



Grado en Medicina

Trabajo Fin de Grado

TRASPLANTE HEPÁTICO A PARTIR DE
DONANTES EN ASISTOLIA CONTROLADA
CON USO DE NECMO

Liver transplantation from controlled cardiac death donors using NECMO

Autora: Nerea Ruiz Andrés

Director: Juan Carlos Rodríguez Sanjuán

Codirector: Federico Castillo Suescun

Santander, junio 2017

ÍNDICE:

| | | | |
|-----|--------------------|----------------------------------|-----------|
| 1. | Resumen | Página 3 | |
| 2. | Introducción | | |
| | 2.1 | Introducción | Página 5 |
| | 2.2 | Indicaciones trasplante hepático | Página 6 |
| | 2.3 | Donación | Página 8 |
| | 2.4 | Clasificación de Maastricht | Página 12 |
| | 2.5 | Daño isquémico | Página 15 |
| | 2.6 | Métodos de preservación | Página 16 |
| | 2.7 | NECMO | Página 17 |
| | 2.8 | Complicaciones | Página 21 |
| | 2.9 | Selección donantes | Página 24 |
| | 2.10 | Selección receptores | Página 25 |
| | 2.11 | Técnica de trasplante hepático | Página 26 |
| | 2.12 | Técnica de Piggy Back | Página 29 |
| 3. | Hipótesis | Página 31 | |
| 4. | Objetivos | Página 32 | |
| 5. | Material y métodos | Página 33 | |
| 6. | Resultados | Página 35 | |
| 7. | Discusión | Página 39 | |
| 8. | Conclusiones | Página 43 | |
| 9. | Referencias | Página 44 | |
| 10. | Agradecimientos | Página 46 | |

1. RESUMEN:

INTRODUCCIÓN: La utilización de donantes en asistolia controlada para trasplante hepático ha sido relacionada con fallo primario del injerto y colangiopatía isquémica. El empleo de NECMO (normothermic extracorporeal membrane oxygenation) podría conseguir resultados similares a los donantes en muerte encefálica.

OBJETIVO: comparación de resultados usando donantes en asistolia controlada empleando el NECMO frente a los donantes clásicos en muerte encefálica para el trasplante hepático en términos de morbilidad y mortalidad.

MÉTODOS: Revisión retrospectiva de pacientes del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander tratados mediante trasplante hepático durante los años 2015-2016.

RESULTADOS: No se han encontrado diferencias significativas en morbilidad ni mortalidad a corto plazo. Ningún paciente ha padecido colangiopatía isquémica. Dos pacientes padecieron fallo primario del injerto en el grupo de donantes en muerte encefálica (3,2%) y uno del grupo de asistolia (10%) ($p=0,3$). Ocho pacientes padecieron trombosis de la arteria hepática en el grupo de donantes en muerte encefálica (15,4%) y dos en el grupo de asistolia (20%) ($p=0,51$)

CONCLUSIONES: No se ha encontrado diferencia significativa en los resultados del trasplante hepático empleando donantes en asistolia controlada con NECMO frente a donantes en muerte encefálica. Los donantes en asistolia se incrementan cada año, pero aún suponen una clara minoría.

PALABRAS CLAVE: donación en asistolia, membrana de oxigenación extracorpórea, colangiopatía isquémica, trasplante hepático.

ABSTRACT:

INTRODUCTION: while the use of controlled donors after cardiac death in the liver transplant has been related to primary graft nonfunction and ischemic cholangiopathy, the application of NECMO (normothermic extracorporeal membrane oxygenation) could achieve similar outcomes to those obtained with brain death donors.

OBJETIVE: to compare the outcomes (morbidity and early mortality) using controlled donors after cardiac death using NECMO against donors after brain death in the liver transplant.

METHODS: Retrospective review of the transplanted patient in Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander between 2015-2016.

RESULTS: significant differences have not been found in the short terms morbidity and mortality. Anybody had an ischemic cholangiopathy. Two patients suffered from primary graft nonfunction in the brain death donors' group (3,2%) and another one in the cardiac death donors' group (10%) ($p=0,3$). Eight patients suffered from arterial thrombosis in the brain death donors' group (15,4%) and two the cardiac death donors' group (20%) ($p=0,51$)

The impact of ischemic cholangiopathy, primary graft nonfunction or arterial thrombosis is comparable with the classic donors.

CONCLUSIONS: the liver transplant from controlled donors after cardiac death using NECMO are not significantly different to the results of brain death donors. Even though cardiac death donors use is increasing every year, is still a clear minority within the liver transplant surgeries.

KEY WORDS: donation after cardiac death, extracorporeal membrane oxygenation, ischemic cholangiopathy, liver transplant.

1. INTRODUCCIÓN:

2.1 INTRODUCCIÓN:

El trasplante hepático representa el tratamiento de elección para pacientes con enfermedades hepáticas en las que ya no existe otra opción terapéutica. Actualmente existe una gran diferencia entre el número de donantes disponibles en muerte encefálica, el donante más habitual y los pacientes que requieren un trasplante hepático, por lo que los donantes en asistolia pueden suponer un incremento significativo del pool de órganos disponibles. El número de hígados descartados aumenta anualmente, siendo casi imposible limitar la selección de donantes a aquellos con un perfil perfecto.

La principal desventaja de los donantes en asistolia es el mayor tiempo de isquemia caliente, desde el momento en que la perfusión sanguínea es insuficiente, hasta que después de la parada cardíaca se inicia la perfusión fría o el comienzo de perfusión normotérmica con membrana de oxigenación extracorpórea (NECMO por sus siglas en inglés) a consecuencia de la cual se han obtenido peores resultados con este tipo de donantes frente a aquellos en muerte encefálica. En el caso concreto del trasplante hepático se observa una mayor frecuencia de complicaciones como la colangiopatía isquémica o el fallo primario del injerto en los donantes en asistolia.

El empleo del NECMO podría suponer la solución a este problema, al minimizar el daño por estrés isquémico y consecuente metabolismo anaerobio en los injertos, comparado con el empleo de las técnicas de extracción súper rápida y, además, permite la evaluación de los órganos previamente a ser extraídos.

2.2 INDICACIONES TRASPLANTE HEPÁTICO:

El trasplante hepático supone el tratamiento de elección para aquellos pacientes que padecen enfermedades hepáticas, cuando se han agotado otras alternativas terapéuticas. Podemos decir que está indicado en la mayoría de las hepatopatías agudas y crónicas en las que la supervivencia esperada al año sea inferior a la que se conseguiría con el trasplante, siempre y cuando no existan contraindicaciones absolutas. Entre las indicaciones destacan: ¹

- Enfermedad hepática crónica colestásica:
 - Cirrosis biliar primaria
 - Colangitis esclerosante primaria
 - Cirrosis biliar secundaria
- Enfermedades hepatocelulares
 - Cirrosis post hepática
 - Cirrosis tóxica
 - Cirrosis alcohólica
 - Cirrosis autoinmune
 - Cirrosis criptogenética
- Enfermedades vasculares
 - Síndrome de Budd Chiari
 - Enfermedad venooclusiva
- Tumores hepáticos
 - Carcinoma hepatocelular
 - Carcinoma hepático fibrolamelar
 - Hemanioendotelioma
 - Angiomas
 - Tumores benignos
- Enfermedad metabólica hepática
 - Déficit de α 1 antitripsina
 - Enfermedad de Wilson
 - Hemocromatosis primaria
 - Glucogenosis
 - Protoporfiria eritropoyética
 - Enfermedad almacenamiento de lípidos
 - Hipercolesterolemia familiar homocigota
 - Hiperoxaluria primaria tipo I
 - Polineuropatía amiloidótica familiar
 - Alteraciones hereditarias de la coagulación
- Insuficiencia hepática aguda grave
 - Indeterminada
 - Hepatitis vírica: A, B, C
 - Toxicomedicamentosas
 - Procesos vasculares
 - Enfermedades metabólicas: Enfermedad de Wilson, esteatosis...

- Enfermedad fibroquística congénita del hígado
 - Poliquistosis hepática gigante
 - Enfermedad de Caroli
 - Fibrosis hepática congénita.

Para indicar el trasplante se debe conocer la historia natural de las enfermedades hepáticas, basándose en estudios realizados sobre modelos pronósticos de las mismas³

La causa más frecuente de trasplante hepático en adultos en nuestro medio es la cirrosis hepática por VHC, seguida por la cirrosis de origen enólico. En el caso de la cirrosis hepática, la indicación de trasplante se realiza ante complicaciones como ascitis refractaria o de difícil control, síndrome hepatorenal, peritonitis bacteriana espontánea, encefalopatía y aparición de hepatocarcinoma celular, los cuales son indicadores de mal pronóstico, y por tanto de trasplante.¹

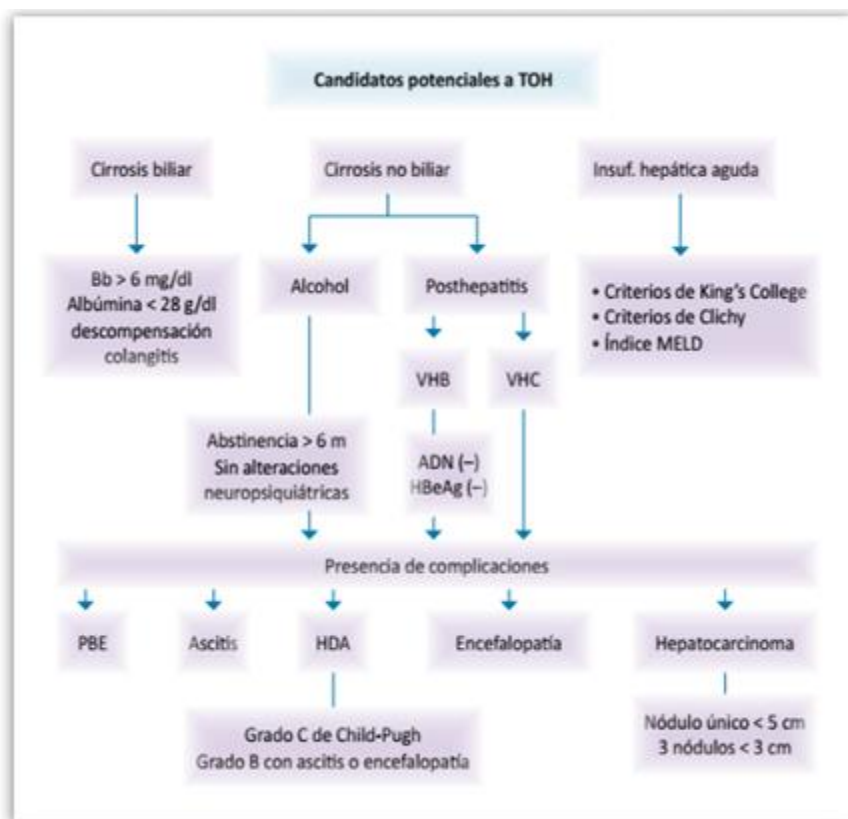


Figura 1. Algoritmo de las indicaciones más frecuentes del trasplante hepático.¹

En España se han realizado más de 17.000 trasplantes hepáticos desde el año 1984, incrementándose exponencialmente el número anual. Este aumento se debe al mayor número de programas de trasplante, al incremento en los pacientes remitidos para la valoración de dicho tratamiento, la ampliación de los criterios de aceptación de órganos y el aumento de la tasa de donación, la cual es la más alta del mundo. ¹

Según datos del Registro Mundial de Trasplante desarrollado por la ONT en colaboración con la OMS, cada año se realizan en el mundo más de 22.500 trasplantes hepáticos, y la actividad de los equipos españoles supone el 4.5% de la actividad en el mundo, mientras que la población española apenas representa el 0.7% de la población mundial. ²

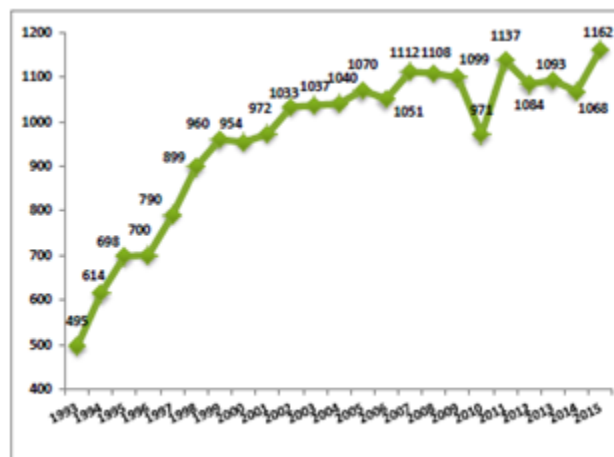


Figura 2. Trasplante hepático. Actividad en España 1993-2015 ²

Tras el trasplante, la supervivencia en adultos es del 85% al año, y superior al 70% a los 5 años. Su calidad de vida mejora de manera extraordinaria, siendo similar a la de la población general, con una buena reintegración social. ¹

2.3 DONACIÓN:

La donación y el trasplante de órganos y tejidos de personas fallecidas en ocasiones supone el mejor e incluso único tratamiento de ciertas patologías que conllevan la insuficiencia del órgano, pudiendo representar la única opción terapéutica que consiga una supervivencia prolongada. La donación de órganos busca el mayor beneficio para el mayor número de personas y debe ser incluida en la rutina de cuidados y tratamientos al final de la vida.

España es un país con una gran tasa de donaciones y trasplantes, la mayoría de las cuales corresponden a personas fallecidas en situación de muerte encefálica, población que resulta insuficiente frente a las necesidades de órganos en la población española. Esto se debe a la reducción en la potencialidad de donación en muerte encefálica debido al descenso de la mortalidad por accidentes de tráfico y enfermedad cerebrovascular, sumado a los cambios en la atención al paciente neurocrítico. La falta de donantes supone un aumento en el tiempo de las listas de espera y en la mortalidad pretrasplante. ³

El tiempo medio de estancia en lista de espera para pacientes trasplantados ha sido de 148.7 días en el año 2015, cifra similar a la registrada en años anteriores. ²

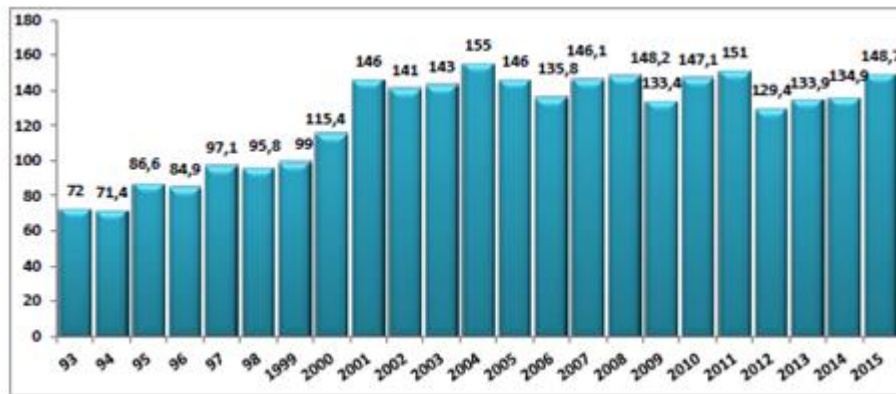


Figura 3. Permanencia (días) en lista de espera en España. 1993-2015 ²

De los 1851 donantes generados en España en 2015, 1501 fueron aceptados como donantes hepáticos, representando el 81% de los potenciales lo que permite asumir que sus características son similares a las del global de donantes. La causa más frecuente de muerte, con un 69.9% de los casos, fue el accidente cerebro vascular, con predominio del sexo masculino. ²

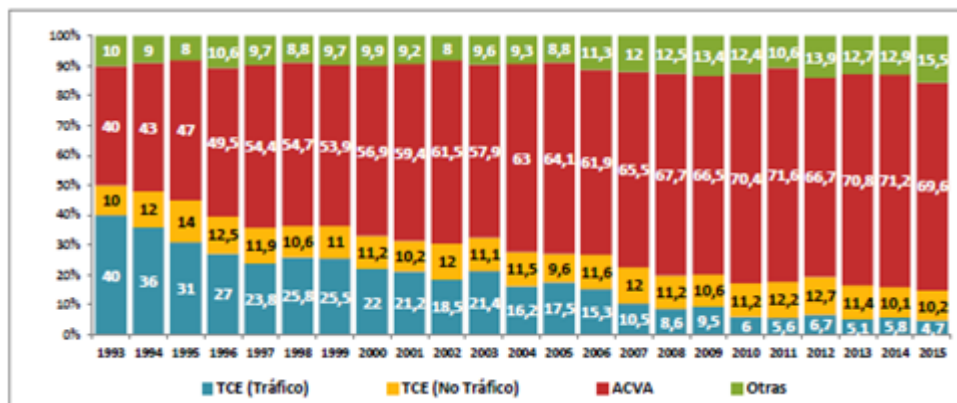


Figura 4. Causas de muerte en los donantes hepáticos. 2015 ²

La donación en asistolia responde a dicha necesidad de ampliar el pool de donantes de órganos, y se propone como una estrategia imprescindible para asegurar la disponibilidad de órganos para trasplantar. Este tipo de donante es posible gracias a la reducción del tiempo hasta el inicio de las maniobras de resucitación y el soporte vital.⁴ En 2006, el IOM (Institute of Medicine) recomendó el desarrollo de los trasplantes a partir de donantes tipo 2 de Maastrich, estimando que gracias a este grupo se podría aumentar el pool de donantes en 22.000 personas al año. ⁴

Frente a esta situación actual, los donantes en asistolia fueron la única fuente de órganos para trasplantar hasta 1968, cuando se desarrollaron los criterios de Harvard de muerte encefálica. En Oriente, el trasplante hepático de donantes vivos representó la única opción debido a la ausencia de donación cadavérica, pero en Occidente se ha convertido en una alternativa más. ⁵

Según datos recogidos en la IV reunión de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático del año 2012: en dicho año hubo en España 161 donantes en asistolia, representando el 10% del total de donantes, sin embargo sólo se realizaron 17 trasplantes hepáticos a partir de ellos, 12 no controlados y 5 controlados. En el año 2015 se han realizado 120 trasplantes de donante convencional que comprenden: 30 donantes vivos, 67 donantes en asistolia, 18 split y 5 donante dominó.^{2, 6}

Es importante destacar entre ellos, la evolución de los donantes en asistolia, que ha sufrido un notable incremento en los últimos años.²

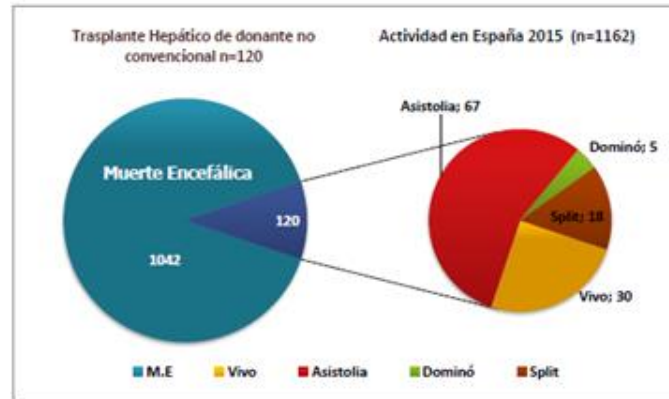


Figura 5. Trasplantes de donante no convencional. Actividad 2015. ²

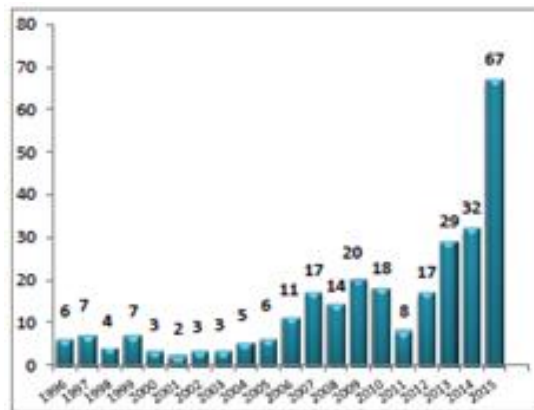


Figura 6. Evolución de los trasplantes hepáticos con donantes en asistolia. ²

En el periodo 2001-2003, de los 1180 donantes en asistolia, sólo 334 (el 28.3%) fueron donantes hepáticos, siendo utilizados casi el 50%. En la siguiente tabla vemos las causas de los rechazos:⁷

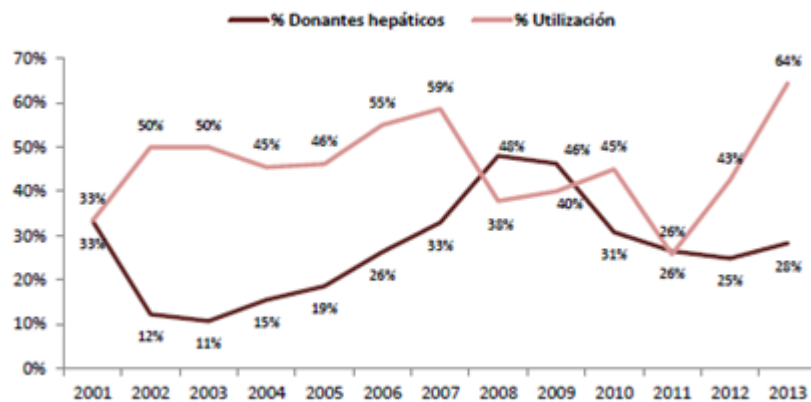


Figura 7. Porcentaje de donantes hepáticos y su utilización en los donantes en asistolia. España 2001-2013.⁷

| | TOTAL (N=159) | Ila (N=104) | Iib (N=4) | III (N=51) |
|--|------------------|----------------|--------------|---------------|
| Donantes hepáticos (% sobre donantes eficaces) | 45 (28,3%) | 25 (24,0%) | 0 (0%) | 20 (39,2%) |
| Donantes hepáticos utilizados (% sobre donantes eficaces) | 29 (18,2%) | 13 (12,5%) | 0 (0%) | 16 (31,4%) |
| Higados | | | | |
| Extraídos | 45 | 25 | 0 | 20 |
| Trasplantados | 29 | 13 | 0 | 16 |
| Causas no implante | | | | |
| Aspecto isquémico | 7 (43,8%) | 6 (50,0%) | | 1 (25,0%) |
| Biopsia patológica | 1 (6,3%) | 1 (8,3%) | | |
| Esteatosis | 3 (18,8%) | | | 3 (75,0%) |
| Mala perfusión | 3 (18,8%) | 3 (25,0%) | | |
| Problemas anatómicos | 1 (6,3%) | 1 (8,3%) | | |
| Tumor fuera del órgano valorado | 1 (6,3%) | 1 (8,3%) | | |

Tabla1. Valoración hepática de los donantes en asistolia.⁷

Los donantes en asistolia se engloban dentro de los “donantes con criterios expandidos”, llamados así a consecuencia de los prolongados tiempos de isquemia, los cuales influyen en la funcionalidad del órgano tras el trasplante.⁹ Pese a que dichos donantes suponen una base para el desarrollo del trasplante hepático, su uso representa un menor porcentaje en el territorio nacional en la actualidad.⁸

2.4 CLASIFICACIÓN DE MAASTRICHT:

Según la definición desarrollada en 1981 por la *President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research*: “un individuo está muerto cuando le ha sobrevenido bien (1) el cese irreversible de las funciones respiratoria y circulatoria, o (2) el cese irreversible de todas las funciones cerebrales incluyendo el tronco cerebral. La determinación de la muerte debe realizarse de acuerdo con los estándares médicos aceptados”. Actualmente esta es la definición más aceptada internacionalmente, y realmente hace referencia sólo a un criterio, basado en el cese de las funciones encefálicas, ya que si conseguimos restaurar la circulación y respiración en un periodo breve tras una parada cardiorrespiratoria, bien por una RCP, u otro apoyo mecánico o farmacológico, el paciente no puede ser considerado muerto, sino que se precisa un tiempo superior, que conlleve la muerte encefálica. Por tanto, el fallecimiento del donante se determina a partir de la pérdida irreversible de la función circulatoria (y respiratoria) y no la cardíaca, por lo que en el entorno anglosajón, se hace referencia a los donantes en asistolia como “donación tras la determinación circulatoria de la muerte”; sin embargo en nuestro medio se continua utilizando el término donación en asistolia, el cual quizás debería evolucionar de manera similar hacia “donación tras muerte constatada por criterios circulatorios” o “donación tras muerte circulatoria”.⁶

Tras ambos tipos de donantes reside el mismo criterio: el cese irreversible de las funciones encefálicas, el cese permanente de la circulación y la respiración se emplea en la mayoría de los casos, y cuando dichas funciones se encuentran mantenidas de manera artificial se recurre al cese irreversible de las funciones encefálicas.⁶

Para demostrar el cese de las funciones circulatoria y respiratoria se realiza un examen clínico en el que debe estar presente, como mínimo: ausencia de reactividad a estímulos, ausencia de latido cardíaco y ausencia de esfuerzos respiratorios; y para constatar la irreversibilidad se demuestra el cese permanente durante un periodo variable según las circunstancias de observación y/o intento terapéutico⁶

Clasificación de Maastricht:

En 1995 se realizó una conferencia en Maastricht para clasificar los diferentes donantes en asistolia dentro de 4 tipos:⁷

- Tipo I: fallecido antes de llegar al hospital con tiempo de asistolia conocido
- Tipo II: fallecido en el hospital tras maniobras de resucitación infructuosas
- Tipo III: fallecido tras retirada de ventilación mecánica en situaciones de gran daño neurológico irreversible
- Tipo IV: fallecido en muerte cerebral en el que la asistolia se produce antes de proceder a la extracción

Clasificación de Maastricht modificada (Madrid 2011):

Permite diferenciar los tipos de donante en función del lugar y las circunstancias en las que acontece el cese de la función circulatoria y respiratoria por el cual se constata el fallecimiento, condicionando así diferentes tiempos de isquemia caliente, y correlacionándose con la viabilidad potencial de los órganos y con los resultados postrasplante.⁷

- Donación en asistolia no controlada:
 1. Fallecido fuera del hospital: incluye víctimas de una muerte súbita, traumática o no, acontecida fuera del hospital que, por razones obvias, no son resucitadas.
 2. Resucitación infructuosa: incluye pacientes que sufren una parada cardíaca y son sometidos a maniobras de reanimación que resultan no exitosas.

En esta categoría se diferencian 2 subcategorías.

 - a. Extrahospitalaria: la parada cardíaca ocurre en el ámbito extrahospitalario y es atendida por el servicio de emergencias extrahospitalario, quien traslada al paciente al hospital con maniobras de cardio compresión y soporte ventilatorio.
 - b. Intrahospitalaria: la parada cardíaca ocurre en el ámbito intrahospitalario, siendo presenciada por el personal sanitario, con inicio inmediato de maniobras de reanimación.
- Donación en asistolia controlada:
 3. A la espera del paro cardíaco: incluye pacientes a los que se aplica limitación del tratamiento de soporte vital tras el acuerdo entre el equipo sanitario y éste con los familiares o representantes del enfermo.
 4. Paro cardíaco en muerte encefálica: incluye pacientes que sufren una parada cardíaca mientras se establece el diagnóstico de muerte encefálica o después de haber establecido dicho diagnóstico, pero antes de que sean llevados a quirófano. Es probable que primero se trate de restablecer la actividad cardíaca pero, cuando no se consigue, puede modificarse el proceso al de donación en asistolia.

Por tanto, dentro de los donantes en asistolia diferenciamos aquellos en los que se produce una parada cardíaca presenciada, irrecuperable a pesar de las maniobras de reanimación cardiopulmonar (tipo 2, asistolia no controlada) y en los que se produce una interrupción del soporte ventilatorio, con la posterior parada cardíaca (tipo 3, asistolia controlada).⁹

El interés por el desarrollo de la donación en asistolia en España, queda demostrado desde 1996, con el *Documento de Consenso Español sobre extracción de órganos de Donantes en Asistolia*, a continuación de la Primera Conferencia Internacional sobre dicha donación.⁷

El *Plan Nacional para el Fomento de la Donación en Asistolia en España*, elaborado por la ONT desarrolla el marco regulatorio para este tipo de donación, y tiene 3 objetivos fundamentales:

1. Facilitar el desarrollo de nuevos programas de DA (DANC y DAC) y por tanto, incrementar el número de donantes y órganos disponibles para trasplante
2. Incrementar la efectividad de los programas existentes, aumentando el número de donantes utilizados y el de órganos extraídos y trasplantados por donante
3. Evaluar y mejorar los resultados postrasplante con órganos procedentes de donantes en asistolia.⁷

Y se añade uno más, fundamental para la consecución de los mencionados: el desarrollo de una plataforma de trabajo en red, en la que se promueva la investigación coordinada y la delimitación conjunta de estrategias de mejora.⁷

Incluso en España, el país con la mayor tasa de donación de órganos en el mundo, el número de hígados descartados, aumenta anualmente. Es casi imposible limitar la selección de donantes a aquellos con un perfil perfecto, por lo que se recurre a los donantes con criterios expandidos, como los donantes en asistolia.¹⁰

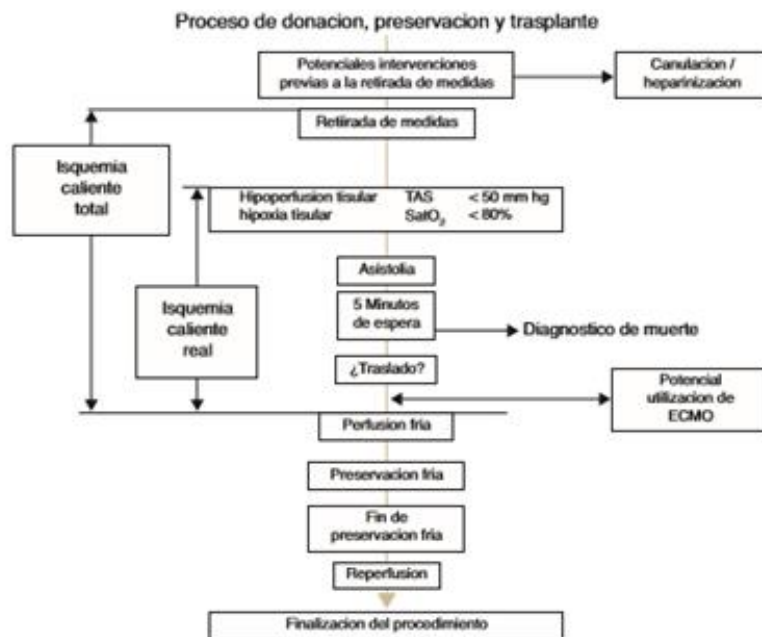


Figura 8. Proceso de donación, preservación y trasplante tras muerte cardiocirculatoria controlada.⁸

2.5 DAÑO ISQUÉMICO:

A consecuencia de la isquemia, cesa el aporte de oxígeno, cofactores metabólicos y nutrientes a los órganos, condicionando un metabolismo anaerobio que resulta en un acúmulo de ácido láctico y el descenso del pH intracelular. Se produce una serie de reacciones celulares en cadena, perdiendo el gradiente electroquímico transcelular y causando edema celular por la entrada de Ca en la célula y la activación de enzimas proteolíticas. Además, la falta de oxígeno en las mitocondrias supone la depleción de los depósitos de ATP, reduciéndose a hipoxantina, la cual, al producirse la reperfusión, se metaboliza y produce grandes cantidades de radicales libres de oxígeno, que juegan un papel importante en el daño al tejido. También se producen una alteración de la bomba Na/K, microtrombosis vascular y cambios en el metabolismo de las sales biliares que se suman al efecto perjudicial sobre el órgano.^{6, 8, 10}

El daño isquémico se manifiesta de manera diferente sobre los hepatocitos, donde provoca un fallo primario del injerto inmediato; que en la vía biliar, donde generará la colangiopatía isquémica, una enfermedad inflamatoria estenosante.⁸

El fallo primario del injerto corresponde a la muerte hepatocitaria masiva a causa del estrés isquémico, provocando una insuficiencia hepática aguda grave de manera inmediata al trasplante, condicionando un retrasplante para poder salvar la vida del paciente. Actualmente es una complicación infrecuente (4% en las series actuales), en probable relación a la curva de aprendizaje y mejora de las técnicas de preservación y extracción de órganos.⁸

También a causa de la hipoperfusión tisular se produce la colangiopatía isquémica, definida por estenosis biliares de localización hiliar y/o intrahepática, en ausencia de trombosis arterial. No ocurre de manera inmediata, sino que tiene una cronología variable. Se debe a la respuesta inflamatoria que ocasiona el daño isquémico, ya que la vía biliar recibe el 50% del flujo arterial hepático. Al igual que con el fallo primario del injerto, la incidencia de la colangiopatía isquémica se encuentra en descenso (actualmente inferior al 3%), incluso con el empleo de donantes con criterios extendidos como pueden ser los que sufren muerte tras parada cardiocirculatoria, con los que existe una fuerte relación (frecuencia de 16%, suponiendo un riesgo más de 10 veces superior que utilizando injertos de donantes en muerte encefálica).⁸

Durante el periodo de isquemia fría, se produce por tanto un daño en el endotelio sinusoidal, y en los donantes en asistolia, se suma un daño celular que afecta al hepatocito, debido al periodo de isquemia caliente.¹⁰

Estos efectos perjudiciales pueden ser revertidos con el empleo de la NECMO, transformando el tiempo de isquemia caliente en un periodo de acondicionamiento isquémico. También condiciona una menor lesión endotelial y celular gracias a que favorece la producción de óxido nítrico, protector a nivel microvascular.¹⁰

En relación con las complicaciones que se explicarán a continuación, un análisis de Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) demuestra que el tiempo de isquemia fría se asocia fuertemente a la aparición de fallo del injerto (riesgo 87% mayor frente a donante en muerte encefálica), el cual no se debe a un aumento del fallo primario del injerto, sino a un mayor número de colangitis isquémica. También se ha sugerido que ocurra con mayor frecuencia trombosis de la arteria hepática, y rechazo con colestasis temprana.¹⁰

Se ha probado de manera empírica a conectar la arteria hepática antes de la vena portal para minimizar el retraso en la reoxigenación al árbol biliar, ya que el plexo capilar peribiliar sólo es irrigado por la arteria hepática. No ha sido demostrado en modelos animales o clínicos, pero no puede descartarse que intervenga en la prevención de la colangiopatía isquémica.³

2.6 MÉTODOS DE PRESERVACIÓN:

Como ya se ha explicado, en la muerte de origen cardiocirculatorio (categoría II y III de Maastricht) debe ser tenido en cuenta el daño potencial por el estrés químico. Es importante reducir el tiempo de isquemia caliente, e iniciar de manera precoz las maniobras de preservación de los órganos (sólo se iniciarán una vez diagnosticada y constada por escrito la muerte).⁸

El daño que ocurre debido a la isquemia caliente supone el principal impedimento para el completo desarrollo del trasplante a partir de donantes en asistolia, ya que se asocian a un aumento en la incidencia de fallo primario, fallo temprano del injerto y colangiopatía isquémica.^{8, 11}

La reducción del tiempo de isquemia puede suponer un menor daño durante la reperfusión, para lo cual se han desarrollado nuevas técnicas de preservación, aunque aún no se ha determinado la composición, temperatura o duración idóneas. Además, el hígado por sí mismo puede alterar la composición de las sustancias empleadas, añadiendo los productos por él sintetizados tales como urea, factores de la coagulación y complemento.¹²

Entre las soluciones empleadas para la preservación, es controvertido el empleo de aquéllas que no contienen coloide, ya que pueden mejorar el lavado del árbol arterial peribiliar, pero algunos estudios sostienen que incrementan significativamente el riesgo de pérdida del injerto hepático a partir de donantes en asistolia.⁹

Existen 4 técnicas de mantenimiento del donante en asistolia para garantizar la preservación del injerto hepático previo a la extracción:⁹

- Perfusión in situ: instilando a través de los vasos inguinales una solución de preservación fría. Fácil y rápida, pero se obtienen resultados inferiores en el caso del trasplante renal.
- Compresiones simultáneas torácicas (mecánicas) y abdominales (manuales): para mantener una PAM mayor o igual a 70 mmHg y una PaO₂ mayor o igual a 100 mmHg
- Recirculación hipotérmica: utilizada sobre todo en donantes en asistolia controlados, con resultados variables. Poca experiencia en donantes no controlados.
- Recirculación normotérmica/perfusión regional normotérmica (PRN): garantiza una mejor función inmediata de los órganos, es la técnica de elección en el caso de los órganos abdominales, como el hígado.

La PRN puede fracasar a causa de fallos técnicos, y para solventarlos se han empleado cánulas multiperforadas colocadas en posición retrohepática, bombas centrífugas, o la eliminación del reservorio en el circuito.

Debe mantenerse hasta la introducción de la solución de preservación en los casos de donantes en asistolia no controlada.⁹

Pese a que actualmente se obtienen resultados ligeramente inferiores con el empleo de injertos hepáticos de donantes de muerte cardiocirculatoria, la investigación en el campo de las técnicas de preservación se espera que permita controlar las complicaciones específicas, mejorando los resultados en un futuro próximo.⁸

2.7 NECMO:

La utilización de la máquina de perfusión normotérmica se desarrolló en la primera mitad del siglo XX, demostrando la viabilidad de los órganos durante varios días al ser perfundidos con suero oxigenado normotérmico. En el primer trasplante hepático humano, el injerto fue preparado en una máquina de perfusión con sangre diluida y oxigenada. Sin embargo, esta técnica fue considerada difícil y poco útil tras la aparición de las soluciones de preservación y el éxito de la preservación de los injertos en frío.¹³

Para la preservación de los órganos en el caso de donantes en asistolia, en especial los no controlados, se recomienda la recirculación normotérmica y membrana de oxigenación (NECMO), la cual obtiene los mejores resultados en cuanto a función inmediata, número de complicaciones post trasplante, tiempo de estancia hospitalaria y supervivencia del injerto.¹⁴

En la IV Reunión de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH) se propone que la mayor contraindicación en el empleo de los donantes en asistolia no controlados es la falta de retorno venoso al circuito, la cual supone la imposibilidad del empleo de la PRN. Según la causa de la muerte, puede deberse a una hemorragia interna, problemas vasculares como una ateromatosis severa o aneurismas de aorta abdominal.⁹

La SETH propone unas características de la PRN, ya que éstas condicionan la aceptación del injerto hepático:⁹

- Temperatura de 37º del circuito
- pH de 7.35-7.45
- PaO₂: 10-150 mmHg
- Hematocrito >20%
- AST y ALT iniciales <3 veces el límite superior de la normalidad
- AST y ALT finales: <4 veces el límite superior de la normalidad
- Flujo de la bomba de recirculación: >1.7 l/min con Fogarty en la aorta supraceliaca
- Heparinización: 1.5 mg/kg cada 90 min
- Duración recomendable: <4h

Componentes del sistema:

Se compone de un circuito de tubos con un oxigenador de membrana de silicona, una bomba para impulsar la sangre y un sistema de calentamiento de la misma.¹⁵

- Tubos: mediante un catéter o cánula venosa en la aurícula derecha (vena yugular interna derecha) del paciente se obtiene la sangre, se oxigena, y se devuelve a la aorta, desde la arteria carótida del mismo lado. Son de diferente diámetro y longitud según el fabricante y el tamaño del paciente.
- Oxigenador: los más empleados son los de membrana de silicona enrollada sobre sí misma. En ella, la sangre circula en un sentido y el gas en el contrario y la relación de flujos entre ellos determina el lavado de CO₂. Su superficie viene determinada por la superficie corporal del paciente, que condiciona el gasto cardiaco y con ello el flujo necesario para mantenerlo.
- Bomba: suelen ser rodillos, oclusivas o no. Se elige en cada centro.
- Sistema de calentamiento

Tipos de ECMO: ¹⁵

- Veno arteriales: bypass cardiopulmonar completo. Se toma la sangre del territorio venoso sistémico, se oxigena y se devuelve al territorio arterial. Su mayor limitación es la necesidad de canular la arteria carótida.
- Veno venosos: en este caso, la sangre oxigenada se devuelve al territorio venoso (aurícula derecha), mezclándose con la procedente del retorno venoso.
 - 1 cánula
 - 2 luces: una para salida de sangre y otra para la entrada
 - Luz única: se alterna, para la toma y salida de sangre mediante un sistema de clampaje alternativo. Se conoce como ECMO veno-venoso con flujo tidal y cánula única o AREC (Assistance Respiratorie Estracorporale)
 - 2 cánulas

| Ventajas del ECMO vv frente al sistema va: | Desventajas: |
|--|---|
| Se evita la canulación y ligadura de carótida. | No soporte hemodinámico |
| Menor tiempo de canulación. | El transporte de oxígeno depende fundamentalmente del gasto cardíaco del propio paciente |
| Se mantiene flujo pulsátil arterial. | Menor PaO ₂ . |
| Se evitan los riesgos de la hiperoxia. | Recirculación a flujo alto. |
| Se perfunden coronarias y los pulmones con sangre oxigenada. | Fluctuación de la PVC y Presión arterial, posible compromiso del retorno venoso sistémico |
| Menor riesgo de embolismo arterial. | |
| Menor riesgo de "stun" miocárdico. | |

Tabla 2. Ventajas e inconvenientes de tipos de ECMO. ¹⁵

El empleo de la NECMO a 37º usando un bypass cardiopulmonar reduce el daño por isquemia reperusión, ya que transforma el periodo inicial de isquemia fría en un periodo de preconditionamiento a la isquemia, produciendo un aumento en los niveles intracelulares de adenosina. Por ello, la NECMO permite restaurar el aporte de sangre oxigenada a los órganos abdominales in situ, a la temperatura corporal, consiguiendo menores tasas de fallo hepático primario, trombosis de la arteria hepática y colangitis isquémica. ^{10, 16}

Por otro lado, la NECMO además permite la evaluación de los órganos previamente a la extracción y la administración de sustancias citoprotectoras que reducen el daño endotelial y del conducto biliar tras periodos prolongados de isquemia fría. ^{10, 16}

El grupo de Doyle, realiza una evaluación de la función hepática mediante los valores de ALT y lactato durante la perfusión como marcador del daño por isquemia reperusión, el aspecto macroscópico del hígado, del intestino delgado y de la vesícula biliar, y del flujo sanguíneo al conducto biliar. En él ningún paciente desarrolló estenosis biliares a causa de la isquemia. La ALT mejoró la 1ª semana mucho más rápido, aunque esto necesita mayor evaluación porque se ha empleado un bajo número de pacientes. Así demuestran un aumento en la tasa de recuperación de los órganos al emplear NECMO. Como prerequisite requerían la administración de heparina y canulación vascular previa a la muerte del paciente, lo cual reduce el riesgo de trombosis teóricamente, y puede mejorar la perfusión de los órganos in situ, con menores complicaciones postrasplante. En España se emplea durante 4h, pero la duración óptima aún no ha sido determinada, y puede que una duración menor sea suficiente.¹⁶

Por ello, se cree que el NECMO puede compensar las mayores pérdidas de órganos existentes entre los donantes en asistolia frente a aquellos en muerte encefálica, al conseguir restaurar el aporte de oxígeno a los tejidos en la reperusión (reduciendo el tiempo de isquemia caliente), lo que permitiría a los órganos tolerar mejor el periodo de isquemia fría posterior.¹⁶

En Italia, el tiempo de isquemia caliente es mayor que en el resto de países, ya que precisan una ausencia de actividad electrocardiográfica durante 20 minutos para poder declarar el fallecimiento de una persona legalmente, mientras que la duración más aceptada en el resto es de 5 minutos. Es en estos casos donde mayor beneficio se puede obtener del NECMO, pudiendo hacer factible un trasplante tras tiempo de isquemia tan prolongados sin que suponga un aumento de las complicaciones.¹⁴

El empleo habitual de la oxigenación por membrana extracorpórea se realiza en casos de insuficiencia respiratoria grave o insuficiencia cardiorrespiratoria que no responde a las medidas terapéuticas convencionales. Pese a los riesgos que supone la canulación vascular, la anticoagulación y la compleja técnica que requiere su empleo, existe suficiente evidencia en situaciones de gravedad en las que la ECMO obtiene mejor supervivencia frente al tratamiento convencional, sin aumentar por ello las secuelas. Es la única alternativa terapéutica en caso de fallo de la bomba cardíaca, o insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento médico.¹⁵

El NECMO supone el tratamiento del shock cardiogénico refractario y del SDRA, pero es especialmente relevante en pacientes con daño neuronal severo tanto en parada cardio respiratoria como en la inestabilidad cardiorespiratoria durante la determinación de la muerte encefálica. En este caso se emplea como un soporte o terapia de rescate en situaciones de emergencia, como un procedimiento que permita salvar la vida del paciente al suponer el mantenimiento de las funciones cardiorespiratorias, y también para permitir terminar de determinar la muerte encefálica. Por tanto no se emplea, teniendo como única meta el trasplante, sino que éste es una consecuencia posterior.²⁰

2.8 COMPLICACIONES:

Se ha observado en diferentes estudios que entre los donantes en asistolia existe un mayor número de complicaciones biliares frente a los donantes en muerte encefálica, en particular de estenosis biliar intrahepática, y también una mayor tasa de fallo primario del injerto. Los pacientes que reciben un hígado de donantes en asistolia presentan una mayor tasa de fallo primario del injerto y complicaciones biliares, si bien la trombosis de la arteria hepática ocurre de manera similar a aquellos procedentes de donantes en muerte encefálica.^{10, 12, 18}

En un inicio, se pensó que la trombosis arterial ocurría de manera más frecuente entre los trasplantes a partir de donantes en muerte circulatoria, pero las experiencias más recientes no lo confirman, sino que existe una frecuencia similar a la propia del uso de injertos convencionales.⁸

El fallo primario del injerto es la consecuencia máxima del daño producido por la isquemia, suponiendo la muerte masiva de los hepatocitos y causando una insuficiencia hepática aguda de aparición inmediata. Es preciso el retrasplante urgente. Se ha observado con una frecuencia variable, pero en general es infrecuente. En su patogenia se encuentran implicados multitud de factores; la curva de aprendizaje del cirujano y la mejora de la técnica de extracción y preservación de los órganos se relacionan con una disminución de dicha complicación.⁸

La anastomosis de la vía biliar, ha sido desde el inicio de la historia del trasplante hepático la más compleja y problemática de las 4 anastomosis realizadas (arteria hepática, vena porta, vena cava/suprahepáticas y vía biliar).¹⁹

Las complicaciones biliares son un problema por su elevada incidencia y la morbimortalidad que causan. Pueden ser clasificadas en 5 grupos:¹⁹

1. Fístula biliar: una de las complicaciones más frecuentes, con una incidencia del 10-19%, que está disminuyendo en los últimos años. Además tiene una baja morbimortalidad, pero su importancia reside en la influencia en la estenosis posterior de la vía biliar.

Suele ocurrir en el postrasplante inmediato, por la visualización de salida de bilis por el drenaje (si aún lo porta), o por síntomas como fiebre, dolor abdominal o alteración de las pruebas hepáticas (si no lo porta o no drena correctamente). Se localiza normalmente a nivel de la anastomosis biliar, en la inserción del tubo de Kehr o en el remanente cístico. Es necesario realizar una ecografía abdominal y/o TAC, para descartar la existencia de un biloma, colocar un drenaje percutáneo si fuera necesario, y confirmar la vascularización del injerto. El tratamiento se basa en su drenaje, debe ser realizado de manera inmediata, y una vez resuelta la fuga biliar, no debería afectar a los resultados a largo plazo en términos de supervivencia del paciente o del injerto. Propone que existe una curva de aprendizaje, y que mejorando la técnica quirúrgica se puede reducir el número de fístulas biliares, y con ello de estenosis a largo plazo.

2. Estenosis anastomótica: tiene una incidencia entre 10-15%. Diferenciamos entre estenosis anastomóticas precoces (<6m post TH), o tardías (>6m post TH) Nos debe poner en alerta una alteración en las pruebas de función hepática, mostrando típicamente un patrón de colestasis, la FA es la determinación más sensible, y la bilirrubina la más específica. La prueba de imagen con mayor sensibilidad y especificidad para su diagnóstico es la colangioresonancia magnética. Todas las estenosis que produzcan una alteración en la analítica deben ser tratadas, siendo de elección el tratamiento endoscópico.
3. Estenosis no anastomótica: denominadas estenosis de tipo isquémico, estenosis intrahepáticas o colangitis isquémica postrasplante. De ellas, el 40-50% se deben a la trombosis de la arteria hepática.
Diferenciamos también estenosis precoces (<1 año post TOH), que parecen deber a un daño isquémico, por la trombosis de la arteria hepática o durante la preservación; y las tardías (>1 año post TOH), más relacionadas con factores inmunológicos.
Dentro de los factores de riesgo de daño isquémico resaltamos el tiempo de isquemia, el tipo de solución de preservación (las de alta viscosidad tienen más riesgo) y el donante en asistolia.
Al igual que las estenosis anastomóticas, se diagnostican por la aparición de un patrón de colestasis en las analíticas. También pueden presentar colangitis de repetición y evolucionar a una cirrosis biliar secundaria. De elección se emplea la colangio resonancia magnética para su diagnóstico, incluso en pacientes asintomáticos inicialmente. Con los pacientes asintomáticos se puede esperar y ver, sin tratamiento, y en caso de pacientes con síntomas, se recurre al tratamiento endoscópico, radiológico, quirúrgico o el retrasplante. Se consideran las complicaciones más temidas, por su mal pronóstico, manejo y prevención, condicionando el retrasplante en el 60-70% de los pacientes, y con una mortalidad cercana al 50%.
4. Coledocolitiasis
5. Otras complicaciones: como la disfunción del esfínter de Oddi, el mucocele, la hemobilia y el molde biliar. ¹⁹

Y aunque existen diferencias entre ellas, en general, los factores de riesgo para su desarrollo se pueden clasificar en 3 grupos: ¹⁹

1. Técnicos/vascularización: conservar una correcta vascularización es imprescindible. Se pueden producir complicaciones de la vía biliar debido a casi cualquier alteración en la arteria hepática, como puede ser una trombosis arterial, pero también la alteración del flujo por robo o estenosis del tronco celíaco.
2. Inmunológicos: infección por CMV; mismatch ABP, mismatch Rh, colangitis esclerosante, hepatitis autoinmune o recidiva VHC.
3. Daño postreperusión: en la isquemia reperusión, se causa daño a nivel de la microvascularización, y se ha descrito el tiempo de isquemia como factor independiente de riesgo.

El estudio realizado por el grupo de Lladó sobre las complicaciones biliares confirma la alta incidencia de las complicaciones biliares tras el trasplante hepático de donante vivo, pero a largo plazo demuestra que no afectan de manera adversa a la supervivencia de los pacientes o de los injertos, pero sí lo hacen en la calidad de vida del paciente, por el alto número de ingresos que requiere, los síntomas, y el tratamiento hospitalario.^{5, 19}

Podemos clasificar la gravedad de las complicaciones biliares según un sistema de gradación estandarizado, basándonos en el tratamiento necesario: el grado I y II incluyen complicaciones menores, en el grado III se requiere una intervención quirúrgica de la misma y en el grado IV se precisa manejo en la UCI por ser procesos que amenazan la vida del paciente.³

La colangiopatía isquémica se define como estenosis difusas intrahepáticas sin la presencia de una trombosis arterial hepática concomitante.³

La patogenia de la colangiopatía isquémica no está totalmente definida, se cree que se debe a la isquemia a nivel microvascular que ocurre a causa de la isquemia caliente, junto a la viscosidad de las soluciones de preservación empleadas, para las cuales no existe un protocolo de elección. Se ha demostrado que el epitelio biliar es particularmente susceptible a la isquemia, y que los colangiocitos toleran mal la hipoxia, la cual causa rápidamente su apoptosis.^{3, 11}

Ante un intenso daño isquémico se produce una gran respuesta inflamatoria que genera una estenosis de la vía biliar a nivel hiliar y/o intrahepático a pesar de existir flujo arterial patente ya que el 50% de dicho flujo se destina al sistema ductal biliar.⁸

La importancia de la colangiopatía isquémica reside en la gravedad de sus potenciales complicaciones, como pueden ser: colangitis, abscesos y largos tiempos de antibioterapia o colocación de stents. Muchos de los pacientes precisan ser retrasplantados. Suele desarrollarse en 3-6 meses tras el trasplante. Para minimizar la aparición de esta complicación se ha propuesto el empleo de heparina IV antes de la declaración de la muerte y el activador del plasminógeno tisular.^{8, 11, 18}

La estenosis biliar no anastomótica se define como una estenosis a más de 1cm por encima de la anastomosis biliar, requiriendo procedimientos endoscópicos o radiológicos. Se han descrito como factores independientes de riesgo de estenosis biliar no anastomótica, la trombosis de la arteria hepática y el trasplante a partir de donante en asistolia.^{3, 10}

2.9 SELECCIÓN DE LOS DONANTES:

Debemos evitar la sustitución de los donantes en muerte encefálica por aquellos en asistolia realizada de una manera arbitraria, ya que puede provocar resultados negativos tanto en resultados del trasplante como en el número de órganos válidos. La Organización Nacional de Trasplantes en el documento “Donación en Asistolia en España: Situación Actual y Recomendaciones”: señala la inferior rentabilidad general de este tipo de donación, en aspectos cuantitativos y cualitativos, por lo que recomienda no considerarla como una alternativa equivalente a la donación en muerte encefálica.⁸

Existe escasa información sobre los resultados con injertos procedentes de donantes en asistolia no controlados, pese a un mayor número de pacientes con respecto a otros órganos. Además, no existe consenso en la selección del receptor del donante en asistolia, siendo preseleccionado en algunos centros y en otros no.⁸

Ciertos grupos prefieren evitar el empleo de donantes en asistolia controlada en pacientes con mala situación funcional que no tolerarían complicaciones, dado que han observado un aumento en la tasa de retrasplante y la morbilidad postoperatoria entre este grupo. Así mismo, se evitan candidatos anticoagulados y antiagregados, debido a un aumento en las tasas de coagulopatía y necesidades de hemoderivados. En otras unidades, los pacientes sometidos a cirugía del compartimento mesocólico o trasplante hepático previo son descartados para disminuir los tiempos de isquemia fría.⁸

Los pacientes VHC+ no son considerados candidatos idóneos al trasplante en asistolia, debido a la mayor agresividad de la infección por dicho virus en estos receptores, o por la dificultad diagnóstica entre una recidiva con la colangiopatía isquémica. Hasta la fecha no se han evaluado específicamente los resultados a partir de donantes en asistolia no controlada en receptores VHC+, no teniendo una conclusión definitiva al respecto, aunque en el Hospital Clinic de Barcelona se han obtenido resultados satisfactorios en dichos receptores, sugiriendo que quizás no sea un factor que afecte específicamente. Se necesitan estudios a mayor escala.^{6,8}

El grupo de Doyle sostiene que podrían tener un peor resultado los trasplantes a partir de donantes en asistolia en caso de que el receptor sea mayor de 60 años, sea un retrasplante, pacientes en diálisis, o en la UCI.¹¹

2.10 SELECCIÓN RECEPTOR:

Selección del receptor: teóricamente, aquellos receptores con una reserva funcional menor, tendrán una mayor dificultad para afrontar las complicaciones mencionadas derivadas de este tipo de trasplante, por lo que se tiende a utilizarlos en pacientes con MELD bajos, con una mejor situación clínica. Se encuentra aún en investigación el posible efecto negativo en candidatos con MELD elevados o peor situación clínica.⁸

Aún en pacientes en situación crítica, una adecuada selección tanto del donante como del receptor se ha asociado a resultados satisfactorios empleando injertos de donantes fallecidos en muerte cardiocirculatoria.⁸

Se reconocen factores de riesgo en el receptor como pueden ser la edad del mismo, que ya haya sido trasplantado previamente del hígado, el empleo de órganos compartidos, la presencia de hepatocarcinoma o de insuficiencia renal; aún así, no se han definido de manera definitiva las características del receptor óptimo.⁸

El grupo de Hong ha desarrollado unos factores predictivos para el fallo del injerto, tras los cuales demuestran una supervivencia a largo tiempo superior en los trasplantes a partir de donantes en asistolia altamente seleccionados:²⁰

- Receptores:
 - Diagnóstico de VHC + malignidad
 - Malignidad
 - VHC
 - Trasplante hepático ortotópico previo
 - IMC >30
- Donantes:
 - Ac anticore VHB +
 - Presión arterial <60 mmHg durante más de 20 minutos tras la retirada de soporte vital
 - Tiempo de isquemia fría mayor de 6h.

Como variables operativas en el donante tras la retirada del soporte vital se encuentran la hipoperfusión del órgano, definida por una tensión arterial menor de 60 mmHg, y la hipoxemia: saturación de oxígeno menor de 70%.²⁰

Basándose en unos criterios para seleccionar al donante en asistolia como son: edad <45 años, IMC <30, hospitalización menor o igual a 5 días, niveles sanguíneos de transaminasas inferiores a 2 veces el límite superior de la normalidad, retirada del soporte vital en el quirófano y excelente aspecto del parénquima hepático. Tras ello, recomiendan el trasplante a partir de donantes en asistolia en pacientes con un riesgo bajo intermedio, pero no en aquellos con alto riesgo.²⁰

2.11 TÉCNICA DEL TRASPLANTE HEPÁTICO:

- Injerto completo: se extirpa del donante en estado de muerte cerebral. Los pedículos vasculares están intactos, largos y de buen calibre, facilitando su implantación
- Hemiinjerto derecho o izquierdo: tras la bipartición in situ y ex situ de un injerto completo, o de un donante vivo. De mayor morbilidad por su volumen, vasos y conducto biliar de pequeño calibre y por realizar una sección.²¹

Vías de acceso: exclusivamente abdominal. La incisión se realiza en 2 tiempos:

1. Incisión subcostal bilateral, que baja por el flanco en el lado derecho.
Las vénulas parietales de derivación portocava se ligan y seccionan. El ligamento redondo se secciona entre 2 ligaduras firmes. Se ligan y seccionan los primeros centímetros del ligamento falciforme, liberando la cara anterior del hígado en sus inserciones parietales.
Se explora la cavidad abdominal, buscando cualquier lesión que haya pasado desapercibida en la evaluación preoperatoria, se comprueba que la sonda nasogástrica está bien colocada, se observa el volumen del bazo y sus adherencias con la pared o el epiplón para evitar su descapsulación.
2. Si la incisión anterior no es suficiente, se puede completar con una incisión media, vertical hasta la punta del xifoides.²¹

Fases:

I: exéresis del hígado nativo:

No hay una técnica quirúrgica única. La regla de oro es minimizar las pérdidas sanguíneas. Se realiza preservando la continuidad de la vena cava inferior. Pueden aparecer complicaciones como hipertensión portal y trastornos de la hemostasia, propios de la cirrosis (causa más frecuente de trasplante hepático), enfermedad en la cual, además, todos los ligamentos de sujeción del hígado tiene una circulación venosa colateral densa y frágil. También pueden existir adherencias con múltiples neovasos de derivación porto cava consecuencia de cirugías previas.

1. Se aíslan los elementos del pedículo hepático, que deben conservarse largos, en el siguiente orden: colédoco, arteria hepática propia y vena porta.
2. En algunos casos puede realizarse una anastomosis porto-cava temporal (terminolateral)
3. Exéresis del hígado nativo con conservación de la continuidad de la cava inferior, clampándola lateralmente y seccionando las venas suprahepáticas.²¹

- II: ausencia anatómica y funcional del hígado. Fase anhepática. Comienza al extirparse el hígado nativo, y se acaba con la revascularización del injerto.

En esta fase se perfecciona la hemostasia del lecho de la hepatectomía y se realizan las 2 anastomosis venosas que preceden a la revascularización del nuevo hígado.

Las anastomosis venosas se realizan en este orden: primero la vena cava, según técnica de piggy-back ² y después la vena porta, mediante suturas continuas con hilos no reabsorbibles. Es preciso purgar el hígado con sangre o con suero con o sin albúmina antes de reperfundir.

En el desclampaje el orden es primero la vena porta, se comprueba la impermeabilidad de la sutura y del muñón de vena, y después se retira el pinzamiento de la vena cava. Tras ello, el injerto recupera lentamente el color, se masajea el parénquima para que los sinusoides se distiendan y se calienta con suero tibio.

Pueden aparecer trastornos hemodinámicos y metabólicos debidos a la interrupción del retorno venoso de los territorios espláncnicos y de la cava inferior y con la ausencia total de la función hepática. Para compensar la alteración de la función hepática, se necesita el aporte parenteral de factores de la coagulación y la corrección de la hipocalcemia y la acidosis metabólica. La interrupción del flujo venoso de la porta y de la cava inferior puede tener consecuencias graves como la caída del gasto cardiaco por disminución de la precarga, anuria por la hipoperfusión arterial y el obstáculo venoso renal, estasis venoso en territorio espláncnico... condicionando una proliferación bacteriana que libera endotoxinas con la reperfusión, y un aumento de la hipertensión portal que puede llegar a imposibilitar el drenaje del lecho de la hepatectomía, condición indispensable para el trasplante. Estos fenómenos se palian con el uso de vías de derivación.

Dichas complicaciones se pueden evitar con la conservación de la continuidad de la cava inferior durante la exéresis del hígado del receptor y con una anastomosis portocava termino lateral temporal, para preservar durante la fase anhepática, el drenaje venoso del territorio espláncnico. ²¹
- III: reconstrucción arterial y biliar:

El injerto ya no se encuentra en estado de isquemia ya que está vascularizado por la vena porta, ya no existe situación anhepática, finalizando el estrés de las fases anteriores. Se reconstruye la arteria y la vía biliar, cuyas anastomosis son el origen de la mayoría de las complicaciones de esta intervención.

Es preciso realizar una buena anastomosis arterial para la vascularización de la vía biliar del injerto, pero esto no basta para garantizar la calidad de la anastomosis biliar, la cual debe ser técnicamente perfecta. ²¹

Preparación ex vivo del injerto: Se preparan los lugares de las anastomosis vascular y biliar del injerto, en una mesa de disección. Es importante preservar la mayor asepsia posible y mantener el órgano en suero isotónico frío a 4-8°C con hielo picado estéril.

- Preparación de la vena cava inferior: se coloca el injerto para poder ver su cara posterior. Se libera el segmento suprahepático del anillo diafragmático, se ligan las venas diafragmáticas y se libera el diafragma prosiguiendo por el plano del ligamento triangular derecho pegándose a la cápsula del hígado. Se elimina el tejido conjuntivo laxo que recubre la vena cava inferior en sus segmentos retro e infrahepáticos y se liga el origen de la vena suprarrenal derecha. Es importante comprobar que el eje de la cava es estanco.
- Preparación de los elementos del pedículo: se purga el hígado antes de la revascularización mediante una cánula en la vena portal. Se liberan los tejidos que rodean a la vena hasta su adventicia, evitando seccionar de manera accidental las ramas de la arteria hepática que cruzan por delante de la vena hacia el colédoco. Se prosigue hasta la altura de la placa hiliar.
 - La arteria hepática suele ser única y se extrae junto con el tronco celiaco y un segmento de la arteria aorta. Se realiza un parche de aorta alrededor del orificio del tronco celiaco. Se localizan una o dos ramas diafragmáticas del origen del tronco celiaco (se ligan), la arteria coronaria estomáquica, el origen de la arteria esplénica y la arteria gastroduodenal. Estos vasos se conservan abiertos, pudiendo servir de parches de ampliación. Se debe prestar atención al llegar a la división de la arteria hepática propia, asegurando la integridad de las ramas derecha e izquierda.
 - Aproximadamente en el 40% de los casos, existe una arteria hepática derecha o izquierda con una distribución atípica. Deben ser conservadas, independientemente del calibre ya que la vascularización arterial del hígado es de tipo terminal.
 - El tejido linfático del que se separan los elementos arteriales y venosos del pedículo se acorta y liga, para mantenerlo a distancia de la vía biliar, preservando el tejido conjuntivo rico en elementos vasculares que la rodea.

Hasta que es implantado, el injerto se conserva en una solución de lavado, a 4°C, al igual que los vasos iliacos extraídos del donante. ²¹

2.12 TÉCNICA DE PIGGY BACK:

Término anglosajón que significa llevar a alguien a cuestas, ilustrando la técnica que permite conservar la continuidad de la vena cava en el receptor para implantar en ella un segmento de la vena cava del injerto que englobe el orificio de las venas hepáticas. Gracias a ella se evita la dificultad de las 2 anastomosis de la cava inferior (infra y suprahepáticas) y la necesidad de un by-pass veno-venoso.²²

En la técnica clásica empleada en el trasplante ortotópico hepático se requiere la resección de la parte intrahepática de la vena cava inferior, y el uso de un bypass veno venoso que mantenga el retorno venoso al corazón, para minimizar las complicaciones hemodinámicas del clampaje completo de la vena cava. El uso de este bypass, sin embargo, se ha asociado a una mayor morbilidad y un aumento del tiempo de duración de la operación. Por ello, la preservación de la vena cava inferior, supone evitar una morbimortalidad importante, reduciendo el riesgo de sangrado y facilitando la anastomosis de la cava en pacientes que reciben injertos de gran tamaño.²²

Se han descrito múltiples variantes para realizar la anastomosis de la cava:

- Piggy back: Tzakis describe una técnica en la que se realiza una anastomosis de la cava entre las supra hepáticas del donante y el orificio común de las 3 ó 2 venas hepáticas.
Algunos autores sugieren que ésta es la técnica más fisiológica, aunque es técnicamente compleja.
- Belghiti desarrolló otra técnica en la que ambos finales de la vena cava inferior del donante se encuentran cerrados, y la anastomosis se realiza entre 2 orificios creados para ello: uno en la pared anterior de la vena cava inferior del receptor, y otro en la pared posterior de la del donante. Posteriormente también se ha empleado una anastomosis termino lateral.
- Anastomosis termino lateral, descrita por Cherqui. En ella el extremo distal (infrahepático) de la vena cava inferior del donante se encuentra cerrada y la anastomosis se realiza entre el final de la vena cava inferior (extremo suprahepático) del donante y una incisión longitudinal en la pared anterior de la vena cava inferior del receptor. Además, se realiza un shunt temporal portocava.

La técnica de Piggy back es actualmente la más empleada en el trasplante hepático, esto se debe a las ventajas que supone frente a la técnica clásica, al evitar el clampaje de la vena cava inferior cerca del diafragma y por encima de las venas renales, disminuyendo el retorno venoso al corazón y reduciendo el gasto cardiaco y la tensión arterial. La técnica de Piggy back permite preservar el flujo de la vena cava, reduciendo la inestabilidad hemodinámica y las hemorragias, suponiendo menor necesidad de transfusiones y permitiendo menor duración de la operación y de isquemia del injerto. El clampaje parcial de la vena cava al nivel de las venas hepáticas no supone cambios significativos en la presión arterial ni de la vena cava. Además, el fallo renal agudo es menos frecuente y se puede empezar de manera temprana el tratamiento con ciclosporina o tacrolimus.²²

Este procedimiento permite acortar el tiempo de la operación, y en especial el de isquemia caliente, así como del tiempo de intubación y de estancia en UCI. Supone una mejora en la supervivencia del paciente y del injerto. En caso de que sea necesario un retrasplante, éste será más fácil con el uso anterior de la técnica de Piggy back, siendo posible de nuevo clampar de manera lateral la cava y queda suficiente pared de dicha vena para una nueva anastomosis. También permite solucionar más fácilmente la diferencia de tamaños entre la vena cava del donante y del receptor, especialmente importante en caso de trasplantes en niños, trasplante de medio hígado o de donante vivo. Por último y como consecuencia de todo ello, supone una reducción en los costes hospitalarios.

Por otro lado, se ha relacionado con algunas complicaciones, distinguiendo 2 tipos:

- Intraoperatorias: relacionadas con el sangrado o la malposición del injerto. Desgarros de la sutura, congestión del injerto tras la revascularización portal por rotación del mismo... todas ellas pueden ser resueltas de manera satisfactoria en la misma operación.
- Postoperatorias: se ha descrito la obstrucción del flujo venoso hepático y la trombosis hasta en el 10% de los casos, debido al tamaño inapropiado de la vena hepática, que resulta en congestión del injerto, incrementando la posibilidad de ascitis en el postrasplante y el síndrome de Budd Chiari.²²

2. HIPÓTESIS:

Los donantes en asistolia controlada ofrecen resultados comparables a los obtenidos con los donantes en muerte encefálica en el trasplante hepático en términos de mortalidad o complicaciones tempranas.

3. OBJETIVOS:

Objetivo principal: análisis de la morbilidad y mortalidad temprana (3 meses) de trasplantes hepáticos a partir de donantes en muerte encefálica (tipo 4 de Maastricht) y donantes en asistolia controlada (tipo 3 de Maastricht) con empleo de NECMO.

- Corto plazo
 - Rechazo agudo
 - Fallo primario del injerto
 - Trombosis arteria hepática
 - Trombosis vena cava
 - Dehiscencia anastomosis vena cava
 - Estenosis anastomosis biliar
 - Fuga de la anastomosis
 - Shock hipovolémico
 - Absceso
 - Necesidad de retrasplante
 - Exitus
- Largo plazo
 - Pérdida de función del injerto
 - Rechazo a largo plazo
 - Trombosis tardía de la arteria hepática
 - Complicaciones biliares tardías
 - Colangiopatía isquémica

Objetivos secundarios:

- Describir las características de los donantes en asistolia y los donantes en muerte encefálica
 - Edad
 - Sexo
 - Tiempo en UCI
 - Causa de la muerte
 - Tiempo de isquemia fría
- Y en los donantes en asistolia controlada
 - Tiempo de isquemia caliente funcional
 - Tiempo desde la limitación del soporte vital hasta la parada cardio-respiratoria
 - Tiempo de empleo de NECMO

4. MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realiza un estudio retrospectivo de las historias clínicas de los pacientes receptores de trasplante hepático en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla desde enero de 2015 hasta marzo de 2017.

Los trasplantes se realizan a partir de injerto completo, con la técnica explicada en la introducción, y realizando la anastomosis de la vena cava mediante la técnica de piggy back.^{1, 2}

Se obtiene un consentimiento informado de los representantes legales del potencial donante, previo a las intervenciones premortem (administración de heparina 600 ud/kg y canulación de los vasos femorales previos a la LET).

Así mismo, se emplea el NECMO, con las siguientes características: circuito Maquet Rotaflow (Maquet, Rastatt, Germany).²³

Se mantiene un flujo de 2-2.4 L/min; una presión continua de 60-65 mmHg en la arteria femoral canulada, una temperatura de 37°C y se administra bicarbonato para tratar de conseguir un pH de 7.35-7.45, y un hematocrito >25%.

Se obtienen muestras de sangre del ECMO justo al empezar la perfusión, y mínimo cada 30 minutos. Se realizan análisis de sangre con bioquímica, niveles de lactato sérico y hematocrito. Si la ALT o la AST a los 30 o 60 minutos es mayor de 4 veces el LSN, se descarta el hígado aun presentando una apariencia macroscópica normal.²³

Durante el seguimiento de dichos pacientes se han producido 7 pérdidas, 3 exitus y 4 pérdidas por traslado a su centro de origen.

Para realizar el análisis, se contemplan 2 grupos de donantes: grupo 1 ó donantes en muerte encefálica y grupo 2 ó donantes en asistolia controlada. En ellos se describe:

- Duración de la estancia en UCI del donante: en días
- Edad del donante: en años
- Sexo del donante: mujer o varón
- Causa de la muerte del donante
- Tiempo de isquemia fría:
 - Donantes en muerte encefálica: minutos desde el clampaje aórtico e inicio de la perfusión con solución de preservación a la reperusión en el receptor (desclampaje portal).
 - Donantes en asistolia: minutos desde el final de la perfusión normotérmica de los órganos a la reperusión en el receptor (desclampaje portal).

- Tiempo de isquemia caliente
 - Real: minutos desde el tiempo de parada cardio respiratoria (5 minutos necesarios para declarar la muerte) hasta el empleo del NECMO
 - Funcional: desde que la tensión arterial sistólica desciende por debajo de 60 mmHg hasta que se conecta al NECMO.
- Tiempo de limitación soporte vital-parada cardio respiratoria: minutos desde la limitación del soporte vital a la parada cardiorrespiratoria
- Tiempo de isquemia caliente funcional: minutos desde que la tensión arterial sistólica cae por debajo de 60 mmHg hasta el inicio de la NECMO.
- Edad de receptor: en años
- Sexo de receptor: mujer o varón
- Causa de indicación de trasplante en receptor

Se analiza la aparición de complicaciones a corto plazo como son:

- Trombosis de la arteria hepática: diagnosticada por eco doppler o angio TAC
- Trombosis portal: diagnosticada por eco doppler o angio TAC
- Dehiscencia de la arteria hepática: diagnóstico clínico
- Estenosis vía biliar: constatada por RMN o CPRE
- Fuga de la anastomosis biliar: diagnóstico clínico.
- Shock hipovolémico: diagnóstico clínico.
- Absceso: objetivado en prueba de imagen
- Rechazo agudo del injerto: mediante un diagnóstico clínico
- Retrasplante
- Exitus

Y complicaciones a largo plazo:

- Pérdida de función del injerto: diagnóstico clínico.
- Rechazo tardío: mediante diagnóstico clínico.
- Trombosis arterial tardía: objetivado por prueba de imagen
- Complicaciones biliares tardías: objetivado por prueba de imagen.
- Colangiopatía isquémica: definida como estenosis difusa de la vía biliar en ausencia de obstrucción arterial, valorado a los 3 meses del trasplante. Se descarta si no se encuentra evidencia ecográfica, radiológica ni analítica.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Para la comparación de ambos grupos se realiza una prueba de Chi cuadrado para las variables discontinuas y análisis de varianza para las variables continuas.

5. RESULTADOS:

Los resultados de nuestro análisis han sido los siguientes:

De la muestra de donantes, 32 son mujeres (51,6%) y 30 son varones (48,4%)

Cincuenta y dos donantes corresponden al grupo de donantes en muerte encefálica (grupo 1), y 10 son donantes en asistolia controlada (grupo 2). El grupo 1 representa el 83,9% del total, y el grupo 2 el 16,1%.

Entre las causas de muerte del donante, encontramos:

| CAUSA MUERTE DONANTE | FRECUENCIA | PORCENTAJE |
|-------------------------------------|------------|------------|
| ACVA hemorrágico | 22 | 36,07 |
| ACVA isquémico | 7 | 11,48 |
| Anoxia post PCR | 2 | 3,28 |
| Edema cerebral, coma hipoglucémico | 1 | 1,64 |
| Encefalopatía anóxica | 3 | 4,92 |
| Hematoma subdural | 2 | 3,28 |
| Hemorragia cerebral | 11 | 18,03 |
| Hemorragia subaracnoidea | 3 | 4,92 |
| Limitación del esfuerzo terapéutico | 3 | 4,92 |
| Traumatismo craneo encefálico | 7 | 11,48 |
| TOTAL | 61 | 100 |

Tabla 3: causa de la muerte del donante.

En cuanto a los receptores del trasplante, 9 son mujeres y 52 son varones.

En el análisis descriptivo, cabe destacar:

Referente al donante:

- La estancia media en UCI del donante es de 4,09 días, siendo el mínimo 1 día y el máximo 17, (desviación típica: 4,23)
- La edad media del donante es de 63 años (14 años el menor y 85 el más añoso), (desviación típica 16,455), en el grupo 1 es de 65,54, y en el grupo 2 de 49,80 con una significación estadística de 0.005
- El tiempo medio entre la limitación del soporte vital y la parada cardio respiratoria, en el grupo de los donantes en asistolia, es de 16,9 minutos (entre 6 y 38 minutos), (desviación típica de 9,26)
- La duración de la isquemia funcional en los donantes en asistolia es de 15,6 minutos (entre 7 y 40 minutos), (desviación típica: 9,70)
- El tiempo medio de ECMO empleado en estos donantes es de 90.60 minutos (entre 20-150 minutos), (desviación típica de 46,31)
- El tiempo medio de isquemia fría es de 318,87 minutos, con una duración mínima de 145 minutos, y máxima de 665 (desviación típica 105,566). En el grupo 1 es de 333,29 y en el grupo 2 es de 243, 90 (p=0,14)

Referente al receptor:

- La edad media del receptor es de 56,11 años (14 años el menor, y 69 el mayor) (desviación típica de 9,89). En el grupo 1 es de 55,75 y en el grupo 2 es de 58,00 (p=0,51)
- La estancia media en UCI del receptor tras el trasplante es de 6,33 días (entre 1 y 28 días), (desviación típica de 4,96), en el grupo 1 es de 6,36, y en el 2 de 6,22 (p=0,94)
- Como marcador de isquemia del injerto hepático, el valor medio de la GOT del receptor a las 24h del trasplante es de 689,33, con un valor mínimo de 22 y un máximo de 6319, (desviación típica de 983,59). En el grupo 1 es de 717,09, y de 558, 90 en el grupo 2 (p=0,65).
- El valor medio de la GPT del receptor tras 24h del trasplante es de 600,62, con un mínimo de 29 y un máximo de 5955 (desviación típica de 973,21), es de 653, 63 en el grupo 1 y de 356,80 en el grupo 2 (p=0,39)

El tiempo medio de seguimiento pos trasplante es de 13,28 meses (entre 1 y 27) en el momento del análisis (desviación típica de 8,51), siendo de 13,82 en el grupo 1 y de 10,67 en el grupo 2 (p=0,32).

- El valor medio de la GOT del receptor a los 3 meses del trasplante es de 30,00 (entre 10 y 111) (desviación típica de 23,19), siendo en el grupo 1 de 31,6 y de 19,33 en el grupo 2 (p=0,23)
- El valor medio de la GPT del receptor a los 3 meses del trasplante es de 41,98, entre 8 y 257 (desviación típica de 49,61), es de 45 en el grupo 1 y de 21, 83 en el grupo 2 (p=0,29)
- El valor medio de la GGT del receptor a los 3 meses del trasplante es de 166,22, entre 10 y 1165, (desviación típica de 257,91). En el grupo 1 es de 181,93 y en el grupo 2 es de 61,5 (p=0,29)
- El valor medio de la FA del receptor a los 3 meses del trasplante es de 147,74, entre 39 y 1144 (desviación típica de 203,61). Es de 157, 35 para el grupo 1 y de 83,67 para el grupo 2 (p=0,42)
- El valor medio de la bilirrubina total del receptor a los 3 meses del trasplante es de 53, entre 0 y 2, (desviación típica de 624). En el grupo 1 es de 0,5 y en el grupo 2 es de 1 (p=0,46)

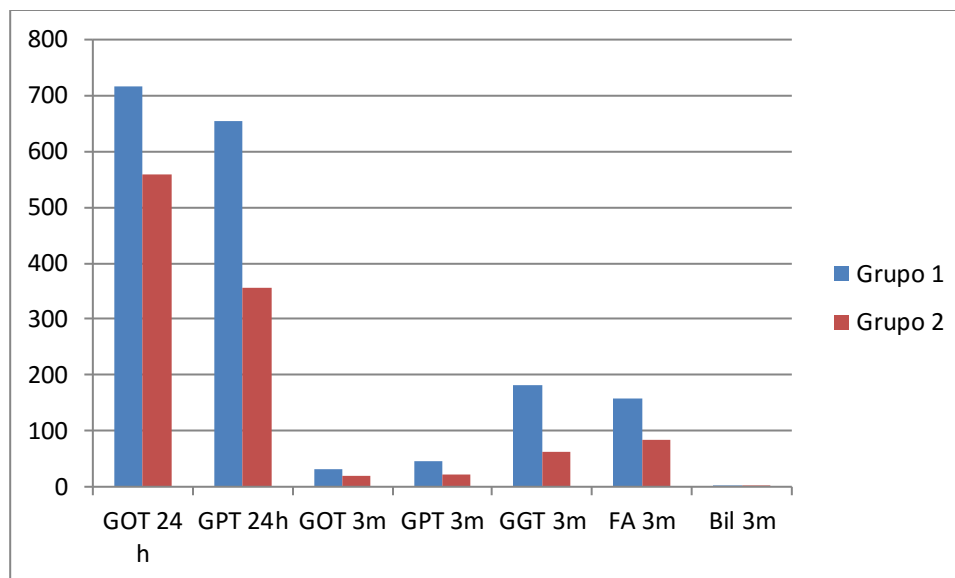


Figura 9: Comparación de las cifras de transaminasas entre ambos grupos de donantes.

A continuación se compara la aparición de complicaciones entre los diferentes tipos de donantes: muerte encefálica (grupo 1) y asistolia controlada (grupo 2).

Dentro de las complicaciones a corto plazo:

- 11 receptores (17,7%) han sufrido un rechazo agudo, 10 pacientes del grupo 1 (19,2%) y en 1 del grupo 2 (10,0%) ($p=0,43$).
- 2 receptores (3,2%) ha padecido un fallo primario del injerto, siendo del grupo 1 (1,9%) y 1 del grupo 2 (10,0%). ($p=0,3$).
- En 10 pacientes (16,1%) se ha dado una trombosis de la arteria hepática: 8 pacientes del grupo 1 (15,4%) y en 2 del grupo 2 (20,0%), ($P=0,51$).
- La trombosis de la vena porta ha ocurrido en 4 pacientes (6,5%), las 4 en el grupo 1 (7,7%) y en ninguna en el grupo 2, ($p=0,48$).
- 1 paciente (1,6%) ha sufrido dehiscencia de la anastomosis de la arteria hepática, correspondiente al grupo 1 (1,9%) y en ninguno del grupo 2 ($p=0,84$).
- En 2 ocasiones ha ocurrido una dehiscencia de la anastomosis de la vena cava (3,2%), 1 paciente del grupo 1 (1,9%), y 1 paciente del grupo 2 (10,0%) ($p=0,30$).
- 4 pacientes han sufrido una estenosis de la anastomosis biliar (6,5%), se ha dado en 3 pacientes del grupo 1 (5,8%) y en 1 del grupo 2 (10,0%) ($p=0,52$).
- En 14 ocasiones (22,6%) se ha observado una fuga de la anastomosis biliar: 10 pacientes del grupo 1 (19,2%) y 4 del grupo 2 (40,0%) ($p=0,15$).
- El shock hipovolémico se ha presentado en 5 pacientes (8,1%): 4 pacientes del grupo 1 (7,7%) y en 1 del grupo 2 (10,0%) ($p=0,60$).
- 2 pacientes han padecido un absceso (3,2%), las 2 del grupo 1 (3,8%), ninguna en el grupo 2 ($p=0,70$).
- En 4 pacientes (6,5%) ha sido necesario realizar un trasplante, los 4 pertenecientes al grupo 1 (7,7%), ninguna al grupo 2 ($p=0,49$).
- 3 personas han fallecido (4,9%), 2 pacientes del grupo 1 (3,9%), y 1 del grupo 2 (10,0%) ($p=0,42$).

Y en las complicaciones a largo plazo:

- 47 pacientes (88,7%) poseen un hígado normofuncionante tras el seguimiento, con 4 pérdidas de pacientes que han continuado en su centro de origen.
- 3 pacientes han presentado un rechazo tardío (5,2%), todos pertenecientes al grupo 1 (6,1%), ninguna del grupo 2 ($p=0,60$).
- En 5 ocasiones se ha producido una trombosis arterial tardía (8.6%), en 3 pacientes del grupo 1 (6,1%), y en 2 del grupo 2 (22,2%) ($p=0,17$).
- 14 receptores han sufrido una complicación biliar tardía (25%), 12 del grupo 1 (25,5%) y 2 del grupo 2 (22,2%) ($p=0,60$).
- Ningún paciente ha presentado colangiopatía isquémica.

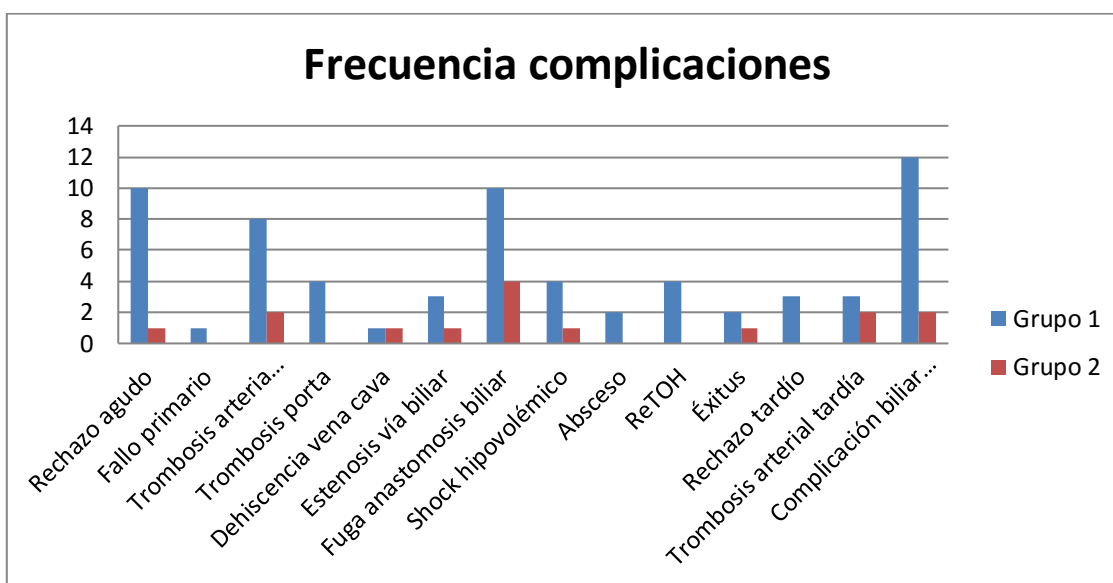


Figura 10: frecuencia de las complicaciones tras el trasplante.

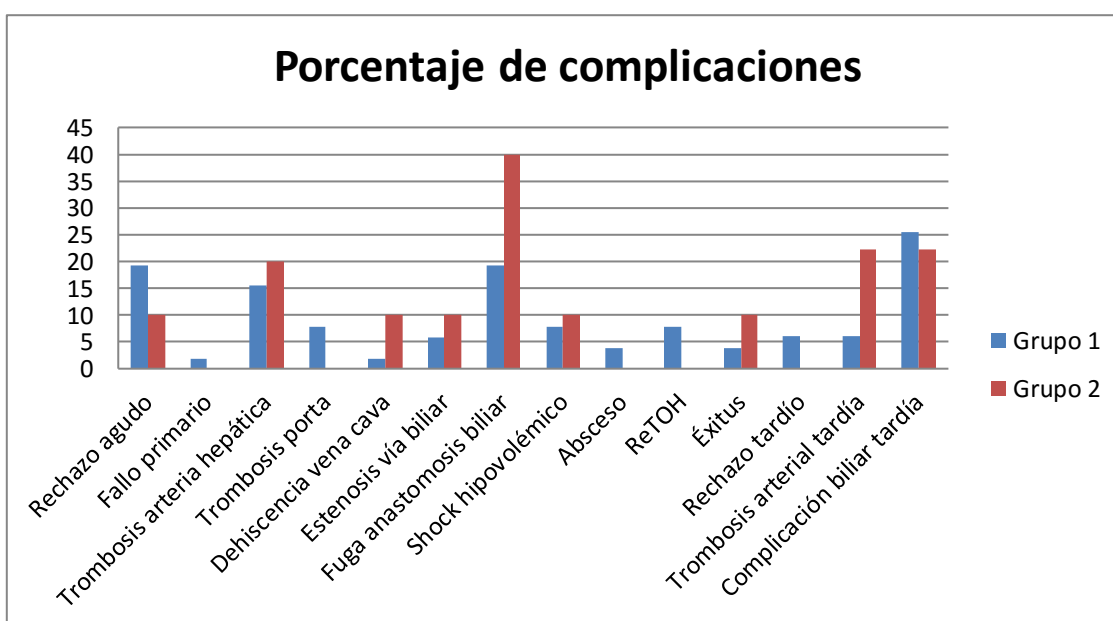


Figura 11: porcentaje de complicaciones ocurridas tras trasplante hepático.

6. DISCUSIÓN

El principal aspecto a destacar en nuestro estudio es que no se encuentra ninguna diferencia significativa en cuanto a morbilidad o mortalidad a corto plazo en el trasplante hepático a partir de donantes en asistolia controlada con empleo de NECMO en comparación con los realizados con donantes en muerte encefálica. Se obtienen incidencias comparables de colangiopatía isquémica, fallo primario del injerto y trombosis de la arteria hepática.

- Colangiopatía isquémica:

La importancia de la colangiopatía isquémica reside en la gravedad de sus potenciales complicaciones, como pueden ser: colangitis, abscesos y largos tiempos de antibioterapia o colocación de stents. Muchos de los pacientes precisan ser retrasplantados (la tasa de retrasplante en donantes en asistolia es del 14% frente al 5% en donantes por muerte encefálica) y algunos fallecen. Constituye la causa más frecuente de retrasplante al emplear injertos de donantes fallecidos tras muerte cardiocirculatoria, y la mayor parte de los pacientes que sufren colangiopatía isquémica precisarán retrasplante, el cual ha de ser considerado de manera precoz, por el elevado número de procedimientos potencialmente necesarios para el manejo de la colangiopatía isquémica, con sus riesgos, costes y la escasa probabilidad conseguir una total resolución de la misma.^{8, 12, 18,}

Autores como Abradelo de Usera describen como posibles factores de riesgo: una mayor edad del donante, un peso elevado del mismo, una elevada razón de peso donante/peso del receptor, o unos tiempos de isquemia fría o caliente prolongados. Sugiere que un protocolo estricto de selección de los donantes en asistolia puede reducir de manera significativa la aparición de colangiopatía isquémica, en la experiencia del hospital Clinic de Barcelona se consiguió reducir en un 8%. No existe evidencia actual que la utilización de un tubo en T para la reconstrucción de la vía biliar suponga una reducción en la aparición de dicha complicación, si bien puede facilitar la realización de colangiografías postoperatorias para el diagnóstico, las cuales actualmente se encuentran desplazadas por el empleo de la colangiografía magnética.⁸

Algunos grupos, como el de De Oliveira, han encontrado un aumento en las complicaciones biliares en los donantes en asistolia controlada, pero con una supervivencia igual a la obtenida con donantes en muerte encefálica, así como la tasa de reingresos y pruebas requeridas por los pacientes trasplantados. Este grupo realiza un estudio para determinar la frecuencia de complicaciones biliares, en especial la colangiopatía isquémica, encontrando una incidencia mucho menor de la esperada, creen que debido a la utilización exclusiva de donantes en asistolia controlada, con un tiempo de isquemia caliente corto y con una política de selección estricta. No emplean el NECMO. Si bien es cierto que encuentran un aumento en las complicaciones biliares entre los donantes en asistolia, en su estudio la supervivencia es la misma que con donantes en muerte encefálica, así como la tasa de reingresos y pruebas requeridas por los pacientes trasplantados.³

En las revisiones realizadas por Fondevila, Abradelo y Pavel se encuentra una frecuencia de aparición de colangiopatía isquémica mayor con el empleo de donantes en asistolia (Abradelo describe una frecuencia de un 16%, suponiendo este tipo de donantes un riesgo >10 veces para su aparición)^{8,10,14}

Un metaanálisis realizado por el grupo de Colleen, (a partir de 11 estudios de cohortes retrospectivos), sostiene que la supervivencia al año y a los 3 años es mayor en donantes en muerte encefálica, obteniendo unos resultados inferiores con el empleo de donantes en asistolia controlada, así como unas mayores tasas de complicaciones biliares y colangiopatía isquémica.¹⁸

En base a los artículos mencionados, podemos determinar la frecuencia de la colangiopatía isquémica empleando donantes:

-Asistolia no controlada: 8%^{4,9}

-Asistolia controlada sin empleo de ECMO: 16%¹⁸, 15-37%¹⁴

-Asistolia controlada con empleo de ECMO: 0%¹⁶

-Nuestra experiencia empleando donantes en asistolia con NECMO: 0%

- Fallo primario del injerto:

El grupo de Colleen también encontró una mayor frecuencia de fallo primario del injerto y necesidad de retrasplante con el empleo de donantes en asistolia (16 % en donantes en asistolia frente al 3% en donantes por muerte encefálica).¹⁸ La frecuencia encontrada en nuestro estudio es de 10% en donantes en asistolia, frente a 19,2% en donantes por muerte encefálica, sin diferencias estadísticamente significativas.

Fondevila describe la aparición de esta complicación fuertemente asociada al tiempo de isquemia fría, aumentando el riesgo un 17% con cada hora añadida.¹⁰

El grupo de Jay propone una serie de factores pronósticos de mayor riesgo para el fallo del injerto: donantes mayores de 40-45 años, tiempo de isquemia fría mayor de 8-10 horas, y tiempo de isquemia caliente mayor de 15-20 minutos. Así mismo, es mayor la tasa de fallo del injerto en donantes en asistolia.²⁰

En la revisión realizada por el grupo de Pavel, se constatan unos resultados claramente inferiores con el empleo de donantes en asistolia, así como una menor supervivencia del injerto a causa de una mayor tasa de fallo primario del injerto, lo que sin embargo no afecta a la supervivencia del paciente.

- Trombosis arteria hepática:

En el caso de la trombosis de la arteria hepática, el metaanálisis del grupo de Colleen no encuentra diferencia significativa en la incidencia en el caso de trasplantes a partir de donantes en asistolia controlada frente a donantes por muerte encefálica.¹⁸

Así mismo, Abradelo constata que no existe una mayor frecuencia de trombosis de la arteria hepática con el empleo de donantes en asistolia controlada, pese a un aumento de la misma en series anteriores.⁸

Fondevilla, en su revisión, describe una mayor incidencia de esta complicación en donantes en asistolia, pero también encuentra otros autores que han fracasado en el intento de demostrar estos hallazgos.

En nuestra experiencia, se ha producido una trombosis de la arteria hepática en el 20% de los trasplantes a partir de donantes en asistolia frente a un 15,4% con donantes en muerte encefálica.

- Otras complicaciones:

En los donantes en asistolia también ocurre con mayor frecuencia la insuficiencia renal aguda, la cual se relaciona con el daño por reperfusión y la respuesta inflamatoria. Ha sido asociado con una mayor severidad del daño hepático por isquemia reperfusión¹²

Por otro lado, la reinfección del injerto hepático por el VHC se considera un problema de importancia, debido a la alta prevalencia de la infección por dicho virus, así como su recidiva en el paciente trasplantado. Es un problema que afecta de manera similar a aquellos pacientes que reciben un órgano de donantes en muerte cardiocirculatoria que en los de muerte encefálica. Por tanto, actualmente en la donación en candidatos VHC positivos se considera válido emplear injertos de donantes en asistolia.⁸

- Otros aspectos:

El estudio realizado por el grupo de Majella Doyle, demuestra una edad menor en los donantes en asistolia que en los de muerte encefálica, al igual que en nuestro estudio.¹²

El grupo de Oniscu describe un estudio similar al realizado por nosotros, empleando el NECMO en el trasplante hepático de donantes en asistolia controlada. Recogen 11 trasplantes, con una media de seguimiento de 10 meses, tras los cuales no se evidenció en ninguno colangiopatía isquémica (ni clínica ni radiológicamente, tras un mínimo seguimiento de 3 meses). 1 paciente desarrolló estenosis de la anastomosis biliar, que se resolvió de manera endoscópica por CPRE, otro paciente sufrió una fuga de la anastomosis siendo reintervenido al día siguiente, otro paciente murió a causa de una recurrencia del VHC, y finalmente otro paciente sufrió un fallo primario del injerto, falleciendo también.¹⁶

En estudios como el realizado por Fondevila, se evidencian los beneficios del empleo del NECMO en donantes en asistolia, parando e incluso revirtiendo algunos de los cambios que ocurren en el injerto durante la isquemia caliente, al igual que permite evaluar la viabilidad previa a la implantación del mismo. Estudios experimentales demuestran que mejora el daño por la isquemia y la función hepatocelular en este tipo de donantes.¹⁰

Autores como Hong proponen que el uso de donantes altamente seleccionados pueda conducir a mejores resultados en el empleo de donantes en asistolia controlada. Recomiendan su empleo para el trasplante en caso de pacientes de bajo o moderado riesgo, pero no en aquellos de alto riesgo. ¹¹

El aumento de la utilización de los donantes procedentes de asistolia controlada no debe suponer una disminución del empleo de los donantes en muerte encefálica, sino su complemento. En la IV reunión de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH) del 2012 se puso de manifiesto la preocupación de los profesionales del sector por la posible sustitución indiscriminada de la donación en muerte encefálica por aquella en asistolia, suceso ya evidente en otros países, y que actualmente es considerado como negativo, ya que podría conducir a una restricción cuantitativa y cualitativa en el trasplante hepático. ⁹

La donación en asistolia, pese a su claro desarrollo, supone una minoría del total de los trasplantes hepáticos que se realizan. En el año 2015, los trasplantes hepáticos a partir de donantes en asistolia supusieron un 5,7% del total, y en el 2016 el 24%. En nuestro estudio, los donantes tipo 2 suponen un 10% del total. ^{2, 24}

Las principales limitaciones del estudio son su carácter retrospectivo, el limitado tamaño de la muestra y probablemente el corto seguimiento al menos de los últimos pacientes de la serie. No obstante proporciona unos alentadores resultados iniciales sobre la no inferioridad de la utilización de donantes en asistolia con empleo de ECMO, en comparación con los donantes en muerte encefálica, aunque no puede descartarse que con un mayor número de pacientes algunas de las diferencias encontradas pudieran alcanzar significación estadística.

7. CONCLUSIONES:

1ª) En nuestra serie de pacientes no se ha encontrado diferencia significativa en los resultados obtenidos empleando donantes en asistolia controlada con ECMO frente a donantes en muerte encefálica para el trasplante hepático, con unas cifras comparables en cuanto a incidencia de colangiopatía isquémica, fallo primario del injerto y trombosis de la arteria hepática.

2ª) Los donantes en asistolia suponen todavía un número reducido del total de trasplantes realizados, pese a encontrarse en claro desarrollo y aumentando su frecuencia año a año.

8. REFERENCIAS:

1. Ayllón Terán D, Gómez Luque I, Ciria Bru R et al. Indicaciones y contraindicaciones del trasplante hepático en el adulto. Gestión de la lista de espera. En Guía de trasplantes de órganos abdominales. A. Valdivieso (Ed). 2016: 38-47
2. ONT. Memoria actividad ONT 2015
3. DeOliveira, M., Jassem, W., Valente, R., Khorsandi, S., Santori, G., Prachalias, A., Srinivasan, P., Rela, M. and Heaton, N. Biliary Complications After Liver Transplantation Using Grafts from Donors After Cardiac Death. *Annals of Surgery*. 2011; 254(5): 716-723.
4. Fondevila, C., Hessheimer, A., Flores, E., Ruiz, A., Mestres, N., Calatayud, D., Paredes, D., Rodríguez, C., Fuster, J., Navasa, M., Rimola, A., Taurá, P. and García-Valdecasas, J. Applicability and Results of Maastricht Type 2 Donation After Cardiac Death Liver Transplantation. *American Journal of Transplantation*, 2011; 12(1):162-170.
5. Sánchez Cabús, S., Calatayud, D., García-Roca, R., Ferrer, J., Martí, J., Navasa, M., Rimola, A., Fondevila, C., Fuster, J. and García-Valdecasas, J. Las complicaciones biliares en el trasplante hepático de donante vivo no afectan los resultados a largo plazo. *Cirugía Española*. 2013; 91(1):17-24.
6. ONT. Documento de consenso nacional 2012
7. ONT. Informe de actividad de donación y trasplante de donantes en asistolia ONT 2013
8. Abradelo De Usera, M., Jiménez Romero, C., Loinaz Seguro, C. and Moreno González, E. Trasplante hepático con injerto procedente de donación después de muerte cardiocirculatoria controlada. Situación actual. *Cirugía Española*. 2013; 91(9):554-562.
9. Abradelo, M. and Fondevila, C. IV Reunión de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH) 2012. Trasplante hepático con injertos no convencionales: bipartición hepática (split) y donante en asistolia. *Cirugía Española*. 2014; 92(3):157-167.
10. Fondevila C, García-Valdecasas J. Liver transplantation from donors after cardiac death. *Digestive and Liver Disease Supplements*. 2009;3(4):82-87.
11. Doyle, M., Collins, K., Vachharajani, N., Lowell, J., Shenoy, S., Nalbantoglu, I., Byrnes, K., Garonzik-Wang, J., Wellen, J., Lin, Y. and Chapman, W. Outcomes Using Grafts from Donors after Cardiac Death. *Journal of the American College of Surgeons*. 2015; 221(1): 142-152.
12. Watson, C., Kosmoliaptsis, V., Randle, L., Russell, N., Griffiths, W., Davies, S., Mergental, H. and Butler, A. Preimplant Normothermic Liver Perfusion of a Suboptimal Liver Donated After Circulatory Death. *American Journal of Transplantation*. 2015; 16(1):353-357.
13. Pavel, M., Fondevila Campo, C., Calatayud Mizrahi, D., Ferrer Fabrega, J., Sanchez Cabus, S., Molina Santos, V., Fuster Obregon, J. and Garcia-Valdecasas Salgado, J. La máquina de perfusión normotérmica en el trasplante hepático con injertos provenientes de donación en asistolia. *Cirugía Española*, 2015; 93(8):485-491.

14. De Carlis, L., Lauterio, A., De Carlis, R., Ferla, F. and Di Sandro, S. Donation After Cardiac Death Liver Transplantation After More Than 20 Minutes of Circulatory Arrest and Normothermic Regional Perfusion. *Transplantation*. 2016; 100(4): e21-e22.
15. Sánchez Luna, M., Valls i Soler, A. and Moreno Hernando, J. Oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Indicaciones y guías para el contacto con una unidad de ECMO. *Anales de Pediatría*. 2002; 57(1): 51-54.
16. Oniscu G, Randle L, Muiesan P, Butler A, Currie I, Perera M et al. In Situ Normothermic Regional Perfusion for Controlled Donation After Circulatory Death-The United Kingdom Experience. *American Journal of Transplantation*. 2014;14(12):2846-2854.
17. Migliaccio, M., Zagli, G., Cianchi, G., Lazzeri, C., Bonizzoli, M., Cecchi, A., Anichini, V., Gensini, G. and Peris, A. Extracorporeal membrane oxygenation in brain-death organ and tissues donors: a single-centre experience. *British Journal of Anaesthesia*. 2013; 111(4): 673-674.
18. Jay, C., Lyuksemburg, V., Ladner, D., Wang, E., Caicedo, J., Holl, J., Abecassis, M. and Skaro, A. Ischemic Cholangiopathy After Controlled Donation After Cardiac Death Liver Transplantation. *Annals of Surgery*. 2011; 253(2): 259-264.
19. Lladó, L., Fabregat, J., Ramos, E., Baliellas, C., Torras, J. and Rafecas, A. (2012). Complicaciones biliares tras el trasplante hepático. *Cirugía Española*, 90(1), pp.4-10.
20. Hong J. Liver Transplantation Using Organ Donation After Cardiac Death. *Archives of Surgery*. 2011;146(9):1017.
21. Boudjema, K., Compagnon, P., Meunier, B. and Campion, J. Técnicas de trasplante hepático en el adulto. *EMC - Técnicas Quirúrgicas - Aparato Digestivo*. 2004; 20(1): 1-22.
22. Sánchez Luna, M., Valls i Soler, A. and Moreno Hernando, J. Oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Indicaciones y guías para el contacto con una unidad de ECMO. *Anales de Pediatría*. 2002; 57(1): 51-54.
23. Miñambres E, Suberviola B, Dominguez-Gil B, Rodrigo E, Ruiz-San Millan J, Rodríguez-San Juan J et al. Improving the Outcomes of Organs Obtained From Controlled Donation After Circulatory Death Donors Using Abdominal Normothermic Regional Perfusion. *American Journal of Transplantation*. 2017.
24. ONT. Dossier de actividad de trasplante hepático España 2016.
25. Gilbo, N., Jochmans, I., Sainz, M., Pirenne, J., Meurisse, N. and Monbaliu, D. Reducing Non-Anastomotic Biliary Strictures in Donation After Circulatory Death Liver Transplantation. *Annals of Surgery*. 2016.
26. Díliz-Pérez, H. and Rossano-García, A. (2013). Aspectos quirúrgicos del trasplante hepático. *Revista de Gastroenterología de México*. 2013; 78: 114-116.

9. AGRADECIMIENTOS:

Este trabajo no habría sido posible sin la ayuda del doctor Juan Carlos Rodríguez Sanjuán, a quien quiero agradecer el compromiso y la pasión que demuestra por su trabajo.

Agradecer también a mi familia, por disfrutar cada paso dado en estos 6 años de carrera.