



## DONANTE A CORAZÓN PARADO

## Trasplante hepático con donantes a corazón parado «controlados». Resultados

Paolo Muiesan

Unidad de Trasplante Hepático, Institute of Liver Studies, Hospital King's College, Londres, Reino Unido

La donación a corazón parado (DCP) era la única fuente de aloinjertos cadavéricos hasta 1968, cuando se publicó la definición neurológica y los criterios de muerte cerebral de Harvard<sup>1</sup>. Después de la introducción de los criterios de muerte encefálica en la práctica clínica, el interés por la DCP declinó debido a que los resultados obtenidos con injertos procedentes de donantes con corazón latiente eran mejores, porque los órganos eran perfundidos con isquemia caliente mínima. Por consiguiente, en todos sitios se abandonaron los donantes a corazón parado.

En la última década, ha vuelto a surgir el interés en la donación de órganos tras la muerte por criterios cardiopulmonares, debido a que en muchos países las tasas de donación se han estancado. Después del exitoso uso de los injertos renales procedentes de DCP, el interés se trasladó a otros órganos, como el hígado, el páncreas y el pulmón<sup>2</sup>.

Desde la década de 1970, se han aprendido muchas lecciones y se han logrado avances en el campo de la inmunodepresión, la preservación de órganos y las técnicas quirúrgicas que, en la era moderna, ofrecen a la DCP el potencial de proporcionar órganos de mejor calidad.

Hay relativamente pocos informes sobre trasplantes hepáticos procedentes de la DCP en la década de 1990, y éstos han mostrado una reducción progresiva en la incidencia de ausencia de función primaria (AFP) en años recientes, debido a un giro hacia la donación controlada, mejores criterios de selección y períodos más breves de isquemias calientes y frías<sup>3,4</sup>.

**Clasificación**

Por lo general, los donantes controlados son víctimas de una lesión cerebral catastrófica, que es incompatible con una recuperación razonable, y su condición no satisface los criterios formales de muerte del tronco encefálico y la función cardiopulmonar cesa antes de que los órganos se extraigan. Así, el médico responsable y la familia del paciente acuerdan retirar el soporte vital. Es destacable que la decisión de retirar el soporte de las funciones vitales es independiente y precede la decisión de donar. La donación controlada tiene lugar cuando la muerte ocurre en una unidad de cuidados intensivos y se produce una retirada planificada del soporte vital por parte del equipo médico del paciente (categoría Maastricht III). Ocasionalmente, el pariente más próximo de un donante con muerte cerebral pedirá que la extracción tenga lugar después del paro cardíaco (categoría de Maastricht IV). Por el contrario, la donación no controlada tiene lugar cuando la

muerte ocurre de forma inesperada, fuera del hospital (categoría Maastricht I) o dentro de una sala de urgencias (categoría Maastricht II). La muerte se declara después de que los intentos de reanimación no logren restaurar la función cardíaca. La ética, la evaluación, las técnicas de extracción y el desenlace del trasplante son muy distintos con la DCP hepática controlada y no controlada.

El uso de aloinjertos hepáticos de donantes por muerte cardíaca (DMC) no controlados ha sido limitado en los trasplantes. La muerte ocurre en un entorno no controlado, a menudo después de períodos prolongados de reanimación, que convierten la evaluación del tiempo de isquemia caliente en un reto. Los primeros informes sobre la supervivencia en aloinjertos hepáticos procedentes de donantes a corazón parado no controlados<sup>5,6</sup> han sido en cierta medida decepcionantes, pero los resultados están mejorando<sup>7,8</sup>.

Actualmente, en el Reino Unido, sólo se consideran para la donación hepática los donantes a corazón parado controlados. Si el pariente más próximo está de acuerdo en considerar la opción de una DCP, el coordinador realiza una entrevista a la familia. En esta etapa también se envían las muestras de sangre para realizar estudios virológicos y tisulares. Posteriormente, se ofrecen formalmente los órganos a los centros apropiados.

El proceso de retirada del soporte vital se inicia sólo después de que los equipos quirúrgicos de extracción lleguen y estén preparados en el quirófano. La retirada del soporte vital tiene lugar en la unidad de cuidados intensivos o en la sala de anestesia. Si el paro cardíaco no sucede en el transcurso de 1 hora de la retirada del soporte vital, generalmente no se extrae el hígado.

Tras la asistolia, el médico responsable certifica la muerte. Las directrices actuales de la British Transplantation Society y de la Intensive Care Society (Sociedad Británica de Trasplante y Sociedad de Cuidados Intensivos, respectivamente) indican que la muerte debe declararse al menos 5 min después de la detección del paro cardíaco. Después de certificar la muerte, se traslada al paciente rápidamente al quirófano.

El procedimiento de extracción desarrollado en el Reino Unido constituye una modificación radical de la técnica superrápida descrita por Casavilla et al<sup>9</sup>. Las modificaciones en el procedimiento de extracción están destinadas a reducir la congestión hepática, mejorar la perfusión del órgano y facilitar la disección quirúrgica, para así reducir aún más el tiempo de isquemia caliente.

Los hígados procedentes de la DCP requieren un tiempo de isquemia fría lo más breve posible; por lo tanto, la mayoría de las solucio-

nes de preservación actuales deben ser apropiadas para un tiempo de conservación de menos de 8 h, incluidas las soluciones Eurocollins, Marshall, HTK y Celsior. En nuestra experiencia, resulta fiable y eficaz un primer lavado con la solución de baja viscosidad Marshall en la aorta y una perfusión posterior con solución de la Universidad de Wisconsin para el almacenamiento en frío<sup>10</sup>.

### Experiencias clínicas con donantes a corazón parado controlados

En la era moderna de los trasplantes hepáticos procedentes de DCP, varios estudios unicentro presentaron resultados discordantes. La mayoría de ellos son actualizaciones procedentes de los centros más activos en el trasplante de aloinjertos hepáticos procedentes de DMC: Pittsburgh, Miami y la Universidad de Wisconsin. Foley et al<sup>11</sup> publicaron los últimos resultados de la Universidad de Wisconsin, que incluían 36 resultados satisfactorios en receptores de hígados de DMC controlada entre 1993 y 2002.

Abt et al describieron una incidencia elevada de complicaciones biliares en los receptores hepáticos de DMC, la mayoría de ellas relacionadas con estenosis intrahepáticas<sup>12</sup>. Éstas dieron lugar a la necesidad de diversos procedimientos de intervención, retrasplante o muerte. El riesgo de estenosis biliar intrahepática de tipo isquémico en los hígados de donantes a corazón parado, como consecuencia de la isquemia caliente, lo han descrito previamente García-Valdecasas et al<sup>13</sup> en un contexto experimental.

En las series de donantes a corazón parado del King's College, tanto la supervivencia del injerto, como la incidencia de complicaciones biliares fueron casi idénticas a las observadas en los receptores de hígados procedentes de donantes con muerte cerebral. No hubo ninguna pérdida de injerto debido a estenosis biliares no anastomóticas. Aunque Fujita et al<sup>14</sup> no observaron diferencias significativas en la incidencia de estenosis biliar entre los receptores de injertos procedentes de donantes por muerte cerebral o por muerte cardíaca, todos los casos afectados por estenosis biliar en el grupo de DMC perdieron al injerto con el tiempo, y todos ellos necesitaron un retrasplante.

Abt et al<sup>15</sup> publicaron por primera vez los datos procedentes de la base de datos de UNOS entre 1993 y 2001, con 144 receptores de hígados procedentes de DMC. La supervivencia del injerto para los órganos obtenidos a partir de DMC fue inferior a la de los donantes de muerte cerebral (el 70,2 frente al 80,4% en un 1 año). La ausencia de función primaria explicaba parte de estas discrepancias, con una tasa casi 2 veces superior a la de aloinjertos de donantes por muerte cerebral. Cuando el tiempo de isquemia fría excedía las 8 h, la incidencia del fracaso del injerto a los 60 días del trasplante era del 30,4%.

Mateo et al<sup>16</sup> investigaron el desenlace clínico de 367 aloinjertos hepáticos de DMC incluidos en la base de datos UNOS entre 1996 y 2003. La supervivencia del injerto procedente de la DMC fue significativamente inferior al de los procedentes de donantes por muerte cerebral, pero los receptores de riesgo bajo con hígados de DMC de riesgo bajo (tiempo de isquemia caliente < 30 min y tiempo de isquemia fría < 10 h) lograron tasas de supervivencia del injerto similares a los receptores de aloinjertos procedentes de donantes por muerte cerebral.

### Evaluación del injerto

La evaluación de un injerto hepático de donantes a corazón parado necesita pruebas fiables, capaces de predecir la función posterior del injerto. La biopsia hepática es de valor limitado y una comparación de las biopsias posreperfusión de hígados procedentes de donantes a corazón parado y de donantes por muerte cerebral no mostró diferencias esenciales entre los 2 tipos de injertos (resumen ESOT 07). Se han estudiado otros marcadores para predecir la viabilidad del injerto, como el glutatión S-transferasa y la xantina oxidasa, aunque éstos no han resultado ser indicadores fiables de una función posterior.

Un estudio sobre la relevancia de la viabilidad de los hepatocitos al seleccionar injertos hepáticos de donantes a corazón parado para

trasplante reveló que esta técnica no era útil, una vez más, en el tiempo tan corto necesario para tomar la decisión de trasplantar o no el hígado<sup>17</sup>. Actualmente, el cirujano debe tomar la decisión a partir de la apariencia general, la facilidad de perfusión, el grado de esteatosis y las características del donante.

### Elección del receptor

La elección del receptor debe estar limitada a los que no precisen disecciones difíciles ni largas, ya que eso prolonga el tiempo de isquemia fría. Los pacientes con hipertensión portal grave puede que tampoco sean los mejores receptores, ya que, a menudo, son hemodinámicamente inestables y precisan una sólida función de injerto temprana. Los pacientes trasplantados debido a una neoplasia maligna, dado su buen nivel funcional, generalmente pueden tolerar mejor la importante lesión que normalmente sigue a la reperusión de hígados procedentes de donantes a corazón parado.

Puesto que hay algunas pruebas que la recurrencia de virus de la hepatitis C (VHC) puede ser más predominante en los receptores de trasplantes hepáticos de hígados más viejos o marginales, también examinamos nuestra limitada experiencia en el King's College con receptores infectados por el VHC de hígados procedentes de DMC. En los 13 receptores con el VHC no se ha observado una disminución en la supervivencia del paciente, ni del injerto, al compararlos con otros receptores de DCP o con receptores cadavéricos con VHC<sup>18</sup>. No parece acelerarse la recurrencia del VHC en los receptores de DCP con VHC, pero hay que validar estos resultados con estudios más amplios.

### Conclusiones

La experiencia de los trasplantes hepáticos procedentes de DMC no ha alcanzado todavía el grado de madurez logrado por los trasplantes renales. Sólo unos pocos centros han logrado resultados equivalentes a los obtenidos con donantes por muerte cerebral, utilizando órganos de donantes controlados, principalmente mediante la adquisición eficaz y rápida del órgano, una selección estricta de los órganos trasplantados y la reducción del tiempo de isquemia fría. Otros expresan su preocupación ante las tasas elevadas de AFP y estenosis biliares de tipo isquémico.

La tendencia hacia la DCP, debido al número reducido de donantes por muerte cerebral, surgió de la experiencia holandesa. Entre las posibles causas, cabe destacar una mejor comprensión y preferencia por parte de la familia donante de la muerte cardiopulmonar, y la ventaja de una reducción del tiempo en el hospital del donante. Sin embargo, la erosión que pueda producir la DCP en el banco de donantes por muerte cerebral puede amenazar en el futuro el aumento general de la donación de hígados.

La perfusión hepática extracorpórea en DCP y la circulación extracorpórea con oxigenador de membrana utilizando una solución normotérmica son herramientas prometedoras que pueden contribuir en el futuro a aumentar la seguridad y los resultados de los injertos procedentes de la DMC. Es posible que el desarrollo de nuevos medios eficaces para preservar, resucitar y evaluar los injertos de DCP controlados y no controlados logre que la DCP llegue a competir con los corazones latientes cadavéricos y la donación de vivo como fuente principal de órganos para el trasplante, e incluso que los llegue a sobrepasar como tal.

### Bibliografía

1. 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.
2. 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.

3. 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.
4. 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.
5. Álvarez J, del 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.
6. Otero A, Gómez-Gutiérrez M, Suárez F, Arnal F, Fernández-García A, Aguirrezabalaga J, et al. Liver transplantation from Maastricht category 2 non-heart-beating donors. *Transplantation*. 2003;76:1068-73.
7. Quintela J, Gala B, Baamonde I, Fernández C, Aguirrezabalaga J, Otero A, et al. Long-term results for liver transplantation from non-heart-beating donors maintained with chest and abdominal compression-decompression. *Transplant Proc*. 2005;37:3857-8.
8. Suárez F, Otero A, Solla M, Arnal F, Lorenzo MJ, Marini M, et al. Biliary complications after liver transplantation from maastricht category-2 non-heart-beating donors. *Transplantation*. 2008;85:9-14.
9. 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.
10. Muiesan P, Giralda R, Jassem W, Meléndez HV, O'Grady J, Bowles M, et al. Single-center experience with liver transplantation from controlled non-heartbeating donors: a viable source of grafts. *Ann Surg*. 2005;242:732-8.
11. Foley DP, Fernández LA, Levenson G, Chin LT, Krieger N, Cooper JT, et al. Donation after cardiac death: the University of Wisconsin experience with liver transplantation. *Ann Surg*. 2005;242:724-31.
12. Abt P, Crawford M, Desai N, Markmann J, Olthoff K, Shaked A. Liver transplantation from controlled non-heart-beating donors: an increased incidence of biliary complications. *Transplantation*. 2003;75:1659-63.
13. García-Valdecasas JC, Tabet J, Valero R, Deulofeu R, Taura P, Rull R, et al. Evaluation of ischemic injury during liver procurement from non-heart-beating donors. *Eur Surg Res*. 1999;31:447-56.
14. Fujita S, Mizuno S, Fujikawa T, Reed AI, Kim RD, Howard RJ, et al. Liver transplantation from donation after cardiac death: a single center experience. *Transplantation*. 2007;84:46-9.
15. Abt PL, Desai NM, Crawford MD, Forman LM, Markmann JW, Olthoff KM, et al. Survival following liver transplantation from non-heart-beating donors. *Ann Surg*. 2004;239:87-92.
16. Mateo R, Cho Y, Singh G, Stapfer M, Donovan J, Kahn J, et al. Risk factors for graft survival after liver transplantation from donation after cardiac death donors: an analysis of OPTN/UNOS data. *Am J Transplant*. 2006;6:791-6.
17. Hughes RD, Mitry RR, Dhawan A, Lehec SC, Giralda R, Rela M, et al. Isolation of hepatocytes from livers from non-heart-beating donors for cell transplantation. *Liver Transpl*. 2006;12:713-7.
18. Foxton MR, Muiesan P, Heneghan MA, Williams R, Rela M, Heaton ND, et al. Outcome of liver transplantation for hepatitis C using Non-Heart Beating Donors: not so marginal? *Hepatology*. 2005;42 4 Suppl 1:488A. Abstract 741.