantes en asistolia en ratas⁽⁴¹⁾ o cerdos^(42, 43).

Además del daño secundario a la isquemia, en el caso del trasplante de órgano sólido resulta fundamental la lesión de "**isquemia-reperfusión**", definida como el proceso que sufre un órgano temporalmente sometido a la falta de flujo sanguíneo y que posteriormente es reperfundido con sangre oxigenada. Con la reperfusión del injerto, el flujo sanguíneo se reinstaura aportando oxígeno de forma masiva a las células, condicionando la formación de radicales libres (anión superóxido, peróxido de hidrógeno y radical hidroxilo). Los radicales libres de oxígeno (RLO) son moléculas inestables desde el punto de vista químico y altamente reactivas que condicionan fenómenos de peroxidación lipídica, lesión mitocondrial, alteración de la integridad de la membrana celular y quimiotaxis de los neutrófilos, elementos que participan en el daño tisular.

Estas alteraciones, que están presentes en todos los trasplantes en los que el órgano se somete a una fase de isquemia fría y posterior reperfusión, son más graves y acentuadas en el caso del donante a corazón parado donde hay una fase más prolongada de isquemia caliente que agrava o provoca nuevas lesiones. En un modelo de trasplante de hígado en ratas, Ikeda y colaboradores⁽⁴⁴⁾ estudiaron las alteraciones morfológicas y funcionales producidas por la isquemia caliente y fría concluyendo que la primera afecta directamente a las células parenquimatosas del hígado y la segunda lesiona preferentemente las células endoteliales del sinusoides hepático.

Se han desarrollado diversas estrategias orientadas a minimizar la lesión de isquemia-reperfusión, mediante la utilización de agentes capaces de atenuar los efectos de la formación de RLO. Estos agentes pueden actuar a varios niveles:

1. Interfiriendo en los procesos de formación de RLO, mediante análogos estructurales de la hipoxantina como el alopurinol y el oxipurinol, capaces de inhibir de forma competitiva y no competitiva respectivamente la xantina oxidasa.
2. Bloqueando la acción de los RLO, mediante mecanismos enzimáticos o no enzimáticos. Dentro de los primeros se encuentra la enzima superóxido dismutasa, barredora del radical superóxido⁽⁴⁵⁾. Entre los segundos se encuentran tanto los “scavengers” no enzimáticos, capaces de reaccionar directamente con los RLO para formar productos menos reactivos, como sustancias capaces de potenciar la actividad antioxidante endógena, como el glutatión y la N-acetilcisteína^(46,47).
3. Suprimiendo la amplificación del daño producido por los RLO, al impedir la quimiotaxis del neutrófilo. Dentro de este grupo se encuentra la pentoxifilina, sustancia capaz de inhibir la liberación de citoquinas (sobre todo el TNF- α) y disminuir la adhesión leucocitaria⁽⁴⁸⁾. El gabexato-mesilato, un inhibidor de proteasas utilizado en pancreatitis agudas, también se ha empleado por su efecto supresor de la función leucocitaria⁽⁴⁹⁾. Finalmente, la administración de óxido nítrico o de L-arginina como sustrato del anterior, también ha resultado efectiva^(50,51), como consecuencia de su efecto vasodilatador, al atenuar la activación de PMN y la degradación plaquetaria.

Otra línea de actuación se basa en la disminución del daño endotelial. Diversos estudios han demostrado un incremento en la concentración intrahepática y sérica de endotelina-1 (ET-1) en modelos de isquemia-reperfusión. La ET-1 es un péptido de origen endotelial con potente efecto vasoconstrictor, implicado en las alteraciones de la microcirculación hepática. La aplicación de un agonista del receptor de la ET-1 se asocia con un efecto protector de este agente sobre la lesión de isquemia-reperfusión⁽⁵²⁾.

En la misma línea, se ha tratado de mejorar la lesión endotelial mediante la administración de un bloqueante α -adrenérgico⁽⁵³⁾, fibrinolíticos como la estreptokinasa⁽⁵⁴⁾, o incluso mediante la deplección de las células de kupffer, argumentos basados en la hipótesis de que el daño de la célula endotelial es secundario a la activación de dichas células⁽⁵⁵⁾.

En resumen, en los últimos años se han realizado numerosos estudios sobre la fisiopatología de la isquemia-reperfusión sobre los órganos a trasplantar y sobre como prevenirla en diferentes modelos animales con distintos órganos (pulmón, hígado, riñón) con resultados alentadores. Sin embargo, si bien estos trabajos son fácilmente abordables en la experimentación animal, no ocurre lo mismo en la práctica clínica. Basta recordar que en la mayoría de estos modelos experimentales el agente para prevenir el daño de isquemia-reperfusión se ha administrado durante el acondicionamiento del animal, previo a inducir la parada cardiorrespiratoria. Diferente escenario es el que acontece en la clínica, en la que la mayoría de los donantes en asistolia llegan al centro hospitalario en situación de parada cardiorrespiratoria, sin posibilidad temporal ni material para iniciar ninguna actitud que no sea la de mantener el donante y proceder a la extracción de los órganos con la mayor celeridad posible.

1.6. Preservación del injerto tras la extracción.

Aunque implica tanto a los donantes en asistolia como a aquellos con corazón latente, la forma de preservación de los órganos desde que se extraen hasta que se implantan, es un elemento capital para el buen funcionamiento del injerto después del trasplante, que posiblemente afecta en mayor medida a los órganos de los donantes en asistolia al haber sufrido previamente el daño por isquemia caliente. Con la intención de que la lesión celular ocasionada durante el período de isquemia fría sea la menor posible se utilizan soluciones de preservación a temperaturas bajas (15°C), lo que garantiza la viabilidad del injerto a pesar de un tiempo prolongado de isquemia fría⁽⁵⁶⁾. El objetivo de esta perfusión es enfriar los órganos hasta una temperatura suficiente para disminuir al mínimo el metabolismo celular y las demandas energéticas, con lo que se aumenta la resistencia de los órganos a la isquemia y se retrasan sus efectos nocivos.

Existen múltiples tipos de soluciones de preservación que se han ido desarrollando con el objetivo de poder prolongar el tiempo de isquemia fría, en especial de aquellos órganos que son más sensibles a la misma, como el hígado, el corazón o el pulmón. En el caso concreto del hígado, inicialmente el injerto era preservado en plasma sanguíneo o en suero fisiológico. Posteriormente, la solución de Collins fue la más empleada al poder alargar el tiempo de isquemia fría entre 6 y 8 horas⁽⁵⁷⁾. Finalmente, en 1987, Belzer y colaboradores introdujeron una nueva solución (solución de Wisconsin) que permitía conservar el injerto en condiciones de ser trasplantado después de períodos de isquemia superiores a 24 horas⁽⁵⁸⁾ siendo la más utilizada en la actualidad para la preservación del injerto hepático.

Algunos autores han demostrado que una vez extraídos los riñones, el mantenimiento de los mismos con una máquina pulsátil permite disminuir la frecuencia y severidad de la necrosis tubular aguda. El circuito consiste en una pequeña bomba de rodillo en la que se inserta un catéter para perfusión. La bomba proporciona un flujo pulsátil a presión controlada en la arteria renal. La presión sistólica de perfusión se fijó en 60 mmHg. Este procedimiento parece ser particularmente beneficioso en riñones con daño isquémico como sería el caso de riñones procedentes de donantes en asistolia^(59,60). Por el momento no existe ninguna experiencia sobre el potencial beneficio de este método de mantenimiento en el injerto hepático.

1.7. Experiencia en humanos.

1.7.1. Trasplante renal

1.7.1.1. Experiencia americana

En Estados Unidos son muy pocos los centros con programa de donante a corazón parado, por cuanto de los más de 200 centros con programas de trasplante renal sólo cuatro hospitales tienen programas clínicos, al menos con resultados publicados. Todos ellos utilizan únicamente donantes tipo III ó IV de Maastricht.

En el Hospital de la Universidad de Pittsburgh una vez diagnosticada la muerte se procede a la laparotomía, canulación y perfusión de los órganos con la solución de preservación en lo que denominan técnica “super-rápida”, siendo la

supervivencia del injerto en el primer año del trasplante del 82%⁽⁶¹⁻⁶⁴⁾. En el Rochester Medical Center utilizan el enfriamiento peritoneal como método de mantenimiento con una supervivencia del injerto al primer año del 76%⁽⁶⁵⁾. En la Universidad de Wisconsin cuando el paciente fallece se inicia la perfusión de solución de Wisconsin a través de la cánula arterial y se empieza la laparotomía con la extracción en bloque de todas las vísceras abdominales. Utilizan la conservación en frío y un máquina pulsátil para la preservación de los riñones con una supervivencia renal al primer año del 90%^(66,67). Finalmente, el Washington Hospital Center utiliza el enfriamiento intravascular e intraperitoneal como método de preservación. También emplean la máquina pulsátil para preservar los riñones una vez extraídos y obtienen una supervivencia del injerto renal al año del trasplante del 86%⁽⁶⁸⁾.

1.7.1.2. Experiencia japonesa

Japón, con más de 30 centros con programas abiertos de trasplante renal, tiene la particularidad de no tener reconocida legalmente la muerte cerebral hasta 1998 e incluso después son muy pocos los donantes cadavéricos que se utilizan. En base a ello, aproximadamente el 75% de los trasplantes realizados son de donantes vivos, practicándose menos de 200 trasplantes de donante cadáver al año, todos ello de donantes en asistolia^(34,69-72). La gran mayoría de los donantes se encuadran dentro del grupo IV de la clasificación de Maastricht. El método de mantenimiento del donante es fundamentalmente mediante la perfusión fría, con un índice de supervivencia del injerto del 84% al primer año de la intervención.

1.7.1.3. Experiencia europea

En Europa se encuentra el mayor número de centros con programa de donantes a corazón parado, empleándose fundamentalmente donantes del tipo II de la clasificación de Maastricht, es decir sujetos que sufren una parada cardíaca de la que no se recuperan tras maniobras de resucitación cardiopulmonar avanzadas y que si cumplen los requisitos de donación llegan a ser donantes. Además de la experiencia de nuestro país, que analizaremos a parte, existen al menos cinco centros en los que se practican trasplantes renales con injertos procedentes de donantes en asistolia, destacando entre todos ellos el Hospital Universitario de Maastricht⁽⁷³⁻⁷⁸⁾.

Este centro holandés tiene el programa más antiguo de Europa y, posiblemente, el que tiene una mayor experiencia del mundo. Como método de preservación utilizan la perfusión *in situ* con catéter de triple luz y doble balón, recomendando últimamente la conservación con máquina de perfusión pulsátil. Desde 1980 hasta 1995 han utilizado 101 riñones procedentes de 75 donantes, lo que les ha supuesto un incremento del 40% en sus trasplantes renales, obteniendo una supervivencia del injerto al primer año del 73%⁽⁷⁹⁾.

1.7.1.4. Experiencia española

Existen en nuestro país cinco centros con experiencia clínica y con datos publicados de trasplante renal con órganos procedentes de donantes a corazón parado⁽⁸⁰⁻⁹⁶⁾. Todos ellos utilizan donantes tipo II y IV de la clasificación de Maastricht. El primer programa de trasplante a corazón parado se inició en el Hospital de Bellvitge en 1985. Como método de preservación previo a la laparotomía emplean una mezcla de masaje cardíaco con cardiocompresor y perfusión *in situ*. Una vez en quirófano se canula la aorta perfundiéndose y enfriando los riñones. Se extraen los riñones cuando están fríos. Han trasplantado 66 riñones con supervivencia del injerto al año en torno al 75%.

El Hospital Clínico de Barcelona inició su programa en 1986. Han trasplantado 56 injertos renales y han empleado, a lo largo del tiempo, tres métodos diferentes para el mantenimiento del donante: en los primeros donantes utilizaron la perfusión *in situ* (40 riñones trasplantados), después el enfriamiento corporal total con by-pass cardiopulmonar (8 riñones trasplantados) y en la actualidad emplean la recirculación normotérmica que consiste en mantener la circulación extracorpórea a 37°C durante los primeros 60 minutos del by-pass y después reducir la temperatura a 15-20°C hasta la extracción (8 riñones trasplantados). La supervivencia al año de los injertos es del 76%.

El Hospital Clínico de Madrid inició su programa en 1989. Han trasplantado 72 riñones. El método de preservación utilizado es el by-pass cardiopulmonar con circulación extracorpórea, oxigenación externa e hipotermia profunda. La supervivencia del injerto a los 36 meses es del 83%.

El Hospital Juan Canalejo de la Coruña, inició su programa en 1990 habiéndose trasplantado 49 riñones utilizando dos técnicas diferentes para el mantenimiento del donante: en un principio se empleó la perfusión *in situ* con enfriamiento corporal total (18 riñones trasplantados) y posteriormente, hasta la actualidad, el mantenimiento del donante se lleva a cabo con cardiocompresión externa y contrapulsación abdominal interpuesta asociada a ventilación mecánica (24 riñones trasplantados). La supervivencia del injerto al año es del 85%.

El Hospital Carlos Haya de Málaga inició su programa en 1991, habiendo trasplantado 21 riñones. La preservación del donante se realiza con el método de perfusión *in situ* y enfriamiento corporal total, perfundiendo líquido de diálisis peritoneal a través de un catéter puesto en la arteria femoral, realizándose el retorno venoso mediante un catéter en cava inferior. Con éste sistema, consiguen descender la temperatura corporal entre 10 y 12 °C. La supervivencia del injerto al año es del 90%.

1.7.2. Trasplante hepático

Mucho más limitada resulta la experiencia clínica en el trasplante hepático con donantes en asistolia en el ámbito mundial. Hasta la fecha, el principal estudio sobre el trasplante hepático en humanos con donantes sin latido cardíaco, es el de Casavilla et al^(97,98) que incluye 12 trasplantes, seis con donantes considerados como “incontrolados” y seis catalogados como “controlados”. Pese al escaso número de pacientes de cada grupo, la diferencia en cuanto a la viabilidad de unos y otros donantes es clara. En el primer grupo de donantes “incontrolados” (grupos I y II de la clasificación de Maastricht), el 50% de los pacientes precisó un retrasplante por un fallo primario del injerto, falleciendo dos de los pacientes con un hígado funcionante por trombosis de la arteria hepática y por hepatitis por CMV, respectivamente. Por el contrario, el 100% de los hígados procedentes de donantes “controlados” (grupos III y IV de la clasificación de Maastricht), funcionaron de inicio, si bien dos pacientes requirieron un retrasplante por trombosis arterial dentro del primer mes de la intervención. Sin embargo, el escaso número de pacientes y el corto período de seguimiento ($17,5 \pm 8,5$ meses en el grupo de los “donantes controlados”), impiden sacar conclusiones sobre los resultados a medio-largo plazo

del trasplante con los donantes en asistolia y las eventuales complicaciones tardías que pueden presentar.

Posteriormente, el grupo del Albert Einstein Medical Center de Philadelphia⁽⁹⁹⁾ ha mostrado en ocho trasplantes "controlados" y uno "no controlado", una supervivencia del 100% tras un seguimiento de 18 y 10 meses, respectivamente, al igual que Leishmann⁽¹⁰⁰⁾, en un único paciente que recibió un hígado procedente de un donante del tipo III de la clasificación de Maastricht. Otros autores han demostrado una supervivencia de pacientes e injertos con donantes controlados del 84.9% y del 76% respectivamente, tras un seguimiento de cinco años⁽¹⁰¹⁾.

Finalmente, la Universidad de Wisconsin⁽¹⁰²⁾ realizó 19 trasplantes hepáticos en el período desde Enero 1993 hasta Agosto 1999 con órganos procedentes de donantes en asistolia "controlados". Describen dos fallos primarios de injerto (10,5%), uno de ellos atribuido a problemas técnicos. Aunque la supervivencia de los pacientes fue similar a la de los pacientes trasplantados con donantes en muerte cerebral, la supervivencia de los injertos fue significativamente menor (53% frente a 80,9%).

En resumen, la experiencia del trasplante hepático con donantes en asistolia es reducida, prácticamente limitada a la utilización de donantes de tipo "controlado", con los que es posible alcanzar en la mayoría de los casos resultados que no difieren de los que se obtienen con donantes con corazón latiente. Pero para que el donante en asistolia pueda tener un impacto positivo en la obtención de órganos para trasplante hepático, es necesario que los órganos procedentes de los donantes "no controlados", que constituyen la cifra más importante, puedan ser implantados con éxito. Sin embargo, en el momento actual las experiencias clínicas son prácticamente nulas por lo que se desconocen los resultados que con este tipo de trasplante se podría obtener y las limitaciones que habría que superar para optimizar los resultados.

1.8. Aspectos éticos y legales de la donación de órganos en asistolia.

1.8.1. Aspectos éticos

Por último, la donación de órganos en asistolia tiene, además de las dificultades técnicas señaladas, unas implicaciones éticas y legales para garantizar que estos donantes han recibido el tratamiento adecuado antes de ser declarado su fallecimiento. Uno de los principales problemas que conlleva la utilización de donantes en asistolia es el de la definición de muerte por criterios cardíacos. Hay que recordar que tradicionalmente se había entendido por muerte únicamente el cese irreversible de la función cardíaca, constatado por la ausencia de latido cardíaco y de pulso periférico. Sin embargo, la introducción en 1965 del concepto de muerte cerebral por Frykholm⁽¹⁰³⁾, neurocirujano sueco, cambió la concepción de la muerte, pasando a definirse como el cese irreversible de toda función cerebral y del tronco del encéfalo.

La polémica surge al plantear la cuestión de si la parada cardíaca conlleva invariablemente el cese de la función cerebral y cuánto tiempo es preciso para certificar la muerte cerebral. Así como la primera cuestión es de fácil respuesta, ya que la parada cardíaca garantiza el cese de la función cerebral, no existe unanimidad a la hora de afrontar la siguiente cuestión. Si bien la parada cardíaca primaria conlleva un rápido deterioro de órganos vitales por anoxia tisular, la resucitación cardiopulmonar aplicada precozmente puede modificar esta situación. Por lo tanto, la parada cardíaca no garantizaría la muerte cerebral si no transcurre un lapso de tiempo que induce el daño neurológico irreversible, en ausencia de maniobras de resucitación cardiopulmonar. Este aspecto es trascendental en los donantes en asistolia ya que implica que debe dejarse un período de 10 minutos sin maniobras de resucitación para garantizar que el cerebro anóxico sufra un daño irreversible⁽¹⁰⁴⁾.

Sin embargo, esta opinión no es compartida por todo el mundo científico ya que también se considera el proceso de muerte cardíaca y muerte cerebral como dos eventos sincrónicos, interpretando la muerte cerebral como el cese, tanto de las funciones superiores como de aquellas funciones vegetativas (control del ritmo cardíaco, de la respiración...). Todas estas funciones se pierden simultáneamente al cese del latido cardíaco, siendo recuperables exclusivamente en caso de recuperación del mismo. La implicación de este razonamiento es trascendental, pues

conllevaría la no necesidad de esperar los 10 minutos antes referidos para certificar la muerte cerebral e iniciar el proceso de extracción de los órganos para la donación⁽¹⁰⁵⁾.

En esta situación polémica, y no bien definida, la mayoría de los grupos adoptan la primera de las posturas, es decir, dejar los 10 minutos tras la reanimación cardiopulmonar antes de iniciar las maniobras dirigidas al mantenimiento del cadáver para la donación tal y como se refleja en el documento internacional de consenso sobre donantes a corazón parado celebrado en 1995 en Maastricht⁽²⁴⁾.

1.8.2. Aspectos legales

La donación de órganos y tejidos está regulada por una legislación que no es idéntica en todos los países, y que condiciona tanto la donación en general como los aspectos particulares del donante a corazón parado.

En el momento actual existen dos tipos de legislación con respecto a la donación de órganos. Una de ellas, vigente en países como Suecia, Holanda, Alemania e Inglaterra establece el “consentimiento explícito”, es decir, se precisa del consentimiento escrito del difunto o, en su defecto, del consentimiento familiar para poder extraer los órganos de un cadáver. La otra establece el “consentimiento presunto”, que presupone que todo fallecido está de acuerdo con la donación si no manifestó lo contrario en vida. Esta legislación, vigente en España, Francia, Suiza o Austria, admite el inicio de las maniobras de preservación sin contar con la autorización familiar. De todas formas, en nuestro país esta autorización legislativa no se ejerce, solicitándose siempre la autorización de la familia en el caso de que el difunto no hubiera dejado escrita su voluntad al respecto.

Por lo que respecta a la obtención de órganos en asistolia, en nuestro país está reglamentado por el Real Decreto 2070/1999 de 30 de Diciembre por el que se regulan las actividades de obtención y utilización clínica de órganos humanos y la coordinación territorial en materia de donación y trasplante de órganos y tejidos⁽¹⁰⁶⁾.

En él se dispone:

- a) El diagnóstico de muerte por criterios cardiorrespiratorios se basará en la constatación de forma inequívoca de ausencia de latido cardíaco, demostrado

por la ausencia de pulso central o por trazado electrocardiográfico, y de ausencia de respiración espontánea, ambas cosas durante un período no inferior a cinco minutos.

- b) La irreversibilidad del cese de las funciones cardiorrespiratorias se deberá constatar tras el adecuado período de aplicación de maniobras de reanimación cardiopulmonar avanzada.
- c) En los casos de temperatura corporal inferior a 32 grados se deberá recalentar el cuerpo antes de poder establecer la irreversibilidad de la parada y por lo tanto el diagnóstico de muerte.
- d) El equipo encargado del procedimiento de preservación o extracción sólo iniciará sus actuaciones cuando el equipo médico responsable del proceso de reanimación cardiopulmonar haya dejado constancia escrita de la muerte especificando la hora del fallecimiento. En los casos que sea necesaria la autorización judicial se procederá como sigue:
 - Se podrán reanudar las maniobras de mantenimiento del flujo sanguíneo a los órganos y se realizará la oportuna comunicación al juzgado de instrucción sobre la existencia de un potencial donante.
 - Tras la respuesta positiva del juzgado o bien transcurridos 15 minutos sin respuesta negativa del mismo, se procederá a la extracción de una muestra de sangre de 20cc y si fuera posible de 20cc de orina y 20cc de jugos gástricos que quedarán a disposición del Juzgado de Instrucción. Posteriormente se procederá a iniciar las maniobras de preservación.
 - Una vez obtenida la correspondiente autorización judicial se podrá proceder a la extracción de órganos.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La escasez de órganos para trasplante comporta la búsqueda de otras estrategias que permitan ampliar el número de injertos disponibles. Entre estas nuevas estrategias se encuentran los donantes a corazón parado. En el caso del trasplante renal parece claro que es una buena alternativa para ampliar el número de donantes. La experiencia del trasplante hepático con donantes en asistolia se ha limitado por el momento a la utilización de donantes “controlados” con resultados que no difieren de los obtenidos con órganos procedentes de donantes con corazón latiente. Pero para que el donante en asistolia pueda tener realmente un impacto en la obtención de órganos para trasplante hepático, es necesario también que los órganos procedentes de donantes “no controlados” puedan ser implantados con éxito.

En el presente estudio se plantearon los siguientes objetivos:

1. Investigar el resultado del trasplante hepático con donantes en asistolia no controlados (tipos I y II de la clasificación de Maastricht) y comparar dichos resultados con un grupo control compuesto por pacientes receptores de un trasplante hepático procedente de un donante en muerte cerebral.
2. Analizar los resultados obtenidos con tres métodos de mantenimiento del donante, una vez ha sido declarado su fallecimiento.
3. Identificar variables con factor pronóstico para el fracaso del injerto hepático procedente de donantes en asistolia incontrolados.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Grupo de estudio.

El presente estudio incluye los 22 trasplantes hepáticos realizados en el Complejo Hospitalario Juan Canalejo entre Diciembre de 1995 y Mayo de 2000, en los que el injerto procedía de un donante en asistolia. Como grupo control se ha incluido el trasplante hepático anterior y posterior a cada uno de los pacientes del estudio (relación 2:1), realizados con injertos procedentes de donantes con corazón latiente.

3.2. Características generales de los donantes en asistolia.

Todos los donantes en asistolia de este estudio, excepto uno, pertenecen al tipo II de la clasificación de Maastricht, catalogándose el restante como tipo I de dicha clasificación⁽²⁴⁾. La identificación, mantenimiento y extracción de los órganos de los donantes en asistolia se ha realizado en dos hospitales: el Complejo Hospitalario Juan Canalejo de A Coruña y el Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Estos donantes en asistolia corresponden a cadáveres atendidos en los Servicios de Urgencias de los dos hospitales en situación de parada cardiorrespiratoria (PCR) con maniobras de RCP (Resucitación Cardiopulmonar) infructuosas (tipo II de la clasificación de Maastricht) excepto el único donante tipo I de la clasificación de Maastricht que no recibió ningún tipo de RCP ni extrahospitalaria ni en el hospital. En todos los casos se cumplieron los criterios definidos en el Documento de Consenso de la ONT sobre donantes en asistolia en 1995 y con la aprobación de la dirección del Hospital Juan Canalejo.

A continuación se enumeran las características de los donantes:

- 1.- Las generales de todo donante, es decir: ausencia de enfermedades infecciosas o neoplásicas transmisibles y de patología asociada.
- 2.- Causa de parada cardíaca conocida o fácilmente diagnosticable.
- 3.- Hora de parada cardíaca conocida (aproximadamente).
- 4.- Menos de 15 minutos de parada circulatoria total antes de instaurar las medidas de resucitación cardiopulmonar.
- 5.- Ausencia de hipotensión significativa en la hora anterior a la PCR.
- 6.- Aspecto saludable sin evidencia de factores de riesgo de VIH.
- 7.- Ausencia de heridas sangrantes en tórax y abdomen.

3.3. Protocolos de actuación.

3.3.1. Protocolo de actuación extrahospitalaria

Cuando se presentó en el lugar del evento un equipo médico de Reanimación (061 ó SAMUR) el médico que atendió al paciente realizó las maniobras de RCP avanzada así como la administración de la medicación vasoactiva que consideró oportuno. En este momento el médico que dirigió la RCP pudo tomar dos decisiones:

a.- declarar la RCP efectiva y proceder al traslado a un Centro Hospitalario.

b.- declarar la RCP ineficaz. En este caso registró durante al menos 10 minutos la ausencia de actividad eléctrica en el electrocardiograma mientras no se realizaba masaje cardíaco y si se confirmó la misma se declaró fallecido al paciente y se inició el protocolo de mantenimiento como potencial donante de órganos. Los pasos a seguir entonces fueron los siguientes:

- mantener la ventilación mecánica, el masaje cardíaco, el aporte de líquidos intravenosos y administrar 30.000 UI de heparina intravenosa.
- contactar con el hospital: Servicio de Urgencias y Coordinación de Trasplantes.
- contactar con los familiares de la víctima o en su defecto la policía para su localización.
- consignar con la mayor exactitud posible la hora de la parada cardíaca, la hora de inicio de la RCP básica y avanzada, las drogas vasoactivas y líquidos intravenosos administrados, los registros electrocardiográficos y las desfibrilaciones realizadas.

3.3.2. Protocolo de transporte por el equipo de Reanimación al Hospital

Después de la comunicación del estado del potencial donante al hospital se procedió al traslado en las siguientes condiciones:

- velocidad adecuada para permitir continuar con la RCP.
- mantenimiento de la ventilación mecánica.
- mantenimiento del masaje cardíaco manual.
- mantenimiento de la perfusión de líquidos para adecuar la volemia.

3.3.3. Protocolo de atención intrahospitalaria

Una vez en el Servicio de Urgencias del hospital se procede de dos maneras diferentes según la situación del potencial donante:

a.- Si el equipo de Reanimación extrahospitalaria había declarado ineficaz la RCP y por lo tanto, fallecido al paciente, se inició el protocolo de mantenimiento de la viabilidad de los órganos en el potencial donante, y la organización y responsabilidad sobre el sujeto pasó al coordinador de trasplantes.

b.- Si el equipo de reanimación extrahospitalaria no declaró ineficaz la RCP, ésta continuó, dirigida por el responsable del paciente en el hospital. Cuando éste consideró que la misma no era eficaz, y tras comprobar durante al menos 10 minutos que en el electrocardiograma no se registraba actividad eléctrica, declaró fallecido al paciente y firmó en la historia clínica el fallecimiento del individuo comunicándoselo posteriormente al equipo de coordinación de trasplantes para que iniciara la fase de potencial donante de órganos.

3.3.4. Protocolo de mantenimiento de la viabilidad de los órganos en el donante en asistolia

Esta fase se realizó siguiendo dos diferentes protocolos en función del hospital donde se obtuvieron los órganos. En ambos casos, una vez detectado el potencial donante de órganos, se formaron dos equipos que actuaron simultáneamente:

- un equipo se dedicaba a contactar con el juez de guardia y forense en caso de causa de muerte judicial (accidente de tráfico o laboral) y con la familia del fallecido para conocer sus deseos sobre la donación de órganos, así como su historia clínica.
- un segundo equipo se encargó del mantenimiento de la viabilidad de los diferentes órganos hasta el momento de su extracción quirúrgica, si ésta era finalmente autorizada.

En todos los casos realizados antes de la publicación de la Ley de Trasplantes de 1999 en la que no estaba específicamente contemplado este supuesto, estas maniobras se realizaron previa comunicación al forense de guardia y sólo se procedió tras la autorización, al menos telefónica, del mismo y del juez de guardia.

Después de la publicación de la Ley de Trasplantes de 1999 se pueden iniciar estas maniobras sin consentimiento expreso del juez⁽¹⁰⁶⁾.

Describimos a continuación los protocolos para el mantenimiento de la viabilidad de los órganos en los donantes en asistolia en los dos hospitales implicados.

3.3.4.1. Protocolos de mantenimiento del donante en asistolia en el Hospital Juan Canalejo

Una vez declarado el fallecimiento del paciente se procedió con la siguiente pauta general para todos los posibles donantes (Fotos 1 y 2):

- (a) se mantuvo al sujeto en la misma área donde se estaba realizando la RCP.
- (b) se continuó con masaje cardíaco externo mediante cardiocompresor.
- (c) se administró 30.000 UI de heparina y 250 mL de manitol al 10%.
- (d) se disecó quirúrgicamente la arteria y vena femoral uni o bilateral.
- (e) se colocó un catéter en arteria femoral para:
 - monitorización invasiva de presión arterial.
 - toma de muestras de sangre para estudio de virus VIH, VHB, VHC, CMV, hemograma, bioquímica, estudios toxicológicos si se consideraron necesarios, hemocultivos y gases arteriales seriados.

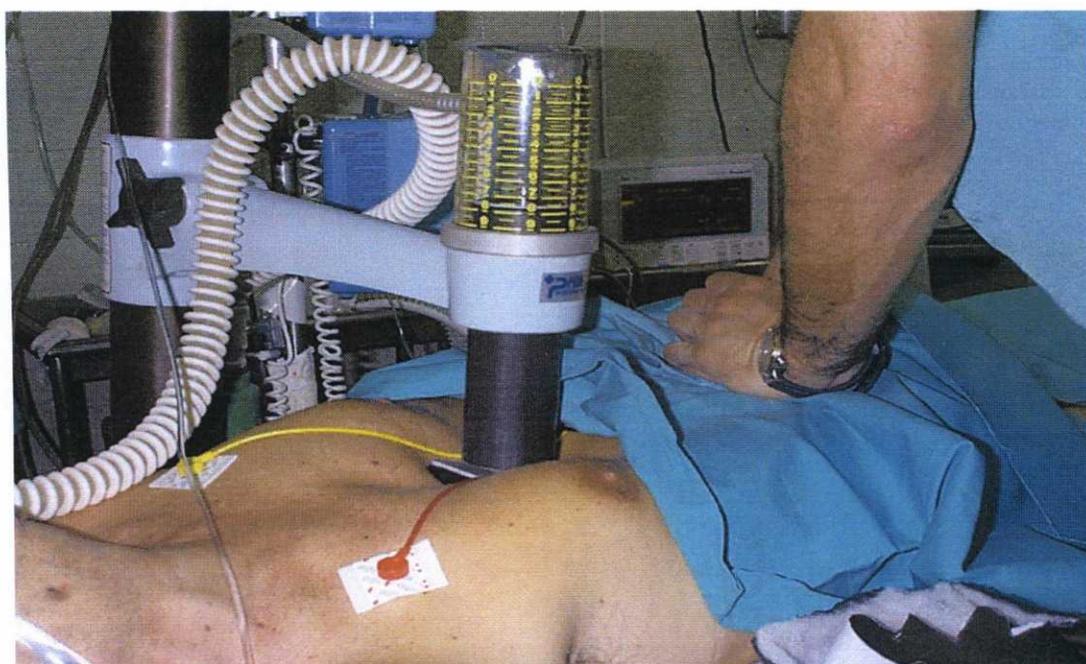


Foto 1. Masaje cardíaco externo mediante cardiocompresor.

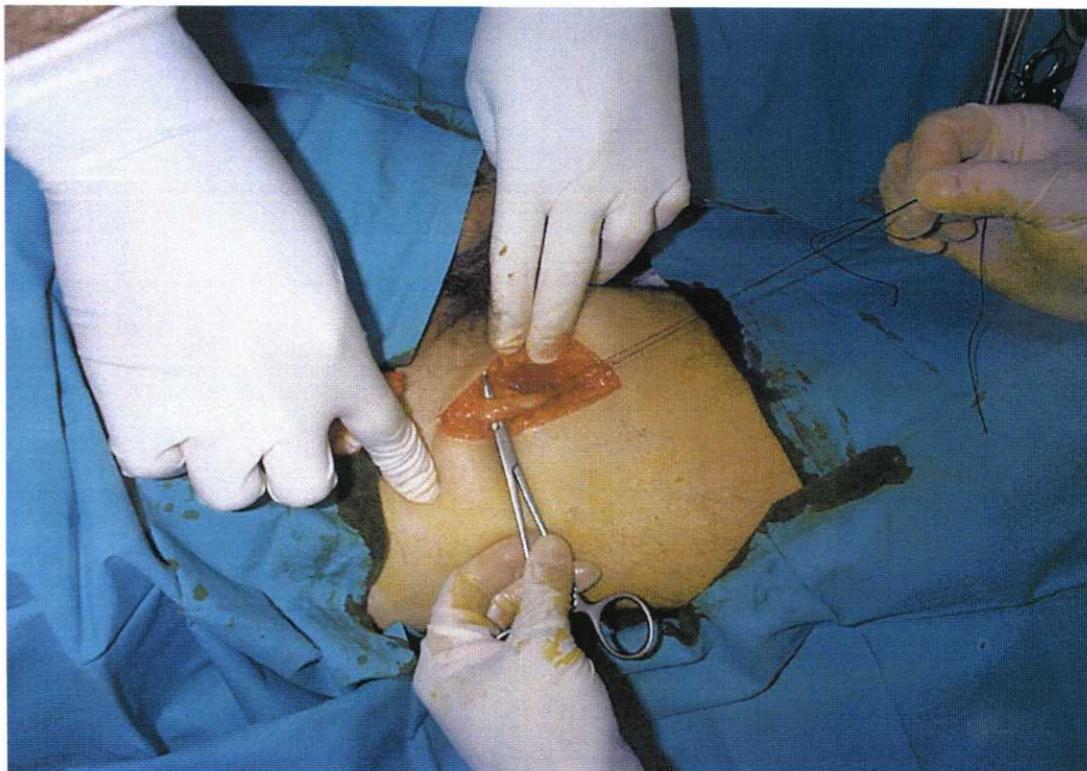


Foto 2. Disección de arteria y vena femoral.

A partir de este momento se emplearon dos métodos de mantenimiento diferentes: *perfusión in situ* utilizado exclusivamente durante el primer año del estudio y *mantenimiento normotérmico*. Ambos se describen a continuación.

3.3.4.1.1. Perfusión *in situ*:

Se basa en el método descrito por el grupo de Kootstra⁽³⁷⁾ con algunas modificaciones:

1. Mantenimiento de las medidas de RCP.
2. Disección de ambas arterias femorales y arteriotomía, colocando:
 - en la derecha una sonda de Tiemann de 16-20 Fr según el calibre de la arteria, intentando colocar su punta a nivel de la unión de la arteria iliaca común. Por esta sonda se iniciaba una perfusión de Ringer lactato o suero salino a 10-15°C a presión, mediante un sistema de bomba Uromatic (Baxter), y posteriormente se perfundía solución de Euro-Collins.
 - en la izquierda una sonda-balón de Fogarty de oclusión de cava (diámetro hinchado de 2-3 cm) que se hinchaba con solución de

contraste (urografin) (Foto 3), demostrándose mediante una radiografía simple de abdomen su situación a nivel de la 10^a-11^a vértebras torácicas, por encima del teórico origen del tronco celíaco.

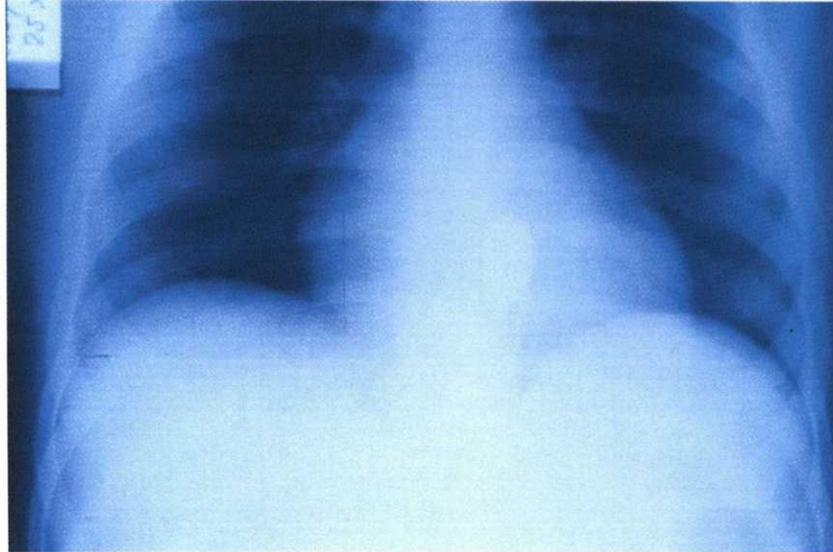


Foto 3. Oclusión de vena cava inferior por balón de Fogarty.

- Una vez hinchado este balón se suspendía el masaje cardíaco y la ventilación mecánica. La duración de estas maniobras era de aproximadamente 10-20 minutos.
- 3. Disección y canulación de una o ambas venas femorales por las que se introdujo una sonda lo más gruesa posible (24 Fr) que se intentaba colocar en la vena cava a la máxima altura posible. Esta sonda se conectaba mediante una cánula a un reservorio situado a nivel del suelo drenándose por ella la sangre venosa.
- 4. Perfusión, al máximo flujo posible, de líquido frío por la arteria hasta que el efluente obtenido por la vena fuera limpio y se hubiera enfriado sensiblemente el abdomen del donante. A partir de este momento se enlentecía el flujo sin que cesara totalmente, de forma que siempre drenara líquido claro por la vena (Fotos 4 y 5).

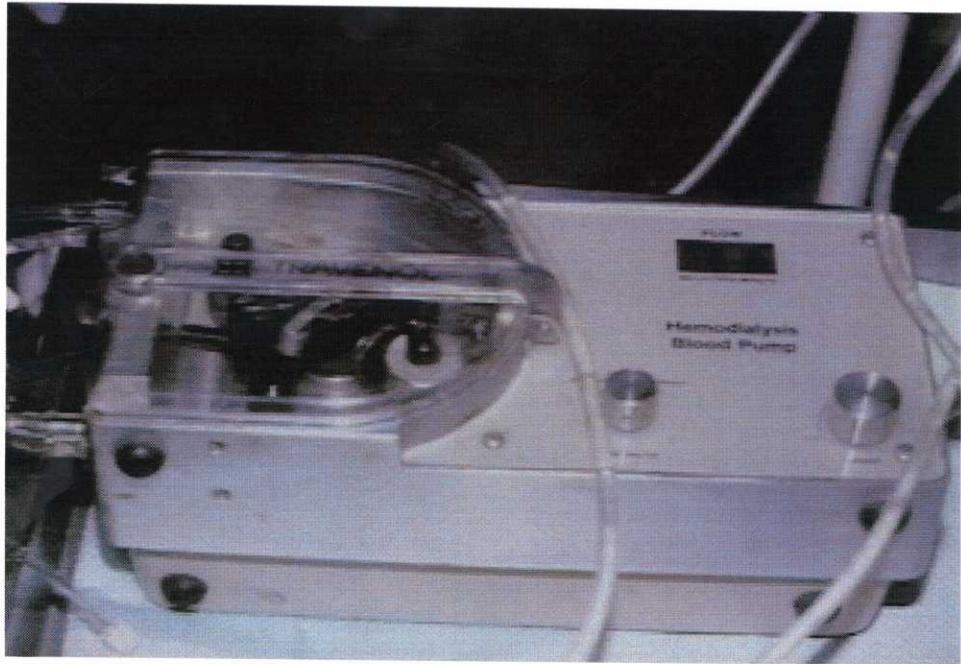


Foto 4. Dispositivo para perfusión *in situ*.

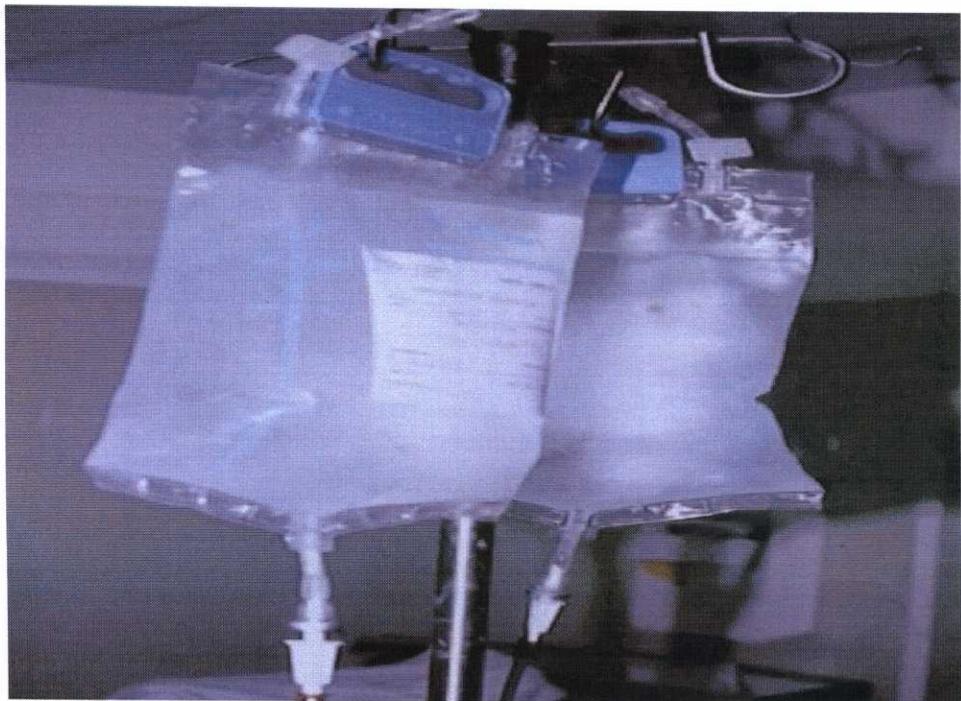


Foto 5. Líquidos para perfusión.

5. La perfusión se mantenía en la clínica de atención al paciente crítico del Servicio de Urgencias hasta que el quirófano estaba preparado y podía

ser trasladado allí al donante si se cumplían todos los requisitos para la donación.

6. La perfusión se suspendía en los siguientes supuestos:

- deseo de la familia en función de los sentimientos expresados en vida por el fallecido.
- negativa judicial.
- imposibilidad de perfundir adecuadamente líquidos, clampar la aorta con la sonda balón de Fogarty u obtener un efluente claro sin sangre.
- cuando el procedimiento se alargaba durante más de 2 horas y no se habían conseguido los permisos necesarios o no era posible realizar la extracción por problemas logísticos.

7. Si se cumplían todos los requisitos para la donación y la perfusión había sido satisfactoria, se procedía en este momento a trasladar al donante a quirófano para iniciar la extracción de los órganos.

Tabla 1. Método de perfusión *in situ*.

Diagnóstico de muerte por parada cardíaca
Masaje cardíaco externo con cardiocompresor y ventilación con oxígeno al 100%
Disección y canulación de arteria femoral bilateral
Infusión de suero salino frío y solución de Euro-Collins
Introducción de sonda de Fogarty e hinchado del balón a la altura del diafragma
Canulación de la vena femoral uni o bilateral
Entrevista familiar y solicitud de donación
Extracción de órganos

3.3.4.1.2. Mantenimiento normotérmico:

Se basaba en mantener la perfusión de los órganos una vez declarado fallecido al paciente, mediante la continuación de las maniobras de RCP, siendo para ello condición indispensable que el donante no presentara hemorragias exanguinantes.

El protocolo de actuación fue el siguiente:

- Mantenimiento del masaje cardíaco externo con cardiocompresor con una frecuencia de 100 por minuto.
- Asociación de contrapulsación abdominal manual en un punto medio entre el apéndice xifoides y el ombligo (Foto 6).
- Mantenimiento de la ventilación mecánica sincrónica con O₂ al 100%.
- Administración de relajantes musculares para facilitar la ventilación.

Estas maniobras se consideraban efectivas cuando se obtenían los siguientes resultados:

- presión arterial media mayor de 40 mmHg.
- presión arterial sistólica mayor de 80 mmHg.
- presión parcial de oxígeno mayor de 80 mmHg de forma mantenida.
- pH > 7.00 tras la adición de bicarbonato.



Foto 6. Maniobras de contrapulsación abdominal.

Estas maniobras se suspenderían cuando:

- no se conseguían los anteriores parámetros hemodinámicos y gasométricos declarándose no válido el donante.
- el tiempo total de mantenimiento normotérmico sobrepasaba los 120 minutos y no se había conseguido la obtención de los permisos necesarios para proceder al traslado a quirófano para la extracción.

Al igual que en el protocolo anterior, una vez conseguidos los permisos necesarios y el consentimiento familiar y si el mantenimiento había sido eficaz, se procedía a trasladar el donante al quirófano para la extracción sin suspender la cardiocompresión y la ventilación mecánica.

Tabla 2. Mantenimiento mediante cardiocompresor

Colocación del cardiocompresor externo
Contrapulsación abdominal
Canalización de la arteria femoral derecha e inserción de catéter de doble o triple luz
Heparinización del cadáver
Entrevista familiar y solicitud de donación
Valoración del donante
Extracción de órganos

3.3.4.2. Protocolo de mantenimiento del donante del Hospital Clínico San Carlos de Madrid

En todos los donantes procedentes de este centro, el mantenimiento de la viabilidad de los órganos se realizó mediante by-pass cardiopulmonar extracorpóreo (BCP) con hipotermia⁽⁸⁷⁾. Dicho procedimiento constaba de varias fases que describimos a continuación.

3.3.4.2.1. Preparación del BCP

Una vez se declaraba fallecido al paciente se procedía a:

- (a) Trasladar el potencial donante al quirófano.
- (b) Mantener las medidas de RCP.
- (c) Diseccionar quirúrgicamente la arteria y vena femoral canalizándolas con cánulas de 16 Fr la arteria y 18 Fr la vena. Esta última se avanzaba hasta un nivel próximo a la aurícula derecha.
- (d) Colocar sonda-balón de Fogarty de oclusión, de al menos 2-3 cm de diámetro a nivel de la 10ª vértebra dorsal o superior, que se introducía por la arteria femoral bilateral.
- (e) Montar y poner en marcha el sistema de BPC. Este sistema estaba compuesto por una bomba de rodillo, un sistema de oxigenación de membrana, un reservorio, un intercambiador de calor y sistemas de cánulas (Foto 7). Su puesta en marcha comprendía los siguientes pasos:
 - el reservorio se colocaba lo más cerca posible del nivel del suelo, siempre por debajo del nivel del cadáver.
 - la línea de oxígeno debía de ser conectada al oxigenador de membrana con un flujo de 5 litros por minuto.
 - el intercambiador de calor se conectaba al oxigenador a una temperatura de 37°C.
 - el circuito era rellenado con la siguiente solución: 1 litro de suero salino 0.9 M, 500 ml de gelatina hidroxilada (Hemocé), 125 ml de manitol al 20%, 100 ml de bicarbonato 1 M y 30.000 UI de Heparina.
 - puesta en marcha de la bomba de rodillo a un flujo de 0.25 L/minuto para eliminar el aire del circuito, esperando a su conexión a las cánulas del donante.

Todos estos pasos requerían un tiempo aproximado de 30 minutos.



Foto 7. Preparación del by-pass.

3.3.4.2.2. Mantenimiento de BCP

Una vez conectada la línea arterial del circuito a la cánula de la arteria femoral, extremando los cuidados para que no entrara aire, y la línea venosa a la cánula de la vena femoral, se inflaba la sonda-balón de Fogarty y se iniciaba el BCP con los siguientes parámetros:

- intercambiador de calor a 37°C.
- oxígeno a 5 L/minuto.
- flujo a 2 L/minuto, tratando de alcanzar de forma progresiva 2.2 L/minuto/metro de superficie corporal.

El objetivo era conseguir que el flujo de retorno venoso fuera suficiente para obtener los anteriores parámetros de flujo de perfusión. Si esto no se conseguía:

- se revisaba la adecuada posición de la cánula venosa.
- se colocaba otra cánula de retorno venoso.
- se añadía solución salina 0.9 M y hemocé a partes iguales al reservorio.

Una vez conseguida la estabilización del flujo se monitorizaba de forma seriada mediante gasometría añadiendo bicarbonato para mantener un pH >7.00. Posteriormente se procedía al enfriamiento del cadáver precisando:

- añadir hielo al intercambiador de calor para reducir la temperatura a 4°C.
- modificar los flujos y la oxigenación a medida que se enfriaba el cadáver.

Una vez que se alcanzaban los 15-18°C a nivel esofágico se mantenía el flujo al menor nivel posible aumentándolo de nuevo si se recalentaba o empeoraba gasométricamente.



Fotos 8 y 9. Mantenimiento del by-pass.

El BCP se interrumpía si se cumplía cualquiera de las siguientes condiciones:

- el tiempo de BCP era superior a las 4 horas.
- no se obtenía retorno venoso suficiente para mantener un adecuado flujo precisando rellenar con tanto líquido que se producía una hemodilución excesiva (hematocrito en gasometría menor del 15% con recirculación a 37°C).
- imposibilidad de conseguir los permisos necesarios o localizar a los familiares.

3.3.4.2.3. Terminación del BCP

Una vez obtenidos los permisos necesarios y preparado el equipo quirúrgico se procedía según el siguiente protocolo:

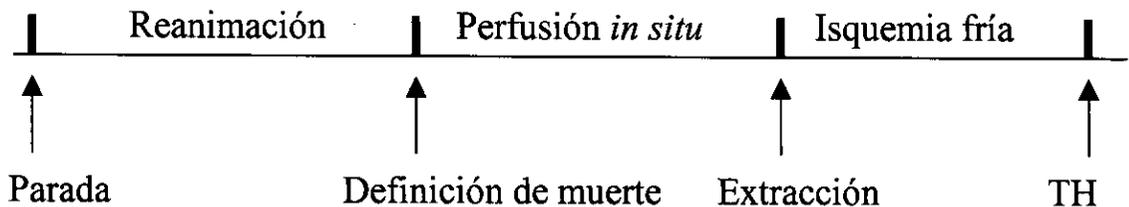
- preparación del campo quirúrgico.
- apertura del abdomen y tórax mediante una incisión media desde la base del cuello hasta el pubis.
- relleno del reservorio con Euro-Collins y desconexión de la línea de retorno venoso del circuito de manera que se exanguine el cadáver, pasando ya a la siguiente fase que es la extracción multiorgánica.

Tabla 3. Mantenimiento mediante BCP

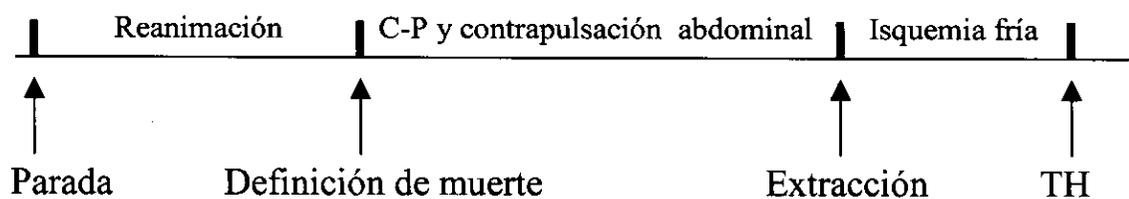
Disección quirúrgica de arteria y vena femoral
Montaje del sistema BCP
Adecuación del flujo de perfusión
Monitorización gasométrica seriada
Enfriamiento del cadáver

En los siguientes diagramas se esquematizan los tres métodos de mantenimiento.

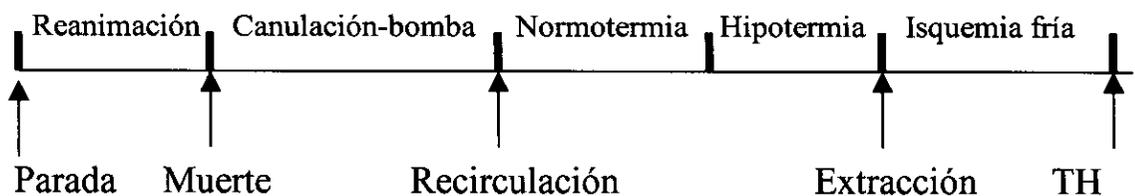
Perfusión *in situ*



Cardiocompresor (C-P)



By-pass cardiopulmonar



3.3.5. Protocolo de extracción multiorgánica y preservación de órganos

En todos los casos se siguió la técnica descrita en 1989 por Nakazato⁽¹⁰⁷⁾:

- a) Incisión media desde la base del cuello hasta el pubis con ampliaciones laterales a nivel umbilical.

- b) Colocación de cánula en aorta infrarrenal de 24-30 Fr, según el tamaño de la aorta.
- c) Colocación de cánula de 24 Fr en vena mesentérica superior.
- d) Clampaje de aorta torácica, si era posible. Si técnicamente era complejo por edema retroperitoneal, se comprobaba de nuevo que el globo del Fogarty estaba bien posicionado e inflado por encima del diafragma.
- e) Sección de la cava infracardiaca e infrarrenal.
- f) Se iniciaba la perfusión de solución de Euro-Collins hasta que el efluente fuera macroscópicamente limpio y posteriormente solución de Wisconsin: 2 litros por la aorta y 2 litros por la mesentérica superior.
- g) Resección y extracción del intestino delgado y grueso. Apertura y lavado de vesícula biliar.
- h) Extracción en bloque de hígado, estómago, duodeno-páncreas y ambos riñones.
- i) Colocación de este bloque en un recipiente suficientemente grande, relleno con solución salina 0.9 M con hielo picado.
- j) Disección individual de cada órgano: hígado y riñones.
- k) Perfusión individualizada, después de la disección del pedículo vascular de cada órgano con solución de Wisconsin.
- l) Realización de una biopsia que era procesada de forma rápida.
- m) Empaquetamiento de cada órgano en triple bolsa de plástico en solución de Wisconsin a la cual se añadía: 100.000 UI de Penicilina G, 8 mg de dexametasona y 40 UI de insulina cristalina.
- n) Introducción de la bolsa en una nevera portátil con hielo para su transporte y almacenamiento hasta su implante.

En este momento se tomaba la decisión de implantar o no este órgano. Para ello se valoraron los siguientes parámetros:

1.-Morfológicos:

-consistencia blanda y color

-perfusión homogénea

-obtención de líquido efluente claro, no turbio, al perfundir el órgano con solución de Wisconsin para su almacenamiento

2.-Histológicos: según el protocolo que exponemos más adelante.

3.4. Líquidos de preservación.

Las soluciones de preservación empleadas fueron la solución de Euro-Collins y la de la Universidad de Wisconsin. La solución de Euro-Collins es una solución rica en potasio (concentración total de potasio: 116 mM), y baja en sodio y calcio, para intentar prevenir los cambios iónicos citosólicos asociados con la preservación fría del órgano⁽⁵⁷⁾. Además, es una solución rica en glucosa (200 mM) para contrarrestar la glucólisis anaeróbica. La otra solución empleada es la solución de Wisconsin, desarrollada por Belzer y Southard⁽⁵⁸⁾. Al igual que con la solución previa, la concentración de potasio es alta y baja la de sodio y calcio, siendo el fosfato el principal buffer. A diferencia de la anterior, contiene 1 mM de alopurinol y 3 mM de glutatión, para inhibir la superóxido dismutasa y aportar protección antioxidante, respectivamente. Durante el período de isquemia la hidrólisis del ATP genera adenosina, la cual es degradada en inosina e hipoxantina, ninguna de las cuales puede ser directamente fosforilada para restaurar los niveles de ATP durante la reperfusión. Por ello, la solución de Belzer incluye adenosina como sustrato para promover la formación de ATP e insulina para estimular la glucólisis. Finalmente, la penicilina previene el crecimiento bacteriano y la dexametasona estabiliza la membrana lisosomal.

3.5. Protocolo de estudios histológicos.

Todos los injertos fueron biopsiados de forma protocolizada para su valoración previo al implante. Todas las biopsias fueron analizadas por un mismo patólogo. Se tuvieron en cuenta los siguientes parámetros:

-existencia de hepatopatía crónica, evaluando la arquitectura e histología lobulillar y de espacios porta. Sólo se consideraron válidos para donación aquellos injertos sin datos histológicos de hepatopatía crónica.

-existencia de esteatosis y porcentaje: la esteatosis fue valorada en función del número de hepatocitos afectados y del tamaño de las vacuolas grasas observadas. Según el tamaño de éstas, se clasificó en dos patrones: microesteatosis y macroesteatosis. Definimos la microesteatosis como la presencia de grasa en el citoplasma hepatocitario sin desplazar al núcleo celular y macroesteatosis a la presencia de grasa desplazando el núcleo. En cuanto a la intensidad de la esteatosis, la estratificamos en: leve, si el infiltrado graso afectaba a menos del 30% de la muestra; moderada, entre el 30 y el 60%; o severa, si aquel era mayor del 60%. Sólo se aceptaron injertos con porcentaje de esteatosis macrovacuolar inferior al 30% (esteatosis leve).

-intensidad del daño isquémico y daño de preservación, catalogándolo en leve, moderado y severo. Se valoró la degeneración balonizante o hidrópica, la necrosis centrolobulillar isquémica o hemorrágica, la colestasis y la intensidad y características del infiltrado inflamatorio. La graduación se realizó de forma semicuantitativa en una escala de 0 a 3 en la que 0 representa la ausencia; 1, la intensidad leve; 2, la moderada y 3, la severa.

Además, todos los injertos se biopsiaron de forma protocolizada tras la reperusión, una vez finalizado el implante (biopsia de tiempo cero). De acuerdo con las descripciones de Kakizoe y Gaffey^(108,109), se valoró la presencia de neutrófilos en el lobulillo hepático según el número de agregados en ausente, leve, moderado o severo. La necrosis hepatocitaria la estratificamos de forma similar a la anterior, considerando el patrón de necrosis (focal, confluyente y zonal) y la intensidad del mismo: ausente; leve, focos aislados en < 50% de los lobulillos; moderada, focos aislados en > 50% de los lobulillos y severa cuando existían numerosos focos afectando más del 50% de los lobulillos.

Otras biopsias fueron realizadas a la semana del trasplante, al año y, finalmente en caso de fracaso del injerto. Por último, se realizaron biopsias adicionales cuando clínicamente se consideró indicado. En la Tabla 4 se detallan

las biopsias realizadas y su objetivo, variable en función de la cronología de las mismas.

Tabla 4. Cronograma de estudios histológicos

<u>BIOPSIA</u>	<u>OBJETIVO</u>
Del donante	Valorar la idoneidad del injerto para trasplantar
Tiempo 0	Evaluar el daño de preservación
A la semana del trasplante	Descartar la existencia de rechazo celular
Al año del trasplante	Estudiar la histología del injerto a medio plazo
En caso de fracaso del injerto	Analizar la repercusión histológica del fallo del injerto

3.6. Protocolo de Trasplante Hepático.

3.6.1. Selección del receptor

El receptor se seleccionó teniendo en cuenta:

- el paciente con mayor gravedad de los que se encontraban en lista activa (estadios Child y UNOS).
- si no se encontraba ningún paciente en el supuesto anterior se seleccionaba a pacientes portadores de hepatocarcinoma.
- si el paciente no estaba ingresado en el Hospital se le dió preferencia al que vivía más cerca para intentar acortar los tiempos de isquemia.

La preparación del receptor fue iniciada cuando se obtuvo el consentimiento para la donación, antes incluso de que el órgano fuera considerado viable, tratando de acortar el tiempo de preservación. El paciente se trasladó al quirófano y se inició la anestesia una vez se aceptó el órgano para trasplante.

3.6.2. Procedimiento quirúrgico

El trasplante se realizó siguiendo la técnica de Piggy-Back descrita por Tzakis⁽¹¹⁰⁾ sin utilizar sistemas de by-pass veno-venoso y con algunas variaciones:

-si existía congestión esplácnica al clampar la porta se realizó anastomosis porto-cava término-lateral temporal.

-antes del implante el injerto se lavó con suero salino a temperatura ambiente para eliminar el exceso de solución de Wisconsin.

-la reperfusión se realizó una vez terminada la anastomosis portal, desechando los primeros 200-300 ml de sangre.

-una vez realizada la anastomosis arterial se colocó un catéter en una vena del epiploon mayor para iniciar una perfusión de prostaglandina E₁ a dosis de un microgramo por kilo/hora, tratando de alcanzar la máxima dosis tolerada por el paciente sin que aparezca hipotensión⁽¹¹¹⁾.

-se realizó colédoco-coledocostomía sobre tubo en T de Kehr para la reconstrucción biliar.

-al cerrar el abdomen el catéter de perfusión de prostaglandina se exteriorizó por la herida, retirándose cuando la función hepática era estable y estaba corregida la coagulación.

3.6.3. Protocolo de inmunosupresión

La inmunosupresión varió a lo largo del estudio con tendencia a emplear ciclosporina A combinada con corticoides y azatioprina hasta el año 1998 y Tacrolimus asociado a corticoides desde el año 1999, según las siguientes pautas:

-ciclosporina A solución Neoral a dosis de 15 mg/kg/día por sonda nasogástrica.

-azatioprina a dosis de 1-2 mg/kg/día.

-corticoides: metilprednisolona 1000 mg en quirófano antes de desclampar la porta y posteriormente 200 mg el día cero descendiendo progresivamente a

razón de 40 mg/día. El sexto día postrasplante se comienza con prednisona a dosis de 20 mg/día.

-tacrolimus a dosis de 0,1 mg/kg/día por vía oral.

3.7. Detección de complicaciones vasculares y biliares.

3.7.1. Detección de complicaciones vasculares

Todos los injertos fueron estudiados mediante una ecografía-doppler en las primeras 48 horas del trasplante, a la semana del mismo, a los tres meses de la intervención y posteriormente cada seis meses, además de estudios adicionales cuando clínicamente se consideró indicado. Una velocidad en la arteria hepática superior a 2-3 m/sg, un área de turbulencia distal a la zona estudiada o la existencia de un patrón de flujo tardío y pobre intrahepático, se consideraron como sugerentes de estenosis arterial, realizándose en consecuencia un estudio angiográfico selectivo.

3.7.2. Detección de complicaciones biliares

Todos los pacientes fueron estudiados mediante la realización de una colangiografía trans-kehr practicada durante la intervención quirúrgica, a la semana del trasplante y a los tres meses del mismo. Posteriormente, y una vez retirado dicho tubo, la exploración de la vía biliar se efectuó mediante colangiografía directa (retrograda endoscópica o percutánea) y/o colangioresonancia magnética. En todos los estudios se valoró la presencia de estenosis, fugas biliares, o signos de colangiopatía isquémica (irregularidad difusa de la vía biliar).

3.8. Variables.

En el presente estudio se han incluido las siguientes variables:

3.8.1. Variables cuantitativas

- edad del donante, edad del receptor.

- estadio funcional del paciente (clasificación de Child, aplicable sólo a pacientes con cirrosis y no a aquellos trasplantados por FHF; clasificación de la UNOS).
- analítica pre-trasplante: albúmina, bilirrubina y creatinina, por ser esta última un factor pronóstico de supervivencia⁽¹¹²⁾.
- pico máximo de GOT, GPT, FA, GGT, LDH, Bilirrubina y tiempo de protrombina en las primeras 72 horas del trasplante.
- tiempo total de parada, tiempo de RCP extra e intrahospitalaria, tiempo de isquemia, caliente tiempo de BCP, tiempo de mantenimiento, tiempo de isquemia fría, volumen empleado en el mantenimiento.
- concentrados de hematíes, plasma y plaquetas transfundidos, por ser indicativo del grado de dificultad quirúrgica.
- días de hospitalización.
- supervivencia de paciente e injerto.

3.8.2. Variables cualitativas

- sexo del donante, sexo del receptor (hombre, mujer).
- causa de fallecimiento del donante (cardíaca, traumática, hipoxia, neurológica) y receptor (sepsis, recidiva de la enfermedad primaria, fallo primario del injerto, fallo multiorgánico).
- etiología de la enfermedad hepática del receptor (cirrosis etílica, viral, colestásica, tumoral, FHF).
- método de mantenimiento empleado (by-pass, cardiocompresor, perfusión *in situ*).
- lesión de vías biliares; trombosis arterial (sí, no).
- retrasplante (sí, no).
- etiología del fallo del injerto (trombosis arterial, lesión biliar, recidiva de la enfermedad primaria, fallo primario del injerto).

A continuación se definen algunas de las variables referidas.

1.-*Fallo primario de injerto*: se definió el Fallo Primario del Injerto como el fracaso en la función del injerto hepático desde el implante, sin una causa objetivable que lo justifique, caracterizado por la coexistencia de escaso flujo biliar, marcada elevación enzimática, ictericia progresiva y coagulopatía severa con acidosis metabólica⁽¹¹⁴⁾. Este cuadro supone la pérdida inmediata del injerto y la urgencia de un trasplante.

2.- *Supervivencia del injerto*: Se consideró fallo del injerto el fracaso del mismo con necesidad de trasplante y el fallecimiento del paciente con o sin injerto funcionando .

3.-*Colangiopatía isquémica*: se define como tal a aquella lesión caracterizada por necrosis isquémica de la mucosa y en ocasiones de toda la pared, que ocasiona la formación de moldes, fistulas, biliomas, colangitis con o sin supuración y estenosis.

4.-*Estadio de la UNOS*: el estadio 1 incluye a aquellos pacientes afectados de una enfermedad hepática aguda o crónica ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos y con un tiempo estimado de vida inferior a una semana. El estadio 2 corresponde a los pacientes necesitados de un ingreso hospitalario continuado, superior a cinco días. Los pacientes estables en su domicilio con tratamiento médico son considerados como estadio 3, aunque precisen ingresos hospitalarios intercurrentes, de corta duración. Finalmente, los pacientes que se encuentran en su domicilio, estables y desarrollando una vida normal, son catalogados como estadio 4⁽¹¹⁴⁾.

5.-*Tiempo de isquemia caliente*: es el tiempo que transcurre desde que se produce la parada cardíaca hasta el enfriamiento de los órganos, bien por el inicio del by-pass o la perfusión *in situ* o por realizar la extracción.

6.-*Tiempo de isquemia fría*: es el período desde la extracción de los órganos al implante del injerto.

7.-*Tiempo de mantenimiento*: desde que se inician las maniobras de resucitación hasta que se produce la extracción del injerto.

3.9. Análisis estadístico.

Las variables cuantitativas se expresan con su media \pm la desviación estándar (DE). Las variables cualitativas se expresan en porcentajes.

Las diferencias entre las diversas variables cualitativas se hallaron mediante el test de "Chi-Cuadrado" (χ^2).

Las diferencias entre las variables cuantitativas se analizaron mediante la prueba t-Student para grupos independientes.

La supervivencia se analizó por el método de Kaplan-Meier y la comparación entre los grupos por el test de log-rank.

Para efectuar el análisis univariante de factores asociados con el fracaso del injerto se empleó la regresión de Cox.

Los resultados se consideraron estadísticamente significativos cuando el valor de p es menor del 5% ($p < 0,05$).

Los datos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS versión 10 para Windows.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS.

4.1. Comparación entre los donantes en asistolia y con corazón latiente.

4.1.1. Distribución de los trasplantes con donantes en asistolia por años

Durante el período de estudio se identificaron 181 donantes cadavéricos en el Hospital Juan Canalejo, de los que 19 fueron donantes en asistolia. Seis donantes no se consideraron válidos para ser trasplantados por no cumplir las condiciones previamente establecidas, por lo que 13 fueron finalmente aceptados como donantes. De estos 13 se descartó el hígado en 5, cuatro por presentar un porcentaje de esteatosis superior al 30% y uno por tener el donante una serología positiva para el virus de la hepatitis C. En la Figura 1 se muestra la distribución entre Diciembre de 1995 y Mayo del 2000 de estos donantes y su relación con el número total de donantes del Hospital Juan Canalejo. Además, otros 15 hígados fueron extraídos de donantes en asistolia en el Hospital Clínico de Madrid e implantados en nuestro Centro. En total, en 27 trasplantes de los 276 realizados en el período de estudio (9,7%), se implantaron injertos hepáticos procedentes de donantes en asistolia. En la Figura 2 se muestra el número total de trasplantes hepáticos realizados en el Hospital Juan Canalejo entre Diciembre de 1995 y Mayo del 2000, y aquellos en los que se utilizaron injertos procedentes de donantes en asistolia. De los 27 donantes empleados, se han excluido 5 del estudio: uno por fallecer el paciente durante la intervención quirúrgica y los otros cuatro por ser clasificados como Maastricht tipo IV.

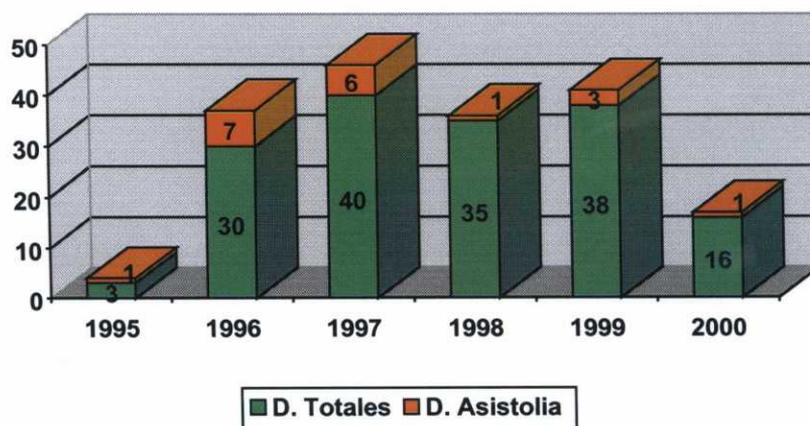


Figura 1. Proporción de donantes en asistolia en relación al total de donantes del Hospital Juan Canalejo.

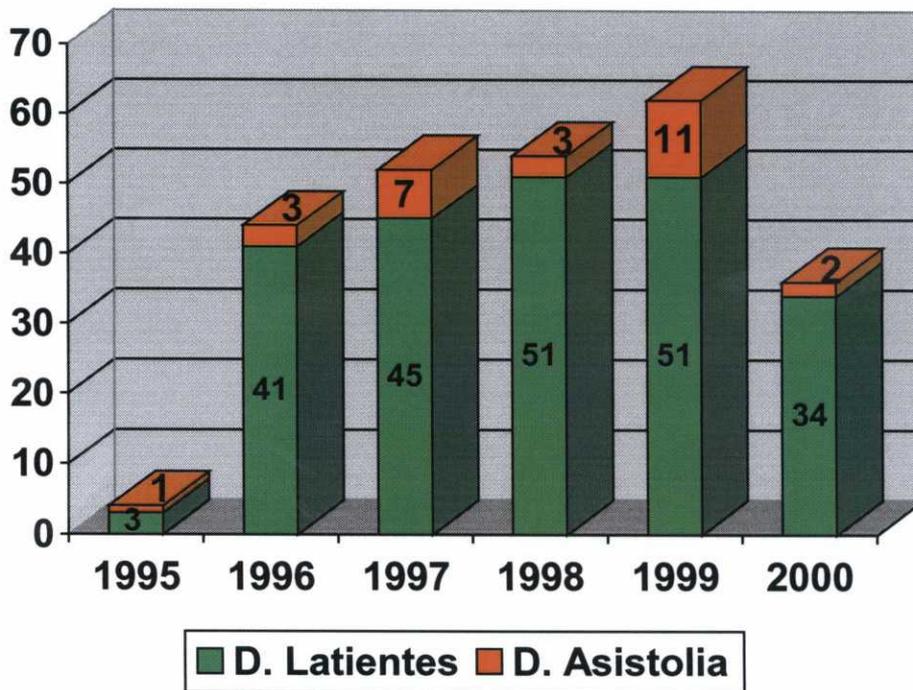


Figura 2. Relación entre los trasplantes de hígado realizados en el Hospital Juan Canalejo y los donantes en asistolia utilizados.

4.1.2. Características de los receptores de hígado de donantes en asistolia y con corazón latiente

En las Tablas 1 y 2 se detallan las características de los 22 receptores de hígado procedente de un donante en asistolia frente al grupo control constituido por 44 pacientes receptores de un injerto obtenido de donante latiente. No hubo diferencias en la edad, sexo o etiología de la enfermedad que condicionó el trasplante entre los dos grupos. Sin embargo, los pacientes receptores de un donante en asistolia presentaban una enfermedad hepática más avanzada, como lo demuestra el grado de insuficiencia hepática mediante la cuantificación del estadio de Child ($p=0,04$). De hecho, el 81% de los receptores de un donante en asistolia fueron clasificados como estadios C, y los tres pacientes en estadio A presentaban un hepatocarcinoma insertado sobre un hígado cirrótico. Por el contrario, no hubo diferencias en el estado general de los receptores en el momento del trasplante, tanto con la clasificación de la UNOS como con los niveles de creatinina sérica.

Tabla 1. Características generales de los receptores.

	Asistolia (n=22)	Muerte cerebral (n=44)	p
Sexo H/M	17/5	33/11	p=0,8
Edad	54 ± 8	52 ± 11	p=0,4
Diagnóstico etiológico:			
- C. Eólica	12 (54,5%)	21 (47,7%)	
- C. Viral	4 (18,2%)	10 (22,7%)	
- C. Colestásica	2 (9,1%)	1 (2,3%)	
- Hepatocarcinoma	3 (13,6%)	9 (20,4%)	
- F.H.F	1 (4,5%)	2 (4,5%)	
- Otros		1 (2,3%)	
			p=0,7

Tabla 2. Gravedad de la hepatopatía según el estadio funcional y el grado de la UNOS. Se han excluido de la valoración del grado de Child los pacientes trasplantados por un fallo hepático fulminante (uno en el grupo de asistolias y dos en el grupo de donantes en muerte cerebral).

	Asistolia (n=22)	Muerte cerebral (n=44)	p
Estadio de Child:			
A	3 (14,2%)	7 (16,6%)	
B	1 (4,8%)	13 (31%)	
C	17 (81%)	22 (52,4%)	
			p=0,04
Estadio de la UNOS:			
1	4 (18,2%)	3 (6,8%)	
2	8 (36,4%)	15 (34,1%)	
3	8 (36,4%)	24 (54,5%)	
4	2 (9%)	2 (4,5%)	
			p=0,3
Creatinina pre-TH (mg/dl)	1,05 ± 0,5	1,5 ± 1,7	p=0,2

4.1.3. Características de los donantes en asistolia y los donantes a corazón latiente

En la Tabla 3 se muestran las características de los donantes. Como puede apreciarse la causa de fallecimiento más frecuente en el grupo de donantes en asistolia fue la cardíaca, a diferencia de los donantes en muerte cerebral, fallecidos fundamentalmente por enfermedad neurológica. Por otro lado, la edad media de los donantes en asistolia fue significativamente menor que en los donantes con corazón latiente.

Tabla 3. Características generales de los donantes.

	Asistolia (n=22)	Muerte cerebral (n=44)	p
Sexo V/M	19/3	31/13	p=0,2
Edad	33 ± 13	46 ± 17	p=0,03
Causa de fallecimiento:			
- Cardíaca	14 (63,6%)		
- Traumática	7 (31,8%)	21 (47,7%)	
- Hipoxia	1 (4,5%)	2 (4,5%)	
- Neurológica		21 (47,7%)	
			p=0,001

4.1.4. Tiempo de isquemia fría

El tiempo medio de isquemia fría fue significativamente más prolongado en los trasplantes con injertos hepáticos procedentes de donantes en asistolia, 607 ± 106 minutos frente a 436 ± 134 minutos en los donantes con corazón latiente ($p < 0,001$).

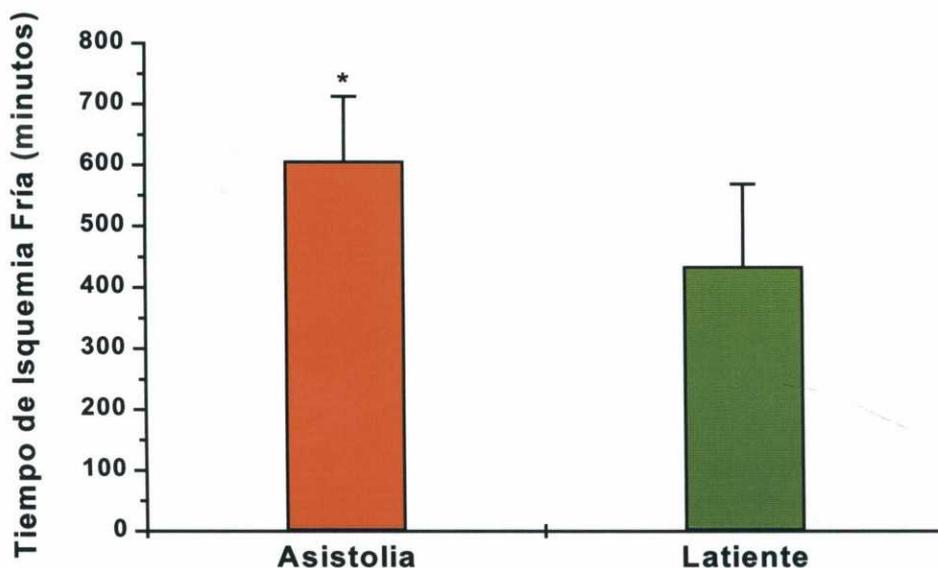


Figura 3. Tiempo medio de isquemia fría (*media \pm DS) en los injertos en asistolia y en el grupo de muerte cerebral.

4.1.5. Características de la intervención quirúrgica según el tipo de donante

Utilizando como parámetro de dificultad de la intervención quirúrgica el consumo de hemoderivados durante la misma, no existían diferencias entre los dos tipos de donantes (Tabla 4).

Tabla 4. Requerimientos transfusionales en los pacientes trasplantados con donantes en asistolia y con donantes con corazón latiente.

	Asistolia (22)	Muerte cerebral (44)	p
Requerimientos transfusionales:			
Concentrados de hematíes (u)	13 ± 9	10 ± 10	p=0,3
Concentrados de plasma (u)	14 ± 8	12 ± 9	p=0,3
Concentrados de plaquetas (u)	2 ± 2	2 ± 2	p=0,3

4.1.6. Evolución de los receptores de un injerto hepático procedente de un donante en asistolia frente a los de corazón latiente

Los receptores de un donante en asistolia mostraron una peor función hepática inicial, evidenciada por una menor tasa de protrombina, y un mayor daño del injerto manifestado por unas cifras de GOT y LDH más elevadas⁽⁸⁾. Sin embargo, no hubo ninguna diferencia entre ambos grupos al comparar las enzimas de colestasis como la fosfatasa alcalina, la GGT o incluso la bilirrubina (Tabla 5).

Tabla 5. Pruebas de función hepática en los receptores de donantes en asistolia y con corazón latiente.

	Asistolia (22)	Muerte cerebral (44)	p
GOT máxima (UI/L)	2661 ± 2465	1111 ± 1707	p=0,004
GPT máxima (UI/L)	1656 ± 1112	817 ± 1182	p=0,008
Bilirrubina máxima (mg/dl)	5,9 ± 3,8	6,1 ± 3,9	p=0,8
Fosfatasa alcalina máxima (UI/L)	210 ± 242	235 ± 157	p=0,6
GGT máxima (UI/L)	113 ± 187	119 ± 113	p=0,8
LDH máxima (UI/L)	5053 ± 4780	2654 ± 3378	p=0,02
Tiempo de protrombina (sg)	29,4 ± 12,9	19,7 ± 3	p=0,001

La supervivencia actuarial en los receptores de un injerto en asistolia fue 81,8% y 75% en los receptores de un injerto con corazón latiente (Figura 4). Cuatro pacientes (19,2%) del grupo de donantes en asistolia, fallecieron. Uno de los pacientes falleció por FPI no siendo posible el retrasplante debido a su crítica situación clínica. Las causas de fallecimiento de los otros tres pacientes del grupo de las asistolias fueron: FMO secundario a isquemia intestinal en un caso y sepsis en los otros dos (Tabla 6). Estos tres pacientes presentaban en el momento del fallecimiento una función hepática normal tal y como se muestra en la Tabla 7. El estudio autopsico de estos tres pacientes evidenció una histología hepática normal. En la Figura 5 se muestra la anatomía patológica del injerto de un paciente que falleció por FPI y de un injerto de un paciente fallecido con un hígado con función normal.

La supervivencia actuarial de los injertos procedentes de donantes en asistolia fue del 49% mientras que en el grupo de donantes con corazón latiente fue del 69% (Figura 6). Once pacientes (25%) en el grupo de donantes a corazón latiente fallecieron por un FPI, cuatro cuadros sépticos, dos FMO, dos recidivas de la enfermedad primaria (casualmente los dos fracasos de injerto de este grupo que llegaron a retrasplantarse por recidiva de su enfermedad primaria, los dos pacientes fallecen con posterioridad), una hemorragia pulmonar y una hemorragia intra-abdominal masiva (Tabla 6).

Ocho injertos (36,3%) procedentes de un donante en asistolia fallaron durante el período de estudio (sin contar los pacientes fallecidos) frente a tres injertos (4,5%) procedentes de un donante a corazón latiente ($p=0,004$) (Tabla 6). La principal causa de fallo del injerto en el grupo de donantes en asistolia fue el FPI guardando relación los otros dos fracasos con problemas vasculares y biliares, respectivamente. En el grupo de donantes a corazón latiente tan sólo un injerto se perdió por FPI, siendo los otros dos fracasos secundarios a recidiva de la enfermedad que condicionó el trasplante (cirrosis por virus C).

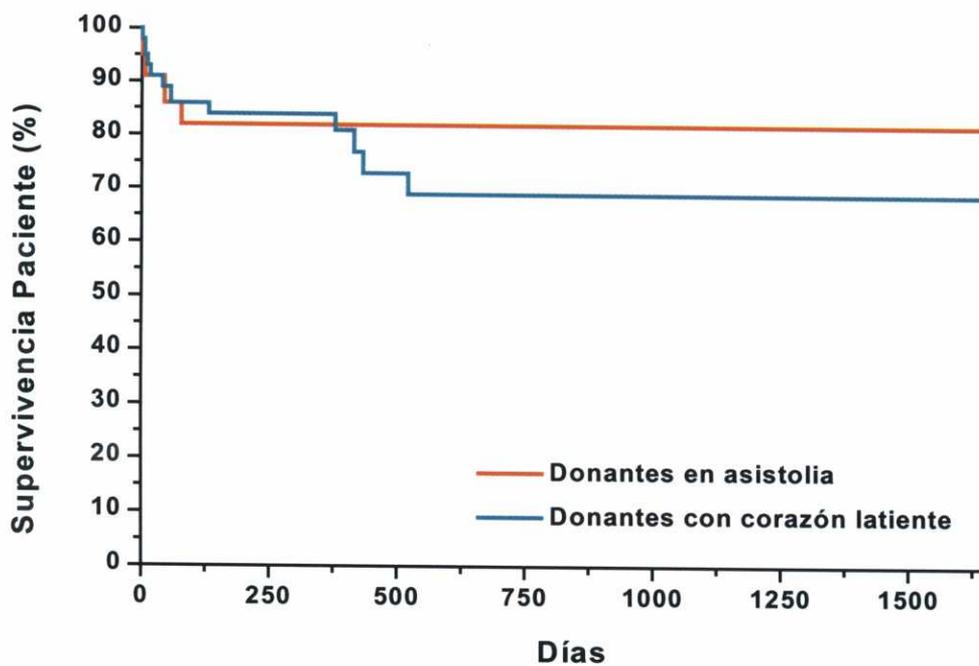
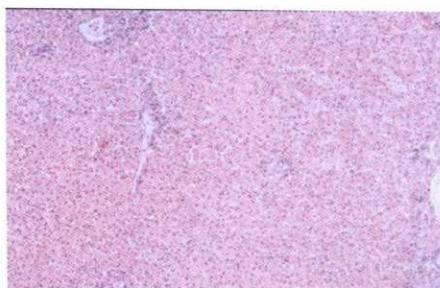


Figura 4. Supervivencia de trasplantados con un donante en asistolia frente a los pacientes trasplantados con un donante con corazón latente.

a)



b)

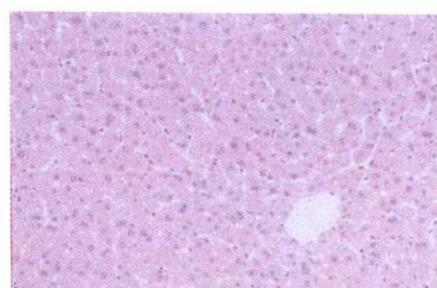


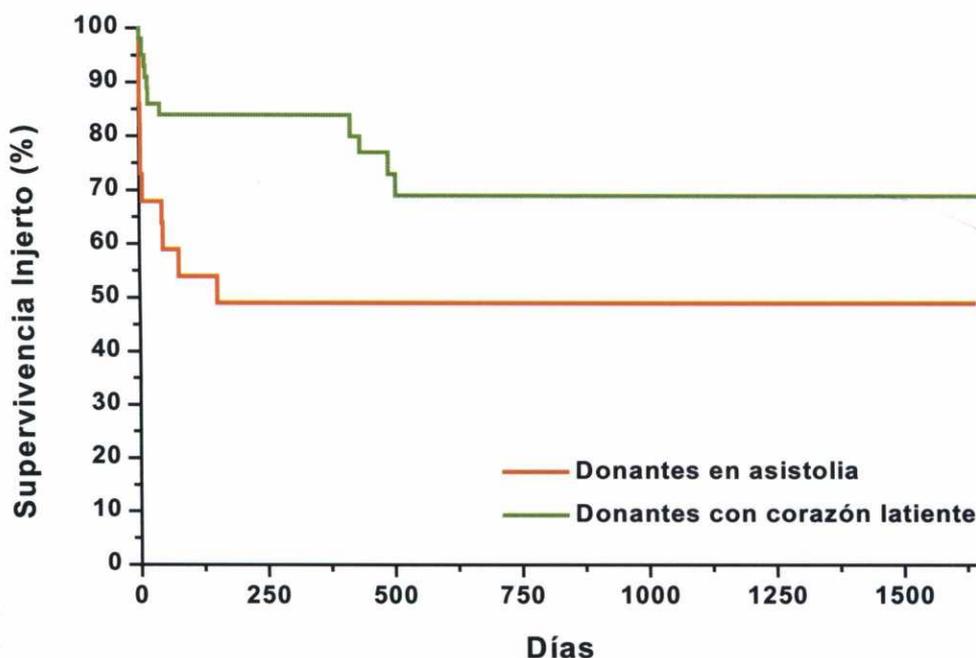
Figura 5. a) Anatomía patológica de injerto con Fallo Primario; b) Anatomía patológica de un paciente fallecido con función hepática normal.

Tabla 6. Evolución de los pacientes en función del donante utilizado.

	Asistolia (n=22)	Muerte cerebral (n=44)	p
Días de hospitalización	36,2 ± 26,1	30,8 ± 26,7	p=0,4
Pacientes fallecidos	4 (19,2%)	11 (25%)	p=0,7
Causas de fallecimiento			
FPI	1	1	
Sepsis	2	4	
FMO	1	2	
Recidiva Enf. Primaria	0	2	
Otras	0	2	p=0,6
Fallo de injerto	8 (36,3%)	3 (4,5%)	p=0,004
Etiología fallos de injerto			
FPI	6	1	
Lesión arterial	1	0	
Lesión biliar	1	0	
Recidiva Enf. primaria	0	2	
			p=0,08
Retrasplante	7 (31,8%)	2 (4,5%)	p=0,005
Complicaciones biliares	6 (27,3%)	3 (6,8%)	p=0,05
Trombosis arterial	1 (4,5%)	0	

Tabla 7. Pruebas de función hepática en el momento del fallecimiento.

Día de fallecimiento postrasplante	GOT (UI/L)	GPT (UI/L)	TP (sg)
6°	32	121	14
45°	39	60	13
75°	57	54	13

**Figura 6.** Supervivencia de los injertos obtenidos de donantes en asistolia frente a los de donantes latientes.

Los pacientes que recibieron un injerto procedente de un donante en asistolia presentaron un porcentaje de complicaciones biliares significativamente mayor (27,3%) que los pacientes con donante latente (6,8%) ($p=0,05$). Además, el tipo de lesión biliar y el tratamiento requerido fue distinto en los pacientes del grupo de donantes en asistolia (Figura 7). El 100% de las complicaciones biliares en estos

pacientes fueron sugestivas de causa isquémica (Figura 8), mientras que los tres pacientes con donante latiente presentaban una estenosis anastomótica, sugestiva de ser secundaria a complicaciones de la técnica quirúrgica. Una (17%) de las lesiones biliares de los hígados procedentes de donantes en asistolia evolucionó hacia un fracaso del injerto y requirió un retrasplante, no siendo necesario este tratamiento en ninguna de las complicaciones biliares de los pacientes receptores de un hígado procedente de un donante con corazón latiente.

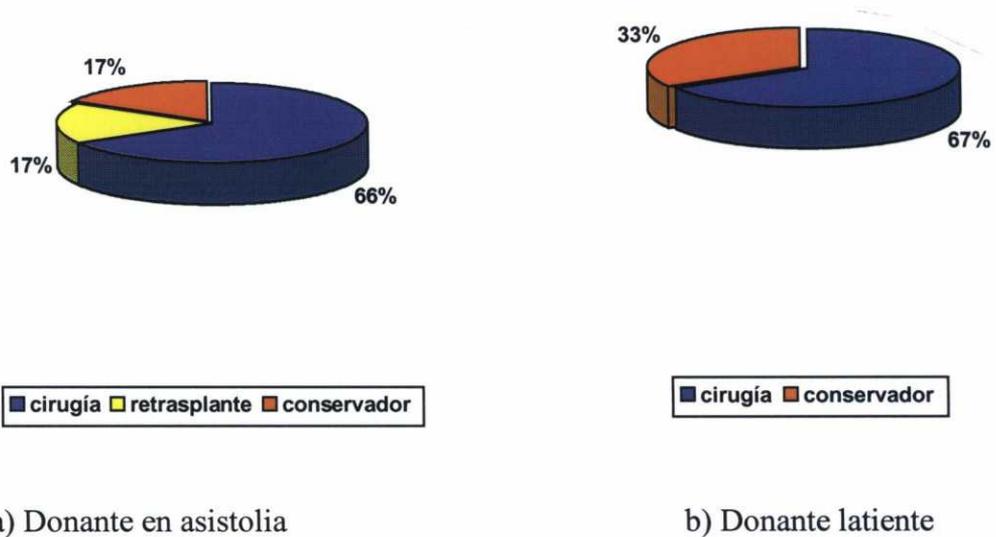


Figura 7. Tratamiento de las complicaciones biliares en los pacientes trasplantados, en función del tipo de donante.

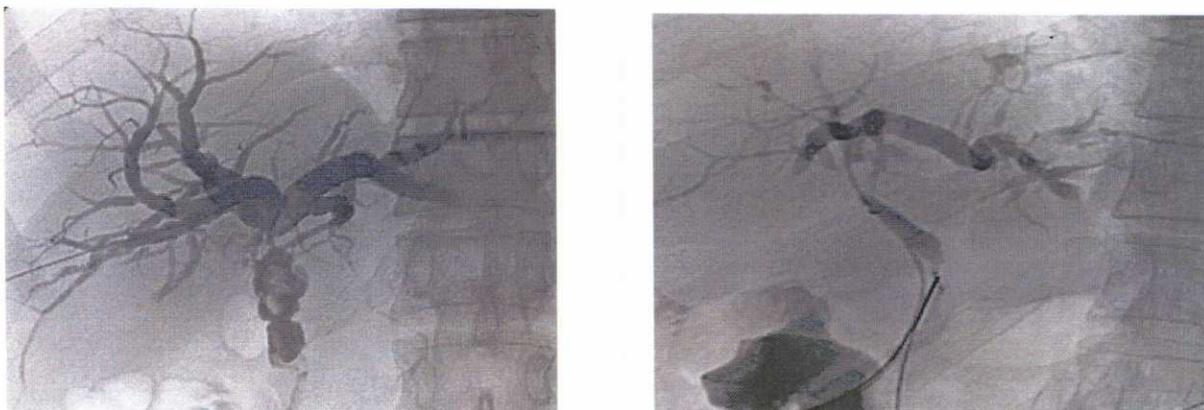


Figura 8. Lesión biliar isquémica

En los pacientes con daño biliar, el tiempo total de mantenimiento del donante y el de isquemia fría fue similar al de los pacientes sin patología biliar (Tabla 8).

Tabla 8. Tiempo total de mantenimiento y de isquemia fría en los injertos con y sin lesión biliar.

Lesión de vía biliar	Si	No	p
Tiempo total de mantenimiento (minutos)	175 ± 95	176 ± 77	p=0.9
Tiempo de isquemia fría (minutos)	614 ± 56	589 ± 142	p=0.7

4.1.7. Estudio histológico de los hígados procedentes de los donantes en asistolia

En la Tabla 9 se muestran los hallazgos histológicos documentados en la biopsia de valoración del donante, realizada en 17 casos, y en la biopsia de tiempo cero o post-reperfusión, realizada en los 22 receptores.

Tabla 9. Estudio histológico de las biopsias hepáticas de valoración del donante (biopsia previa) y de tiempo cero.

	Biopsia de valoración	Biopsia de tiempo 0
Esteatosis:		
Ausente	9	18
Leve	7	4
Moderada	1	0
Severa	0	0
Congestión centrolobulillar		
Ausente	12	16
Leve	4	2
Moderada	0	1
Severa	1	3
Inflamación lobulillar		
Ausente	11	10
Leve	6	9
Moderada	0	2
Severa	0	1
Necrosis		
Ausente	14	9
Leve	2	4
Moderada	1	6
Severa	0	3
Inflamación portal		
Ausente	12	21
Leve	5	1
Moderada	0	0
Severa	0	0

La biopsia de valoración mostró un mínimo daño en los diversos caracteres morfológicos estudiados. Sólo un injerto presentó congestión centrolobulillar severa, esteatosis moderada y necrosis severa. Sin embargo, la biopsia post-reperfusión sólo evidenció una congestión leve y un infiltrado inflamatorio lobulillar de la misma intensidad, presentando el receptor una excelente evolución tras el trasplante.

En la biopsia de tiempo 0 destacó, en el 43% de los casos, la presencia de un grado de necrosis graduado como moderado-severo, y en el 20% una congestión centrolobulillar de similar intensidad, aunque ninguno de estos injertos presentaba en la biopsia de valoración un grado de necrosis o congestión significativos.

4.2. Comparación de los donantes en asistolia según el tipo de mantenimiento.

4.2.1. Características de los receptores según el tipo de mantenimiento del donante en asistolia

En el mantenimiento del donante en asistolia se emplearon tres métodos: el by-pass abdominal, el cardiocompresor y la perfusión *in situ*. En las Tablas 10-11 se muestran las características generales de los receptores en función del método de mantenimiento del donante en asistolia. No hubo diferencias en el sexo, en la edad, ni en la etiología de la enfermedad que condicionó el trasplante en los receptores, de la misma forma que la gravedad de la hepatopatía era comparable tanto al valorar el estadio de Child como el estadio de la UNOS o las cifras de creatinina previa al trasplante.

Tabla 10. Características de los receptores en función del método de mantenimiento del donante.

Mantenimiento	By-pass (n=14)	Cardiocompresor (n=6)	Perfusión (n=2)
Sexo del receptor H/M	11/3	5/1	1/1
Edad del receptor	55 ± 8	52 ± 10	51 ± 2
Diagnóstico etiológico:			
- C. Etilica	7 (50%)	4 (66%)	1 (50%)
- C. Viral	3 (21%)	1 (16%)	0
- C. Colestásica	0	1 (16%)	1 (50%)
- Hepatocarcinoma	3 (21%)	0	0
- FHF	1 (7%)	0	0

Tabla 11. Gravedad de la hepatopatía en relación con el método de mantenimiento de los donantes en asistolia. La valoración del grado de Child de los donantes mantenidos mediante by-pass se ha realizado sobre 13 pacientes, al incluir este grupo a un paciente trasplantado por un fallo hepático fulminante.

Mantenimiento	By-pass (n=14)	Cardiocompresor (n=6)	Perfusión (n=2)
Estadio de Child			
A	2 (15%)	0	1 (50%)
B	1 (7%)	0	0
C	10 (77%)	6 (100%)	1 (50%)
Estadio de la UNOS			
1	3 (21%)	1 (16%)	0
2	3 (21%)	4 (67%)	1 (50%)
3	6 (43%)	1 (16%)	1 (50%)
4	2 (14%)	0	0
Creatinina pre-TH	0,9 ± 0,3	1,3 ± 0,8	0,6 ± 0,4

Como muestra la Tabla 12, tampoco hubo diferencias en las características demográficas y causa de fallecimiento entre los donantes mantenidos con by-pass, cardiocompresor o perfusión *in situ*.

Tabla 12. Características de los donantes en asistolia según el procedimiento de mantenimiento.

Mantenimiento	By-pass (n=14)	Cardiocompresor (n=6)	Perfusión (n=2)
Sexo del donante: H/M	13/1	5/1	1/1
Edad	29 ± 12	37 ± 14	46 ± 9
Causa de fallecimiento:			
- Cardíaca	9 (64%)	5 (83%)	0
- Traumática	4 (28%)	1 (17%)	2 (100%)
- Hipoxia	1 (7%)		0

En la Tabla 13 se muestran los distintos tiempos entre los donantes mantenidos mediante by-pass, cardiocompresor y perfusión *in situ*. Como puede apreciarse, el tiempo de mantenimiento en los donantes sostenidos mediante by-pass fue significativamente superior al de los pacientes mantenidos mediante cardiocompresor o perfusión *in situ* ($p < 0,001$ y $p = 0,01$ respectivamente). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tres tipos de mantenimiento en cuanto a los tiempos de isquemia fría y caliente.

Tabla 13. Tiempo global de mantenimiento y tiempo de isquemia (expresados en minutos) en función del método de mantenimiento empleado.

Tiempos (minutos)	By-pass (14)	Cardiocompresor (6)	Perfusión (n=2)
Tiempo de isquemia caliente	103,6 ± 29,4	108,3 ± 31,4	60 ± 7
Tiempo de mantenimiento	251,1 ± 66,5*	108,3 ± 31,4	120 ± 49,5
Tiempo de isquemia fría	624 ± 84	578 ± 153	577 ± 116

* $p < 0,001$ con cardiocompresor y $p = 0,01$ con perfusión *in situ*

No existieron diferencias estadísticamente significativas en la complejidad de la cirugía entre los pacientes tratados con uno u otro método de mantenimiento, como se refleja al comparar los requerimientos transfusionales precisados (Tabla 14).

Tabla 14. Requerimientos transfusionales en función del método de mantenimiento empleado en los donantes en asistolia.

Mantenimiento	By-pass (n=14)	Cardiocompresor (n=6)	Perfusión (n=2)
transfusiones:			
- de hematíes (u)	13,2 ± 9,8	14,2 ± 9,8	8,5 ± 0,7
- de plasma (u)	14,7 ± 8,8	16,1 ± 10,5	7,5 ± 0,7
- de plaquetas (u)	3,4 ± 2,5	2,3 ± 2,1	0,5 ± 0,7

En la Tabla 15 se detallan las pruebas de función hepática en relación con el método de mantenimiento. Los receptores de un donante mantenido mediante cardiocompresor tuvieron cierta tendencia a presentar una mejor función sintética inicialmente como lo demuestra la taxa máxima de protrombina (diferencia no estadísticamente significativa al compararla con los otros métodos de mantenimiento). Por el contrario los receptores de los injertos mantenidos con perfusión *in situ* presentaron un mayor pico de enzimas citolíticas, fundamentalmente GOT, único parámetro estadísticamente significativo cuando se comparó tanto con el by-pass como con el cardiocompresor ($p=0,018$ y $p=0,05$ respectivamente).

Tabla 15. Pruebas de función hepática en relación con el método de mantenimiento del donante.

Mantenimiento	By-pass (n=14)	Cardiocompresor (n=6)	Perfusión (n=2)
GOT máxima (U/L)	2309 ± 1979	2101 ± 2006	6804 ± 4321*
GPT máxima (U/L)	1497 ± 983	1546 ± 840	3016 ± 2342
Bilirrubina máxima (mg/dl)	5,7 ± 3,9	5,3 ± 1,9	9 ± 8,2
Fosfatasa alcalina máxima (U/L)	143 ± 56	165 ± 124	560 ± 630
GGT máxima (U/L)	163 ± 273	66 ± 43	83 ± 15,5
LDH máxima (U/L)	5548 ± 5305	3834 ± 4489	5497 ± 2473
Tiempo de protrombina (sg)	32 ± 15	23 ± 7	28 ± 2,0

* $p=0,018$ con by-pass y $p=0,05$ con cardiocompresor

En la Tabla 16 se muestra la evolución de los pacientes e injertos en función del método de mantenimiento empleado. Ningún paciente trasplantado con un hígado procedente de un donante mantenido mediante cardiocompresor ni con perfusión *in situ* falleció, mientras que lo hicieron cuatro (29%) de los que recibieron un injerto de donante en asistolia mantenidos con by-pass: uno de FPI a las 24 horas del trasplante, dos por sepsis a los 45 y 75 días de la intervención y otro de FMO secundario a isquemia intestinal al sexto día del trasplante. En el grupo de pacientes mantenidos con by-pass cinco injertos fracasaron (cuatro por FPI y uno

por lesión biliar isquémica a los 180 días del trasplante). El único fracaso de injerto evidenciado en el grupo de cardiocompresor es secundario a FPI al tercer día del trasplante. Los dos injertos mantenidos con perfusión *in situ* fracasaron, uno de ellos a los dos días del trasplante por FPI y el otro a los 46 días por trombosis arterial.

Seis pacientes presentaron lesión biliar isquémica: cuatro en el grupo de by-pass y dos en el de cardiocompresor. En el primer grupo dos pacientes precisaron cirugía y uno fue retransplantado, no requiriendo el último procedimientos invasivos. El tiempo medio de diagnóstico de esta complicación fue de 4 ± 2 meses después del trasplante. En el grupo de cardiocompresor un paciente fue intervenido mientras que el otro se resolvió mediante esfinterotomía endoscópica con dilatación y limpieza de colédoco. El tiempo transcurrido en este grupo desde el trasplante hasta el diagnóstico fue de 13 ± 10 meses.

Tabla 16. Evolución de los receptores de un trasplante hepático en función del tipo de mantenimiento del donante.

Mantenimiento	By-pass (n=14)	Cardiocompresor (n=6)	Perfusión (n=2)
Días de hospitalización	31 ± 26	38 ± 27	$61,5 \pm 10,6$
Fallo de injerto	5 (36%)	1 (17%)	2 (100%)
Retrasplante	4 (28%)	1 (17%)	2 (100%)
Pacientes fallecidos	4 (28%)	0	0
Causa de fallecimiento:			
- FPI	1		
- Sepsis	2		
- FMO	1		
Lesión de la vía biliar	4 (28%)	2 (33%)	0

4.3. Análisis de los factores asociados con el fracaso del injerto en los hígados en asistolia en cada uno de los grupos de mantenimiento.

4.3.1. Perfusión *in situ*

Los dos injertos mantenidos mediante el método de perfusión *in situ* fracasaron, uno por fallo primario al segundo día del trasplante y otro por trombosis arterial al 46 día del trasplante. Los dos pacientes precisaron retrasplante y ninguno de ellos falleció. Sin embargo, como se puede apreciar en la Tabla 15, el pico enzimático evidenciado en estos dos pacientes fue muy superior al obtenido en los otros grupos reflejo del daño sufrido por estos injertos. Después de estos malos resultados este método de mantenimiento de donantes fue abandonado.

4.3.2. Cardiocompresor con contrapulsación manual abdominal

De los seis injertos de este grupo, tan sólo 1 (16.6%) fracasó. Este injerto se sustituyó a los 3 días del trasplante porque persistía una función sintética muy pobre (TP 38 segundos) a pesar de que las transaminasas no eran muy elevadas. La disponibilidad de un donante y el mal estado general del paciente (aunque esto último era ya previo al trasplante), recomendaron el retrasplante. Sin embargo el estudio histológico del explante evidenció un daño mucho menor que en otros hígados perdidos por Fallo Primario de Injerto, por lo que no se puede descartar que éste órgano hubiera acabado funcionando (Figura 9). Ningún paciente de este grupo fallece. En la Tabla 17 se exponen los 6 pacientes del grupo de cardiocompresor, comparando las características generales de los receptores de los 5 injertos funcionantes y el que fracasa. Como se puede ver en dicha tabla, la situación clínica previa al trasplante de este paciente en el cual fracasa el injerto, era crítica.

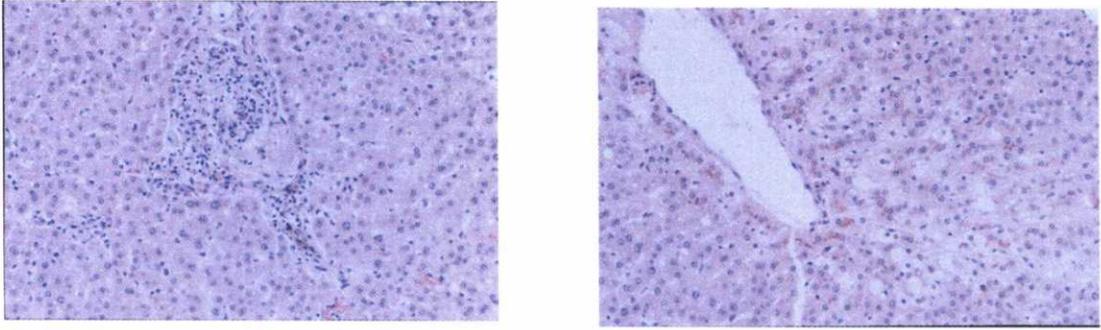


Figura 9. Anatomía Patológica de injerto que fracasa en el grupo de cardiocompresor

Tabla 17. Características de los receptores del grupo de cardiocompresor según funcionalidad del injerto.

Injerto	Funcionante (n=5)	No Funcionante(n=1)	p
Edad receptor	54,2 ± 10,5	41	p=0,3
Sexo receptor V/M	4/1	1/0	p=0,6
Creatinina pre-TH	1,0 ± 0,3	3	p=0,01
Albúmina pre-TH	2,6 ± 0,5	2,7	p=0,9
Bilirrubina pre-TH	3,9 ± 2,0	41	p<0,001
Diagnóstico etiológico:			
- Cirrosis Etílica	3	1	
- Cirrosis Viral	1	0	
- Colestasis	1	0	p=0,7
Estadío UNOS: 1/2/3	1/3/1	0/1/0	p=0,7

En la Tabla 18 se muestran las características generales de los donantes en el grupo de cardiocompresor, siendo similares en todos los pacientes.

Tabla 18. Características de los donantes del grupo mantenido con cardiocompresor.

Injerto	Funcionante (n=5)	No Funcionante (n=1)	p
Edad del donante	38 ± 16,5	36	p=0,9
Sexo del donante V/M	4/1	1/0	p=0,6
Causa de exitus			
- Cardíaca	4	1	
- Traumática	1	0	p=0,6

En la Tabla 19 se muestran los diferentes tiempos en minutos de estos injertos mantenidos con cardiocompresor no encontrando diferencias entre los funcionantes y el no funcionante.

Tabla 19. Tiempos en minutos de los injertos mantenidos con cardiocompresor.

Injerto	Funcionante (n=5)	No Funcionante (n=1)	p
Tiempo de parada	8 ± 2,7	10	p=0,5
Tiempo de isquemia caliente	104 ± 33	130	p=0,5
Tiempo de mantenimiento total	104 ± 33	130	p=0,5
Tiempo de isquemia fría	574 ± 171	600	p=0,8

Los requerimientos transfusionales del paciente cuyo injerto fracasó fueron muy superiores a los del resto de los pacientes en este mismo grupo. Además, aunque el pico de transaminasas no fue muy elevado, el TP prolongado refleja una peor función sintética de este injerto con respecto a los otros del grupo de cardiocompresor (Tabla 20).

Tabla 20. Requerimientos transfusionales y parámetros bioquímicos post-TH.

Injerto	Funcionante (n=5)	No Funcionante (n=1)	p
Unidades de hematíes	10,4 ± 4,7	32	p=0,01
Unidades de plasma	12,6 ± 6,6	34	p=0,04
Unidades de plaquetas	1,6 ± 1,3	6	p=0,04
GOT (UI/L)	2365 ± 2123	783	p=0,5
GPT (UI/L)	1644 ± 901	1060	p=0,5
Bilirrubina (mg/dl)	4,9 ± 1,9	6,9	p=0,4
FA (UI/L)	179 ± 139	111	p=0,6
GGT (UI/L)	79,2 ± 47,7	22	p=0,3
TP (sg)	21,1 ± 2,4	38	p=0,003
LDH (UI/L)	4253 ± 4886	1735	p=0,6

En la Tabla 21 se muestra la evolución de los pacientes en este grupo de cardiocompresor. Como se puede apreciar, ningún paciente de este grupo fallece y dos pacientes presentaron lesiones isquémicas de la vía biliar, uno de ellos a los 22 meses del trasplante, precisando cirugía reparadora, y el otro a los tres meses del trasplante que se resolvió mediante esfinterotomía endoscópica.

Tabla 21. Evolución de pacientes en el grupo de cardiocompresor.

Injerto	Funcionante (n=5)	No funcionante (n=1)	p
Días de hospitalización	41,2 ± 29,5	24	p=0,6
Pacientes fallecidos	0	0	p=1
Lesión de la vía biliar	2 (40%)	0	p=0,4

4.3.3. By-pass abdominal

En el grupo de injertos cuyos donantes fueron mantenidos con by-pass, 5 hígados fracasaron (36%). Cuatro presentaron Fallo Primario de Injerto y uno fracasó tardíamente (a los 180 días del trasplante) por lesión biliar secundaria a colangitis isquémica. De los 4 pacientes que presentaron Fallo Primario del Injerto, 3 se retrasplantaron y uno de ellos falleció antes de poder hacerlo.

En la Tabla 22 se muestran las características generales de los receptores de este grupo, comparando los injertos funcionantes con los no funcionantes.

Tabla 22. Características generales de los receptores de injertos mantenidos con by-pass.

Injerto	Funcionante (n=9)	No Funcionante(n=5)	p
Edad receptor	53,4 ± 8,9	60,4 ± 5,5	p=0,1
Sexo receptor V/M	8/1	3/2	p=0,5
Creatinina pre-TH	0,9 ± 0,3	0,9 ± 0,2	p=0,9
Albúmina pre-TH	3,2 ± 0,7	3,0 ± 0,6	p=0,7
Bilirrubina pre-TH	6,6 ± 8,6	2,4 ± 1,7	p=0,3
Diagnóstico etiológico:			
- Cirrosis Etilica	5	2	
- Cirrosis Viral	1	2	
- FHF	1	0	
- Hepatocarcinoma	2	1	p=0,5
Estadio UNOS: 1/2/3/4	3/2/3/1	0/1/3/1	p=0,4

Asimismo las características de los donantes también fueron similares en los injertos que funcionaron y en los que fracasaron como podemos apreciar en la Tabla 23.

Tabla 23. Características de los donantes en el grupo de by-pass.

Injerto	Funcionante (n=9)	No Funcionante (n=5)	p
Edad del donante	31,5 ± 13,7	26,4 ± 11,6	p=0,4
Sexo del donante V/M	8/1	5/0	p=1
Causa de exitus			
- Cardíaca	6	3	
- Traumática	2	2	
- Hipoxia	1	0	p=0,6

Al comparar los diferentes tiempos (tiempo de isquemia caliente, tiempo de by-pass, tiempo de mantenimiento total, tiempo de isquemia fría) y el volumen de líquidos utilizado durante el tiempo en by-pass entre los injertos funcionantes y los

que fracasan, se evidenció que los injertos que fracasan tenían un tiempo de by-pass y un tiempo total de mantenimiento significativamente más prolongado que los injertos funcionantes ($p < 0,001$ y $p = 0,001$ respectivamente). En la Tabla 24 se expresan dichos tiempos en minutos. Además, la necesidad de líquidos infundidos durante el mantenimiento del by-pass fue también mayor en los injertos no funcionantes, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 24. Tiempos en minutos de los injertos mantenidos con by-pass y volumen de líquidos utilizado en cc.

Injerto	Funcionante (n=9)	No Funcionante (n=5)	p
Tiempo de isquemia caliente	103 ± 39	103 ± 10	p=0,9
Tiempo de by-pass	110 ± 37	215 ± 27	p<0,001
Tiempo de mantenimiento total	213 ± 47	318 ± 32	p=0,001
Volumen de líquidos	7388 ± 7389	25800 ± 30038	p=0,09
Tiempo de isquemia fría	601 ± 97	666 ± 33	p=0,1

El la Tabla 25 se muestran los requerimientos transfusionales y las pruebas de función hepática entre los injertos funcionantes y no funcionantes del grupo de by-pass. Los únicos parámetros que alcanzaron significación estadística fueron la GPT y el TP, lo que indica que los injertos que fracasan presentaban una mayor citolisis y peor función sintética inmediatamente después del trasplante.

Tabla 25. Requerimientos transfusionales y parámetros bioquímicos pos-TH.

Injerto	Funcionante (n=9)	No Funcionante (n=5)	p
Unidades de hematíes	15 ± 10	10 ± 10	p=0,3
Unidades de plasma	16 ± 9	11 ± 8	p=0,3
Unidades de plaquetas	4,2 ± 2,5	2,0 ± 1,8	p=0,1
GOT (UI/L)	2435 ± 2301	2083 ± 1428	p=0,7
GPT (UI/L)	1091 ± 655	2147 ± 1136	p= 0,05
Bilirrubina (mg/dl)	6,6 ± 4,6	4,3 ± 2,2	p=0,3
FA (UI/L)	129 ± 58	176 ± 49	p=0,9
GGT (UI/L)	198 ± 326	74 ± 46	p=0,6
TP (sg)	23,4 ± 4,7	47,4 ± 15,2	p=0,001
LDH (UI/L)	4561 ± 577	7769 ± 3764	p=0,3

En la Tabla 26 se expone la evolución de los pacientes según el injerto funcionara o no. Los pacientes con injerto funcionante tuvieron una estancia hospitalaria más corta que los pacientes con injerto no funcionante (p=0,09). Sin embargo la mortalidad fue superior entre los pacientes con injerto funcionante. Tres pacientes fallecieron con función hepática normal: 2 por sepsis a los 45 y 75 días de la intervención y otro por FMO secundario a isquemia intestinal al 6º día postrasplante (Figura 6) (Tabla 7). Un paciente con injerto no funcionante falleció a consecuencia del FPI antes de poder retrasplantarse. Cuatro pacientes presentaron daño biliar isquémico: 3 en el grupo de injertos funcionantes, de los cuales 2 pacientes precisaron cirugía, y un paciente en el grupo de injertos no funcionantes. Este último paciente se retrasplantó a los 180 días del primer trasplante a consecuencia del daño biliar.

Tabla 26. Evolución de los pacientes en el grupo de by-pass.

Injerto	Funcionante (n=9)	No funcionante (n=5)	p
Días de hospitalización	23 ± 12	47 ± 38	p=0,09
Pacientes fallecidos	3 (33%)	1 (20%)	p=1
Causa de fallecimiento:			
- FPI	0	1	
- Sepsis	2	0	
- FMO	1	0	p=0,4
Lesión de la vía biliar	3 (33%)	1 (20%)	p=1

Finalmente se realizó un análisis univariante y multivariante para investigar aquellos factores de riesgo asociados con el fracaso del injerto en los receptores de hígados en asistolia cuyos donantes fueron mantenidos con by-pass. En la tabla 27 se muestran las variables incluidas en el análisis multivariante por haber alcanzado una significación estadística de $p \leq 0.1$ en el análisis univariante.

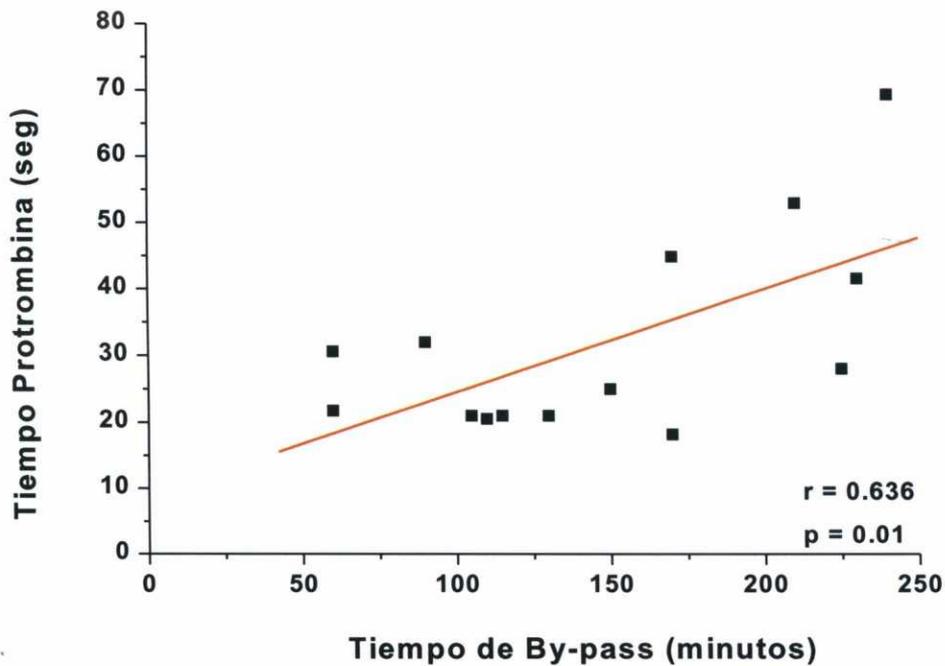
Tabla 27. Variables introducidas en el análisis univariante.

Variables	Media	p en univariante
Edad Receptor (años)	56	p=0,1
T° by-pass (minutos)	152	p<0,001
T°mantenimiento (minutos)	260	p=0,001
T°isquemia fría (minutos)	617	p=0,1
Líquidos mantenimiento (cc)	13346	p=0,09
Unidades de plaquetas	3	p=0,1

En el análisis multivariante, la única variable que alcanza valor estadístico fue el tiempo de by-pass. Se calculó también su riesgo relativo y el intervalo de confianza al 95% (IC 95%). (Tabla 28).

Tabla 28. Análisis estadístico multivariante.

	Riesgo Relativo	IC 95%	Sig.
		Inferior / Superior	
Tiempo de by-pass	1.032	1.002 / 1.063	0,038

**Figura 10.** Relación entre el tiempo de protrombina y tiempo de by-pass.

Para confirmar el valor pronóstico del tiempo de by-pass en el fallo de los injertos procedentes de donantes mantenidos por este método, se analizó si existía alguna correlación entre este tiempo y el TP o la GPT, los dos parámetros que habían demostrado estar alterados después del trasplante en los injertos que fallaron. Como muestra la Figura 10, el tiempo de by-pass se correlacionó con el TP ($r=0.636$; $p=0.01$)

Finalmente se analizó la supervivencia del injerto en función del tiempo de by-pass. Como puede apreciarse, ningún injerto con un tiempo inferior a 170 minutos fracasó, por lo que puede considerarse este tiempo como el límite para aceptación de un donante mantenido mediante este método (Figura 11).

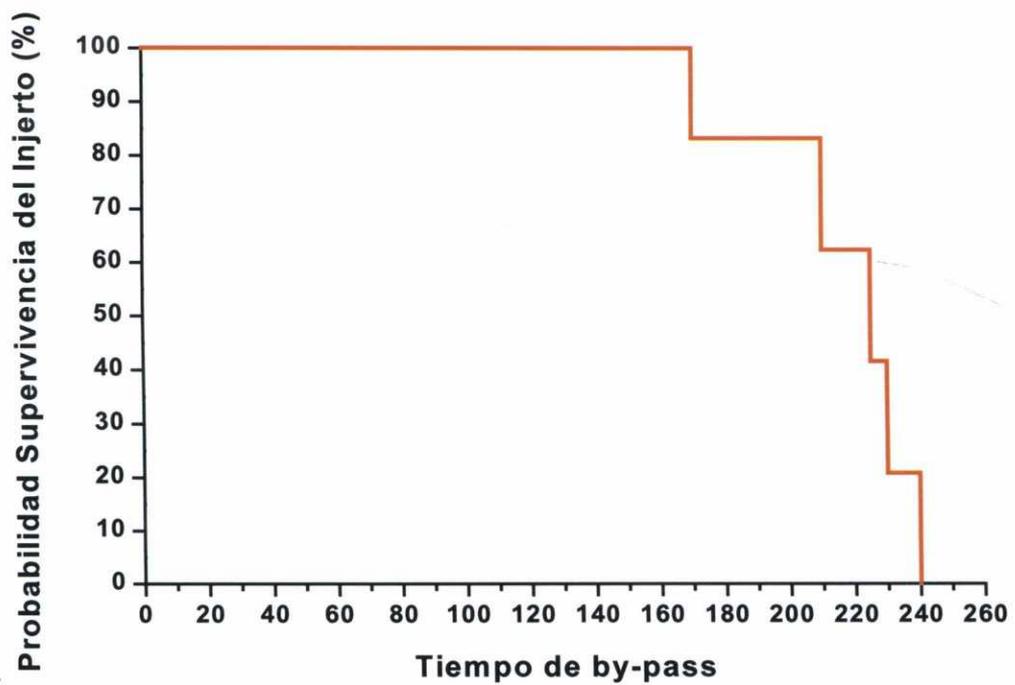


Figura 11. Probabilidad de supervivencia del injerto en función del tiempo de by-pass.

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN.

El trasplante hepático es el tratamiento de elección para las enfermedades hepáticas crónicas terminales o la insuficiencia hepática aguda grave. Los buenos resultados que se obtienen en el momento actual comportan una creciente demanda de trasplante hepático, máxime cuando las contraindicaciones para realizar dicho procedimiento son cada vez menores. Por ello, las listas de espera de enfermos para trasplante aumentan tanto en número como en tiempo, sin que el incremento en el número de donantes resulte proporcional a esta demanda. Como consecuencia, en los últimos años ha aumentado la mortalidad de los pacientes en lista activa para trasplante hepático al igual que el número de pacientes excluidos de dicha lista por empeoramiento de su estado clínico. Según datos de la ONT en España, durante 1999 fallecieron un 7,6% de los pacientes en lista de espera para trasplante hepático⁽⁵⁾. La consecuencia de esta situación es que si bien el número de trasplantes hepáticos aumenta progresivamente año tras año, existe igualmente un número creciente de pacientes incapaces de acceder al trasplante. Parece evidente que la intención histórica de obtener otras fuentes de órganos para trasplante adquiere en el momento actual una trascendencia mucho mayor.

Los donantes a corazón parado pueden representar una de las alternativas para incrementar el número de órganos para trasplante. Sin embargo, la utilización de donantes en asistolia comporta dificultades adicionales a las de los donantes con corazón latiente que deben ser salvadas para que este tipo de fallecidos pueda ser una fuente efectiva de órganos. Entre éstas hay que destacar:

1. Dificultad para conocer de manera real el tiempo de parada cardiorrespiratoria sin maniobras de resucitación.
2. Dificultad para el acceso de los pacientes con parada cardiorrespiratoria no prevista a maniobras de RCP-A realizadas por un equipo entrenado.
3. Tiempos de RCP-A extrahospitalarias con frecuencia muy prolongados y en condiciones de soporte subóptimas que condicionan la viabilidad posterior de los órganos.
4. Escaso conocimiento de los antecedentes del posible donante en una situación en la que el tiempo es un factor muy importante.

5. Necesidad de un equipo altamente entrenado y con gran disponibilidad que permita desarrollar toda la logística en el menor tiempo posible y con las máximas garantías.
6. Proceso de duelo y tiempo de acercamiento y entrevista familiar mucho más breve que en los donantes en muerte cerebral.
7. Necesidad de obtención de los permisos judiciales en el caso de los donantes traumáticos, dentro de un plazo que permita la viabilidad de los órganos.
8. Limitaciones éticas⁽¹¹⁵⁻¹¹⁷⁾.

Todos estos factores determinan que la utilización de órganos de donantes en asistolia no sea una técnica implantada de manera rutinaria en los centros de trasplante. Sin embargo, en los últimos años, el número de trasplantes hepáticos con donantes a corazón parado controlados ha ido lentamente en aumento⁽⁹⁹⁻¹⁰²⁾. No ha sucedido lo mismo con los donantes no controlados en los que la serie más larga con 6 pacientes se remonta al año 1995^(96,97), antes de que nuestro propio grupo hiciera pública en 1997 la experiencia con 8 pacientes⁽¹¹⁸⁾. En ella se demostraba una supervivencia actuarial de los pacientes del 83%, dentro de las cifras habituales, pero una supervivencia de los injertos del 50%. La continuidad de nuestro programa de trasplante hepático a corazón parado nos ha llevado a realizar 22 trasplantes hasta Mayo del 2000 lo que nos convierte en el centro con mayor número de trasplantes hepáticos realizados de donantes a corazón parado incontrolados en el ámbito mundial. Esto nos permitía realizar un análisis más fidedigno de la validez de este tipo de donantes en el trasplante hepático.

Nuestro programa de trasplante renal a corazón parado se inició en 1990, y en el momento actual representa el 17% de los donantes de nuestro centro, porcentaje superior a la media nacional y próximo al umbral del 20% del Hospital de Bellvitge. El programa de trasplante hepático con donantes en asistolia, se inició en Diciembre de 1995 y hasta Mayo del 2000 el 9,7% de los trasplantes se han realizado con un donante de estas características. En este sentido ha sido fundamental la cooperación con otros centros, incluso sin programa activo de trasplante hepático, como es el caso del Hospital Clínico de Madrid, centro con reconocida experiencia en el trasplante renal con este tipo de donantes. Sin su aportación no hubiese sido posible el conseguir una casuística como la actual y

poder realizar este estudio que tenía por objetivo conocer los resultados alcanzados en el trasplante hepático con donantes en asistolia incontrolados e intentar además identificar los factores relacionados con el éxito o con el fracaso de este procedimiento.

Analizando las características de los donantes de nuestro estudio nos encontramos que los donantes en asistolia tienen una edad significativamente menor que los donantes con corazón latiente. La explicación para esta diferencia reside en el límite de edad en 50 años impuesto en el protocolo de donantes en asistolia, con la intención de obviar el efecto negativo adicional del empleo de donantes de mayor edad⁽¹¹⁹⁾.

En los donantes en asistolia la causa de muerte es mayoritariamente de origen cardíaco y nula la de origen neurológico mientras que, en los donantes con corazón latiente es totalmente lo contrario. Estas diferencias son debidas a las propias características de los donantes, ya que los donantes a corazón parado son aquellos que mueren de forma súbita por un traumatismo o por un problema cardíaco, mientras que los de corazón latiente fallecen por causas neurológicas.

Los receptores de un injerto hepático procedente de un donante en asistolia se encontraban en peor situación clínica que los receptores procedentes de un donante con corazón latiente como se demuestra al considerar el grado de insuficiencia hepática según la clasificación de Child-Pugh. El 81% de los receptores de donantes en asistolia estaban en un estadio Child C frente al 50% de los trasplantados con donantes convencionales, porcentaje similar al que presentan la mayoría de los programas de trasplante. Sólo tres pacientes del grupo de las asistolias eran catalogables como Child A, teniendo los tres pacientes un hepatocarcinoma insertado sobre un hígado cirrótico. Por lo tanto, en este estudio, los receptores de un injerto procedente de un donante en asistolia se encontraban en una situación clínica más grave que los que recibieron un injerto procedente de donantes con corazón latiente. El motivo es que su mala situación clínica no les hubiera permitido esperar a otro donante. Igualmente, los pacientes con un hepatocarcinoma (HCC) necesitan un trasplante precoz por cuanto su supervivencia es menor en la medida que se prolonga su estancia en lista de espera, ya que un 23% de los mismos terminan excluidos de la misma por progresión del cáncer⁽¹²⁰⁾.

En cuanto a la evolución postrasplante, la función hepática inicial en los receptores de un donante en asistolia fue significativamente peor que en los receptores de un donante en muerte cerebral, como lo demuestra el pico máximo de transaminasas en uno y otro grupo. Igualmente, la cifra máxima de LDH y la tasa de protrombina de los pacientes trasplantados con un donante en asistolia fue significativamente mayor, reflejando todo ello un mayor daño isquémico en este grupo de pacientes. Sin embargo, no se apreciaron diferencias al valorar las enzimas de colestasis (GGT, BT y FA).

Esta mayor lesión isquémica inicial tiene consecuencias en la evolución posterior de los injertos. Los implantes de donantes en asistolia tuvieron una menor supervivencia que los injertos procedentes de donantes latientes. Sin embargo, la supervivencia de los pacientes fue similar en ambos grupos (81% en el grupo de asistolias y 75% en el grupo de latientes) a expensas de una mayor tasa de retrasplantes entre los primeros.

Una observación relevante del presente estudio es la elevada incidencia de complicaciones biliares detectadas en los receptores de un trasplante en asistolia (27,3%). Todas las complicaciones biliares eran no anastomóticas, catalogables según el concepto de "colangiopatía isquémica". Este término define una afectación de la vía biliar del injerto con múltiples estenosis no anastomóticas y dilataciones secundarias, y su patogenia se ha relacionado con trombosis de la arteria hepática, rechazo crónico, trasplante ABO incompatible o daño de preservación grave⁽¹²¹⁾. En nuestros pacientes con daño biliar, el tiempo total de mantenimiento del donante y el de isquemia fría no superó al de los pacientes sin patología biliar. La gravedad de esta lesión biliar la demuestra el que el 83% de los pacientes requirió tratamiento quirúrgico mediante reconstrucción biliar o retrasplante. Por el contrario, y a diferencia con otros estudios previos en los que la tasa de complicaciones vasculares era elevada^(97,98), tan sólo uno de nuestros receptores presentó una trombosis arterial.

En consecuencia, en el presente estudio, los receptores de injertos procedentes de donantes en asistolia fueron pacientes con un estadio clínico más grave o portadores de un hepatocarcinoma, en los que la función inicial del injerto fue significativamente peor que la que mostraron los pacientes con hígados procedentes de donantes con corazón latiente, y que a pesar de que mostraron una supervivencia de los pacientes similar a la de éstos últimos, la supervivencia de los

injertos fue significativamente menor así como la frecuencia de complicaciones biliares mayor que en los hígados procedentes de donantes con corazón latiente.

Uno de los aspectos claves de la donación de órganos en asistolia, es la necesidad de métodos de mantenimiento eficaces que permitan mantener los órganos del cadáver en las mejores condiciones posibles.

En el mantenimiento de los 22 donantes a corazón parado incontrolados del presente estudio se utilizaron tres métodos de mantenimiento diferentes. El método de **perfusión *in situ*** fue el primero utilizado con los donantes a corazón parado de nuestro centro, ya que se estaba utilizando desde el año 1990 para la obtención de injertos renales. Los dos injertos hepáticos obtenidos de estos donantes fracasaron, uno con fallo primario de injerto y otro por trombosis arterial al mes del trasplante. En el primero se daba además la circunstancia de que el donante había sido catalogado como tipo I de la clasificación de Maastricht, es decir, el tiempo de parada era desconocido siendo un factor que posiblemente influyó en el fallo primario del injerto, ya que los dos riñones que también se trasplantaron, tampoco funcionaron. El segundo presentó un elevado pico enzimático postrasplante sugiriendo un daño isquémico severo que, aunque se recuperó sin precisar retrasplante inmediato, se acabó trombosando la arteria hepática del injerto. Junto con el fracaso de los dos primeros injertos en los que se empleó el método de perfusión *in situ*, este método presentaba una serie de características que, desde nuestro punto de vista, limitaban su uso:

1. Necesidad de manipulación importante del cadáver con cambios en el aspecto externo y abundante aparataje alrededor del mismo que limitaban la posibilidad de acceso de la familia.
2. Exigencia de dos personas con entrenamiento quirúrgico suficiente para la disección y canulación, y personal necesario para el mantenimiento de la bomba de perfusión lo que obligaba a activar un equipo de, al menos, tres personas.
3. Dificultad para obtener un método de infusión de los líquidos que garantizara una presión suficiente que permitiera un lavado adecuado de la pequeña vasculatura renal.
4. Escasa correlación entre el aspecto del líquido de drenaje venoso y la perfusión de los órganos observada durante la extracción, no siendo infrecuente encontrar

riñones mal perfundidos en donantes en los que el líquido era considerado óptimo.

5. En ocasiones, completar el proceso de perfusión retrasaba la entrada en quirófano para iniciar la extracción, con lo que se añadía tiempo de isquemia.

Tras el fracaso de los dos primeros injertos hepáticos en los que se utilizó la perfusión *in situ*, se tuvo la oportunidad de realizar una actuación rápida en otros donantes en asistolia (puesta en marcha de obtención de muestras, entrevista familiar y solicitud de permiso judicial), que permitió la realización de la extracción sin iniciar la perfusión *in situ*. Estos donantes se mantenían prolongando las maniobras de resucitación, es decir la **cardiocompresión externa y la ventilación sincrónica con O₂ al 100%**, corrigiendo la situación de acidosis metabólica con la adición de bicarbonato IV y heparinizando el cadáver. En el momento de la extracción, los órganos de los donantes en asistolia mantenidos con este método, mostraban una buena perfusión lo que sugería que podía ser un método válido para el mantenimiento del donante.

Una limitación importante de la utilización de la cardiocompresión con ventilación como método de mantenimiento era la falta de información de la efectividad de las maniobras sobre la situación hemodinámica del cadáver y la perfusión de sus órganos. Para solucionar este problema se estableció un registro continuo de la tensión arterial mediante medición invasiva de la misma con determinación periódica de gasometría arterial y equilibrio ácido-base como marcadores de la oxigenación y del daño isquémico en los órganos y tejidos del cadáver. La obtención de estos parámetros permitió un mejor seguimiento de los donantes y el establecimiento de unos criterios de viabilidad que consistían en el mantenimiento del pH por encima de 7,30 y una PaO₂ arterial con O₂ al 100% > 100 mmHg descartándose aquellos potenciales donantes en los que no se alcanzaban estos parámetros.

Por último, se asoció a la cardiocompresión externa la contrapulsación abdominal interpuesta (RCP-CAI), método auxiliar en las técnicas de RCP- Avanzada, escasamente utilizado por los equipos de resucitación. El motivo es que obliga a utilizar un reanimador más, es difícil de realizar y no existe en la clínica ningún estudio que demuestre una disminución de la mortalidad con la misma. Sin

embargo, mejora claramente los parámetros hemodinámicos del cadáver, fundamentalmente la tensión arterial sistólica, siendo factible su uso desde el punto de vista logístico en el Servicio de Urgencias de nuestro hospital. La frecuencia de compresiones tóraco-abdominales se mantuvo en unas 80/minuto y la presión a ejercer sobre el abdomen en alrededor de 100 mmHg. Con esto se consiguieron incrementos de hasta el 100% en los valores de gasto cardíaco, presión aórtica telediastólica, presión de perfusión miocárdica, tensión arterial media y presión de CO₂ al final de la espiración como dato indirecto de la mejora del retorno venoso.

Ningún receptor de los 6 injertos hepáticos procedentes de donantes en asistolia mantenidos con cardiocompresión externa y contrapulsación abdominal falleció y sólo uno de los injertos fracasó, aunque como veremos más adelante, existen dudas de que este órgano no hubiera acabado finalmente funcionando.

Otros pacientes de nuestro estudio fueron mantenidos mediante un **by-pass cardiopulmonar con oxigenación externa e hipotermia profunda**. Se trata de donantes procedentes del Hospital Clínico Universitario de Madrid. La extracción de los órganos se realizó en dicho centro y el hígado fue enviado a nuestro centro para su implante por carecer ellos de programa de trasplante hepático. Este método de mantenimiento del donante ha sido desarrollado por el Hospital Clínico Universitario de Madrid con excelentes resultados en trasplante renal^(90,91). La razón de utilizar el by-pass cardiopulmonar se fundamenta en:

1. El descenso de la temperatura de los órganos se obtiene de forma rápida y uniforme.
2. La perfusión con sangre oxigenada puede disminuir el daño isquémico producido por la parada cardíaca.
3. El flujo obtenido con la bomba de by-pass es mayor que el obtenido con la perfusión *in situ* y esto se traduce en una mejor presión de perfusión.

En nuestro estudio los resultados del trasplante hepático con los injertos procedentes de donantes a corazón parado mantenidos con by-pass cardiopulmonar fueron peores que los obtenidos con donantes mantenidos con cardiocompresor: cuatro de los 14 injertos hepáticos trasplantados presentaron Fallo Primario de Injerto, falleciendo uno de estos pacientes a consecuencia del fracaso del injerto. Además otros tres pacientes fallecieron con función hepática normal

A pesar de todo, la supervivencia actuarial de los injeros es similar a la obtenida con otros donantes considerados como "marginales"⁽¹²²⁾, e idéntica a la alcanzada con donantes en asistolia controlados⁽¹⁰²⁾.

Al comparar los tres métodos de mantenimiento, (perfusión *in situ*, cardiocompresor y by-pass), no se encontró ninguna diferencia en las características generales previas al trasplante entre los receptores de los tres grupos, ni en las características de los donantes. Por esta razón las investigaciones se centraron en las características propias del método de mantenimiento con el objetivo de intentar conocer las razones que explicaran la diferencia de resultados y encontrar datos que permitieran, a priori, descartar o aceptar un injerto con suficientes garantías. Se podría pensar que dada la distancia entre nuestro centro y el Hospital Clínico Universitario de Madrid, el tiempo de isquemia fría sería mayor en los injertos procedentes de dicho centro. Aún cuando el tiempo de isquemia fría fue mayor en los injertos procedentes del Hospital Clínico de Madrid, la diferencia no fue significativa. Tampoco hubo diferencias significativas en los tiempos de isquemia caliente comunes a los distintos métodos empleados (tiempo de parada cardíaca y tiempo de RCP), similares a lo reflejado en los modelos experimentales en animales⁽³⁹⁾.

En el grupo de cardiocompresor sólo fracasó un injerto que se sustituyó al 3º día postrasplante porque persistía una pobre función sintética (TP 38), aunque las transaminasas no eran muy elevadas. El paciente llegó al trasplante en muy malas condiciones clínicas que persistieron tras el trasplante y la disponibilidad de un nuevo injerto llevó a tomar la decisión del retrasplante. El estudio anatomopatológico mostró un daño no muy relevante y sugiere que probablemente el injerto podría haber llegado a funcionar. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a las características de los donantes ni de los receptores ni tampoco en los tiempos de isquemia caliente y fría, aunque la isquemia caliente, que en este caso incluye también el mantenimiento con cardiocompresor, alcanzó los 130 minutos. Este tiempo fue superado en 10 minutos por otro injerto que funcionó, lo que sugiere que tal vez en este caso se asociaron dos factores en el mal funcionamiento inicial del mismo. Una isquemia caliente relativamente prolongada, que se tradujo en una insuficiente función sintética inicial del injerto, y unas

condiciones clínicas críticas antes del trasplante, como reflejan las cifras de creatinina y bilirrubina pretrasplante y los requerimientos transfusionales durante el acto quirúrgico, superiores a los de los pacientes con injertos funcionantes.

En cuanto a los injertos mantenidos con by-pass abdominal, cinco injertos fracasaron, cuatro por Fallo Primario del Injerto y uno tardíamente por lesión biliar. Tampoco aquí se encontró ninguna diferencia en las características del receptor ni del donante, aunque sí existieron diferencias significativas en el tiempo total de mantenimiento del donante y concretamente como consecuencia de diferencias en el tiempo de by-pass. El tiempo medio de mantenimiento total en los injertos que fracasan es de 318 minutos frente a 213 minutos en los injertos funcionantes, mientras que el tiempo medio de by-pass en los injertos no funcionantes es de 215 minutos frente a 110 minutos en el grupo con injertos funcionantes. En la evolución de los injertos de este grupo encontramos diferencias significativas entre los injertos funcionantes y los no funcionantes en el valor de GPT y TP, mucho más prolongados en los injertos no funcionantes, que reflejan el importante daño sufrido por estos últimos.

En el análisis multivariante, el tiempo de by-pass fue la única variable que alcanzó significación estadística. Calculando su riesgo relativo nos encontramos que por cada minuto que se aumenta el tiempo de by-pass, la probabilidad de que el injerto falle se multiplica por 1,032. Ningún injerto del grupo de pacientes mantenidos con by-pass con un tiempo inferior a 170 minutos fracasó por lo que se puede establecer este tiempo como límite para aceptar un donante mantenido con este método. Este tiempo de by-pass, en el caso del injerto hepático, es menor en más de una hora, al tiempo máximo de cuatro horas que se considera como aceptable para los injertos renales.

El estudio histológico basal, previo a la aceptación del injerto como válido, no permitió identificar a aquellos órganos que no fueron óptimos para el trasplante, ya que mayoritariamente fueron catalogados como normales. De la misma forma, los datos obtenidos una vez implantado el hígado en la biopsia de tiempo 0, tampoco permiten predecir la funcionalidad o no de los injertos. Aunque todos los injertos no funcionantes tenían en esta biopsia una necrosis y una congestión centrolobulillar moderada o severa, otros injertos que acabaron funcionando también mostraron lesiones similares. Finalmente, la intensidad del infiltrado inflamatorio leucocitario

no se relacionó en este estudio con un mayor riesgo de aparición de complicaciones biliares, a diferencia de lo demostrado recientemente en un trabajo en receptores de un trasplante hepático con donante latiente⁽¹²³⁾.

En resumen, el trasplante hepático con donantes en asistolia no controlados, puede ser una técnica viable si se emplea un cardiocompresor con ventilación asistida o by-pass cardiopulmonar para mantener el cadáver tras el fracaso de las maniobras de RCP-A. En el caso de utilizar el cardiocompresor, el tiempo máximo de mantenimiento no debe superar los 130 minutos mientras que en el caso del by-pass el tiempo de éste último no debe ser superior a los 170 minutos.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

- 1.- Los hígados procedentes de donantes a corazón parado no controlados son útiles para trasplante si el donante, tras maniobras de RCP infructuosas, es mantenido con cardiocompresor y contrapulsación abdominal interpuesta o by-pass abdominal.
- 2.- Cuando se instaura el cardiocompresor con contrapulsación abdominal el tiempo total de mantenimiento no debe exceder los 130 minutos.
- 3.- Cuando el método de mantenimiento utilizado es el by-pass abdominal, el tiempo de by-pass no debe exceder los 170 minutos.
- 4.- El índice de complicaciones biliares en el injerto hepático es mayor cuando se emplean donantes a corazón parado.

7. BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA.

1. **Starzl TE, Brettschneider L, Penn I, Bell P, Groth CG, Blanchard H et al.** Orthotopic liver transplantation in man. *Transplant Proc* 1969; 1: 216-22.
2. **Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB et al.** Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg* 1968; 392-415.
3. **Margarit C, Jaurrieta E, Maestre P, Casais L, Oncins J, Fernández de Sevilla A et al.** Trasplante hepático ortotópico en una paciente con hepatocarcinoma. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1984; 66: 234-9.
4. **United Network for Organ Sharing.** UNOS 1998 annual report of the U.S. Scientific Registry for Transplant recipients and the Organ Procurement and Transplantation Network. Washington, DC: Department of Health and Human Services, 1998.
5. **ONT Trasplante Hepático.** *Rev. Esp. Trasp.* 2000; 9: 26-44.
6. **Davis GL, Albright JE, Cook S, Rosenberg D.** Projecting the future health care burden from hepatitis C in the United States. *Hepatology* 1998; 28: 390A.
7. **Alexander JW, Zola JC.** Expanding donor pool: use of marginal donors for solid organ transplantation. *Clin Transplant* 1996; 10:1-19.
8. **Mor E, Klintmalm GB, Gonwa TA, Solomon H, Holman MJ, Gibbs JF et al.** The use of marginal donors for liver transplantation. *Transplantation* 1992; 53: 383-6.
9. **Grande L, González FX, Manterola C, García-Vadecasas JC, Rimola A, Fuster J et al.** Does donor age exclude liver grafting?. *Transplant Proc* 1993; 25: 3153-5.
10. **Jiménez C, Moreno E, Colina F, Palma F, Loinaz C, Rodríguez F et al.** Use of octogenarian livers safely expands the donor pool. *Transplantation* 1999; 68: 572-91.
11. **Hoofnagle JH, Lombardero M, Zetterman RK, Lake J, Porayko M, Everhart J et al.** Donor age and outcome of liver transplantation. *Hepatology* 1996; 24: 89-96.

12. Washburn WK, Johnson LB, Lewis WD, Jenkins RL. Graft function and outcome of older (> 60 years) donor livers. *Transplantation* 1996; 61: 1062-6.
13. Emre S, Schwartz ME, Altaca G, Sethi P, Fiel I, Guy SR et al. Safe use of hepatic allografts from donors older than 70 years. *Transplantation* 1996; 62: 65-5.
14. Edmon JC, Whittington PF, Thistlethwaite JR, Cherqui D, Alonso EA, Woodle IS et al. Transplantation of two patients with one liver: analysis of a preliminary experience with "split-liver" grafting. *Ann Surg* 1990; 212:14-22.
15. Busuttil RW, Goss JA. Split liver transplantation. *Ann Surg* 1999; 229: 313-21.
16. Broelsch CE, Whittington PF, Emond JC, Heffron TG, Thistlethwaite JR, Stevens L et al. Liver transplantation in children from living related donors. *Ann Surg* 1991; 214:428-39.
17. Marcos A, Fisher RA, Ham JM, Shiffman ML, Sanyal AL, Luketic VAC et al. Right lobe living donor liver transplantation. *Transplantation* 1999; 68: 798-803.
18. Starzl TE, Fung J, Tzakis A, Todo A, Demetris AJ, Marino IR et al. Baboon-to-human liver transplantation. *Lancet* 1993; 341: 65-71.
19. Memon MA, Solomon H. Non-heart beating liver donors: towards increasing the liver supply. *Liver* 2000; 20:1-2.
20. Casavilla A, Mazariegos G, Fung JJ. Cadaveric liver donors: What are the limits?. *Transplant Proc* 1996; 28: 21-3.
21. Kootstra G. Statement on non-heart beating donors programs. *Trasplant Proc* 1995; 27: 2965.
22. Documento de Consenso Español. Donantes a corazón parado. Organización Nacional de Trasplantes. Madrid, Noviembre 1995.
23. Kootstra G, Ruers TJ, Vromen MAM. The non-heart-beating donor: contribution to the organ shortage. *Transplant Proc* 1986; 18: 1410-2.
24. Kootstra G, Daemen JHC, Oomen APA. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 1995; 27: 2893-4.

25. **Merril J, Murray JE, Harrison JH, Guild WR.** Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *JAMA* 1956; 160: 277-82.
26. A definition of irreversible coma: Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death. *JAMA* 1968; 205: 337-40.
27. **MacLean LD, Dossetor JB, Gault MH, Oliver JA, Inglis FG, MacKinnon KJ.** Renal homotransplantation using cadaver donors. *Arch Surg* 1965; 91:288-306.
28. **Levy MN.** Oxygen consumption and blood flow in the hypothermic perfused kidney. *Am J Physiol* 1959; 197: 1111-4.
29. **Marchioro TL, Huntley RT, Waddell WR, Starzl TE.** Extracorporeal perfusion for obtaining postmortem homografts. *Surgery* 1963; 54: 900-11.
30. **Turcotte JG, Fleming A.** Peritoneal hypothermia. A method of preserving organs for transplantation-an evaluation. *J Surg Res* 1966; 6: 522-30.
31. **Banowsky LH, Sullivan M, Moorehouse J.** In mortuo renal perfusion for cadaver kidney preservation. *Inves Urol* 1971; 9: 199-205.
32. **García-Rinaldi R, Lefrak EA, Defore WW, Feldman L, Noon GP, Jachimczyk JK et al.** In situ preservation of cadaver kidneys for transplantation: Laboratory observations and clinical application. *Ann Surg* 1975; 182: 576-84.
33. **Johnson HK, Skelley L, Warner H, Duckworth R, Mathew O, Tallent M et al.** Results following use of the García-Lefrak double balloon catheter. *Transplant Proc* 1984; 16: 122-5.
34. **Koyama I, Hoshino T, Nagashima N, Adachi H, Ueda K, Omoto R.** A new approach to kidney procurement from non-heart-beating donors: Core cooling on cardiopulmonary bypass. *Transplant Proc* 1989; 21: 1203-5.
35. **Anaise D, Yland MJ, Waltzer WC, Frischer Z, Hurley S, Eychmuller S et al.** Flush pressure requirements for optimal cadaveric donor kidney preservation. *Transplant Proc* 1988; 20: 891-4.

36. **Barranco F, Lesmes A, Irlés JA, Blasco J Leal J Rodriguez J et al.** Cardiopulmonary resuscitation with simultaneous chest and abdominal compression: comparative study in humans. *Resuscitation* 1990; 20: 67-77.
37. **Heineman E, Daemen JHC, Kootstra G.** Non-heart-beating donors: Methods and Techniques. *Transplant Proc* 1995; 27: 2895-7.
38. **Huguet C, Nordlinger B, Bloch P, Conard J.** Tolerance of the human liver to prolonged normothermic ischemia. *Arch Surg* 1978; 113 :1448-50.
39. **Harris KA, Wallace AC, Wall WJ.** Tolerance of the liver to ischemia in the pig. *J Surg Res* 1982; 33:524-30.
40. **Schön MR, Hunt CJ, Pegg DE, Wight DG.** The possibility of resuscitating livers after warm ischemic injury. *Transplantation* 1993; 56: 24-31.
41. **Tojimbara T, Garcia Kennedy R, Burns W, Hayashi M, Krams S, Martinez O et al.** The use of non-heart-beating cadaver donors in experimental liver transplantation. *Transplantation* 1995; 60: 1179-86.
42. **Hoshino T, Koyama I, Nagashima N, Kadokura M, Kazui M, Omoto R.** Transplantation of livers from non-heart-beating donors is possible by core cooling technique. *Transplant Proc* 1989; 21: 3519.
43. **Hoshino T, Koyama I, Taguchi Y, Kazui M, Neya, K, Omoto R.** A new method for safe liver transplantation from non heart beating donors: In situ liver oxigenation by cardiopulmonaru bypass. *World Congress of the Transplantation Society*. Kyoto 1994: 280.
44. **Ikeda T, Yanaga K, Kishikawa K, Kakizoe S, Shimada M, Sugimachi K.** Ischemic injury in liver trasplantation: difference in injury sites between warm and cold ischemia in rats. *Hepatology* 1992; 16:454-61.
45. **Morpurgo E, Cadrobbi R, Morpurgo M, Rigotti P, Schiavon F, Schiavon O et al.** Protective effect of superoxide dismutase and polyethylene glycol-linked superoxide dismutase against renal warm ischemia/reperfusion injury. *Transplantation* 1996; 62: 1221-3.

46. **Manika A, Trinh T, Lagacé G, Dugas M-A, Proulx F, Lepage G et al.** N-acetylcysteine in pig liver transplantation from non-heart-beating donors. *Transplantation* 1999; 68: 327-30.
47. **Net M, Garcia-Valdecasas JC, Deulofeu R, Gonzalez X, Palacin J, Almenara R et al.** S-adenosyl L-methionine effect on hepatic allografts procured from non-heart-beating donor pigs. *Transplant Proc* 1999; 31: 1063-4.
48. **Astarcioglu H, Karademir S, Ünek T, Özer E, Menekay S, Çoker A et al.** Beneficial effects of pentoxifylline pretreatment in non-heart-beating donors in rats. *Transplantation* 2000; 69: 93-8.
49. **Luh S-P, Tsai CC, Shau W-Y, Chen J-S, Kuo S-H, Lin-Shiau S-Y et al.** The effects of inhaled nitric oxide, gabexate mesilate, and retrograde flush in the lung graft from non-heart beating minipig donors. *Transplantation* 2000; 69: 2019-27.
50. **Takashima S, Date H, Aoe M, Yamashita M, Andou A, Shimizu N.** Short-term inhaled nitric oxide in canine lung transplantation from non-heart-beating donor. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1679-83.
51. **Valero R, García-Valdecas JC, Net M, Beltran J, Ordi J, González FX et al.** L-arginine reduces liver and biliary tract damage after liver transplantation from non-heart-beating donor pigs. *Transplantation* 2000; 70 : 730-7.
52. **Fukunaga K, Takada Y, Taniguchi H, Mei G, Seino K-I, Yuzawa K et al.** Endothelin antagonist treatment for successful liver transplantation from non-heart-beating donors. *Transplantation* 1999; 67: 328-32.
53. **Richter S, Yamauchi J, Minor T, Menger MD, Vollmar B.** Heparin and phentolamine combined, rather than heparin alone, improves hepatic microvascular procurement in a non-heart-beating donor rat-model. *Transpl Int* 2000; 13 : 225-9.
54. **Yamauchi J, Richter S, Vollmar B, Menger MD, Minor T.** Warm preflush with streptokinase improves microvascular procurement and tissue integrity in liver graft retrieval from non-heart beating donors. *Transplantation* 2000; 69: 1780-4.

55. **Tsukamoto S, Ohkohchi N, Fukumori T, Orii T, Asakura T, Takayama J et al.** Elimination of kupffer cells and nafamostat mesilate rinse prevent reperfusion injury in liver grafts from agonal non-heart-beating donors. *Transplantation* 1999; 67: 1396-403.
56. **Stratta RJ, Wood RP, Langnas AN, Duckworth RM, Markin RS, Marujo W et al.** The impact of extended preservation on clinical liver transplantation. *Transplantation* 1990; 50: 438-43.
57. **Collins GM, Bravo-Shugarman M, Terasaki PI.** Kidney preservation for transportation. *Lancet* 1969:1219-22.
58. **Belzer FO, Southard JH.** Principles of solid-organ preservation by cold storage. *Transplantation* 1988; 45:673-6.
59. **Matsuno N, Sakurai E, Uchiyama M, Kozaki K, Tamaki I and Kozaki M.** Use of In Situ Cooling and Machine Perfusion Preservation for Non-Heart-Beating Donors. *Transplant Proc* 1993; 6: 3095-6.
60. **Booster MH, Yin M, Stubenitsky BM, Kemerink GJ, van Kroonenburgh MJPG, Heidendal GAK et al.** Beneficial effect of Machine Perfusion on the preservation of renal microcirculatory integrity in ischemically damaged kidneys. *Transplant Proc* 1993; 6: 3012-6.
61. **Starzl TE, Hakala TR, Shaw BW Jr, Hardesty RL, Rosenthal TJ, Griffith BP et al.** A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158: 223-30.
62. **Starzl TE, Miller C, Broznick B, Makowka L et al.** An improved technique for multiple organ harvesting. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 165: 343-8.
63. **De Vita MA, Snyder JV.** Development of the University of Pittsburgh Medical Center Policy for the care of terminally ill patients who may become organ donors after death following the removal of life support. In: Arnold RM, Younger ST, Spicer CM, eds. Procuring organs for transplant. The debate over non-heart-beating cadaver protocols. Baltimore. *The Johns Hopkins University Press.* 1995. 55-67.
64. **University of Pittsburgh Medical Center Policy and Procedure Manual.** Management of terminally ill patients who may become organ donors after

- death. In: Arnold RM, Younger ST, Spicer CM, eds. Procuring organs for transplant. The debate over non-heart-beating cadaver protocols. Baltimore. *The Johns Hopkins University Press*. 1995. 55-67.
65. Orloff MS, Reed AI, Ertuk E, Kruk RA, Paprocki SA, Cimbalo SC et al. Non-heart-beating cadaveric organ donation. *Ann Surg* 1994; 220: 578-83.
66. D'Alessandro AM, Hoffmann RM, Knechtle SJ, Eckhoff DE, Love RB, Kalayoglu D et al. Controlled non-heart-beating donors: A potential source of extrarenal organs. *Transplant Proc* 1995; 27: 707-9.
67. D'Alessandro AM, Hoffmann RM, Knechtle SJ, Eckhoff DE, Love RB, Kalayoglu M et al. Successful extrarenal transplantation from non-heart-beating donors. *Transplantation* 1995; 59: 977-82.
68. Light JA, Kowalski AE, Sasaki DY, Barhyte WO, Ritchie F, Gage F et al. A rapid organ recovery program for non-heart beating donors.. *Transplant Proc* 1997; 29: 3553-3556.
69. Hattori R, Kinukawa T, Ohshima S, Matsuura O, Ono Y, Fujita T. Outcome of kidney transplantation from non-heart-beating donors: comparison with heart-beating donors. *Transplant Proc* 1992; 24: 1455-6.
70. Hiraga S, Kitamura M, Abe T, Takebayashi Y, Kakuta T, Ogawa N et al. Risk factors for the outcome of cadaveric renal transplantation with non heart beating donors. *Transplant Proc* 1996; 28: 209-11.
71. Nakatani T, Yamamoto K, Kumata N, Kim T, Yoshimura R, Sakamoto W et al. Effect of UW solution on cadaver kidney function in organs obtained from cardiac arrest donors. *Transplant Proc* 1994; 26: 2420.
72. Kozaki M, Matsuno N, Tamaki T, Tanaka M, Kono K, Ito H et al. Procurement of kidney grafts from non heart beating donors. *Transplant Proc* 1991; 23: 2575-8.
73. Koffman CG, Bewick M, Chang RWS, Compton F. Comparative study of the use of systolic and asystolic kidney donors between 1988 and 1991. The South Thames Transplant Group. *Transplant Proc* 1993; 25: 1527-9.

74. **Dunlop P, Varty K, Veitch PS, Nicholson ML, Bell PR.** Non-heart-beating donors: the Leicester experience. *Transplant Proc* 1995; 27: 2940-1.
75. **Guillard G, Rat P, Haas O, Letourneau B, Isnardon JP, Favre JP.** Renal harvesting after in situ cooling by intra-aortic double-balloon catheter. *Transplant Proc* 1993; 25: 1505-6.
76. **Coldpart JJ, Bret M, Tognet E, Mercatello A, Coronel B, Moskovtchenko JF.** Viabilité á un an des greffons rénaux prélevés après arrêt cardiaque irréversible. *ETCO Newsletter* 1991; 9: 5-11.
77. **Schlumpf R, Weber M, Weinreich T, Spahn D, Röthlin M, Candinas D.** Transplantation of kidneys from non-heart beating-donors: Protocol, cardiac death diagnosis, and results. *Transplant Proc* 1996; 28: 107-9.
78. **Daemen JH, de Wit RJ, Bronkhorst MW, Yin M, Heineman E, Kootstra G.** Non-heart-beating donor program contributes 40% of kidneys for transplantation. *Transplant Proc* 1996; 28: 105-6.
79. **Koostra G, Daemen JH.** The non-heart-beating donor. *Transplant Proc* 1996; 28: 16.
80. **Lloveras J, Puig JM, Cerdá M, Rico N, Mir M, Rovira A et al.** Optimization of in situ renal perfusion of non-heart-beating donors: Four-lumen catheter developed for continuous perfusion pressure determination. *Transplant Proc* 1993; 25: 3169-30.
81. **Lloveras J, Puig JM, Cerdá M, Rico N, Oliveras A, Munne A et al.** Newly developed four lumen catheter for in situ renal perfusion of non-heart-beating donors that provides perfusion pressure monitoring. *Transplant Proc* 1995; 27: 2909-12.
82. **Castelao AM, Griñó JM, González C, Franco E, Gilvernet S, Andrés E et al.** Update of our experience in long-term renal function of kidneys transplanted from non-heart-beating cadaver donors. *Transplant Proc* 1993; 25: 1513-5.
83. **González-Segura C, Castelao A, Torrás J, Moreso F, Riera L, López-Costea MA et al.** A good alternative to reduce The kidney shortage. *Transplantation* 1998;15: 1465-1470.

84. **Valero R, Sánchez J, Cabrer C, Salvador L, Oppenheimer F, Manyalich M.** Organ procurement from non-heart beating donors through in situ perfusion or total body cooling. *Transplant Proc* 1995; 27: 2899-900.
85. **Oppenheimer F, Cofán F, Valero R, Lomeña F, Setoain FJ, Manyalich M et al.** Trasplante de riñones procedentes de donantes en asistolia: experiencia del Hospital Clínico de Barcelona. *Nefrología* 1996; 16: 73-9.
86. **Valero R, Cabrer C, Oppenheimer F, Trias E, Sánchez-Ibáñez J, De Cabo FM et al.** Normothermic recirculation reduces primary graft dysfunction of kidneys obtained from non-heart-beating donors. *Traspl Int* 2000; 13:303-10.
87. **Gómez M, Arias J, Alvarez J, Mugüerza JM, Picardo AL, Argüello JM et al.** Successful renal transplantation with kidneys from asystolic donors maintained under extracorporeal cardiopulmonary by pass. *Br J Surg* 1992; 79: S144.
88. **Alvarez J, Gómez M, Arias J, Landa JJ, Pérez MJ, Barrio R et al .** One year experience in renal transplantation with kidneys from asystolic donors. *Transplant Proc* 1992; 24: 34.
89. **Gómez M, Alvarez J, Arias J, Barrio R, Mugüerza J, Balibrea JL et al.** Cardiopulmonary bypass and profound hypothermia as a means for obtaining kidney grafts from irreversible cardiac arrest donors: cooling technique. *Transplant Proc* 1993; 25: 1501-2.
90. **Alvarez-Rodriguez J, del Barrio-Yesa R, Torrente-Sierra J, Prats-Sanchez M, Barrientos-Guzman A.** Posttransplant long-term outcome of kidneys obtained from asystolic donors maintained under extracorporeal cardiopulmonary bypass. *Transplant Proc* 1995; 27: 2903-5.
91. **Alvarez J, de Barrio R, Arias J, Ruiz F, Iglesias J, de Elias R et al.** Non-heart beating-donors from the streets. An increasing donor pool source. *Transplantation* 2000; 70: 314-7.
92. **Alonso A.** Trasplante renal con donantes en asistolia. Cinco años de experiencia. *Nefrología* 1996; 16: 88-90.

93. **Alonso A, Buitrón J, Gómez M, Fernández García A, Fernández Rivera C, Oliver J et al.** Short and long term results with kidneys from non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 1997; 29: 1378-80.
94. **Valdés F, Pita S, Alonso A, Rivera CF, Cao M, Fontán MP et al.** Comparative study of the use of systolic and asystolic kidney donors between 1981-1995 in La Coruña, Spain. *Transplant Proc* 1997; 29: 3565-6.
95. **Frutos MA, Ruiz P, Requena MV.** Extracción de riñones de donantes a corazón parado mediante enfriamiento corporal total. *Nefrología* 1996; 16: 65-72.
96. **González-Molina M, Cabello M, Burgos D, Ruiz J.** Resultados en el trasplante renal con donantes en asistolia. *Nefrología* 1996; 16: 91-5.
97. **Casavilla A, Ramírez C, Shapiro R, Nghiem D, Miracle K, Bronsther O et al.** Experience with liver and kidney allografts from non-heart-beating donors. *Transplantation* 1995; 59: 197-203.
98. **Casavilla A, Ramírez C, Shapiro R, Nghiem D, Miracle K, Fung JJ et al.** Liver and kidney transplantation from non-heart-beating donors: the Pittsburgh experience. *Transplant Proc* 1995; 27: 710-2.
99. **Reich DJ, Muñoz SJ, Rothstein KD, Nathan HM, Edwards JM, Hasz RD et al.** Controlled non-heart-beating donor liver transplantation: a successful single center experience, with topic update. *Transplantation* 2000, 70: 1159-66.
100. **Leishman RA, Varga C.** Maximizing liver transplantation from non-heart-beating donors. *Prog Transplant* 2000, 10: 77-80.
101. **Abdullah KO, Kato T, Nishida S, Taukuf R, Gantz S, Cravero L et al.** Liver transplantation from non-heart-beating donors. *Hepatology* 2000; 32 (4 Pt 2): 731A.
102. **D'Alessandro AM, Hoffmann RM, Knechtle SJ, Odorico JS, Becker YT, Musat A et al.** Liver transplantation from controlled non-heart-beating donors. *Surgery* 2000; 128: 579-88.
103. **Frykholm R.** Brain death debate in Sweden. Review, analysis and nomenclature proposals. *Läkartidningen* 1980; 77: 904-7.

104. **Arnold RM and Youngner SJ.** Time is of the essence: the pressing need for comprehensive non-heart-beating cadaveric donation policies. *Transplantation Proc* 1995; 27: 2913-21.
105. **Kootstra G, Arnold RM, Bos MA, Southard J, Younger SJ.** Round table discussion on non-heart-beating donors. *Transplantation Proc* 1995; 27: 2935-9.
106. **Real Decreto 2070/1999 de 30 de Diciembre** por el que se regulan las actividades de obtención y utilización clínica de órganos humanos y la coordinación territorial en materia de donación y trasplante de órganos y tejidos. BOE número 3. Martes 4 de Enero 2000.
107. **Nakazato PZ, Concepcion W, Bry W, Limm W, Tokunaga Y, Itasaka et al.** Total abdominal evisceration: an en bloq technique for abdominal organ harvesting. *Surgery* 1992; 111: 37-43.
108. **Kakizoe S, Yanaga K, Starzl TE, Demetris AJ.** Evaluation of protocol before transplantation and after reperfusion biopsies from human orthotopic liver allografts: considerations of preservation and early immunological injury. *Hepatology* 1990; 25: 932-41.
109. **Gaffey MJ, Boyd JC, Traweek ST, Ali A, Rezeig M, Caldwell SH et al.** Predictive value of intraoperative biopsies and liver function test for preservation injury in orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1997; 25: 184-9.
110. **Tzakis AG, Todo S, Starzl TE.** Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surg* 1989; 210: 649-52.
111. **Totsuka E, Todo S, Zhu Y, Ishizaki N, Kawashima Y, Bong M et al.** Attenuation of Ischemic Liver Injury by Prostaglandin E₁, misoprostol, and Prostaglandin I₂ analogue, OP-41483. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 276-86.
112. **Cuervas-Mons V, Millan I, Gavaler JS, Starzl TE, Van Thiel DH.** Pronostic value of preoperatively obtained clinical and laboratory data in predicting survival following orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1986; 6: 922-7.
113. **Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtl SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM et al.** Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation-a multivariate analysis. *Transplantation* 1993; 55: 807-13.

114. **United Network for Organ Sharing.** UNOS Status for OLT. Richmond, VA, United Network for organ Sharing, 1994.
115. **Lynn J.** Are the patients who become organ donors under the Pittsburg protocol for "non heart beating donors" really dead?. *Kennedy Inst Ethics J*, 1993; 3 (2): 167-78.
116. **Shaw BW Jr.** Conflict of interest in the procurement of organs from cadavers following withdrawal of life support. *Kennedy Inst Ethics J*, 1993; 3 (2): 179-87.
117. **Fox RC.** "An ignoble form of cannibalism": reflections on the Pittsburgh protocol for recovering organs from non-heart-beating cadavers. *Kennedy Inst Ethics J*, 1993; 3 (2): 316-8.
118. **Gómez M, García-Buitron JM, Fernandez-García A, Vilela D, Fernandez-Selles C, Corbal G et al.** Liver transplantation with organs from non-heart-beating donors. *Transplant Proc*, 1997; 29: 3478-9.
119. **Adams R, Sanchez I, Astarcioglu I, Bismuth H.** Deleterious effect of extended cold ischemia time on the postransplant outcome of aged livers. *Transplant Proc* 1995; 27: 1181-3.
120. **Llovet JM, Bruix J, Fuster J.** Resección vs trasplante en el tratamiento del carcinoma hepatocelular: análisis según intención de tratamiento. *Gastroenterol Hepatol* 1999; 22 (1): 45A.
121. **Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, Maus TP, Buckel EG, Steers JL et al.** Diagnostic features and clinical outcome of ischemic-type biliary complications after liver transplantation. *Hepatology* 1993; 17 (4): 605-9.
122. **Marino IR, Doyle HR, Doria C, Aldrighetti L, Gayowski T, Scotti-Foglieni C et al.** Outcome of liver transplantation using donors 60 to 79 years of age. *Transplant Proc* 1995; 27 (1): 1184-5.
123. **Busquets J, Serrano T, Figueras J, Ramos E, Torras J, Rafecas A.** Influencia de los hallazgos de la biopsia post-reperfusión en la evolución del injerto tras el trasplante hepático. *Rev Esp Enf Dig* 2001; 93 (1): 39-43.

UNIVERSIDADE DA CORUÑA
Servicio de Bibliotecas



1700757501