

**UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**

**PROGRAMA DE DOCTORADO DE  
MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**



**TESIS DOCTORAL**

**USO DE DISPOSITIVOS CON MEMBRANA  
DE OXIGENACIÓN APLICABLES A UN  
PROGRAMA DE DONACIÓN EN ASISTOLIA  
CONTROLADA (MAASTRICHT TIPO III).**

**AUTORA: MAITE ARLABÁN CARPINTERO**

**DIRECTORES: DR. EDUARDO MIÑAMBRES GARCÍA  
DRA. M<sup>a</sup> ÁNGELES BALLESTEROS SANZ**

Escuela de Doctorado de la Universidad de Cantabria

Santander, 2019

**Uso de dispositivos con  
membrana de oxigenación  
aplicables a un programa de  
donación en asistolia controlada  
(Maastricht tipo III).**

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis directores de tesis, el Dr. Miñambres García por su ayuda, esfuerzo y creatividad y a la Dra. Ballesteros por su ayuda, entusiasmo y apoyo incondicional que han sido fundamentales para la realización de este trabajo.

A los Servicios de Medicina Intensiva, Análisis Clínicos y a la Coordinación de Trasplantes del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, este trabajo es fruto de un trabajo en equipo, muchas gracias por vuestra ayuda.

A mi familia, por su apoyo.

# ÍNDICE

<b>Abreviaturas</b>	Pág. 4
<b>Definiciones</b>	Pág. 6
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	Pág. 7
1.1. Historia de los trasplantes de órganos.	Pág. 7
1.2 Historia de los trasplantes en España.	Pág. 9
1.3 Problemas actuales.	Pág. 9
1.4 Alternativas a la donación en muerte encefálica.	Pág. 14
1.5 Donación en asistolia.	Pág. 19
1.6 Donación en asistolia tipo II.	Pág. 21
1.7 Donación en asistolia tipo III.	Pág. 26
1.8 Sistemas de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).	Pág. 38
1.9 Rentabilidad	Pág. 42
1.10 Retirada de los tratamientos de soporte vital	Pág. 43
<b>2. JUSTIFICACIÓN</b>	Pág. 45
<b>3. HIPÓTESIS</b>	Pág. 46
<b>4. OBJETIVOS</b>	Pág. 47
<b>5. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	Pág. 48
5.1 Definiciones	Pág. 48
5.2 Diseño	Pág. 51
5.3 Población de estudio	Pág. 53
5.4 Criterios de inclusión	Pág. 53
5.5 Criterios de exclusión	Pág. 54
5.6 Dispositivo de perfusión regional normotérmica	Pág. 54
5.7 Monitorización de la reperfusión abdominal	Pág. 55
5.8 Recogida de datos	Pág. 58
5.9 Análisis estadístico	Pág. 59

<b>6. RESULTADOS</b>	Pág. 61
6.1 Características demográficas de los donantes	Pág. 62
6.2 Análisis de la serie de receptores renales	Pág. 64
6.2.1 Análisis descriptivo y comparativo de las características de los receptores renales	Pág. 64
6.2.2 Características de la cirugía de trasplante renal	Pág. 64
6.2.3 Características clínico-evolutivas de los trasplantados renales	Pág. 66
6.2.4. Análisis de supervivencia (a largo y corto plazo) de los pacientes trasplantados renales	Pág. 67
6.3 Análisis de la serie de receptores hepáticos	Pág. 69
6.3.1 Análisis descriptivo y comparativo de los receptores hepáticos	Pág. 69
6.3.2 Características del acto quirúrgico del trasplante hepático	Pág. 71
6.3.3 Características clínico-evolutivas de los receptores de trasplante hepático	Pág. 71
6.3.4 Supervivencia trasplante hepático	Pág. 76
6.4 Análisis de la serie de receptores pulmonares	Pág. 78
6.4.1 Análisis descriptivo y comparativo de los receptores pulmonares	Pág. 78
6.4.2 Características del acto quirúrgico del trasplante pulmonar	Pág. 80
6.4.3 Características clínico-evolutivas de los receptores de trasplante de pulmón	Pág. 80
6.4.4 Análisis de supervivencia (a largo y corto plazo) de los pacientes trasplantados pulmonares	Pág. 81
<b>7. DISCUSIÓN</b>	Pág. 83
7.1 Donantes	Pág. 88
7.2 Riñón	Pág. 101
7.3 Hígado	Pág. 109
7.4 Páncreas	Pág. 117
7.5 Trasplantes combinados	Pág. 119
7.5.1 Hígado- riñón	Pág. 119

7.5.2 Páncreas- riñón	Pág. 120
7.6 Pulmón	Pág. 122
7.7 Corazón	Pág. 132
7.8 Rentabilidad	Pág. 134
7.9 Coste	Pág. 136
7.10 Traslación práctica y aplicación del modelo	Pág. 139
7.11 Cuidados orientados a la donación	Pág. 141
7.12 Conflictos éticos	Pág. 144
7.13 Limitaciones	Pág. 146
<b>8. CONCLUSIONES</b>	Pág. 148
<b>9. BIBLIOGRAFÍA</b>	Pág. 149
<b>10. ANEXOS</b>	Pág. 159
<b>11. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA</b>	Pág. 162

## **ABREVIATURAS**

ACVA: accidente cerebrovascular agudo

DAC: donación en asistolia controlada

DM: diabetes mellitus

DME: donante tras muerte encefálica

DPI: disfunción primaria del injerto

ECD: del inglés, *expanded criteria donors*, donantes con criterios expandidos.

ECMO: Del inglés, *extracorporeal membrane oxygenation*, membrana de oxigenación extracorpórea.

FA: fosfatasa alcalina

FRI: función retrasada del injerto

GGT: gamma glutamil transpeptidasa

GPT: glutamato piruvato transaminasa

GOT: Glutamato oxalacetato transaminasa

HLA: del inglés, *human leukocyte antigen*, antígeno leucocitario humano

HTA: hipertensión arterial

ME: muerte encefálica

OMS: Organización Mundial de la Salud

ONT: Organización Nacional de Trasplantes

OR: odds ratio, razón de ventajas

P: nivel de significación estadística

pmp: por millón de habitantes

PRN: perfusión regional normotérmica

RCP: reanimación cardio pulmonar

SNC: sistema nervioso central

TA: tensión arterial

TCE: traumatismo craneo encefálico

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

## **DEFINICIONES**

**CUIDADOS INTENSIVOS ORIENTADOS A LA DONACIÓN:** Inicio o continuación de cuidados intensivos en pacientes con daño cerebral catastrófico, patología respiratoria, cardíaca o neurodegenerativa en fase terminal en los que se ha desestimado tratamiento médico o quirúrgico con finalidad curativa por criterios de futilidad y que al ser considerados potenciales donantes, se plantea a sus familiares el ingreso en UCI con el objetivo de incorporar la opción de la donación (en muerte encefálica o en asistolia controlada) en los cuidados al final de la vida.

**DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO PULMONAR:** lesión pulmonar aguda que tiene lugar en las primeras 72 horas tras el trasplante pulmonar. Cursa con edema pulmonar y daño alveolar difuso, hipoxemia e infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax sin otra causa que lo justifique.

**FALLO PRIMARIO DEL INJERTO HEPÁTICO:** mala función del injerto desde las primeras horas tras el trasplante, que se caracteriza por niveles de transaminasas mayores de 1.000 U/l y una prolongación del tiempo de protrombina de más de 20 segundos. Se acompaña en muchas ocasiones de aumento de bilirrubina, tendencia a la hipoglucemia, hiperpotasemia y acidosis metabólica. Para su diagnóstico es preciso descartar un fallo secundario del injerto con una prueba de imagen que demuestre una vía biliar permeable y ausencia de complicaciones vasculares que justifiquen el cuadro.

**FUNCIÓN RETRASADA DEL INJERTO RENAL:** necesidad de diálisis en la primera semana post trasplante.

**POTENCIAL DONANTE EN ASISTOLIA CONTROLADA:** persona con daño cerebral catastrófico o con patología respiratoria, cardíaca o neurodegenerativa en fase terminal, sobre la que se ha tomado la decisión de retirar las medidas de soporte vital por criterios de futilidad o por rechazo del tratamiento y que no presenta contraindicaciones médicas a la donación de órganos.

**POTENCIAL DONANTE EN MUERTE ENCEFÁLICA:** persona en situación clínica de muerte encefálica sin contraindicaciones médicas a la donación de órganos.

## 1. INTRODUCCIÓN

Los trasplantes de órganos son un tema que suscita gran interés desde hace siglos, tanto a nivel sanitario como económico y social.

### 1.1 HISTORIA DE LOS TRASPLANTES DE ÓRGANOS

El trasplante de órganos consiste en la extracción de un injerto de una persona (donante) para implantarlo en otro paciente (receptor).

Entre los siglos XVIII y XIX se comenzó a experimentar en humanos y animales con auto y xeno trasplantes.

A principios del siglo XVIII, el escocés John Hunter, considerado el padre de la cirugía experimental, realizó los primeros trasplantes de dientes de humano en gallos. A John Hunter le siguieron otros investigadores de su tiempo que llevaron a cabo trasplantes de piel y córneas y de diversos órganos humanos en animales de experimentación con amplia variedad de resultados.

A partir del siglo XX se obtuvieron los primeros avances en este campo. Por una parte se comenzó a descubrir la inmunidad y su posible relación con la evolución de los pacientes trasplantados.

Probablemente el primer trasplante entre humanos se realizó en 1933 por el cirujano ucraniano Yu Yu Voronoy. La paciente fue una mujer de 26 años, que sufría un coma urémico por la ingestión de mercurio por un intento autolítico, a la que implantó el riñón de un hombre de 60 años, fallecido por traumatismo craneal. Desde el punto de vista técnico el trasplante fue todo un éxito, pero la joven murió a los cuatro días.

El primer trasplante renal entre humanos con supervivencia del receptor fue realizado por David M. Hume en 1947 en Boston, a una paciente en coma urémico secundario a un shock séptico por un aborto complicado. Se le implantó un riñón de un donante cadáver a nivel del codo, mientras se calentaba con el foco de una lámpara. El riñón comenzó a excretar orina el primer día pero dejó de funcionar pocas horas después. La paciente mejoró progresivamente y recuperó la diuresis propia. La experiencia obtenida en el trasplante renal ha posibilitado la expansión y el progreso en el trasplante del resto de órganos.

- El primer trasplante hepático se realizó en 1963 en Denver, por el doctor Thomas Starzl.
- El primer trasplante de páncreas se realizó en 1966 por Richard Lillehei en Minneapolis (Minnesota).
- El primer trasplante cardíaco se realizó en 1967 en Ciudad del Cabo, Sudáfrica, de la mano de Christian Barnard.
- El primer trasplante de pulmón con éxito fue realizado por Joel Cooper en Toronto en 1983.

En las primeras décadas los trasplantes ofrecieron resultados desalentadores, con un alto riesgo de mortalidad en los receptores. Gracias a los avances médicos acontecidos en los últimos cuarenta años, las mejoras de las técnicas quirúrgicas y el descubrimiento de fármacos inmunosupresores, como la ciclosporina en el año 1972, se ha logrado que este tipo de intervenciones sean hoy en día una terapia viable, que ha permitido mejorar la calidad de vida de muchos pacientes.

## **1.2 HISTORIA DE LOS TRASPLANTES EN ESPAÑA**

En España el primer trasplante entre personas con éxito fue realizado en 1965, en Barcelona, un trasplante renal de donante cadáver llevado a cabo por el equipo de Gil-Vernet.

En 1983 se realizó el primer trasplante hepático en España, en el Hospital Universitario de Bellvitge (Barcelona) por los doctores Margarit y Jaurrieta.

En 1984, se realizó el primer trasplante de corazón con éxito en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, a cargo del equipo dirigido por J. Caralps y J. Bonín.

El primer trasplante pulmonar en España se realizó en 1990, en el Hospital Gregorio Marañón de Madrid por parte del Dr. Arcas.

## **1.3 PROBLEMAS ACTUALES**

A día de hoy la principal limitación para la realización de trasplantes es la disponibilidad de injertos válidos, que viene determinada por la donación.

En España la legislación regula mediante el Real Decreto 1723/2012 las actividades de obtención, utilización clínica y coordinación territorial de los órganos humanos destinados al trasplante y se establecen los requisitos de calidad y seguridad. Incluye así mismo los protocolos de diagnóstico y certificación de la muerte para la extracción de órganos.

Desde la creación de la ONT en 1989 la tasa de donantes por habitante ha ido paulatinamente en aumento, de los 14,3 donantes por millón de

habitantes en 1989 hasta los 35,1 de 2005, año en que se estabilizó. Esto propició que en el año 2006 se realizara un estudio de la situación que dio lugar al llamado Plan Donación 40, una estrategia global para aumentar la tasa de donación hasta alcanzar los 40 donantes p.m.p.

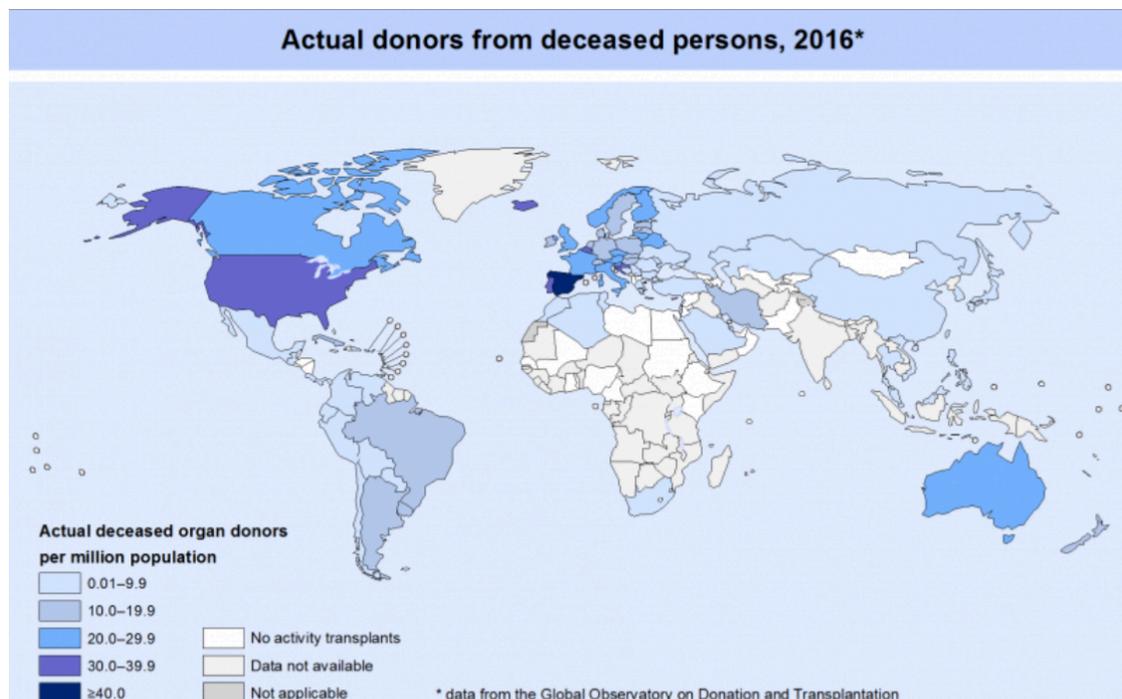
El Plan Donación 40 identificó los siguientes problemas con sus correspondientes estrategias de mejora:

- Optimización de la donación en ME.
- Donantes con criterios expandidos.
- Técnicas quirúrgicas especiales.
- Donación de vivo.
- Donación en asistolia

Según datos de la ONT, el balance de actividad de la Organización Nacional de Trasplantes en 2017 situó a España como líder mundial en donación y trasplantes, con 46,9 donantes p.m.p y de nuevo en 2018 España lidera la lista de donación por millón de habitantes.

Le siguen muy de lejos de países como Reino Unido, que en los últimos años ha alcanzado los 21,5 donantes p.m.p., Croacia, un país pequeño, que tras implantar el modelo español ha conseguido situar su tasa de donación en 39,5 p.m.p en 2016 , o Alemania, que se mantiene en torno a los 10 donantes p.m.p.

Otros países como Estados Unidos tienen una tasa de 30,8 donantes p.m.p (a fecha de 2016) que ha mejorado en los últimos años. Australia ha alcanzado los 20,7 donantes p.m.p, mientras que en Canadá se sitúa en 20,1 p.m.p .



**Figura 1.1 Número de donantes pmp según países.** Disponible en <http://www.transplant-observatory.org>.

En los tres últimos años en España la donación se ha incrementado en un 30% (un 8,1% en 2017) . Ha aumentado tanto la donación en asistolia (un 16%) como la donación en muerte encefálica (un 5,6%).

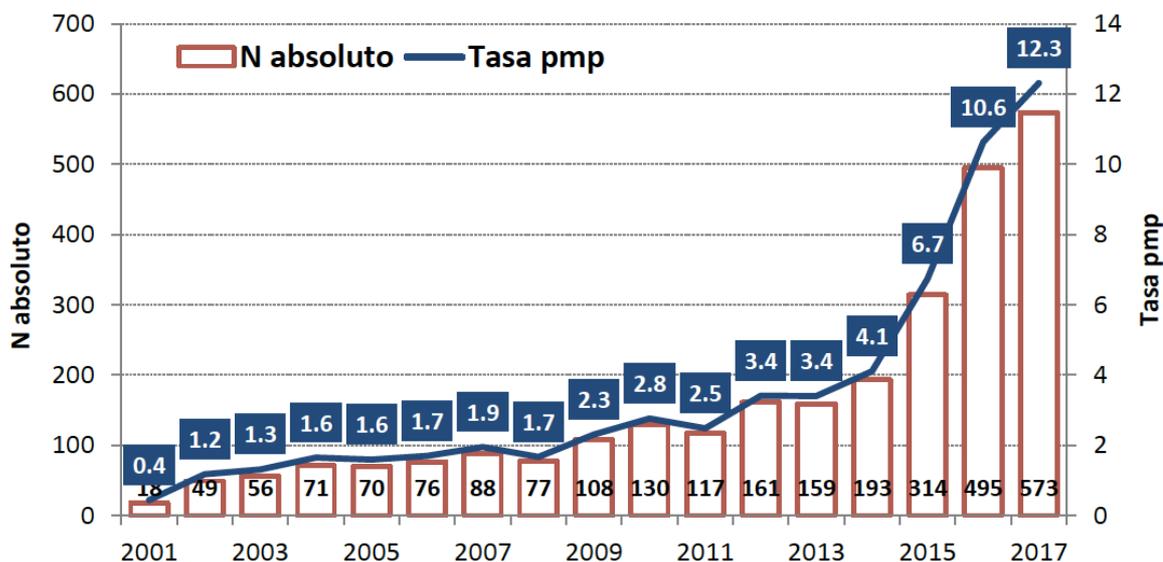


Figura 1.2 Evolución de los donantes en asistolia en España. Informe de actividad de donación y trasplante en donantes en asistolia. ONT 2017.

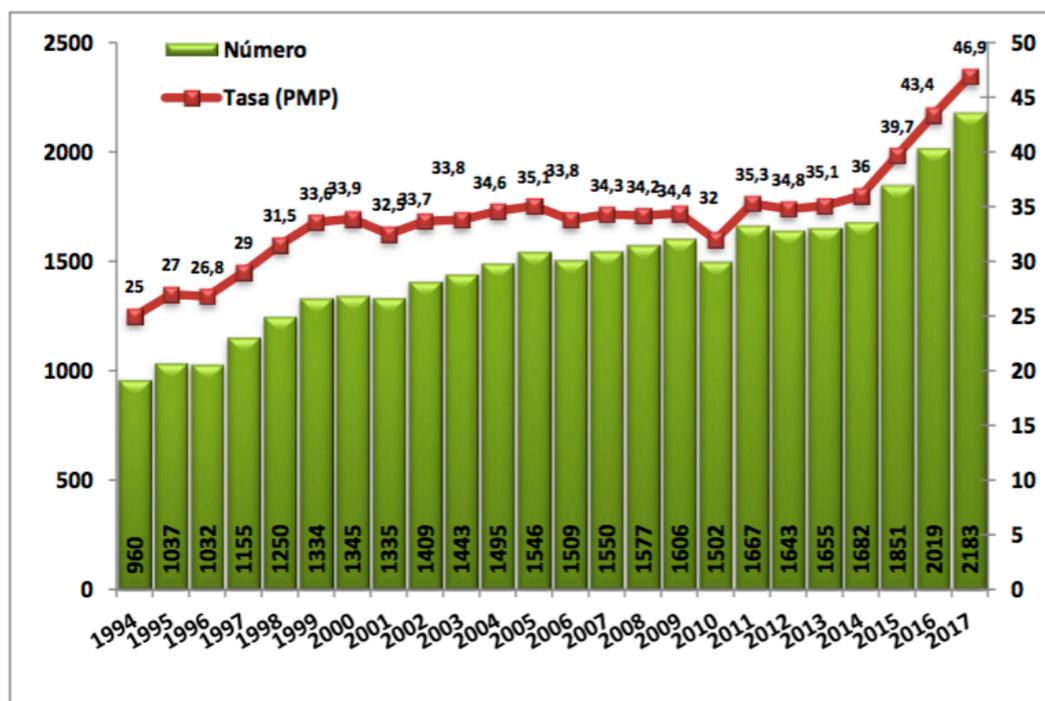


Figura 1.3 Número de donantes y tasa de donación 1994-2017 en España. Memoria actividad de donación. ONT 2017.

A pesar de los buenos resultados de estos programas y la generosidad y concienciación ciudadana con la donación de órganos, a día de hoy en nuestro país continúan falleciendo pacientes en las listas de espera para trasplante.

Desde los inicios de los programas de donación la principal fuente de órganos provenía de los pacientes fallecidos en muerte encefálica. Las mejoras en la seguridad vial, el uso obligatorio del cinturón de seguridad, el uso del casco y también gracias a los avances médicos y tratamientos neuroquirúrgicos el número de pacientes que fallecen por estos criterios se ha reducido de forma considerable. En el año 2017 los donantes por accidentes de tráfico supusieron el 4,2% del total, el porcentaje mas bajo desde que existen registros en nuestro país.

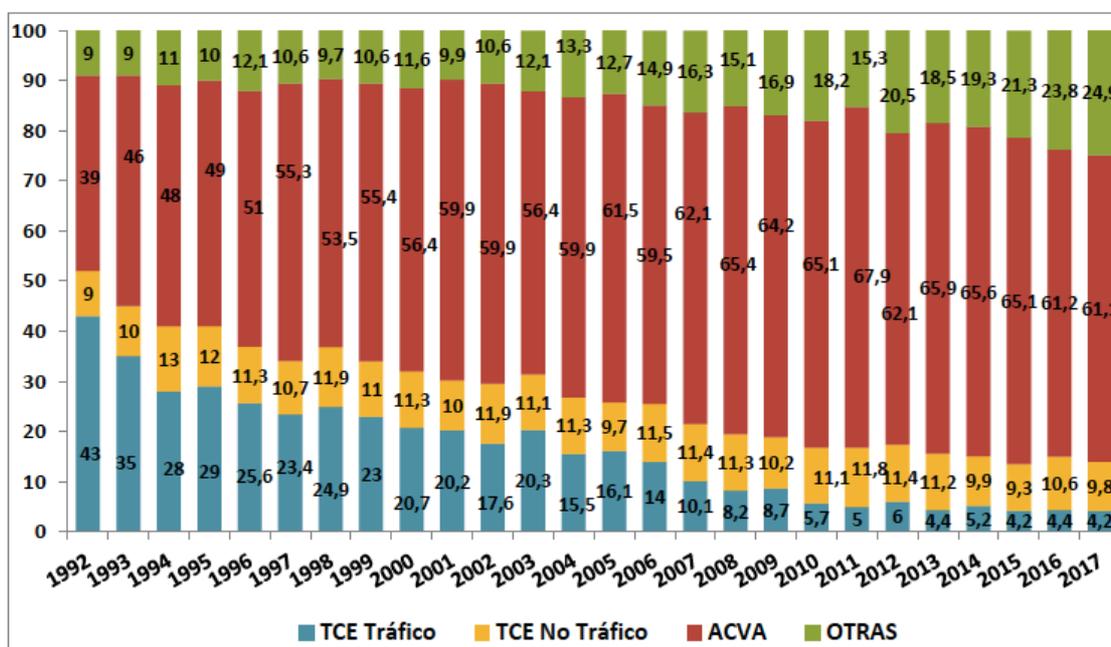


Figura 1.4 Causas de muerte de los donantes. España 1992-2017. Memoria de actividad de donación. ONT 2017.

Por otra parte ha aumentado la demanda de injertos y el número de pacientes que se encuentran a la espera de un órgano, en muchos casos vital para su supervivencia. Sin embargo, pese a todas las estrategias de mejora, no se ha conseguido aumentar el número de donantes al mismo nivel para conseguir la autosuficiencia de órganos disponibles.

El persistente desequilibrio entre oferta y demanda de órganos válidos para el trasplante condujo a la comunidad trasplantadora a considerar la donación tras constatar parada cardiaca como una nueva estrategia a la donación en muerte encefálica y por tanto, una opción para incrementar el número de donantes y así poder aumentar el número de órganos válidos para trasplante.

## **1.4 ALTERNATIVAS A LA DONACIÓN EN MUERTE ENCEFÁLICA**

### **Trasplante de donante vivo**

Los trasplantes de órgano sólido de donante vivo pueden ser de riñón o hígado.

### **Trasplante renal de donante vivo**

El trasplante renal es el mejor tratamiento de la insuficiencia renal crónica en cuanto a supervivencia, calidad de vida, y mejor relación coste-beneficio frente a la diálisis.

En España aproximadamente el 85% de los trasplantes renales se realiza a partir de donante cadáver ya que, pese a las buenas tasas de donación, los pacientes en lista de espera superan al número de donantes fallecidos.

En los últimos años la experiencia y mejoras técnicas del trasplante renal de vivo han conseguido una disminución de las complicaciones en el donante y una mayor supervivencia de este tipo de trasplante frente al de cadáver. Según datos de la ONT cada día se trasplanta en España un riñón de donante vivo. En 2017 la tasa fue de 7,1 donantes vivos por millón de habitantes. La indicación fundamental para el trasplante renal de donante vivo es el caso de receptor joven con donante joven. En muchos casos donante y receptor comparten algún vínculo, aunque otras veces el trasplante se realiza por el sistema de donante cruzado y el del buen samaritano.

Los buenos resultados del trasplante renal de donante vivo se deben fundamentalmente a tres motivos: los receptores suelen ser jóvenes, que en muchos casos llevan poco tiempo en lista de espera o en programas de diálisis; donante y receptor se estudian en detalle y el procedimiento se lleva a cabo en un momento óptimo para ambos y por último, la extracción y el implante se realizan simultáneamente, lo que disminuye el tiempo de isquemia fría lo que se asocia a menor tasa de función retrasada del injerto.

Para el donante el riesgo de complicaciones es bajo y la probabilidad de fallecer para es inferior al 0.03%

### **Trasplante hepático de donante vivo**

En el caso del hígado no hay duda de que el trasplante es una opción eficaz para pacientes con hepatopatía terminal, condicionado básicamente por el número limitado de donantes. El trasplante hepático de donante vivo es muy poco frecuente en nuestro país. El primer trasplante hepático de donante vivo con éxito se realizó en 1989, en Australia. Se trataba de una mujer de 29 años que donó parte de su hígado a su bebé de 17 meses.

A día de hoy es una técnica más desarrollada en Asia, sobre todo en Japón, dada la mayor dificultad para obtener injertos de donantes fallecidos debido a los condicionantes socioculturales que no admiten la muerte cerebral como indicativa del fallecimiento del individuo. Suele extraerse el lóbulo hepático izquierdo del donante y se implanta en el receptor una vez resecado su órgano.

En el caso del donante, se practica una hepatectomía derecha que incluye los segmentos V a VIII. La masa hepática se recupera en poco tiempo, ya que el hígado tiene capacidad de regeneración. Aún así se debe tener en cuenta que este procedimiento conlleva un riesgo quirúrgico para el donante no desdeñable, con cerca de un 25% de complicaciones y una mortalidad del 1-2%. El hecho de someter a un individuo sano a este riesgo quirúrgico ha sido motivo de controversia.

En los programas de donación de la mayoría de países occidentales prácticamente ha desaparecido la necesidad de la donación en vivo, dada la seguridad de la división del hígado en el cadáver, lo que ha ayudado a disminuir la lista de espera en población infantil.

En España se han realizado casos puntuales trasplante de hígado de donante vivo, pero, según datos de la Organización Nacional de Trasplantes, apenas suponen un 0,5% del total de trasplantes hepáticos que se realizan al año en nuestro país. Este tipo de trasplante se realiza en la mayoría de los casos en pacientes en edad pediátrica debido al bajo número de donantes compatibles.

A pesar de ser series con escaso número de pacientes, la supervivencia parece ser similar a la obtenida con un injerto procedente de cadáver, aunque presentan un mayor número de complicaciones sobre todo en relación con la vía biliar (fístulas biliares), el drenaje venoso del injerto y la arteria hepática. La supervivencia en el receptor se encuentra alrededor del 80% al primer año.

### **Trasplante hepático split (hígado partido)**

Como se comentaba en el apartado anterior el trasplante de donante hepático vivo se ha empleado principalmente en población pediátrica, dada la dificultad para encontrar donantes válidos para estos pacientes. Los avances surgidos del uso de esta técnica han permitido desarrollar métodos de división del hígado de donante cadáver, de tal forma que un mismo hígado sea útil para un paciente adulto y un paciente en edad infantil (lo que se conoce como hígado *split*).

Esta técnica consiste en dividir el injerto hepático (*split liver*), para poder trasplantar a dos receptores, que son por norma general un adulto y un niño. Descrita por Pichlmayr en 1987, en 1988 Bismuth la modificó para poder trasplantar a dos adultos. Gracias a esta técnica se han podido disminuir las listas de espera pediátricas así como la necesidad de

donación de vivo para estos pacientes. El hígado del donante se divide en dos injertos: los segmentos laterales izquierdos (II, III) se implantan en el niño y el lóbulo derecho con el segmento IV en el adulto. En ocasiones también se ha dividido un hígado para dos receptores adultos.

El hígado split ha estado rodeado de muchas dudas con respecto a la viabilidad del injerto derecho, el que se coloca en la persona adulta, pero con el tiempo se ha ido afianzando como una alternativa quirúrgica.

La selección de los donantes para esta técnica es ardua, ya que se suele exigir que hayan tenido estancias cortas en las unidades de cuidados intensivos y no hayan sufrido parada cardíaca para descartar el riesgo de daño isquémico. Además, como en el resto de donantes hepáticos, en la analítica deben presentar bilirrubina normal y mínima alteración de las transaminasas. Así mismo es preciso disponer de una prueba de imagen (lo habitual es realizar una ecografía abdominal), para valorar el parénquima hepático.

Por otra parte se debe calcular el peso de la masa hepática a trasplantar para poder asegurar una masa hepática funcional suficiente a los receptores teniendo en cuenta su peso.

Los resultados obtenidos han sido variables, ya que es un procedimiento muy complejo que necesita una organización adecuada y cirujanos expertos. En nuestro país a día de hoy esta técnica sobre todo se ha desarrollado para receptores pediátricos.

Tanto el trasplante hepático de donante vivo como el trasplante hepático split reflejan la necesidad acuciante de obtener hígados válidos para trasplantar, porque aunque en los últimos años gracias al inicio de

programas de donación en asistolia (controlada y no controlada) se ha logrado aumentar el pool de donantes, el porcentaje de hígados que se llegan a trasplantar de estos donantes es muy bajo si lo comparamos por ejemplo con los riñones (Informe anual de donación en asistolia, ONT 2017).

## 1.5 DONACIÓN EN ASISTOLIA

La primera clasificación de los donantes en asistolia surgió en 1995 Maastricht (“1st International Workshop on Non-Heart Beating Donors, Maastricht”, Holanda). Se estableció una clasificación según el lugar y las circunstancias en las que se producía la parada cardiocirculatoria que incluía incluye categorías (I, II, III y IV) y dos grupos de donación en asistolia. El tipo I y II constituyen el grupo de donación en asistolia no controlada y el tipo III y IV el grupo de donación en asistolia controlada.

I	Pacientes en situación de parada cardíaca a su llegada al hospital
II	Parada cardíaca en el hospital con reanimación cardiopulmonar infructuosa
III	Retirada del tratamiento de soporte vital-Espera hasta la asistolia irreversible
IV	Asistolia irreversible en donantes de órganos en muerte encefálica

En España en 1996 se presentó el *Documento de Consenso Español sobre extracción de órganos de Donantes en Asistolia*, tras la Primera

Conferencia Internacional sobre dicha donación, que establecía las bases para implantar los programas de donación en asistolia no controlada y donación en asistolia controlada.

Existe una segunda clasificación, la “Clasificación de Maastricht modificada”, acuñada en Madrid en 2011 que es la vigente actualmente en España. Ya que en España la mayoría de donantes en asistolia que se obtienen son personas fallecidas tras considerarse infructuosas las maniobras de reanimación cardiopulmonar, se ha incluido a todos estos donantes en la categoría II. Dentro de la categoría II, se han establecido a su vez dos subcategorías, atendiendo a si la parada cardiorrespiratoria ha ocurrido en el ámbito extrahospitalario (II.a.) o intrahospitalario (II.b.).

Categorías	Descripción
I	Paciente fallecido fuera del hospital
II	Parada cardíaca con resucitación infructuosa extrahospitalaria (tipo IIa) o intrahospitalaria (tipo IIb)
III	A la espera de la asistolia irreversible. 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 paciente
IV	Asistolia irreversible en donantes de órganos en muerte encefálica

Posteriormente se elaboró por parte de la Organización Nacional de Trasplantes *El Plan Nacional para el Fomento de la Donación en Asistolia en España*, el cual regula este tipo de donación, con tres objetivos fundamentales:

- 1.Facilitar el desarrollo de nuevos programas de donación en asistolia (donación en asistolia no controlada y donación en asistolia controlada) 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.

## **1.6 DONACIÓN EN ASISTOLIA TIPO II**

La donación en asistolia tipo II, tras la parada cardíaca con resucitación infructuosa extrahospitalaria (subgrupo IIa) comenzó en España a finales de los años ochenta, consolidándose en la década de los noventa. Desde sus inicios ha estado ligada a la estrecha colaboración entre los servicios de emergencias y las coordinaciones y equipos de trasplante.

La actividad de los programas de donación en asistolia varía dependiendo de la localización geográfica y ha evolucionado a lo largo del tiempo (Matesanz y cols, 2013).

En España, en el año 1995 la Organización Nacional de Trasplantes elaboró un Documento de Consenso sobre Donación en Asistolia con el fin de promover la Donación en Asistolia no Controlada, que se ha actualizado recientemente gracias a un Documento de Consenso Nacional. Los primeros programas de donación en asistolia no controlada (DANC) se pusieron en marcha en Madrid y Barcelona, gracias a la colaboración con los sistemas de emergencias extrahospitalarias: en Madrid SAMUR - Hospital Clínico San Carlos y SUMMA112 y SESCAM - Hospital Doce de Octubre y en Barcelona SEM de Cataluña - Hospital Clínic. Posteriormente el programa se amplió a ciudades de menor tamaño como Granada, Santander, San Sebastian y Sevilla (Donación en asistolia en España: situación actual y recomendaciones, 2012).

A finales de 2017 en España había 13 hospitales con programas de donación en asistolia no controlada, aunque solo 7 presentan actividad habitual (Informe de actividad de donación y trasplante de donantes en asistolia de la ONT, 2017).

Los programas de donación en asistolia no controlada presentan una gran complejidad logística ya que se necesita el trabajo coordinado de muchos profesionales en un tiempo limitado. Muy pocos países han sido capaces de reproducir la experiencia española de DANC. Francia ha sido el único país que ha desarrollado un programa similar al nuestro, puesto en marcha en el año 2006 (Matesanz y cols, 2013).

Por otra parte las recomendaciones de la Organización Nacional de Trasplantes para la selección de posibles donantes en asistolia tipo II son estrictas, sobre todo con el rango de edad del donante y los tiempos, lo

cual limita el número de potenciales donantes pero ha permitido obtener buenos resultados.

De forma resumida los requisitos a cumplir serían: edad comprendida entre 1 y 60 años, cualquier tipo de parada cardiorrespiratoria, que la parada sea presenciada, tiempo desde la parada cardiorrespiratoria hasta el inicio de soporte vital avanzado (tiempo de parada) menor de 15 minutos, tiempo desde parada cardiorrespiratoria hasta llegada al hospital menor de 150 minutos, ausencia de aspecto externo indicativo de adicción a drogas por vía parenteral, ausencia de lesiones sangrantes en tórax y abdomen (si bien la existencia de lesiones en abdomen puede no contraindicar la extracción pulmonar) y ausencia de infecciones sistémicas o enfermedades neoplásicas que constituyan una contraindicación para la donación de órganos (Donación en asistolia en España: situación actual y recomendaciones, 2012).

Según se considere al paciente candidato a donar órganos torácicos, abdominales o ambos se han establecido diferentes métodos de preservación. En el caso de ser donante exclusivo de pulmones se coloca un drenaje torácico en cada hemitórax (a nivel del segundo espacio intercostal anterior) y se rellenan los drenajes con solución de preservación (por ejemplo Perfadex®) a 4°C (Suberviola y cols, 2018).

La preservación de los órganos abdominales puede realizarse mediante técnicas de enfriamiento rápido (perfusión in situ y recirculación hipotérmica) o con el restablecimiento de la perfusión con sangre normotérmica oxigenada.

Por lo general la perfusión in situ se limita a la obtención de riñones y cada día está más en desuso por los peores resultados que se obtienen en comparación con técnicas de circulación extracorpórea normo e hipotérmica. La recirculación hipotérmica con membrana de oxigenación (ECMO) es válida también para donantes renales, con mejores resultados que la perfusión in situ gracias a la oxigenación de los órganos previa a la extracción. De todas formas, a día de hoy el patrón oro es la preservación con dispositivos de recirculación normotérmica y membrana de oxigenación (nECMO) con diferencias especialmente significativas en el caso del donante hepático (Fondevilla y cols, 2011).

En 2018 se publicaron los resultados de la serie española de trasplantes renales de donantes en asistolia no controlada (Del Río y cols, 2018).

Entre 2012 y 2015 se realizaron en España 517 trasplantes renales de 288 donantes de asistolia no controlada.

La incidencia de disfunción primaria fue del 10%, la función retrasada del injerto del 76% y la supervivencia del injerto al año del 87%. Dicho estudio pone de manifiesto los resultados adecuados de dicho trasplante a corto plazo, que son aceptables al año de seguimiento, a la vez que incide en la superioridad de la perfusión abdominal en normo o en hipotermia con ECMO sobre la preservación renal in situ con la técnica del doble balón.

En relación a los trasplantes hepáticos de donantes en asistolia no controlada llama la atención en la mayoría de las series el gran porcentaje de órganos que se descartan. Fondevilla y cols (2012) publicaron los resultados de la aplicación de un protocolo de DANC para realizar trasplantes hepáticos. Entre los años 2002 y 2010 recogieron un

total de 400 donantes potenciales con los cuales solo se realizaron 34 trasplantes hepáticos, lo que supuso un 9% de lo previsto. La supervivencia al año del receptor fue de 82%. Consideran que aunque los resultados no son malos, la extracción hepática de donantes en asistolia no controlada no es muy rentable (en su caso se implantaban menos del 10% de lo potenciales injertos hepáticos) y que quizás en un futuro, con mejores técnicas de preservación y criterios de selección de donantes menos rígidos este porcentaje podría aumentar.

En el caso de los trasplantes de pulmón de donación en asistolia no controlada se ha visto que los resultados son excelentes en cuanto a supervivencia y tasas de disfunción primaria. En una serie española que evaluaba los resultados a largo plazo de 8 casos de trasplante pulmonar de donantes en asistolia tipo II se obtuvo una supervivencia al mes del 100% de los receptores (Suberviola y cols, 2018). Además en este caso los receptores tenían una edad media de 60 años, lo cual es más elevada que en la mayoría de las series, y 3 de los trasplantes se hicieron un centro distinto al que llegó el donante a más de 400 Km de distancia. En este trabajo se incide en la importancia en realizar el proceso completo en la UCI, lo cual podría estar relacionado con las bajas tasas de negativas a la hora de proponer la donación al considerarlo un entorno más adecuado para informar a las familias que la sala de espera de un quirófano.

## 1.7 DONACIÓN EN ASISTOLIA TIPO III

De acuerdo con la clasificación de Maastricht modificada la donación en asistolia controlada o tipo III es aquella que se produce a la espera de la asistolia irreversible e incluye a los pacientes a los que se aplica la limitación del tratamiento de soporte vital tras deliberación del equipo sanitario y consenso con los familiares o representantes del paciente.

La donación en asistolia controlada está tremendamente desarrollada en los países anglosajones desde hace años. Los Países Bajos fueron uno de los primeros estados europeos en realizar trasplantes de órganos de donantes en asistolia, comenzando a principios de los años 80 a realizar trasplantes renales. A día de hoy, la mayoría de los donantes en asistolia en este país son donantes tipo III.

Desde el año 2001 se utilizan de forma indistinta injertos renales de donantes en muerte encefálica y en asistolia, ya que se considera que aunque el utilizar riñones de donantes en asistolia conlleva un riesgo algo más elevado de función retrasada del injerto o disfunción primaria, la escasa diferencia de supervivencia en términos globales es claramente aceptable. En este país se han realizado también trasplantes hepáticos de donantes en asistolia desde 1999 y de pulmones y páncreas desde 2005. En los últimos 15 años han conseguido aumentar el número de donantes en un 58%, en gran parte gracias a los donantes en asistolia controlada. Aunque cada año se consiguen trasplantar más hígados y pulmones de estos donantes, todavía siguen observando un claro desequilibrio con respecto a los donantes en muerte encefálica.

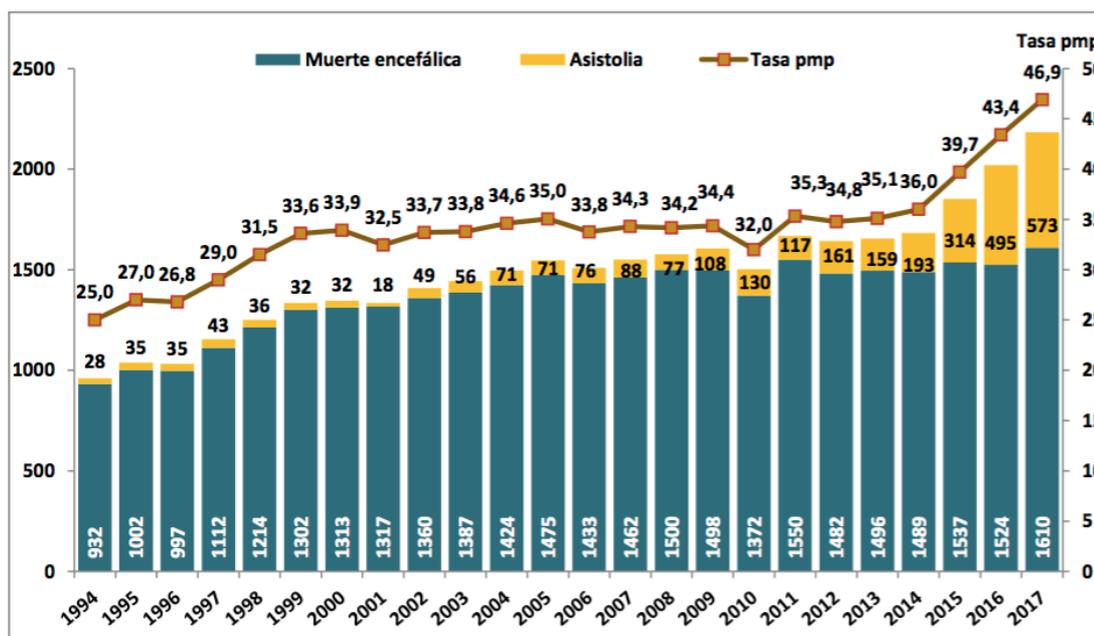
En un elevado porcentaje de donantes tipo III, a pesar de años de experiencia, sólo se extraen riñones (Leiden y cols, 2016).

El conseguir extraer más injertos válidos de los donantes en asistolia controlada supone todo un reto a día de hoy, ya que en menos del 10% de los casos se extraen pulmones y pocos grupos combinan la extracción de órganos torácicos y abdominales (Memoria de actividad de la ONT, 2017).

En el Reino Unido, otro de los países pioneros en la implantación de programas de donación en asistolia, entre los años 2003 y 2012 el número de donantes creció en un 64%, debido fundamentalmente al aumento de los donantes en asistolia controlada, que pasaron de un 9 al 43% del total. Oniscu y cols (2014) publicaron su experiencia y resultados favorables utilizando dispositivos de perfusión regional normotérmica frente a la extracción superrápida en estos donantes.

En España, tras los buenos resultados obtenidos con los programas de donación en asistolia no controlada, se puso en marcha en el año 2012 el desarrollo de los programas de donación en asistolia controlada (DAC o donación en asistolia tipo III). En los años siguientes (2013-2014), en parte gracias a la regulación mediante el RD 1723/2012 que incluía los protocolos de diagnóstico y certificación de la muerte para la extracción de órganos para trasplante de donantes fallecidos, comenzó el auge de la donación en asistolia controlada. En el año 2014, según datos de la ONT, ya existían programas de donación en asistolia tipo III en 13 comunidades autónomas. La donación en asistolia está en progresiva expansión en nuestro país, sobre todo a expensas de la donación en asistolia

controlada. En nuestro hospital el programa de donación en asistolia tipo III comenzó en 2014.

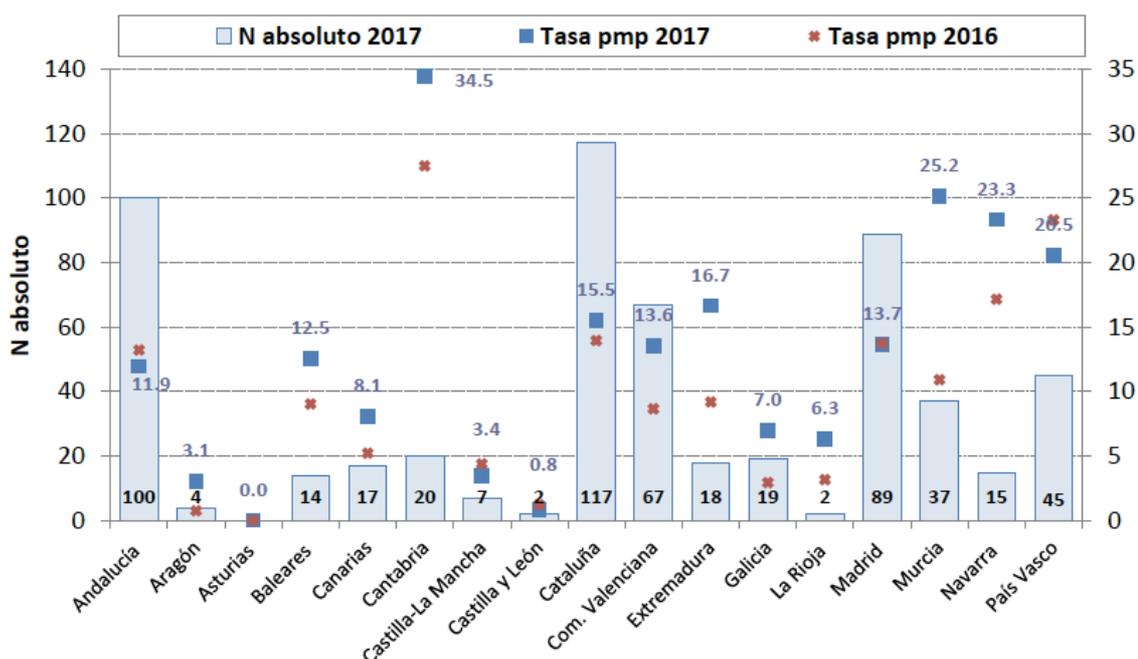


**Figura 1.5 Evolución de la actividad de donación en asistolia sobre el total de donantes. España 1994-2017. Memoria actividad de donación. ONT 2017.**

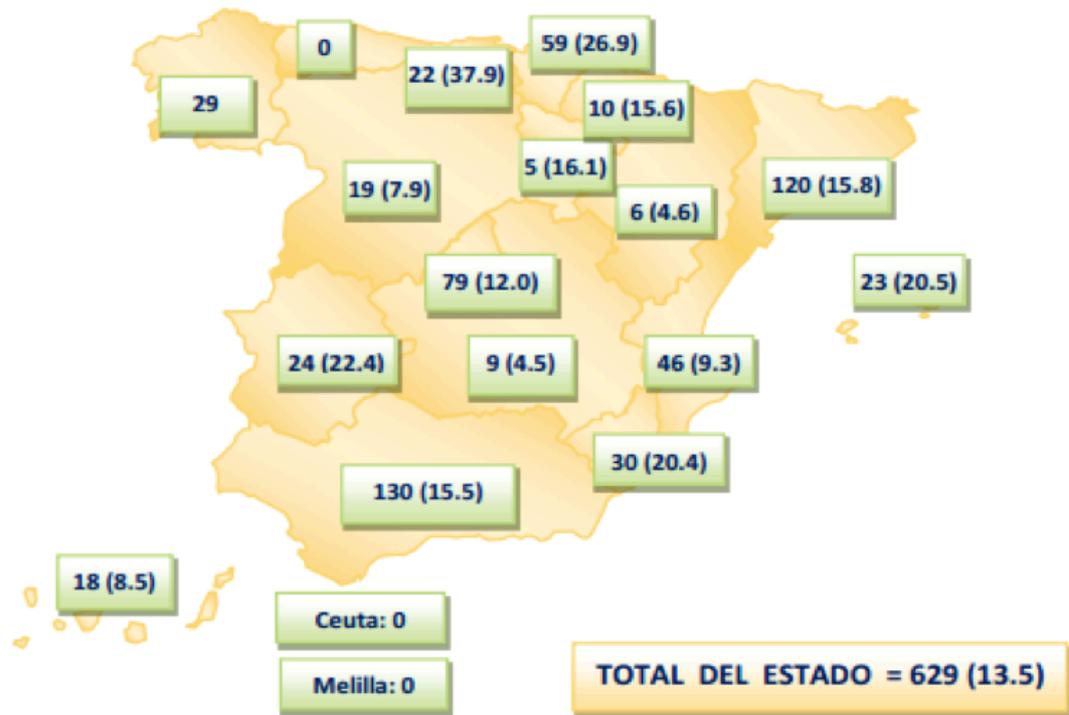
Según datos del balance de actividad del año 2018 de la ONT, España ha conseguido una tasa de 48 donantes por millón de habitantes, su record histórico. En los últimos 5 años ha aumentado en un 37% la tasa de donación, y 1 de cada 3 son donantes en asistolia, que ha crecido un 10%.

La donación en asistolia se posiciona como la vía fundamental de expansión del número de donantes y supone el 30% del total (Figura 1.6). A fecha de 1 de enero de 2019 más de cien hospitales están acreditados en nuestro país para este tipo de donación.

Cantabria es una comunidad que cuenta con gran experiencia en donación en asistolia controlada. En el año 2018 registró un total de 50 donantes de órganos, siendo la comunidad líder nacional en donación en relación a su población, con una tasa nunca alcanzada hasta ahora de 86,2 donantes por millón de población, más de 38 puntos por encima de la media de España. Del total de donantes, 22 (el 44%), fueron donantes en asistolia, siendo también la primera comunidad en número donantes en asistolia por población.



**Figura 1.6 Donantes en asistolia generados en España por Comunidad autónoma.** Informe de actividad de donación y trasplante en donantes en asistolia. ONT 2017.



**Figura 1.7 Donantes de órganos eficaces en asistolia por comunidades autónomas: número absoluto (tasa anual pmp). Memoria de actividad de donación y trasplante. ONT 2018.**

La donación en asistolia controlada se plantea en pacientes en los que se ha decidido realizar una limitación de los tratamientos de soporte vital, en la mayoría de los casos por daño cerebral catastrófico en los que se considera que los tratamientos que se aplican son fútiles y no se va a producir recuperación.

Los potenciales donantes en asistolia tipo III son aquellos pacientes que no presentan aparentemente una contraindicación absoluta para la donación, y que dada su patología al ingreso y evolución desfavorable, se ha decidido conjuntamente con la familia la limitación del tratamiento de

soporte vital. Además, se espera que tras la retirada de estas medidas, se produzca la parada cardiorrespiratoria dentro de un periodo de tiempo que sea compatible con la donación de órganos.

La mayor parte de estos potenciales donantes tipo III de Maastricht presentan patología neurológica grave con pronóstico funcional catastrófico y a pesar de lo cual no es esperable que evolucionen a muerte encefálica.

Otros posibles donantes serían pacientes con patologías respiratorias o cardiológicas con evolución y pronóstico desfavorables, en los que las medidas terapéuticas aplicadas han resultado ineficaces y se ha decidido retirar los tratamientos de soporte.

La retirada de los tratamientos de soporte vital, también entendida como limitación o adecuación del esfuerzo terapéutico es un procedimiento común en el día a día de las unidades de críticos. Según el Grupo de Trabajo de bioética de la Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMICYUC) la limitación de tratamientos de soporte vital (LTSV), es un proceso deliberativo que concluye en una decisión clínica que toma el equipo asistencial conjuntamente con el paciente (o la familia cuando el paciente no puede decidir por sí mismo). Consistiría en no instaurar o retirar algunas medidas de soporte vital comunes en la UCI, tales como la ventilación artificial, la diálisis o la medicación vasoactiva, puesto que no serán beneficiosas para el enfermo. Se justifica por el respeto a la dignidad humana, al derecho a la autonomía del paciente y el deber del profesional de no realizar tratamientos que no aporten beneficio al paciente. Según datos de la SEMICYUC se estima que en aproximadamente en un tercio de los

pacientes ingresados en las UCIs españolas se aplica algún tipo de limitación de tratamiento.

La donación en asistolia controlada es una decisión independiente y se plantea una vez que se ha decidido retirar las medidas de soporte, es decir, el equipo médico responsable del paciente es el que habla con la familia y decide la retirada de los tratamientos de soporte vital. Después, la equipo de coordinación de trasplantes, planteará la posibilidad de donación para los pacientes que sean candidatos, ya que muchos pacientes a los que se les retiran las medidas de soporte no cumplen los requisitos para ser donantes.

No hay un límite de edad absoluto para la donación en asistolia controlada. En general, se ha establecido como límite la edad de 65 años, aunque podría reevaluarse a medida que se adquiere experiencia con este tipo de donación.

Se recomienda que el tiempo que trascorra desde la retirada de las medidas de soporte y la parada cardiorrespiratoria no sea superior a 2 horas, aunque este parámetro está hoy en día a debate. Este tiempo es un periodo de seguridad que se impuso de forma arbitraria en los inicios de los programas de donación en asistolia controlada asumiendo que desde la retirada de las medidas de soporte hasta el inicio de las maniobras de preservación los órganos van a estar hipoperfundidos y sometidos a un daño isquémico que llegará a su punto álgido cuando acontezca la parada cardiaca y en los 5 minutos siguientes de observación y constatación de la asistolia irreversible a los que obliga la ley de nuestro país. El hígado, por sus particularidades anatómicas, es el órgano que peor tolera este periodo.

Los criterios médicos de selección de órganos no difieren de los criterios generales de donación en muerte encefálica, si bien tienden a ser más restrictivos, especialmente en el caso del hígado. En la donación en asistolia, desde que se retiran las medidas de soporte hasta que acontece el fallecimiento del paciente se produce un descenso progresivo de la tensión arterial media lo que conlleva que los tejidos no reciban suficiente sangre oxigenada por lo que sufren daño por hipoxia y acúmulo de metabolitos tóxicos. Si no realizamos ningún tratamiento, cuando el paciente fallece, al daño producido en esta fase, denominada fase de isquemia caliente, se suma el de la isquemia fría (la conservación en frío) hasta que los órganos se implantan en los receptores. El hígado es un órgano especialmente sensible al daño isquémico, que puede ocasionarle alteraciones irreversibles que hagan que un órgano considerado previamente válido para trasplante tenga que ser descartado al reevaluarlo, o lo que es peor, que se implante sin que los responsables sean conscientes del deterioro. Por todo esto al inicio de los programas de donación en asistolia los hígados de estos donantes se han asociado con peores resultados en comparación con los de donantes en muerte encefálica, que al no experimentar parada cardíaca, los órganos se mantienen bien perfundidos hasta el momento de la extracción.

El proceso de donación en asistolia controlada está amparado por la legislación española, que a diferencia de otros países como Reino Unido, permite realizar intervenciones antes del fallecimiento del paciente para facilitar la preservación de los órganos y reducir el tiempo de isquemia caliente. Estas medidas son la canulación femoral bajo sedoanalgesia y la heparinización.

A día de hoy la preservación y extracción de órganos en este tipo de donación se puede llevar a cabo a través de diferentes métodos: mediante cirugía de extracción superrápida, canulación de arteria y vena femorales premortem para perfusión fría *in situ* posterior y la canulación premortem con preservación tras el fallecimiento con un dispositivo de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).

Dependiendo de la experiencia y recursos, cada centro utiliza un método de preservación. Los métodos más utilizados son la cirugía de extracción superrápida y el uso de dispositivos de circulación regional normotérmica.

En la actualidad, en la mayoría de los centros sigue siendo habitual realizar la extracción mediante cirugía superrápida, en la cual se intenta minimizar el tiempo de isquemia una vez fallecido el paciente. Depende en gran parte de la pericia del cirujano el extraer los órganos, de la forma más rápida posible sin dañarlos, ya que cada minuto se suma al tiempo de isquemia caliente que ha comenzado en la fase de hipotensión. Si la limitación se ha llevado a cabo en la UCI (algo bastante habitual en nuestro entorno), tendremos que tener preparado el quirófano y perder el menor tiempo posible en el traslado.

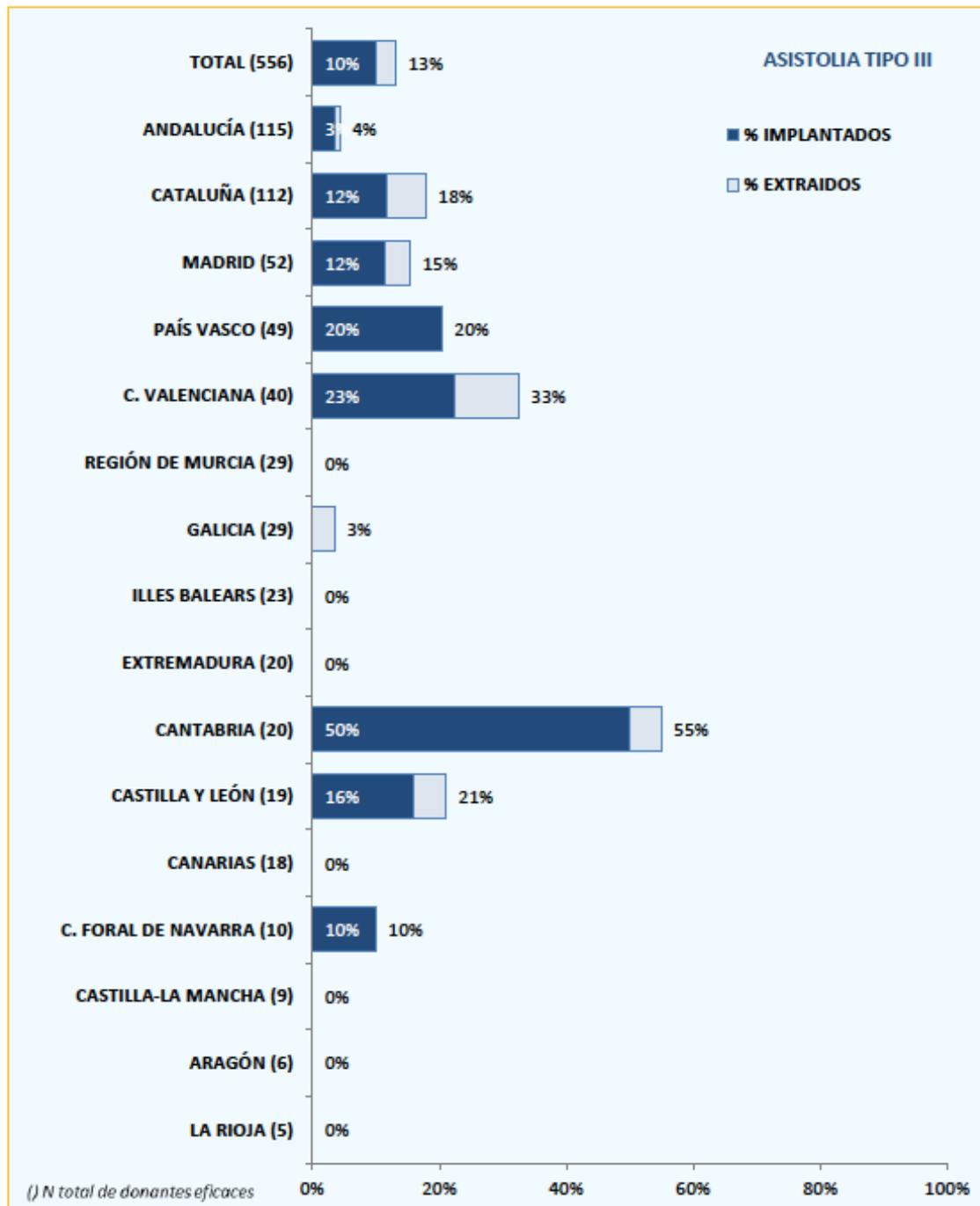
La extracción se realiza mediante una laparotomía media con canulación directa de aorta abdominal e inicio inmediato de la perfusión fría para enfriar los riñones *in situ* con 4-6 litros de solución de preservación a 4°C, infundida a través de la aorta abdominal y con solución salina estéril fría por la superficie. Después, accediendo desde el abdomen se clampa la aorta por encima del tronco celiaco y se procede a la abertura de la vena cava inferior para drenar la sangre mediante exanguinación venosa. Posteriormente se disecan los grandes vasos abdominales y renales, se

extraen los órganos abdominales que se revisarán en una cirugía de banco.

Los equipos de trasplante españoles fueron pioneros en el uso de ECMO para donantes en asistolia controlada. Como se ha explicado previamente, desde que se retiran las medidas de soporte hasta que se implantan los órganos en el receptor los órganos están sujetos a un inevitable daño isquémico debido a la hipoperfusión. Este daño se exagera en la fase posterior de isquemia fría. Por este motivo se planteó utilizar los dispositivos de recirculación regional normotérmica para ayudar a la recuperación de los órganos abdominales del daño isquémico y así trasplantarlos en mejores condiciones.

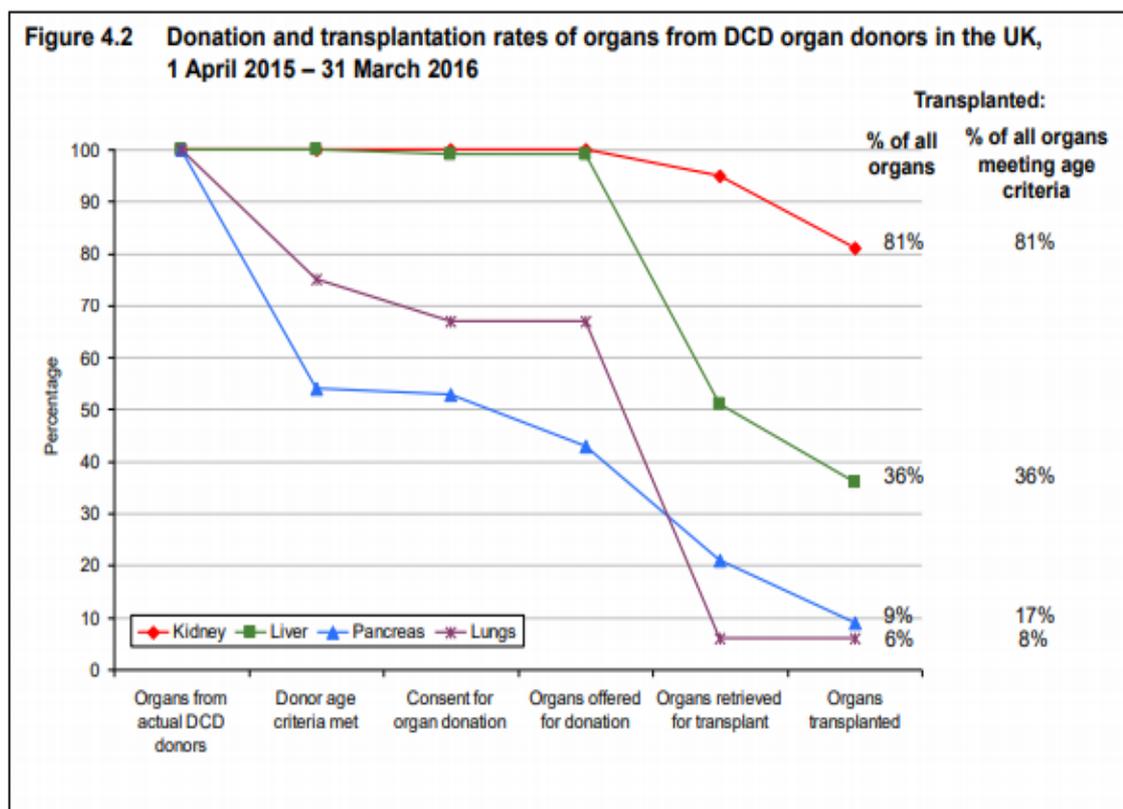
Uno de los principales retos de la donación en asistolia controlada es conseguir un mayor número de donantes efectivos. Como se ha explicado anteriormente, la DAC surge como respuesta a la escasez de donantes. A pesar de las altas tasas de donación y el aumento de la actividad trasplantadora, en España persiste una disparidad entre el número de donantes y los pacientes que en listas de espera de trasplantes. Esto ha determinado, que en el caso de órganos vitales se produzca una mortalidad en la lista de espera que puede llegar al 10%.

Los pulmones son los órganos que más sufren este desequilibrio, de hecho, en la mayoría de los centros la extracción pulmonar de donantes en asistolia controlada es mínima o incluso nula (Figura 1.8).



**Figura 1.8** *Porcentaje de donantes pulmonares en asistolia del total de los donantes eficaces en asistolia tipo 3 por Comunidades Autónomas. Actividad de donación y trasplante pulmonar España 2018. ONT 2018.*

En el caso de los DAC, cuando se utilizan los sistemas ECMO como soporte, la escasa extracción pulmonar podría justificarse por la dificultad de combinar la extracción rápida pulmonar con el dispositivo ECMO para extracción de órganos abdominales, ya que conseguir las diferentes temperaturas de preservación (frío para el tórax y normotermia para el abdomen) puede ser un problema para equipos con poca experiencia.



**Figura 1.9 Porcentaje de trasplantes realizados de donantes en asistolia controlada. Órganos ofertados vs órganos finalmente implantados en Reino Unido (de abril de 2015 a marzo de 2016). Disponible en [https://nhsbt.dbe.blob.core.windows.net/umbraco-assets-corp/1452/activity\\_report\\_2015\\_16.pdf](https://nhsbt.dbe.blob.core.windows.net/umbraco-assets-corp/1452/activity_report_2015_16.pdf)**

Como se puede ver en la figura 1.9 según los datos del Reino Unido de donación en asistolia controlada es alarmante el número de órganos potencialmente válidos que se descartan, bien sea antes o después de la extracción. Este hecho es más relevante en el caso de hígados y pulmones.

## **1.8 SISTEMAS DE OXIGENACIÓN POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA (ECMO)**

Son una modalidad de soporte temporal cardiorrespiratorio.

El sistema se compone de un circuito de tubos con un oxigenador de membrana, una bomba para impulsar la sangre y un mecanismo de calentamiento de la misma.

La sangre del paciente se extrae del organismo por un sistema de cánulas; que pueden tener acceso periférico a través de una vía central (vena femoral o vena yugular interna) o por acceso central (ventrículo derecho). Esta sangre pasa por el oxigenador de membrana y se devuelve al organismo por una cánula colocada en una vena (ECMO veno-venosa) o una arteria (ECMO veno-arterial) según se precise soporte respiratorio puro, por ejemplo por un distrés respiratorio o hemodinámico y respiratorio como sería el caso de un shock cardiogénico. El gradiente de presión para establecer el flujo de sangre se genera por una bomba centrífuga.

La historia de la ECMO comienza en los años 70. En 1971 el doctor JD Hill utilizó un circuito extracorpóreo tipo ECMO en un paciente de 24 años politraumatizado con distrés respiratorio. En 1972 Bartlett utilizó la primera ECMO veno arterial en un niño post cirugía cardiaca.

Posteriormente, en 1975, de nuevo Bartlett utilizó un sistema ECMO en una recién nacida con insuficiencia respiratoria e hipertensión pulmonar secundarios a una aspiración meconial. Se le considera el precursor que modificó los sistemas de circulación extracorpórea para llevarlos desde el quirófano a las unidades de críticos.

En adultos las ECMOs se utilizan hoy en día fundamentalmente para el soporte de los pacientes con distres respiratorio, durante la cirugía y el postoperatorio inmediato de casos seleccionados de trasplante pulmonar y como asistencia a medio-corto plazo en situaciones de shock cardiogénico como puente a la recuperación, a soportes de más duración o al trasplante cardiaco. La primera aplicación de ECMO en normotermia para trasplante en humanos se utilizó para la extracción riñones en asistolia no controlada.

Los dispositivos tipo ECMO comenzaron a utilizarse en donación en asistolia controlada a principios de los años 2000, fundamentalmente en Estados Unidos, Reino Unido y España. En Michigan, Rojas-Peña y cols (2014) extendieron el uso de estos dispositivos a los donantes en asistolia controlada con excelentes resultados en los trasplantes de hígado, riñones y páncreas.

En Reino Unido, Oniscu y cols (2014) publicaron los resultados de aplicar un programada de perfusión regional normotérmica en asistolia controlada que permitió aumentar el número y la calidad de los órganos trasplantados.

En España, nuestro grupo publicó en 2017 los resultados tras la puesta en marcha de un programa de donación en asistolia controlada utilizando dispositivos de perfusión regional normotérmica (Miñambres y cols, 2017), obteniendo mejores resultados que los registros internacionales previos.

El desarrollo de los programas de donación se ha acompañado de la creación de leyes para regular esta actividad, que presentan sus diferencias y peculiaridades en los distintos países, sobre todo en lo que refiere a la donación en asistolia. En España esta actividad está regulada por el Real Decreto 723/2012 (BOE nº 313, de 29 de diciembre de 2012) que incluye los protocolos de diagnóstico y certificación de la muerte para la extracción de órganos para trasplante de donantes fallecidos. Existen diferentes legislaciones en cada país con respecto al proceso de donación.

En nuestro país por ejemplo, en el caso de los donantes tipo III, la ley permite la realización de medidas premortem, como son la administración de heparina y la canulación bajo anestesia (previa información y consentimiento firmado por los familiares). Otros países como Reino Unido, por poner un ejemplo, no las aceptan. Estas maniobras permiten acortar el tiempo de isquemia caliente y prevenir la formación de microtrombos durante las fases de hipotensión y asistolia.

Los dispositivos de perfusión regional normotérmica permiten el restablecimiento del flujo sanguíneo en los órganos abdominales tras el paro cardíaco. Nuestra hipótesis es que al reperfundir las vísceras con sangre oxigenada se recuperan de la isquemia sufrida durante la fase de hipotensión y parada cardiorrespiratoria, gracias a la recuperación del flujo sanguíneo y del metabolismo aerobio.

Por otra parte, el uso de dispositivos tipo ECMO permite valorar la función de los órganos previa al trasplante, seleccionar los injertos de forma cuidadosa y convierte la cirugía de extracción superrápida en una cirugía

menos urgente, lo que disminuye el número de órganos que se dañan y se descartan por complicaciones quirúrgicas. Gracias a la experiencia y buenos resultados obtenidos con el uso de dispositivos de circulación regional normotérmica (ECMO) en la donación en asistolia no controlada (Del Río y cols, 2018), cada día son más los centros que lo incorporan a los procesos de donación en asistolia controlada.

En los últimos 10 años, debido al auge de los programas de donación en asistolia y a la implantación en algunos centros de los dispositivos de perfusión regional normotérmica, algunos autores plantearon ciertos conflictos éticos en relación al riesgo de reperfusión cerebral y a la imposibilidad de certificar el fallecimiento por parada cardíaca en tal caso (Dave Alle y cols, 2016).

Nuestro grupo ya solventó este problema utilizando un balón de oclusión intraaórtico. El método fue objeto de una publicación en *American Journal of Transplantation* en 2017 y fue validado posteriormente en un estudio multicéntrico.

Por todo esto, es de esperar que en los próximos años el empleo de dispositivos de perfusión regional normotérmica para preservación de los órganos en los donantes en asistolia controlada se convierta en el gold estándar.

## 1.9 RENTABILIDAD

En un primer momento puede parecer que el uso de los dispositivos de recirculación abdominal normotérmica supone un coste en materiales y personal superior a la donación en muerte encefálica, y es así, pero debemos aclarar que la donación es asistolia controlada no interfiere con la donación en muerte encefálica, ya que se trata de pacientes distintos, que van a fallecer por diferentes criterios y por tanto la implantación en los centros de programas de DAC consigue aumentar el número de donantes a partir de otro grupo de pacientes, sin interferir con la donación en muerte encefálica. Por lo tanto, son procedimientos diferentes y complementarios a la hora de conseguir órganos para trasplante.

En el caso de comparar la extracción superrápida con el empleo de dispositivos de recirculación abdominal aunque no se hayan hecho muchos estudios comparativos, creemos que con el tiempo se demostrará que el empleo de estos dispositivos es rentable y más seguro. Al disponer de un tiempo para valorar el funcionamiento de los órganos abdominales, en especial el hígado, para trasplantarlo con mayor seguridad y además al permitir la recuperación de los órganos tras la isquemia caliente se van a obtener mejores resultados y probablemente mayor número de órganos.

El tema de los costes se ha estudiado sobre todo en el trasplante renal. Según datos de la ONT, el coste promedio por paciente y año del tratamiento con hemodiálisis se estima en 46.660 euros (algo menos en el caso de la diálisis peritoneal) mientras que el trasplante renal supone un coste de 47.136 euros durante el primer año, y de 6.477 euros a partir del primer año, por lo que se genera ahorro en comparación con seguir con las terapias de sustitución renal. Se ha estimado que con este ahorro en

diálisis, cada año el Sistema Nacional de Salud ahorra dos veces el coste de todos los procedimientos de extracción y trasplante de todos los tipos de órganos (ONT, Memoria de trasplante renal, 2010).

## **1.10 RETIRADA DE LOS TRATAMIENTOS DE SOPORTE VITAL**

La decisión de retirada de tratamientos de soporte vital (RTSV) debe preceder y ser independiente de la posibilidad de la donación de órganos para trasplante. Todos los centros deben disponer de un protocolo de limitación o retirada del soporte vital previamente a la puesta en marcha de un programa de donación en asistolia tipo III.

La limitación debe ser planteada por el médico responsable del paciente, discutida en sesión y consensuada con el resto del equipo cuando se objetive una desproporción entre los fines y el tratamiento aplicado. La decisión de retirar los tratamientos de soporte vital forma parte del día a día en las unidades de críticos. Se calcula que aproximadamente a un 30% de los pacientes ingresados en unidades de intensivos se les aplica algún tipo de limitación. La retirada de los tratamientos de soporte vital es una decisión del médico del paciente y por lo tanto ajena a la coordinación de trasplantes. Una vez se ha decidido, por parte del médico responsable del paciente, retirar las medidas de soporte, se planteará la limitación a los familiares del enfermo, esperando que comprendan la situación y estén de acuerdo.

Si existieran conflictos, la toma de esta decisión se pospondrá un tiempo. Seguidamente se aplicarán los tratamientos necesarios para asegurar la sedación y el confort del paciente de acuerdo con los protocolos de cada centro. Se facilitará así mismo el acompañamiento por sus allegados. Una vez que la familia ha comprendido la situación y se ha decidido la retirada de las medidas de soporte, el equipo Coordinación de Trasplantes les informará de la posibilidad de donación. En el caso de que acepten se debe solicitar por una parte la autorización para la donación de órganos y por otra el consentimiento por escrito para la canulación de vasos femorales y la administración de fármacos para la preservación de los órganos antes del fallecimiento (heparinización).

La retirada de tratamientos de soporte vital incluye la retirada fármacos inotrópicos y la extubación terminal o desconexión del respirador. Según se considere puede realizarse en el área de críticos donde esté ingresado el paciente o en el quirófano. Así mismo, en el caso de que la familia haya aceptado la posibilidad de donación, el paciente deberá estar monitorizado de forma continua durante la limitación, con registro electrocardiográfico, monitorización invasiva de la presión arterial, saturación arterial de oxígeno y temperatura corporal. El fallecimiento del paciente será confirmado tras constatar la ausencia de curva en la monitorización arterial junto con la ausencia de respiración y de respuesta a estímulos durante un periodo de 5 minutos.

## 2. JUSTIFICACIÓN

La justificación del estudio se basa en la necesidad de evaluar nuestros resultados tras la implantación en 2014 del programa de donación en asistolia controlada.

Este programa nos ha dado la posibilidad de incrementar el número de donantes y con el uso de los dispositivos tipo ECMO hemos conseguido aumentar la rentabilidad de los mismos, ya que nos ha permitido extraer mayor número de órganos y en mejores condiciones, lo que se relacionaría con mejor pronóstico de los injertos y menor número de complicaciones en los receptores.

Por este motivo nos planteamos auditar los datos obtenidos con el empleo en nuestro centro de dispositivos de perfusión regional normotérmica en este tipo de donantes.

Pretendemos demostrar que los resultados de nuestra serie en cuanto a función del órgano, supervivencia global y complicaciones son equiparables a los injertos procedentes de donantes en muerte encefálica, considerados a día de hoy el gold estándar y probablemente mejores a los de series de extracción mediante técnica superrápida.

### **3. HIPÓTESIS**

1. La donación en asistolia controlada con dispositivos de perfusión regional normotérmica permite realizar una cirugía de extracción de órganos de forma más segura que la cirugía superrápida.
2. El uso de dispositivos de perfusión regional normotérmica en donación en asistolia controlada podría aumentar la rentabilidad de los donantes al permitir extraer mayor número de órganos y en mejores condiciones.
3. Los órganos trasplantados procedentes de donantes en asistolia controlada utilizando dispositivos tipo ECMO de perfusión regional normotérmica tendrían una supervivencia al menos equiparable a los procedentes de donantes en muerte encefálica.
4. La extracción combinada de órganos torácicos y abdominales en donación en asistolia controlada con dispositivos de perfusión regional normotérmica es segura para ambos tipos de injertos.

## 4. OBJETIVOS

1. Evaluar la supervivencia a largo plazo (3 años) de los receptores de órganos de donantes en asistolia controlada con la técnica de perfusión regional normotérmica.
2. Comparar los resultados (supervivencia y complicaciones) entre los trasplantes realizados con órganos de donantes en asistolia controlada generados en nuestro centro con los realizados con órganos de donantes en muerte encefálica.
3. Evaluar la rentabilidad de los donantes.
4. Conocer los límites de tiempo de isquemia seguros en la validación de los órganos.
5. Demostrar que simultanear la extracción superrápida de pulmones con el uso de dispositivos de perfusión regional normotérmica tipo ECMO para la extracción de órganos abdominales (hígado y riñones) es segura para ambos tipos de injertos.

## 5.MATERIAL Y MÉTODOS

### 5.1 DEFINICIONES

**Cirugía de extracción superrápida:** consiste en la realización de una laparotomía media superrápida con canulación directa de la aorta abdominal e inicio inmediato de la perfusión fría.

**Cuidados intensivos orientados a la donación:** Inicio o continuación de cuidados intensivos en pacientes con daño cerebral catastrófico, patología respiratoria, cardíaca o neurodegenerativa en fase terminal en los que se ha desestimado tratamiento médico o quirúrgico con finalidad curativa por criterios de futilidad y que al ser considerados potenciales donantes, se plantea a sus familiares el ingreso en UCI con el objetivo de incorporar la opción de la donación (en muerte encefálica o en asistolia controlada) en los cuidados al final de la vida.

**Disfunción primaria del injerto pulmonar:** lesión pulmonar aguda que tiene lugar en las primeras 72 horas tras el trasplante pulmonar. Cursa con edema pulmonar y daño alveolar difuso, hipoxemia e infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax sin otra causa que lo justifique.

**Dispositivo de circulación regional normotérmica:** sistema cuyo funcionamiento se basa en la utilización de una bomba que impulsa la sangre por el circuito extracorpóreo mediante la canulación de los vasos femorales y se devuelve al organismo oxigenada y a temperatura fisiológica de 36-37°C. La sangre venosa que se extrae del organismo se oxigena a través de una membrana y se reinfunde gracias a la bomba.

Por la arteria femoral se introduce además un catéter con balón, que se infla a nivel de la aorta torácica supradiaphragmática con suero y contraste, hasta ocluir del vaso. Así se consigue la recirculación selectiva de los órganos del área abdominal.

**Donantes en asistolia controlada o Maastrich tipo III:** son aquellos que fallecen por parada cardio respiratoria tras la retirada del soporte vital. El fallecimiento se certifica tras objetivar la parada cardíaca seguida de 5 minutos de ausencia de pulso en la monitorización.

**Donantes en muerte encefálica:** son aquellos que fallecen por criterios de muerte encefálica.

**ECMO:** siglas en inglés que corresponden a *extra corporeal membrane oxygenation*, dispositivo de oxigenación extracorpórea a través de una membrana.

**Fallo primario del injerto hepático:** mala función del injerto desde las primeras horas tras el trasplante, que se caracteriza por niveles de transaminasas mayores de 1.000 U/l y una prolongación del tiempo de protrombina de más de 20 segundos. Se acompaña en muchas ocasiones de aumento de bilirrubina, tendencia a la hipoglucemia, hiperpotasemia y acidosis metabólica. Para su diagnóstico es preciso descartar un fallo secundario del injerto con una prueba de imagen que demuestre una vía biliar permeable y ausencia de complicaciones vasculares que justifiquen el cuadro.

**Función retrasada del injerto renal:** necesidad de diálisis en la primera semana post trasplante.

**Muerte encefálica:** cese irreversible en las funciones de todas las estructuras neurológicas intracraneales, tanto de los hemisferios cerebrales como del troncoencéfalo. Se establece tras una exploración neurológica completa que constata un coma arreactivo y ausencia de reflejos troncoencefálicos y respiración espontánea. En ocasiones puede ser preciso realizar pruebas complementarias para confirmar el diagnóstico

**Limitación de los tratamientos de soporte vital:** decisión que consiste no instaurar o retirar algunas medidas de soporte vital comunes en la UCI, tales como la ventilación artificial o la medicación vasoactiva en pacientes con nulo pronóstico vital al anticipar que no van a conllevar un beneficio terapéutico.

**Potencial donante en asistolia controlada:** persona con daño cerebral catastrófico o con patología respiratoria, cardíaca o neurodegenerativa en fase terminal, sobre la que se ha tomado la decisión de retirar las medidas de soporte vital por criterios de futilidad o por rechazo del tratamiento y que no presenta contraindicaciones médicas a la donación de órganos.

**Potencial donante en muerte encefálica:** persona en situación clínica de muerte encefálica sin contraindicaciones médicas a la donación de órganos

**Tiempo de isquemia caliente total:** periodo que se extiende desde la retirada de las medidas de soporte (vasoactivos, ventilación mecánica) hasta el comienzo de las maniobras de preservación (inicio de la perfusión regional normotérmica o de la infusión con la solución de preservación en frío).

**Tiempo de isquemia caliente funcional:** periodo comprendido desde que el paciente al que se le han retirado las medidas de soporte presenta una tensión arterial sistólica menor de 60mmHg hasta el comienzo de las medidas de preservación.

**Tiempo de isquemia fría:** es el intervalo transcurrido entre la perfusión del órgano con la solución de la preservación fría y el desclampaje arterial en el receptor.

## 5.2 DISEÑO

Estudio prospectivo unicéntrico.

Periodo de estudio: de septiembre de 2014 a diciembre de 2017.

Características de nuestro centro y población de referencia: El Hospital Universitario Marqués de Valdecilla es un centro de tercer nivel situado en la ciudad de Santander. Está dotado con 850 camas y dispone de todas las especialidades médico quirúrgicas y todos los programas de trasplante (pulmón, corazón, hígado, riñón, páncreas riñón y progenitores hematopoyéticos).

A parte de ser el hospital de referencia de Cantabria, tradicionalmente a sido centro de referencia para otras provincias del norte de España (Asturias, País Vasco, La Rioja, Navarra y norte de Castilla y León). A día de hoy sigue recibiendo pacientes de estas comunidades para los distintos programas de trasplantes.

En nuestro estudio recogimos todos los casos de donantes surgidos en el periodo de estudio en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Los donantes procedían en su totalidad de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI General, Unidad Coronaria y UCI Materno Infantil).

Se decidió no incluir en el estudio los órganos que se trasplantaron en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla procedentes de otros centros para evitar los sesgos que se pudieran producir por los diferentes protocolos de los cuidados orientados a la donación de los distintos hospitales.

Con esto queremos incidir en que todos los donantes incluidos, tanto los donantes en muerte encefálica como los donantes en asistolia, fueron atendidos por el mismo equipo y bajo los mismos protocolos.

Por otra parte si que se han incluido los injertos procedentes de donantes en asistolia controlada del HUMV que se han implantado en otros hospitales, en cambio, en el caso del grupo control (donantes en muerte encefálica) solo se han incluido los trasplantes de donantes de nuestro hospital.

Para conseguir información sobre el funcionamiento de estos órganos y estado de los receptores hemos contactado con los Equipos de Trasplantes de estos centros que nos han proporcionado los datos necesarios a partir de sus registros.

### 5.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Los **casos** fueron los donantes en asistolia controlada con dispositivos de perfusión regional normotérmica generados en nuestro centro en el periodo de estudio y los trasplantes realizados con los órganos de dichos donantes (tanto los realizados en nuestro centro como los realizados con órganos que se enviaron a otros hospitales).

Los **controles** fueron los donantes en muerte encefálica de nuestro hospital durante el mismo periodo de tiempo y los trasplantes realizados a partir de los órganos de estos donantes.

### 5.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

#### **Selección de donantes:**

Como donantes en asistolia controlada se incluyeron pacientes menores de 70 años con daño cerebral catastrófico, estadios finales de enfermedades cardiacas o pulmonares y enfermedades neurodegenerativas en los que se había decidido limitar el esfuerzo terapéutico. En el caso de pacientes neurocríticos se exigía una puntuación en la escala de Glasgow menor de 5 puntos.

Para nuestro estudio consideramos como donantes con criterios expandidos a aquellos mayores de 60 años o mayores de 50 años con dos de las siguientes comorbilidades: hipertensión arterial , creatinina mayor o igual a 1,5mg/dL o que la causa de fallecimiento fuera por un accidente cerebrovascular agudo.

En todos los donantes se completó el estudio con radiografía de tórax y ecografía abdominal para los donantes de órganos abdominales. Si en estas pruebas se encontraran hallazgos sugestivos de enfermedad neoplásica o hepatopatía los órganos serían descartados en ese momento. La decisión final la tomaron los cirujanos mediante el examen directo del órgano seleccionado. En caso de dudas se realizó biopsia urgente para completar el estudio.

## **5.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes con contraindicaciones absolutas a la donación en general.
- Donantes en asistolia controlada en los que la extracción de órganos (en nuestro caso riñones) se realizó mediante cirugía de extracción superrrápida y no se implantó el dispositivo de perfusión regional normotérmica.

## **5.6 DISPOSITIVO DE PERFUSIÓN REGIONAL NORMOTÉRMICA**

Nuestro centro dispone de 4 sistemas de oxigenación por membrana extracorpórea Maquet Rotaflow (Maquet, Rastatt, Alemania).

El objetivo es mantener un flujo de 2 a 2,4L/min con una presión de 60-65mmHg en la arteria femoral y 37°C de temperatura. Además se administra bicarbonato mantener para un pH de 7,35-7,45 y un hematocrito objetivo > 25%, mediante transfusión de concentrados de hematíes si es necesario.

## 5.7 MONITORIZACIÓN DE LA REPERFUSIÓN ABDOMINAL

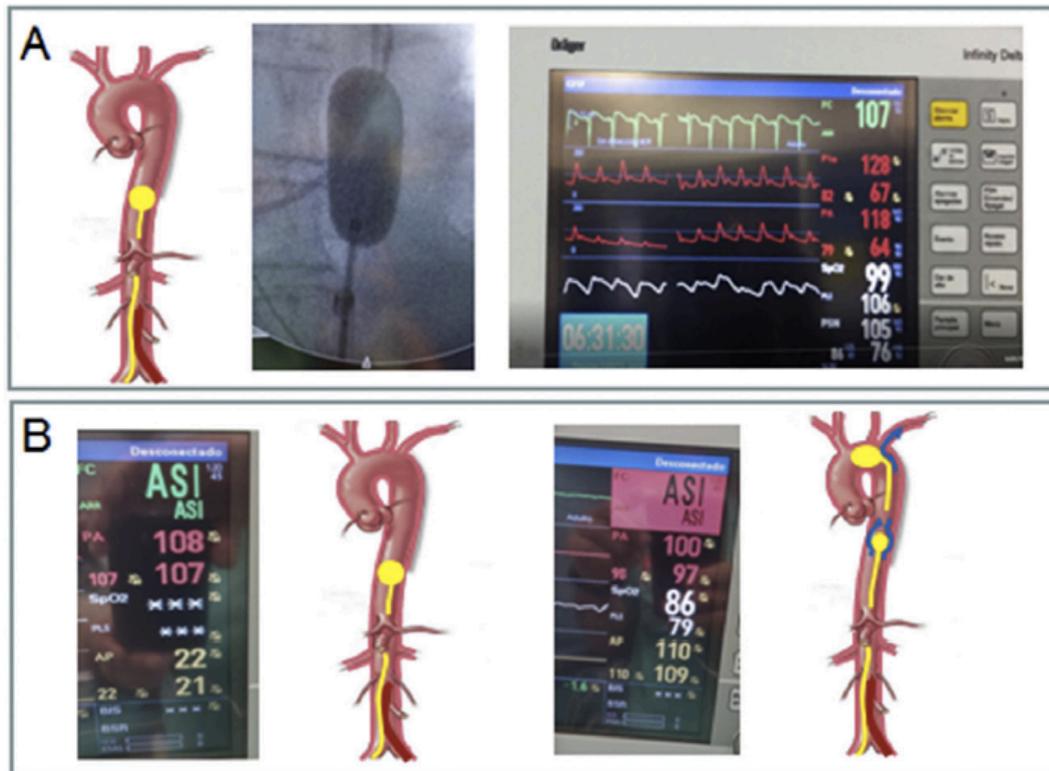
De acuerdo con la legislación española se obtiene un consentimiento informado de los representantes legales del potencial donante para realizar las intervenciones premortem; administración de 600 unidades/kg de heparina y canulación de los vasos femorales.

Se anexa documento (Anexo 1).

En nuestro hospital la canulación la realizan los cirujanos del servicio de Cirugía Cardiovascular. Puede ser quirúrgica o percutánea, según se decida por las características del paciente.

Miñambres y cols (2017) describieron el método de monitorización de la reperfusión abdominal, validado posteriormente por Perez Villares y cols, (2017). Los pasos a seguir serían:

- Entrega del Consentimiento Informado.
- Canulación de los vasos femorales.
- Colocación de catéter de oclusión aórtico.
- Retirada de las medidas de soporte vital.
- Certificación del éxito.
- Inflado del balón intraaórtico y puesta en marcha del dispositivo de perfusión regional normotérmica.
- Detección de posibles problemas.
- Monitorización de la perfusión regional normotérmica



**Figura 5.1 Validación de un nuevo método para evitar la resucitación del donante en la donación es asistolia controlada. Perez Villares y cols, 2017.**

Una vez realizada la canulación se coloca un balón de oclusión intraaórtico para evitar la perfusión cerebral y coronaria que podría ocurrir una vez fallecido el paciente al restablecer la reperfusión abdominal. El balón se insufla con suero y contraste radiológico y su posición se comprueba mediante una radiografía de tórax.

Para asegurarnos que el balón bloquea la aorta torácica se canalizan dos líneas arteriales, una en la cánula de la arteria femoral y otra a nivel radial izquierda. Previamente a la limitación se realiza una prueba y se infla el balón para confirmar que la presión en la arteria femoral desaparece y se mantiene en la arteria radial. Estas medidas se realizan bajo

sedoanalgesia antes de fallecer el paciente, previo consentimiento escrito de los familiares.

Posteriormente se procede a la retirada de las medidas de soporte vital (por lo general retirada de drogas vasoactivas y ventilación mecánica), según el protocolo de nuestro centro, asegurando en todo momento la adecuada sedoanalgesia y medidas de confort. Este proceso se realiza en la UCI y una vez fallecido el paciente e iniciada la ECMO se traslada a quirófano, salvo en caso de que sea un donante de órganos torácicos y abdominales que se realiza en quirófano por cuestiones de logística. La familia si así lo desea puede estar presente durante la limitación.

Una vez se objetiva el fallecimiento del paciente (ausencia de pulso en la monitorización arterial invasiva) se comprueba durante 5 minutos que el paciente sigue en asistolia y se confirma el éxitus. Confirmado el fallecimiento y tras los 5 minutos de asistolia se insufla el balón intraaórtico y se pone en marcha el dispositivo de reperfusión. Una vez hinchado el balón no habrá pulso a nivel radial izquierdo por el bloqueo de la aorta torácica (si hubiera significaría que existe flujo aórtico retrógrado a nivel de vasos supraaórticos) y a nivel femoral se mantendrá una presión constante no pulsátil proporcionada por el sistema ECMO (Miñambres y cols, 2017, Perez Villares y cols, 2017 ).

En el caso de donantes de pulmones y órganos abdominales se lleva a cabo el mismo procedimiento y justo después de iniciar la reperfusión el cirujano torácico realiza una esternotomía media y clampa la aorta torácica por encima del balón de oclusión. Al mismo tiempo se reintuba al donante y se le ventila con oxígeno al 100% y un valor de presión positiva post espiración de 5 cm de agua hasta la extracción. Después el cirujano debe canular la arteria pulmonar y perfundirla con solución de

preservación fría (en nuestro caso con Perfadex). Además se enfría el tórax con suero salino frío tópico. Finalmente se liga la vena cava superior para separar los compartimentos torácico y abdominal. Para evitar una situación de hipovolemia en la bomba por ausencia del retorno venoso del tórax y la cabeza tras clampar la cava se administra justo antes una sobrecarga de volumen con 1-1,5 litros de suero salino (Miñambres y cols, 2017) .

## **5.8 RECOGIDA DE DATOS**

Durante el tiempo que duró el estudio se recogieron mediante tablas Excel los datos de todos los donantes que fueron surgiendo en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Se clasificaron en dos grupos, por una parte los donantes fallecidos por criterios de muerte encefálica y por otra los donantes en asistolia controlada .

De los receptores se recogieron, al igual que en el caso de los donantes, diferentes datos tanto epidemiológicos como relacionados con el trasplante: tipo de donante, edad, comorbilidades y causa del éxitus. Se siguió a los receptores en el tiempo para estudiar su supervivencia global, las complicaciones post trasplante y la supervivencia del injerto. En el caso de los órganos que se enviaron a otros hospitales (por Alarmas 0 o al no haber receptores en lista en ese momento en nuestro centro) se contactó con los Equipos de Coordinación y Trasplantes de dichos centros que nos facilitaron los datos.

## 5.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

**1. Estudio prospectivo unicéntrico** de casos de donación en asistolia controlada empleando dispositivos de perfusión regional normotérmica. Se registraron los trasplantes efectuados con estos injertos sobre los cuales se aplicó un seguimiento durante los 3 años siguientes al trasplante.

Como controles se emplearon por un lado los donantes en muerte encefálica de nuestro centro que se produzcan en el mismo periodo; y por otro lado los trasplantes efectuados en nuestro hospital cuyo injerto proceda de estos donantes .

Se recogieron las variables demográficas de donantes y receptores.

Se registraron las características del proceso de donación (tiempos de isquemia y de perfusión regional normotérmica). Se realizó un seguimientos de los pacientes trasplantados durante los tres primeros años tras el trasplante, siendo las principales variable resultado el desarrollo de complicaciones en el post-trasplante inmediato y la supervivencia del injerto.

**2. Periodo de estudio:** de septiembre de 2014 a diciembre de 2017.

**3. Análisis estadístico:** Se realizó un análisis descriptivo de la muestra. Los resultados se presentan en forma de frecuencia absoluta y porcentajes para las variables categóricas. El test de Kolmogorv se empleó para evaluar la normalidad de las variables cuantitativas. Estas variables se presentan como media y desviación estándar (DS) o mediana y rango intercuartil (IQR). Se empleó la prueba t-student o U Mann Whitney para la comparación de medias y prueba de  $\chi^2$  o el test

exacto de Fisher según conviniese, para comparar variables categóricas. Para la evaluación de cambios dentro del grupo a lo largo del tiempo, se empleó la prueba de Friedman (con corrección post-hoc de Bonferroni para medidas múltiples) para los datos con no-normal.

En los dos grupos de pacientes trasplantados la supervivencia a largo plazo del injerto se estudió utilizando las curvas de Kaplan-Meier. Los injertos funcionantes al final del periodo de seguimiento estudiado (31 de Diciembre de 2017) se consideraron censurados. Para la identificación de factores de riesgo implicados en la pérdida del injerto se utilizó la regresión de Cox; los resultados se expresan como riesgo relativo (“hazard ratio”) con su intervalo de confianza (IC) al 95%. Los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de función retrasada del injerto (en el caso de los trasplantados renales) o de fallo primario del injerto (en el caso de los trasplantados pulmonares), se expresan como razón de posibilidades (“odds ratio”) con su IC al 95 %. Se emplearon estimadores robustos de la varianza tanto en la regresión logística, como en la regresión de Cox.

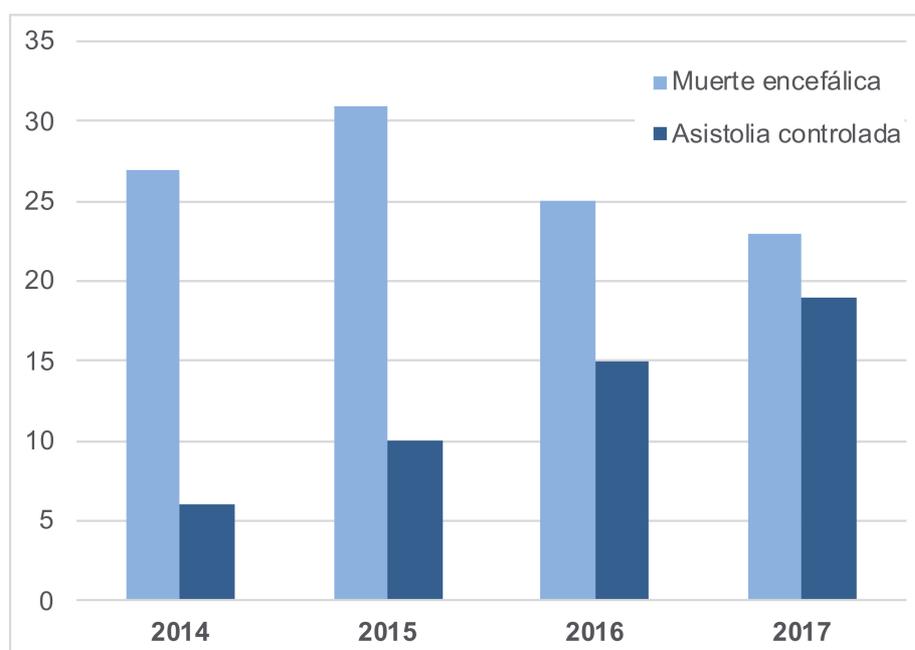
Todos los análisis estadísticos se efectuaron con el programa informático SPSS versión 15 para Windows (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA).

#### **4. Variables resultado:**

- Número de injertos válidos de donación asistolia controlada (número de órganos trasplantados vs número de órganos propuestos).
- Características y comorbilidades de ambos grupos de donantes.
- Complicaciones específicas de cada órgano.
- Supervivencia a largo plazo del injerto.
- Supervivencia global del paciente trasplantado.

## 6. RESULTADOS

En el periodo de estudio (desde septiembre de 2014 a diciembre de 2017) se incluyeron un total de 119 donantes. De ellos, 44 (37,3%) procedían de donación en asistolia controlada. La donación en asistolia se fue incrementando de modo progresivo durante el periodo del estudio. Este tipo de donación contribuyó de modo importante al total de donantes, alcanzando el 30% de los mismos en el año 2017 (Figura 6.1) ([www.ont.es](http://www.ont.es)).



**Figura 6.1 Evolución anual de los donantes (muerte encefálica y asistolia controlada) en Cantabria durante el periodo 2014-2017. Las barras representan el valor absoluto de donantes.**

## 6.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS DONANTES.

El grupo de donación en asistolia era más joven y con un claro predominio de varones. La estancia en Medicina Intensiva en este grupo asistolia alcanzó la semana, siendo significativamente mayor que la observada en el grupo comparativo (7 (IQR 5-12,5) vs. 2 (IQR 1-4);  $p$ : 0,001).

**Tabla 6.1 Características de los donantes.**

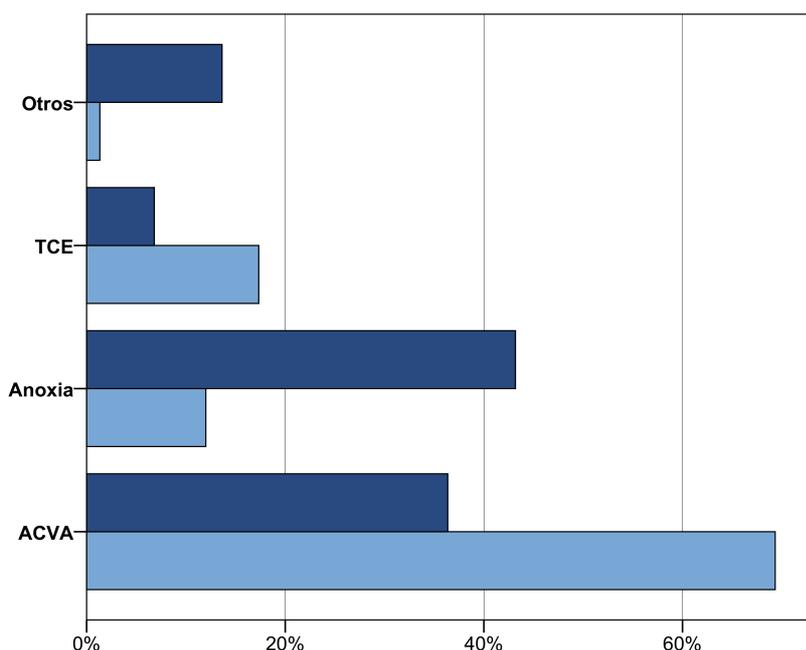
	Donación en ME (N:75)	Donación asistolia Controlada (N:44)	P
<b>Edad (años)</b>	59,9 (DE 14,8)	56,6 (DE 12,9)	0,216
<b>Varón</b>	40 (53,3%)	31 (70,5%)	0,066
<b>HTA</b>	40 (53,3%)	12 (27,3%)	0,006
<b>DM</b>	14 (18,7%)	5 (11,4%)	0,294
<b>Estancia UCI (días)</b>	2 (IQR 1-4)	7 (IQR 5-12,5)	0,001
<b>Creatinina</b>	1,01 (0,7)	0,8 (SD 0,5)	0,151
<b>ECD</b>	53 (70,7%)	22 (50%)	0,024
<b>Nº injertos tx/donante</b>	3 (IQR 2-5)	2 (IQR 1,5-3)	0,006
<b>Nº injertos válidos pre extracción</b>	4 (IQR 3-5)	2 (IQR 2-3)	0,001
<b>Corazón extraído</b>	20 (26,7%)	0	0,001
<b>Pulmón extraído</b>	35 (46,7%)	10 (22,7%)	0,009
<b>Riñón extraído</b>	61 (81,3%)	34 (77,3%)	0,594
<b>Hígado extraído</b>	39 (52%)	16 (36,4%)	0,058

*ME: muerte encefálica, HTA: hipertensión arterial, DM: diabetes melitus, UCI: unidad de cuidados intensivos, ECD: del inglés expanded criteria donors, donantes con criterios expandidos, tx.: trasplante, IQR: rango intercuartílico, p: significación estadística.*

La proporción de donantes con criterios expandidos resultó significativamente menor en el grupo de asistolia. El número de injertos valorado y el número de injertos finalmente extraído por cada donante fue inferior en la donación en asistolia controlada. No se extrajo ningún corazón en los casos de asistolia controlada.

La distribución de las causas que condujeron al fallecimiento resultó significativamente diferente en ambos grupos ( $p:0,001$ ).

La anoxia fue la principal causa de éxitus en el grupo DAC mientras que el accidente cerebrovascular fue el responsable en mayor número de casos del éxitus en el grupo control (Figura 6.2). La donación renal fue la más frecuente en ambos grupos.



**Figura 6.2 Etiología del fallecimiento en ambos grupos de donantes.** TCE: traumatismo craneo-encefálico. ACVA: Accidente cerebrovascular. En azul oscuro DAC y en azul claro los injertos procedentes de muerte encefálica.

## **6.2 ANALISIS DE LA SERIE DE RECEPTORES RENALES**

Se incluyeron un total del 112 trasplantes renales, en los cuales 52 injertos procedían de donantes en muerte encefálica y los 60 restantes de donación en asistolia controlada.

### **6.2.1 Análisis descriptivo y comparativo de las características de los receptores renales.**

Se muestran las características de los receptores renales de los dos grupos en la Tabla 6.2. Ambos grupos fueron similares en edad (55,5 años (IQR 47-63,7) vs. 56 años (IQR 44-63); p: 0,936). Igualmente, la distribución de la variable sexo fue parecida.

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en el porcentaje de retrasplantes. En relación con el perfil inmunológico (más de 3 HLA discordantes), no se detectaron diferencias destacables desde el punto de vista estadístico.

### **6.2.2 Características de la cirugía de trasplante renal.**

Respecto al procedimiento quirúrgico, resalta la similitud en los tiempos de isquemia fría para ambos grupos de paciente [grupo control 1087 minutos (IQR 888,7-1299) y el grupo DAC 955 min (IQR 365-1360)]. El grupo DAC presentó una mediana de tiempo de isquemia caliente funcional de 12 minutos con un rango intercuartil que de 10 a 19,5 minutos.

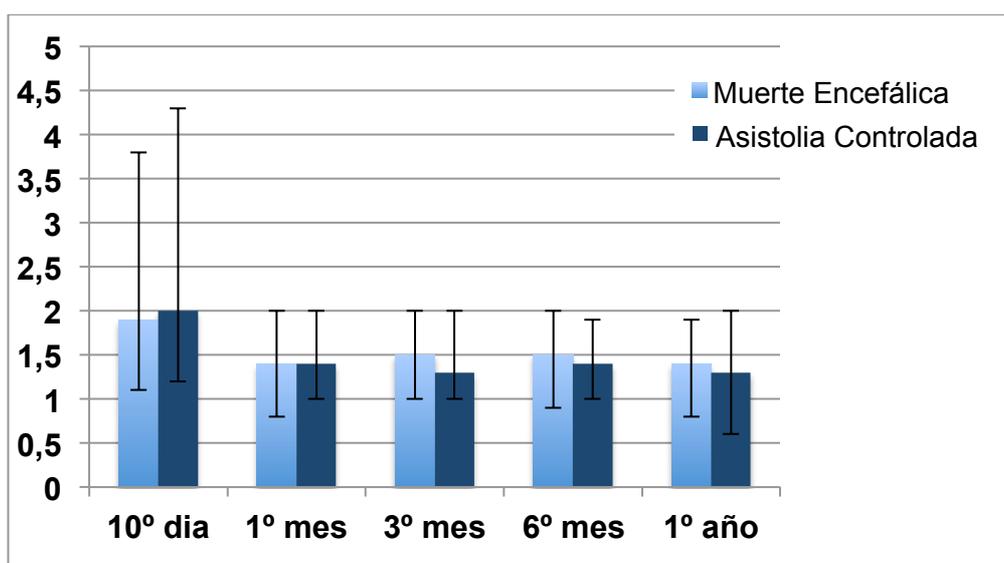
Tabla 6.2 Características de los receptores renales

	Donación en ME (N:52)	Donación asistolia Controlada (N: 60)	P
Edad (años)	55,5 (IQR 47-63,7)	56 (IQR 44-63)	0,936
Sexo (varón)	33 (63,5%)	40 (66,7%)	0,199
Incompatibilidades HLA >3	44 (86,3%)	28 (71,8%)	0,088
Tº Isquemia caliente (min.)	----	12 (10-19,5)	-
2º Trasplante o sucesivos	11 (21,2%)	9 (15%)	0,396
Tº Isquemia fría (min.)	1087(IQR 889-1299)	955 (IQR 365-1360)	0,253
FRI	16 (30,8%)	16 (26,7%)	0,632
Nº Diálisis	3 (IQR 2-3)	2 (IQR 1-3)	0,468
Pacientes con < 3 sesiones diálisis semana	7 (43,8%)	9 (56,2%)	0,480
Creatinina 10 días	1,9 (IQR 1,1-3,8)	2 (IQR 1,2-4,3)	0,501
Creatinina 1 mes	1,4 (IQR 1-2)	1,4 (IQR 1,1-2)	0,373
Creatinina 3 mes	1,5 (IQR 1-2)	1,3 (IQR 1- 2)	0,897
Creatinina 6 meses	1,5 (IQR 1,1-2)	1,4 (IQR 1-1,9)	0,496
Creatinina 1 año	1,4 (IQR 1-1,9)	1,3 (IQR 1-2)	0,929

HLA: del inglés *human leukocyte antigen*, antígeno leucocitario humano, FRI: función retrasada del injerto, min.: minutos, Tº: tiempo. IQR: rango intercuartílico.

### 6.2.3 Características clínico-evolutivas de los trasplantados renales.

En el seguimiento de estos trasplantados renales el desarrollo de función retrasada del injerto se detectó en el 30,8% de los casos del grupo de muerte encefálica, y en el 26,7% de los trasplantados cuyo injerto procedía de DAC. Esta diferencia no alcanzó significación estadística. Al evaluar el número de diálisis realizadas entre los que desarrollaron función retrasada del injerto, se objetivó que en el grupo DAC recibieron una mediana de 2 sesiones de diálisis frente a los 3 del grupo muerte encefálica [2 (IQR 1-3) vs 3 (IQR 2-3);  $p:0,468$ ]. La proporción de trasplantados renales con FRI que necesitaron menos de tres sesiones de diálisis fue mayor en el grupo DAC (56,2% vs. 43,8%;  $p:0,480$ ).



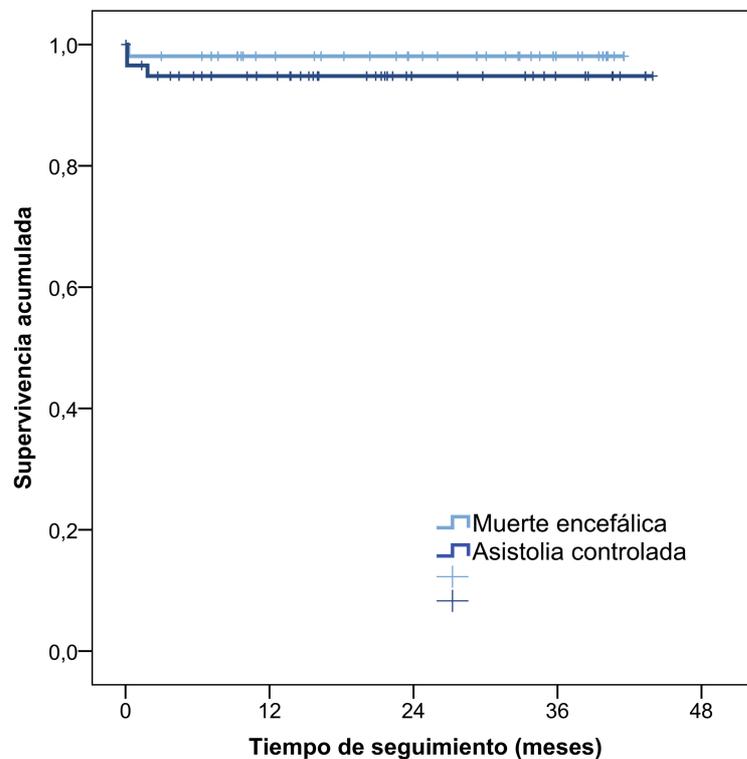
**Figura 6.3 Evolución en el tiempo de la creatinina sérica de los trasplantados renales en función del tipo de donante. La barra representa la mediana y las barras de error el P25 y el P75.**

La evolución temporal de la creatinina sérica fue prácticamente superponible en ambos grupos, sin detectarse diferencias significativas en cada uno de los puntos temporales evaluados (Tabla 6.2 y Figura 6.3).

Destacan cifras significativamente más elevadas en el momento inicial con relación al siguiente momento de evaluación.

#### 6.2.4 Análisis de supervivencia (a largo y corto plazo) de los pacientes trasplantados renales.

La probabilidad de supervivencia del injerto renal al año del trasplante resultó similar para ambos grupos, sin hallar diferencias significativas ( $X^2$  0,830;df(1);  $p=0,362$ ) (Figura 6.4).



**Figura 6.4 Supervivencia del injerto renal. ( $X^2$  0,830;df(1);  $p=0,362$ ).** En azul oscuro DAC y en azul claro los injertos procedentes de muerte encefálica.

En resumen, podemos decir que la supervivencia y la función del injerto para los trasplantes renales es similar en ambos grupos, sin que hayamos encontrado tampoco diferencias significativas entre los receptores. En nuestro centro el riñón es el órgano que se extrae en mayor porcentaje de donantes, tanto en donantes de muerte encefálica como de asistolia.

## **6.3 ANALISIS DE LA SERIE DE RECEPTORES HEPÁTICOS**

Se incluyeron 44 trasplantes de hígado durante el periodo de estudio. Dieciséis de ellos se efectuaron con injertos de donación en asistolia, lo que supuso que en el 36,4% de los donantes en asistolia fueron donantes efectivos hepáticos (ver Tabla 6.1). Paralelamente se consideraron 28 trasplantes como grupo control (trasplante hepático efectuado en nuestro centro con donante local de muerte encefálica).

### **6.3.1 Análisis descriptivo y comparativo de los receptores hepáticos.**

La descripción de los receptores hepáticos se detalla a continuación y quedan resumidas en la Tabla 6.3. Los trasplantados hepáticos del grupo DAC tenían una edad discretamente más elevada, pero esta diferencia no fue relevante desde el punto de vista estadístico (57 (IQR 52-62) vs. 55,5 (IQR 49-63);  $p=0,714$ ). No se detectaron diferencias en cuanto a la proporción de mujeres/varones.

La principal indicación para el trasplante fue la hepatopatía de origen alcohólico. La Figura 6.5 muestra la etiología del daño hepático que condicionó el trasplante en ambos periodos.

**Tabla 6.3 Características de los receptores hepáticos**

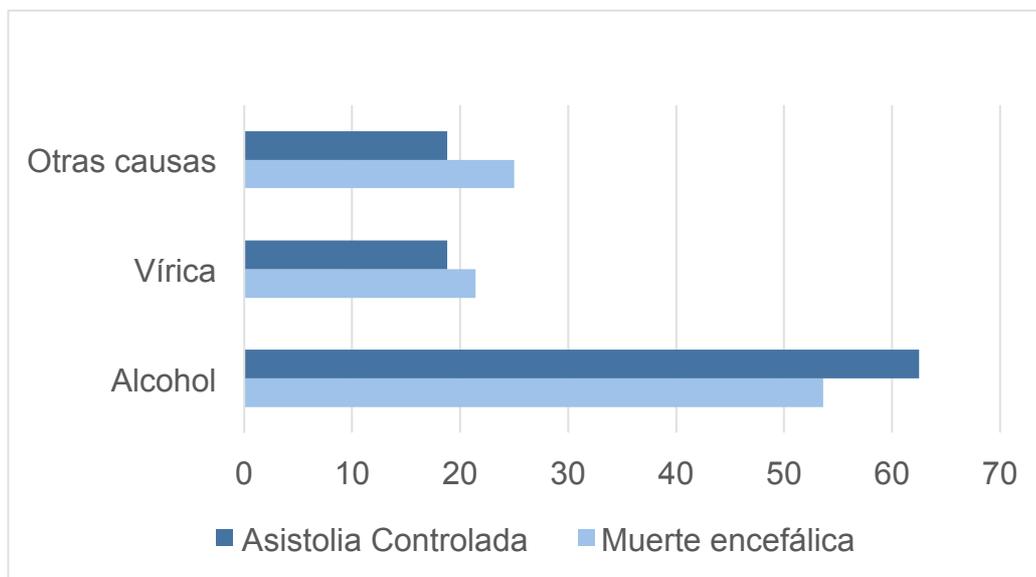
	Donación en ME (N:28)	Donación asistolia controlada (N:16)	P
<b>Sexo (varón)</b>	19 (70,4%)	13 (81,2%)	0,340
<b>Edad (años)</b>	55,5 (IQR 49,2-63)	57 (IQR 52-62)	0,714
<b>2º trasplante o sucesivos</b>	4 (14,3%)	1 (6,2%)	0,392
<b>MELD</b>	17 (DE 6,9)	14 (DE 5,5)	0,229
<b>Tº Isq. Caliente func. (min)</b>		12 (IQR 10-17)	-----
<b>Tº Isq. fría (min)</b>	250,2 (DE 80,6)	290,7 (DE 85)	0,125
<b>Tiempo ECMO (min)</b>	-----	110 (56,4)	-----
<b>Estancia UCI (días)</b>	5 (IQR 3-15)	6 (IQR 4-9)	0,958
<b>Pérdida injerto</b>	1 (3,6%)	1 (6,2%)	0,600

*ME: muerte encefálica, Tº: tiempo, Isq.: isquemia, DE: desviación estándar, IQR: rango intercuartílico, func.: funcional, ECMO: ExtraCorporeal Membrane Oxygenation, UCI: Unidad de Cuidados Intensivos, MELD: Model for End-stage Liver Disease.*

En el grupo muerte encefálica hubo más casos de segundo trasplante que el de DAC (14,3% vs. 6,2%) pero esta diferencia no resultó estadísticamente significativa (p:0,392).

En este mismo sentido, los pacientes del grupo “muerte encefálica” tenía una puntuación en la escala Model for End-stage Liver Disease (MELD)

similar que los pacientes cuyo injerto procedía de DAC [17 (DE 6,9) vs. 14 (DE 5,5); p: 0,229].



**Figura 6.5 Distribución de la etiología que condicionó la indicación de trasplante de pulmón en los receptores de ambos grupos.** Las barras representan la proporción (%) de casos de cada grupo considerado.

### 6.3.2 Características del acto quirúrgico del trasplante hepático.

No hubo diferencias en el tiempo de isquemia fría entre el grupo DAC y el grupo control [290,7 min. (DE 85) vs. 250,2 min. (DE 80,6)]. El periodo de isquemia caliente funcional de los trasplantados hepáticos DAC alcanzó los 12 minutos de mediana (IQR 10-17).

### 6.3.3 Características clínico-evolutivas de los receptores de trasplante hepático.

En el seguimiento de los trasplantados se objetivó la pérdida del injerto hepático en un caso en el grupo DAC (6,2%) y en otro caso del grupo

control (3,6%). La evolución temporal de las pruebas de función hepática reveló similitud entre ambos. Las tablas 6.4-a y 6.4-b muestran las pruebas de función hepática a lo largo del tiempo del seguimiento. Las Figuras 6.6, 6.7 y 6.8 lo recogen de modo gráfico.

En cada uno de los puntos temporales evaluados, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en función del tipo de donante.

**Tabla 6.4-a. Pruebas de función hepática (GOT y GPT) en el seguimiento de los trasplantados hepáticos**

	ME (28)	Asistolia (16)	P
<b>GOT ingreso</b>	463 (IQR 244-827)	168 (IQR 87-487)	0,035
<b>GOT 1º día</b>	233 (IQR 93-534)	248 (IQR 111-1446)	0,628
<b>GOT 2º día</b>	143 (IQR 72-292)	89 (IQR 62-472)	0,990
<b>GOT 3º día</b>	116 (IQR 47-157)	73 (IQR 45-307)	0,838
<b>GOT 7º día</b>	70,5 (IQR 35-141)	57 (IQR 43-81)	0,507
<b>GOT 3º mes</b>	22,5 (IQR 15-35)	19 (IQR 13-22)	0,212
<b>GPT ingres</b>	355 (IQR 171-740)	186 (IQR 102-305)	0,043
<b>GPT 1º día</b>	409 (IQR 40-767)	414 (IQR 273-965)	0,646
<b>GPT 2º día</b>	291 (IQR 127-644)	238 (IQR 189-600)	0,865
<b>GPT 3º día</b>	235 (IQR 91-422)	205 (IQR 116-561)	0,740
<b>GPT 7º día</b>	207 (IQR 130-354)	180 (IQR 127-219)	0,415
<b>GPT 3º mes</b>	19,5 (IQR 12-27)	22 ( 18-30)	0,364

*GOT: Glutamato oxalacetato Transaminasa, GPT: Glutamato piruvato transaminasa. IQR: rango intercuartílico.*

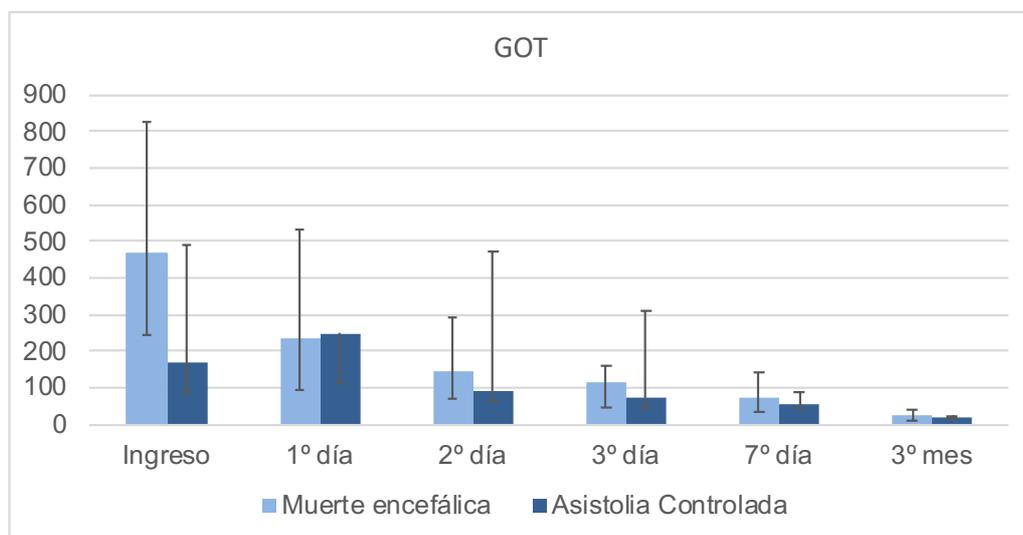
Tan solo hubo un momento (al ingreso) donde el valor de la GOT en el grupo de ME fue significativamente más elevado que el grupo DAC.

**Tabla 6.4-b. Pruebas de función hepática (GGT, FA y bilirrubina) en el seguimiento de los trasplantados hepáticos**

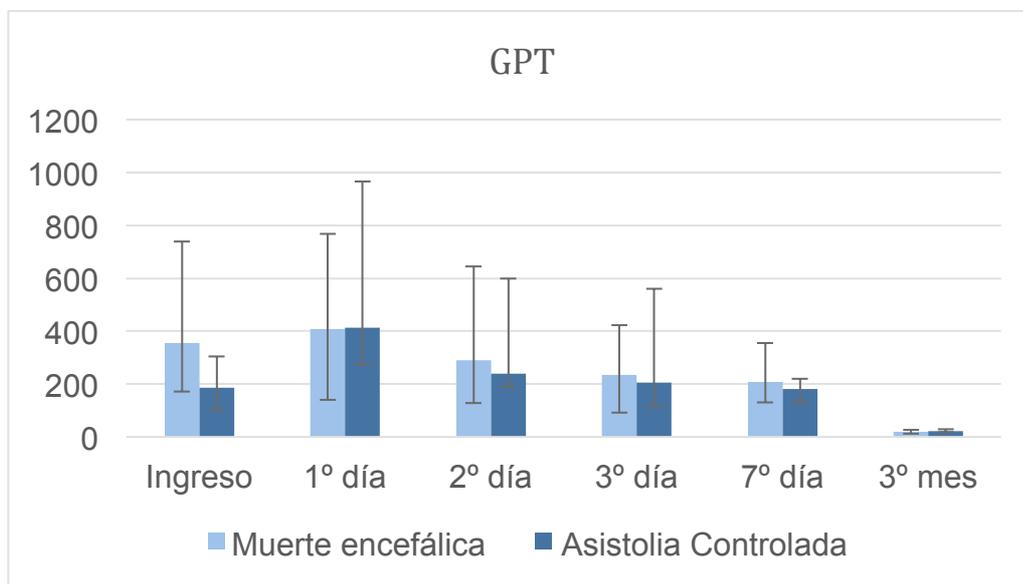
	ME (28)	Asistolia (16)	P
<b>GGT ingreso</b>	83 (IQR 43-131)	56 (IQR 32-155)	0,308
<b>GGT 1º día</b>	84 (IQR 63-102)	75 (IQR 59-100)	0,708
<b>GGT 2º día</b>	89 (IQR 64-115)	91 (IQR 58-131)	0,936
<b>GGT 3º</b>	129 (IQR 77-195)	125 8(IQR 2-189)	0,965
<b>GGT 7º</b>	76 (IQR 33-141)	109 (IQR 48-176)	0,779
<b>GGT 3º mes</b>	35 (IQR 22-136)	37 (IQR 21-50)	0,600
<b>FA ingreso</b>	77 (IQR 55-113)	79 (IQR 50-133)	0,941
<b>FA 1º día</b>	75 (IQR 60-111)	50 (IQR 46-64)	0,022
<b>FA 2º día</b>	92 (IQR 54-114)	63 (IQR 53-80)	0,367
<b>FA 3º día</b>	9 (IQR 60-128)	81,5 (IQR 57-119)	0,555
<b>FA 7º día</b>	113 (IQR 89-182)	116 (IQR 83-192)	0,936
<b>FA 3º mes</b>	84 (IQR 69-107)	93 (IQR 65-118)	0,667
<b>Bilirrubina ingreso</b>	2,4 (IQR 1,7-3,8)	2 (IQR 1,5-4,5)	0,515
<b>Bilirrubina 1º día</b>	0,8 (IQR 0,7-2,3)	1,1 (IQR 0,8-3)	0,616
<b>Bilirrubina 2º día</b>	1 (IQR 1-1,2)	1 (IQR 0,9-2)	0,989
<b>Bilirrubina 3º día</b>	1,1 (IQR 1-1,9)	1,2 (IQR 1-2,5)	0,767
<b>Bilirrubina 7º día</b>	1 (IQR 1-2)	1,9 (IQR 1,2-3)	0,181
<b>Bilirrubina 3º mes</b>	0,5 (IQR 0,35-1)	0,6 (0,4-0,9)	0,809

*GGT: gamma glutamil transpeptidasa, FA: fosfatasa alcalina. IQR: rango intercuartílico*

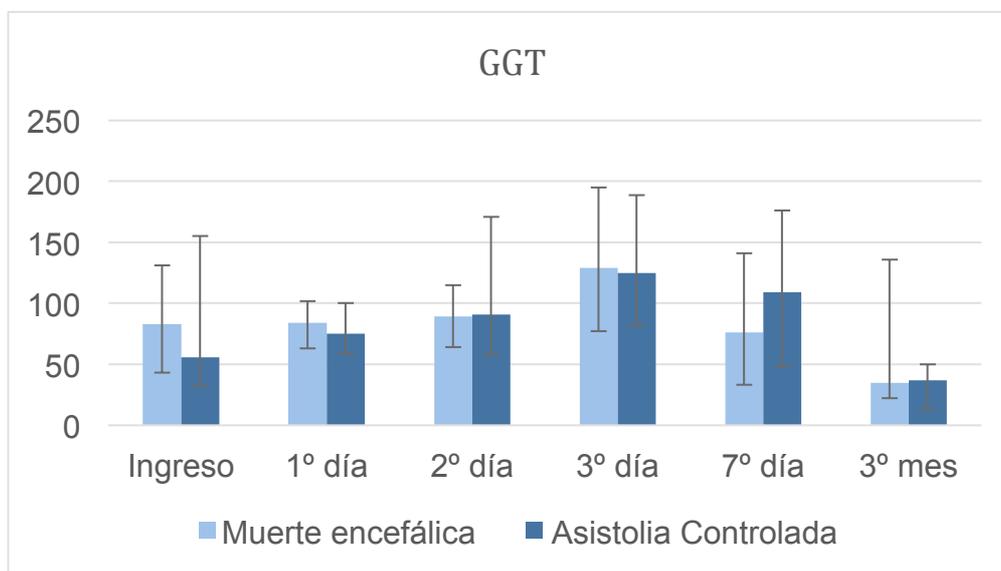
Para la GOT y GPT se apreció una tendencia a disminuir los valores séricos a lo largo del seguimiento. Este comportamiento fue similar en ambos grupos de pacientes. En el caso de la FA, su valor se mantuvo estable a lo largo del estudio en ambas series de pacientes



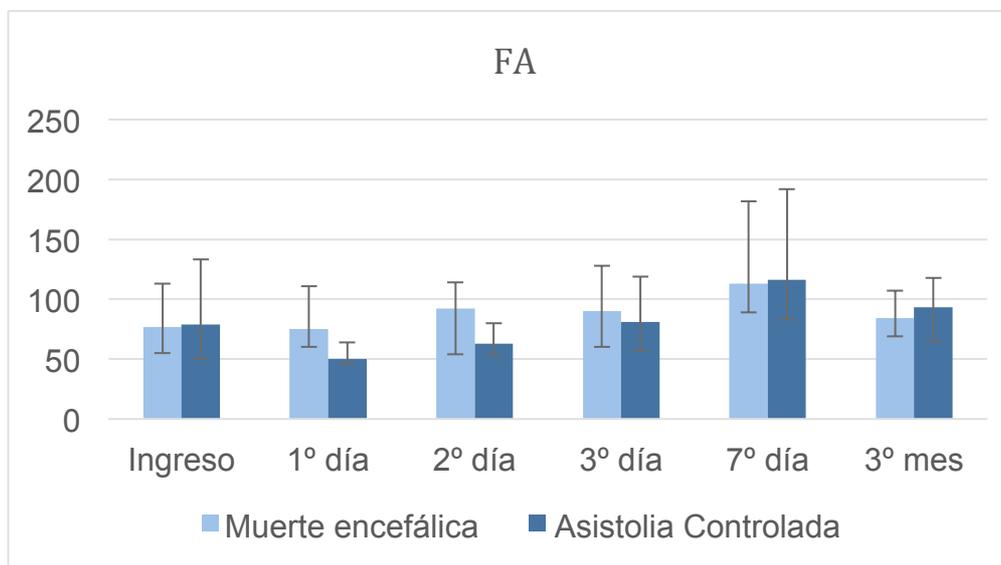
**Figura 6.6 Evolución en el tiempo de la GOT.** Las barras representan la mediana. Las barras de error representan el P25 y el P75.



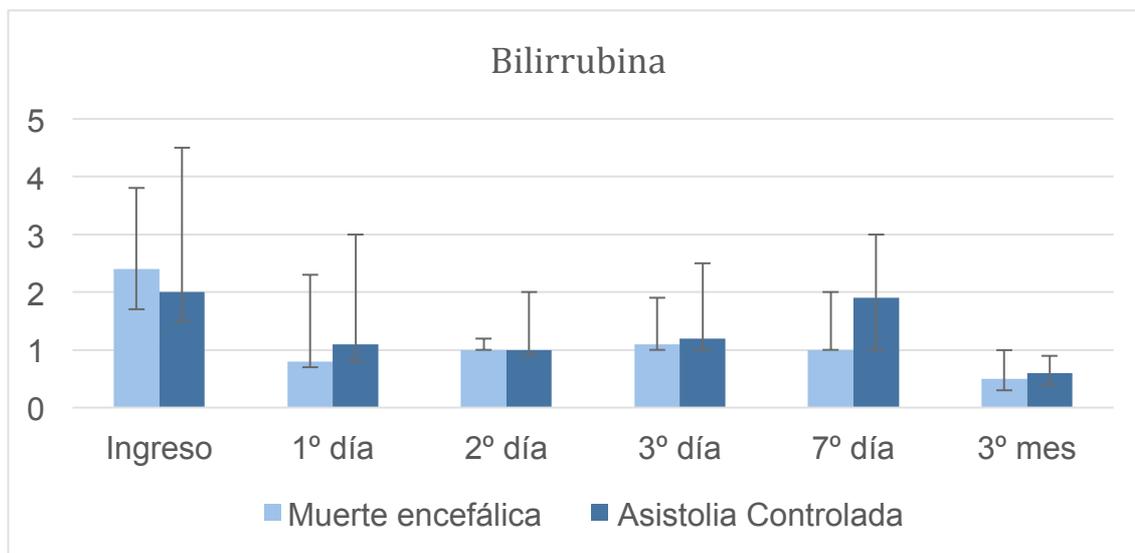
**Figura 6.7 Evolución en el tiempo de la GPT.** Las barras representan la mediana. Las barras de error representan el P25 y el P75.



**Figura 6.8 Evolución en el tiempo de la GGT.** Las barras representan la mediana. Las barras de error representan el P25 y el P75.



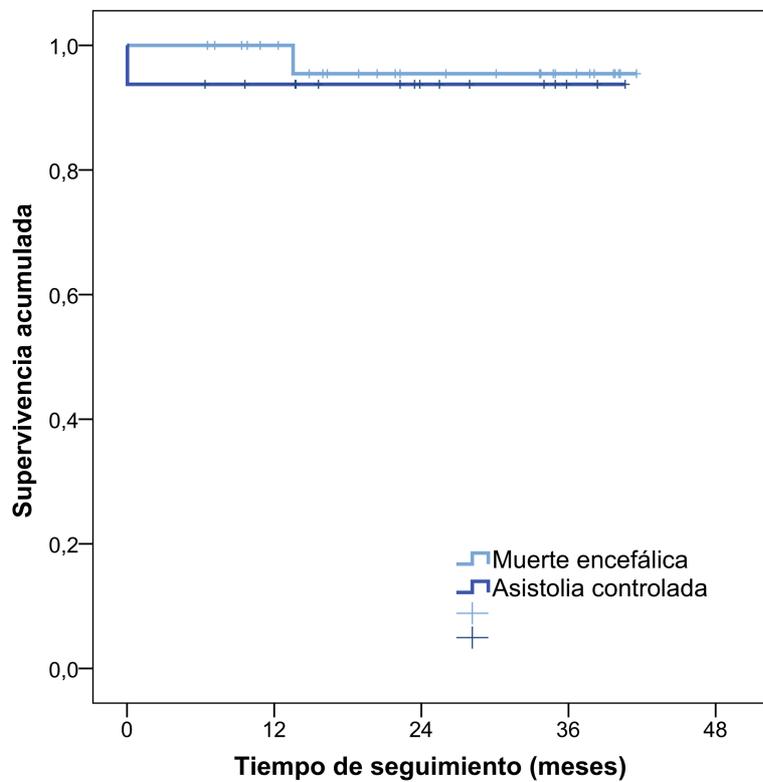
**Figura 6.9 Evolución en el tiempo de la fosfatasa alcalina.** Las barras representan la mediana. Las barras de error representan el P25 y el P75.



**Figura 6.10 Evolución en el tiempo de la bilirrubina sérica.** Las barras representan la mediana. Las barras de error representan el P25 y el P75.

#### 6.3.4 Análisis de supervivencia (a largo y corto plazo) de los pacientes con trasplante hepático.

La probabilidad de supervivencia al año del trasplante hepático resultó equiparable entre los receptores de hígados de donantes en muerte encefálica y los de donantes en asistolia controlada ( $\chi^2$  0,151;df(1);  $p=0,698$ ) (Figura 6.11).



**Figura 6.11 Supervivencia del trasplante hepático. ( $X^2$  0,151;df(1);  $p=0,698$ ).** En azul oscuro DAC y en azul claro los injertos procedentes de muerte encefálica.

## **6.4 ANALISIS DE LA SERIE DE RECEPTORES PULMONARES**

En el periodo de estudio se han efectuado un total de 12 trasplantes de pulmón cuyo donante fue en asistolia controlada. Han tenido una mediana de seguimiento de 22,6 meses (IQR 12,9 -31,1). Como grupo control se han considerado 30 trasplantes pulmonares realizados en nuestro centro con donante local de muerte encefálica. Cabe destacar que la estancia media de los donantes en ME fue de 2 días, mientras que la de los DAC fue de 7 días, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,01$ ), a pesar de ello los resultados han sido equiparables en ambos grupos.

### **6.4.1 Análisis descriptivo y comparativo de los receptores pulmonares.**

Las características demográficas de ambos grupos de trasplantados se muestran en la Tabla 6.5. Destaca que eran similares en cuanto a la edad, sin detectar diferencias en la distribución de la variable sexo.

**Tabla 6.5 Características de los trasplantados pulmonares**

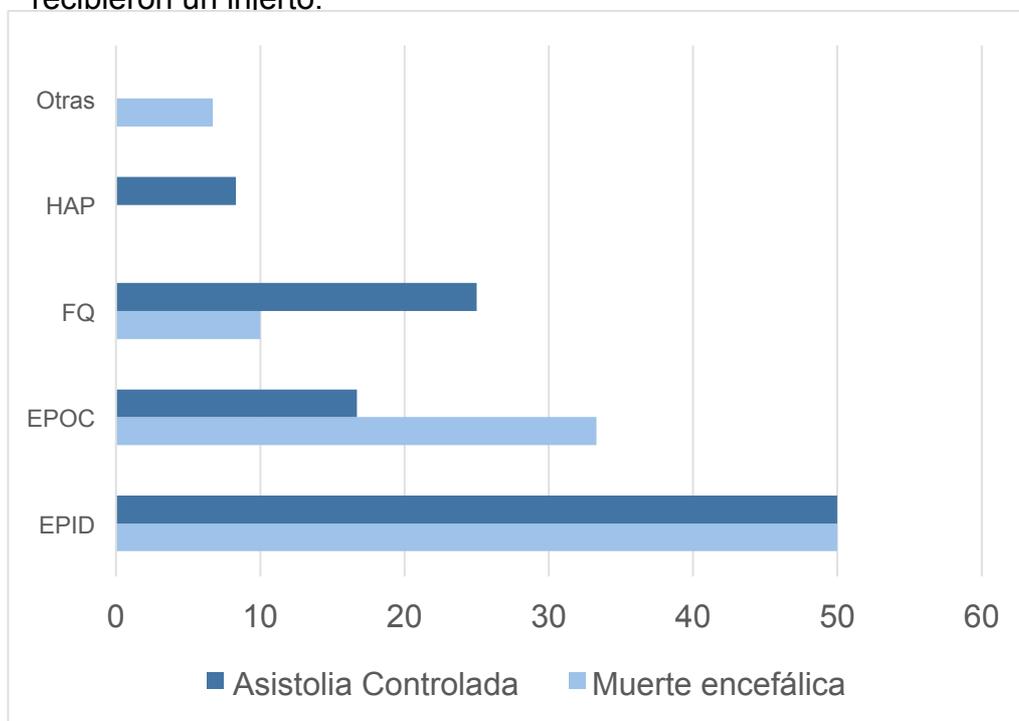
	Donación en ME (N:30)	Donación asistolia controlada (N:12)	p
<b>Sexo (varón)</b>	21 (70%)	7 (58,3%)	0,353
<b>Edad (años)</b>	58 (IQR 50-62)	55 (IQR 38,5-61)	0,356
<b>Tipo Tx (Bilateral)</b>	19 (63,3%)	11 (91,7%)	0,066
<b>Tº Isq. fría (min.)*</b>	277 (IQR 200-340)	387 (IQR 340-423)	0,002
<b>DPI</b>	2 (6,7%)	3 (25%)	0,131
<b>Grado DPI</b>			
• <b>0 (no DPI)</b>	28 (93,3%)	9 (75%)	0,103
• <b>1</b>	1 (3,3%)	0 (0%)	
• <b>2</b>	1 (3,3%)	1 (8,3%)	
• <b>3</b>	0	2 (16,7%)	
<b>Mortalidad</b>	5 (16,7%)	1 (8,3%)	0,439

*Tx: trasplante, Tº: tiempo, Isq.:isquemia min.: minutos, DPI: disfunción primaria del injerto. IQR: rango intercuartílico. \* En el caso de los bilaterales se considera el tiempo de isquemia fría del último pulmón implantado.*

En el grupo cuyo injerto procedía de asistolia hubo una mayor proporción de trasplantes bipulmonares. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la enfermedad pulmonar intersticial fueron las principales indicaciones del trasplante.

La Figura 6.12 muestra la etiología del daño pulmonar que condicionó el trasplante en ambos periodos. Resalta que la EPID fue la indicación mayoritaria entre los trasplantados con injertos procedentes de DAC,

mientras que la EPOC lo fue la causa del trasplante entre aquellos que recibieron un injerto.



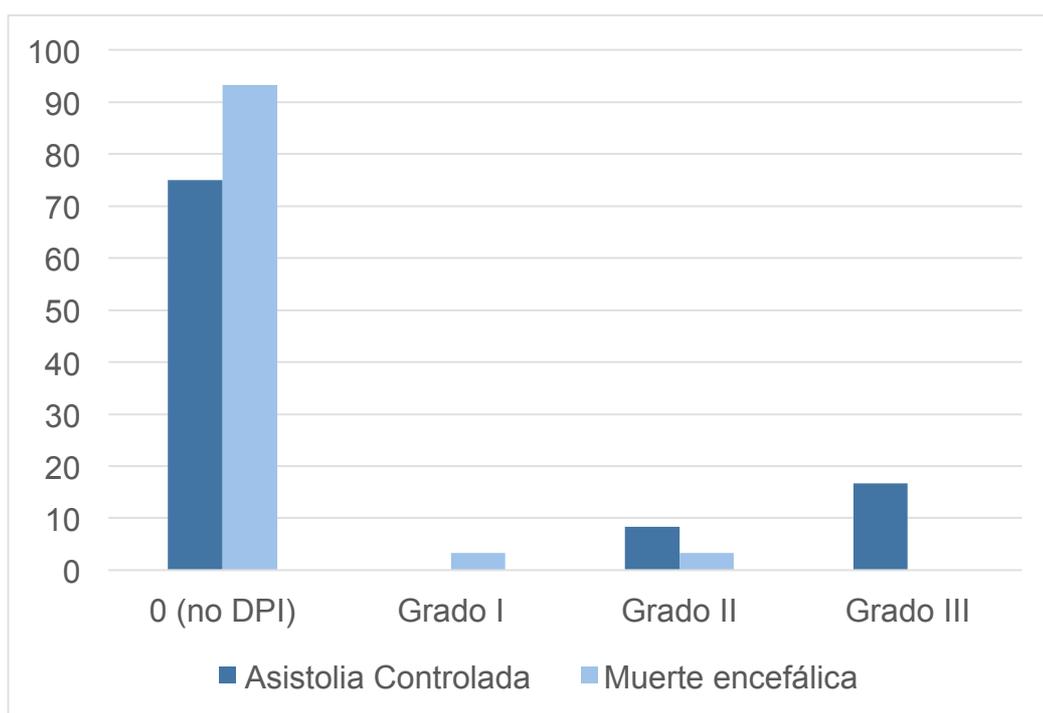
**Figura 6.12 Distribución de la etiología que condicionó la indicación de trasplante de pulmón en los receptores de ambos grupos.** Las barras representan la proporción (%) de casos de cada grupo considerado. EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, FQ: fibrosis quística, HAP: hipertensión arterial pulmonar

#### 6.4.2 Características del acto quirúrgico del trasplante pulmonar.

El tiempo de isquemia fría resultó más prolongado en el grupo DAC que en el grupo control, [387 minutos (IQR 340-423) vs. 277 (IQR 200-340); p: 0,002].

#### 6.4.3 Características clínico-evolutivas de los receptores de trasplante de pulmón.

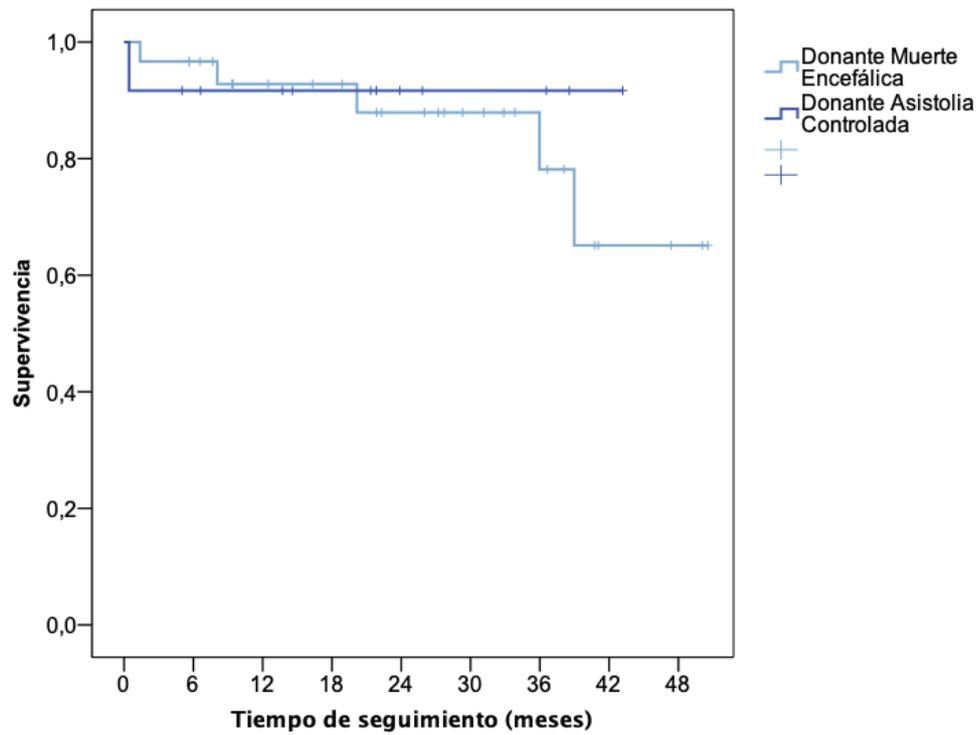
La casuística de disfunción primaria del injerto pulmonar fue más elevada entre los trasplantados con injerto procedente de DAC, si bien esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Tabla 6.13) y Figura 6.5). La mortalidad fue más elevada en el grupo de donantes en ME pero sin alcanzar significación estadística.



**Figura 6.13** *Desarrollo de disfunción primaria del injerto pulmonar dependiendo del tipo de donante. DPI: disfunción primaria del injerto,*

#### **6.4.4 Análisis de supervivencia (a largo y corto plazo) de los pacientes trasplantados pulmonares.**

Con respecto a la probabilidad de supervivencia del trasplante pulmonar en el caso de injertos procedentes de DAC respecto a que injertos de muerte encefálica no se encontraron diferencias significativas ( $\chi^2$  0,210, df:1; p: 0,647) (Figura 6.14).



**Figura 6.14 Supervivencia de los receptores pulmonares incluidos en el presente estudio en relación con el tipo de donante ( $X^2 0,210$ ,  $df:1$ ;  $p: 0,647$ ). En azul oscuro DAC y en azul claro los injertos procedentes de muerte encefálica.**

## 7. DISCUSIÓN

Este trabajo tiene como objetivo auditar nuestros resultados desde la puesta en marcha del programa de donación en asistolia controlada en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla en el año 2014. De esta forma hemos intentado recoger toda la información disponible de los trasplantes realizados en este hospital, así como de los órganos que se han enviado a otros centros, procedentes de donantes en asistolia controlada fallecidos en el H.U. Marqués de Valdecilla en el periodo de tiempo estudiado, que abarca de septiembre de 2014 a diciembre de 2017.

No hemos incluido en el estudio los trasplantes realizados en nuestro centro con órganos procedentes de otros hospitales, ya que uno de los objetivos secundarios era el evaluar el manejo de los potenciales donantes en nuestra UCI y los protocolos y cuidados orientados a la donación implantados en los últimos años. Además consideramos que de esta forma se consigue una muestra más homogénea de pacientes a la hora de obtener y poder interpretar los resultados.

A su vez queríamos conocer los puntos débiles y aspectos a mejorar del programa, y generar nuevas líneas de investigación en el futuro.

Aunque en nuestro centro existe también un programa de donación en asistolia no controlada, este trabajo se centra exclusivamente en los donantes en asistolia controlada, por lo tanto los datos y resultados aportados, así como las consideraciones que se comentan más adelante se refieren en exclusiva a donantes en asistolia controlada o tipo III de la clasificación de Maastricht.

Como se comentaba en la introducción, la donación en asistolia controlada ha supuesto un impulso en las tasas de donación en los últimos años. En lugares como Reino Unido o los Países Bajos, donde este tipo de donación cuenta con arraigo y años de experiencia supone aproximadamente un tercio del total de donante.

En España se comenzaron a instaurar programas de donación en asistolia controlada en el año 2008, impulsados por disminución de donantes en muerte encefálica y el aumento de paciente en lista de espera para trasplante de órganos. En 2009 se puso en marcha un programa piloto nacional que culminó con un documento de consenso de la Organización Nacional de Trasplantes en el años 2012. Gracias al apoyo institucional, el entrenamiento y la puesta al día de los profesionales y el apoyo de la sociedad se logró implantar el programa en más de 80 hospitales.

Desde el principio se demostró que en los donantes en asistolia controlada se descartan menos órganos que en los de asistolia no controlada, y que la implantación de programas de donación en asistolia controlada no tendría que suponer una disminución del número de donantes en muerte encefálica (Domínguez- Gil y cols, 2011).

Con la incorporación de la donación en asistolia controlada se ha conseguido aumentar en los últimos años la tasa de donantes por millón de habitantes sin detrimento de la donación en muerte encefálica. En el año 2017 los órganos procedentes de donantes en asistolia (controlada y no controlada) supusieron el 26% del total de las donaciones en España (Informe de actividad de donación y trasplante de donantes en asistolia. ONT 2017).

A pesar de ello no debemos olvidar que cada día fallecen pacientes que están esperando un órgano. Por este motivo parece importante que continúe habiendo investigación en este campo, ya que a la solidaridad de las familias se debe añadir un manejo óptimo de los donantes, de tal forma que podamos extraer el mayor número de órganos posible y que a su vez estos sean válidos y lleguen al trasplante en las mejores condiciones.

El principal reto de las nuevas estrategias de donación en asistolia controlada fue averiguar como se podían evitar o revertir las alteraciones que sufren los órganos en el periodo de isquemia caliente. De hecho, en los inicios de estos programas, la mayor parte de los estudios de trasplante hepático de DAC hasta 2010 reportaron peores resultados (Jay CL y cols, 2011).

En un principio la mayoría de los centros se decantaron por la extracción superrápida, probablemente derivado de la experiencia previa con donantes en muerte encefálica y el escaso contacto con los sistemas ECMO. Se han publicado varias revisiones entre las que destacan la de Summers y cols (2015) con más de 3000 riñones y la de Croome y cols (2017) con 300 hígados de donantes en asistolia controlada extraídos mediante cirugía superrápida.

Posteriormente en algunos centros se ha incorporado la experiencia del uso de dispositivos de recirculación regional en asistolia no controlada a los donantes en asistolia controlada con resultados prometedores (Barrou y cols, 2013) .

La legislación española permite realizar, con la autorización específica de los familiares, intervenciones previas al fallecimiento en los potenciales donantes, incluyendo la heparinización y canulación premortem bajo anestesia, lo cual facilita el procedimiento y permite iniciar la reperfusión en cuanto se certifica el fallecimiento. De no ser así, si se colocasen las cánulas una vez fallecido el paciente se prolongaría (en el mejor de los casos unos 5-10 minutos) el periodo de isquemia caliente en el cual los órganos no reciben sangre oxigenada (Perez-Villares y cols, 2017).

El empleo de dispositivos de circulación regional parece mejorar los resultados en trasplantes de órganos abdominales de donantes en asistolia controlada (DAC). En la fase de isquemia caliente la degradación del ATP se traduce en un acúmulo de xantinas e hipoxantinas que liberan radicales libres en la reperfusión. El periodo de perfusión regional normotérmica restablece el sustrato energético, disminuye los productos de degradación y aumenta los antioxidantes endógenos.

En la DAC el daño que causa la fase de isquemia caliente en los órganos se ve exacerbado en el posterior periodo de isquemia fría, ya que preservaremos en frío durante varias horas unos órganos que han estado hipoperfundidos los últimos minutos. Todo esto se ha asociado a mayor incidencia de disfunción primaria y función retrasada del injerto en el riñón y pérdida de injerto y complicaciones biliares en el hígado (Hessheimer y cols, 2016).

Estos dispositivos permiten realizar una cirugía de extracción más cercana a la electiva, evaluar el aspecto macroscópico de los órganos reperfundidos y así disminuir el riesgo de que los órganos sufran daños durante la extracción y lleguen a perderse.

En los últimos años el uso de estos dispositivos se ha ido implantando en los centros trasplantadores aunque la extracción superrápida sigue siendo la técnica mayoritaria en España y en el resto de países (Miñambres y cols, 2018).

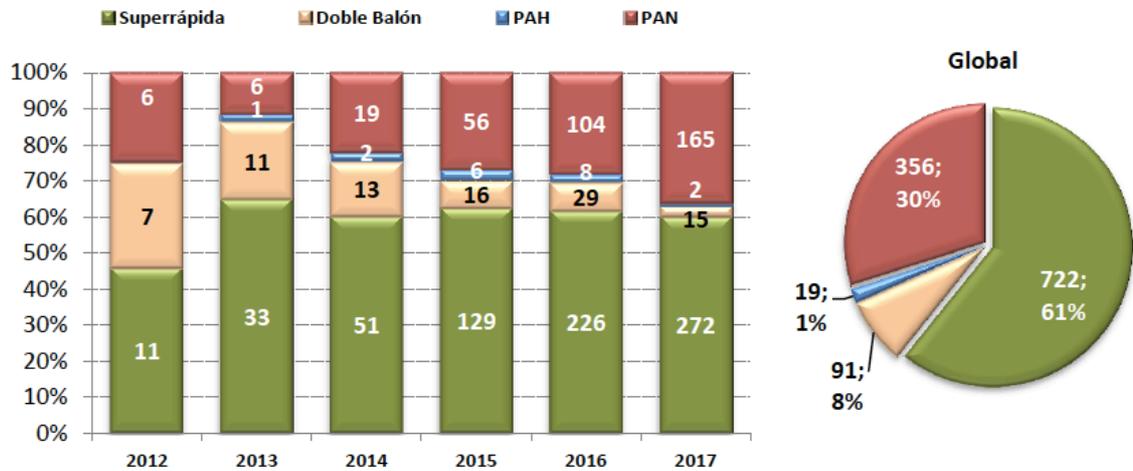
## 7.1 DONANTES

Los donantes en asistolia cada año cobran más peso en nuestra sociedad. Según datos de la ONT en su informe de actividad en donación en asistolia del año 2017, la donación en asistolia ha ido implantándose de forma progresiva en nuestro país, y en 2017 ya suponía un 26% del total de donaciones que se realizan en España.

Tradicionalmente, en las series publicadas en la primera década de los años 2000, los donantes en asistolia se consideraban donantes marginales. Se trasplantaban sobre todo riñones e hígados, con resultados aceptables pero a costa de una selección estricta y una elevada tasa de descarte de donantes.

La media de edad de los donantes en asistolia controlada en España es de 58 años, el 67% son varones y la mayoría fallece como consecuencia de un daño cerebral catastrófico (accidente cerebrovascular, un 44% o encefalopatía post-anóxica tras PCR, el 37%).

En nuestro centro los resultados se aproximan bastante a la media nacional, los donantes en asistolia controlada tuvieron una edad media de 56 años, fueron en su mayoría varones (70%) y con respecto a la etiología del fallecimiento en nuestro centro la primera causa fue por encefalopatía postanóxica (43%) y la segunda por ACVA (34%).



**Figura 7.1 Tipo de técnica de preservación regional abdominal-extracción. Donantes en asistolia España 2012-2017 . Fuente ONT, Memoria de donación en asistolia 2017.**

El registro de la ONT refiere que la técnica de preservación utilizada con más frecuencia en España es la extracción superrápida en un 61% de los casos, seguida de la perfusión abdominal normotérmica (30%). La mayoría de los centros, tras la implantación de los programas de donación en asistolia controlada optaron por la extracción superrápida, que sigue siendo la técnica mayoritaria en nuestro país (se realiza en 2 de cada 3 casos).

El uso de dispositivos tipo ECMO para la perfusión regional normotérmica precisa un estrecho manejo del donante. Es un procedimiento complejo que supone que una persona (que suele ser un médico intensivista de la Coordinación de trasplantes) esté pendiente del donante y del manejo de la ECMO, desde que se implanta hasta que se extraen los órganos en quirófano.

La canulación de los vasos en nuestro Hospital se lleva a cabo por el servicio de Cirugía Cardiovascular y se realiza antes de la limitación (previo consentimiento por escrito de los familiares).

Estos dispositivos han demostrado mejores resultados que la cirugía superrápida, si bien es necesario coordinar todo el proceso, ya que este no está exento de complicaciones.

En nuestro centro desde que se puso en marcha el programa de donación en asistolia en el año 2014, la principal diferencia con otros hospitales de España es que se optó por realizar la preservación con ECMO desde el primer caso, y en estos 3 años, exceptuando algún caso puntual de extracción superrápida de riñones, en más del 95% de los DAC se realizó la preservación con perfusión regional normotérmica, lo que no es habitual en otros hospitales de España ni de Europa.

Los donantes de nuestra serie presentan mayor edad media (56,6 años) en comparación con las grandes series de extracción superrápida publicadas: Summers y cols (2015) cuya serie incluye más de 3000 trasplantes renales de donantes en asistolia controlada, tenían 49 años de edad media y en el caso del hígado la de Croome y cols (2017), con 300 donantes hepáticos, de 38,9 años de edad. A pesar de ello los resultados son similares en cuanto a supervivencia de los pacientes trasplantados y posiblemente más rentables con respecto al número de órganos extraídos por donante.

En nuestra serie se trasplantaron de media 2 órganos por cada DAC, incluyendo pulmones, si bien es cierto que hemos sufrido la curva de aprendizaje desde que en el año 2012 se comenzaron a utilizar los

dispositivos tipo ECMO aplicados a la donación en asistolia no controlada en nuestro centro.

Como ya hemos comentado, en 2014 se puso en marcha el programa de donación en asistolia controlada con dispositivos de perfusión regional normotérmica. En los primeros casos solo se extrajeron riñones y a medida que se fue implementando el procedimiento se comenzó con la extracción de hígado y pulmones. Por este motivo esperamos que en los próximos años, dados los buenos resultados evaluados en esta serie, esta cifra aumente y se acerque a los 3 órganos de media que se trasplantan en nuestro centro a partir de donantes en muerte encefálica y a los resultados de experiencias previas publicadas en donación en asistolia controlada con dispositivos de perfusión regional.

Hasta ahora se han publicado tres grandes series a nivel mundial de donación en asistolia controlada con dispositivos de perfusión regional normotérmica.

Oniscu y cols (2014) publicaron la experiencia de varios centros de Reino Unido con el uso de perfusión regional normotérmica en donantes en asistolia controlada. Fue el primer autor en publicar un estudio de estas características ya que plantea la extracción combinada de órganos torácicos y abdominales, mediante perfusión regional normotérmica en el abdomen y cirugía de extracción superrápida para el tórax, un procedimiento de gran complejidad nunca antes realizado.

En su serie incluyeron 21 donantes de 46 años de edad media. Obtuvieron menor tasa de función retrasada del injerto en los riñones preservados con dispositivos de perfusión regional normotérmica que con

la cirugía superrápida. En los hígados, pese a que el tiempo de seguimiento fue limitado, los resultados fueron alentadores con baja tasa de colangitis isquémica. Los pulmones se extrajeron utilizando perfusión en frío en el tórax mientras que en el abdomen se establecía la perfusión regional normotérmica, con buen resultado.

Rojas Peña y cols, (2014) publicaron la experiencia del programa de donación en asistolia con soporte extracorpóreo de la Universidad de Michigan. En su serie incluyeron 37 donantes en asistolia controlada con una edad media de 38,7 años. Extrajeron de media 2,59 órganos por donante. Obtuvieron resultados similares a los órganos de donantes en muerte encefálica y mejores que con la extracción superrápida.

Los autores concluyen que los dispositivos de soporte extracorpóreo son efectivos para restablecer la función de los órganos abdominales tras el fallecimiento por parada cardíaca lo que arroja unos resultados superponibles a los trasplantes realizados con donantes en muerte encefálica. Refieren que si se generalizase el empleo de estos dispositivos se podría aumentar el número de órganos válidos para trasplante.

Estos dos grupos fueron pioneros en plantear la utilización de dispositivos de perfusión regional normotérmica frente a la extracción superrápida (que aún prevalece hoy en día) en los donantes en asistolia controlada.

Por todo ello, aunque sean precisos más estudios y series más amplias, los resultados obtenidos parecen indicar que el uso de dispositivos de perfusión regional normotérmica se asocia a mayor número de órganos

obtenidos por donante y en mejores condiciones que la extracción superrápida, siendo a día de hoy una alternativa viable.

Nuestro grupo publicó en 2017 la primera serie española y tercera a nivel mundial de un estudio con los resultados preliminares de los primeros pacientes incluidos desde la puesta en marcha en el H. U. Marqués de Valdecilla del protocolo de donación en asistolia controlada con dispositivos de perfusión regional normotérmica en el año 2014. A partir de 27 donantes en asistolia controlada se realizaron 36 trasplantes renales, 11 trasplantes hepáticos, 6 trasplantes bilaterales de pulmón y un trasplante combinado páncreas riñón (Miñambres y cols, 2017).

En el H.U. Marqués de Valdecilla contábamos con la experiencia previa del uso de ECMO para los donantes en asistolia no controlada, en un programa instaurado dos años antes, lo que nos ha permitido disponer de los recursos materiales y personal cualificado formado, además la curva de aprendizaje para el uso de ECMO en programas de donación ya estaba avanzada cuando se comenzó con el programa de donación en asistolia controlada (Miñambres y cols, 2015).

Nuestra serie incluye un total de 111 donantes: 44 donantes en asistolia controlada y 75 en muerte encefálica. Los DAC tenían menor edad media y aún así la rentabilidad fue mayor en el caso de los donantes en ME, de los cuales se trasplantaron 3 órganos de media por donante, mientras que fueron 2 en el caso de DAC. Esta cifra es aceptable y similar a la obtenida en las series comentadas previamente a pesar de que en nuestro grupo los donantes eran más añosos.

Se debe tener en cuenta que en los donantes en ME se puede realizar extracción cardiaca, cosa que en los donantes en asistolia todavía no es posible en nuestro país. Además, como en otros puntos, hemos sufrido la curva de aprendizaje, ya que en los primeros donantes en asistolia controlada solo se extrajeron riñones, por lo que cabe esperar que esta cifra aumente en los próximos años.

Por otra parte, en casi un 25% de los donantes se realizó extracción pulmonar, lo que es una cifra muy superior a la media, en España, según datos de la ONT en el año 2017 solo se realizó extracción pulmonar en el 6% de los donantes en asistolia controlada.

Con respecto a las series publicadas, como hemos comentado, nuestros donantes de asistolia controlada tienen mayor edad media (56,6 años) y también contamos con una proporción no desdeñable de donantes con criterios expandidos (50%). Otras series publicadas (Rojas Peña y cols, 2014 y Oniscu y cols, 2014) tienen donantes mucho más jóvenes y aún así no hemos obtenido peores resultados.

El hecho de que cada vez se acepten donantes de más edad es ya una realidad en países como España. De 2012 a 2017 casi el 50% de los donantes en asistolia tipo III fueron mayores de 60 años, y en 2017 se registraron 98 caso de mayores de 70 años (Informe de actividad de donación en asistolia, (ONT 2017). En parte debido al aumento de la esperanza de vida, que hace que cada día ingresen en las UCIs pacientes de edad más avanzada y también a los resultados favorables obtenidos con injertos de donantes más añosos (Schlegels y cols, 2018) .

Un aspecto fundamental a la hora de aumentar la edad de los donantes es la posibilidad de poder realizar medidas premortem. Estas medidas son fundamentalmente la canulación bajo anestesia y heparinización del paciente. Están reguladas por ley y requieren un consentimiento por escrito de los familiares. El hecho de poder realizarse antes del fallecimiento permiten acortar el tiempo de isquemia caliente y mejorar los resultados,

El límite de edad de los donantes es otro aspecto que puede estar sujeta a debate en los próximos años. A raíz de los resultados de las tres series publicadas, y a expensas de que se publiquen otras con mayor número de casos de DAC con soporte con dispositivos recirculación abdominal creemos que este procedimiento es seguro y ayuda a recuperar mayor número de órganos y de pacientes de mayor edad en comparación con la cirugía superrápida.

Los dispositivos de perfusión regional normotérmica permiten, al volver a instaurar el flujo abdominal, que los órganos se oxigenen tras el periodos de hipoperfusión e hipoxia que acompaña a la parada cardiorrespiratoria y se mantiene durante los 5 minutos de asistolia previos a la certificación del éxitus.

En el caso de la técnica superrápida esta hipoxia se mantiene hasta la extracción y empeora con la fase de isquemia fría, lo que puede generar peores resultados en el caso de órganos más límites que van a tolerar peor el daño isquémico. Este es el motivo por el cual pensamos que nuestro grupo ha obtenido buenos resultados a pesar de disponer de donantes mayores con respecto a otras series publicadas y que puede

derivar en una ampliación del límite de edad del donante en los próximos años.

Por otra parte el empleo de estos dispositivos permite una monitorización constante del hígado, un órgano muy sensible a la isquemia. El poder realizar analíticas seriadas durante la reperfusión puede alertarnos en aquellos órganos que han acusado el periodo de hipoperfusión e isquemia y presentan una alteración analítica (transaminasas o lactato altos). De esta manera estos órganos, cuyo aspecto externo puede ser perfecto y no nos habría hecho sospechar este problema, se descartarán, evitando así su implante en el receptor que estaría abocado a un daño isquémico irreversible y una disfunción primaria del injerto que precisaría un trasplante urgente con todos los riesgos y complicaciones que conlleva.

La edad avanzada es a día de hoy la principal limitación para conseguir donantes válidos y estos resultados suponen un aliciente, ya que una adecuada selección del paciente unida al uso de dispositivos de perfusión regional normotérmica podría llevar a ampliar la horquilla de edad y el número de órganos para trasplante, tema que puede ser fruto de futuros estudios.

La donación en asistolia controlada como ya hemos comentado ha supuesto un incremento del número de órganos válidos para trasplante, pero esto se ha limitado en la mayoría de los casos a órganos abdominales, mientras que persiste un importante desequilibrio entre los pacientes a la espera de un trasplante de pulmón y los órganos disponibles.

El reto a la hora de extraer los pulmones de DAC es la diferencia de temperatura de preservación óptima para órganos torácicos y abdominales. Los órganos abdominales se benefician de los dispositivos de reperfusión abdominal en normotermia, a unos 37°C pero los pulmones precisan un enfriamiento rápido y preservación en frío desde el primer momento.

El grupo británico (Oniscu y cols, 2014) fue pionero en describir un procedimiento que describía como realizar el enfriamiento y extracción superrápida de los pulmones combinado con la extracción de órganos abdominales preservados con reperfusión abdominal en normotermia.

Como se comentará más adelante son pocos los centros que realizan la extracción combinada de órganos torácicos y abdominales en donantes en asistolia controlada. En España según datos de la ONT entre los años 2001 y 2017 solo en el 10% de los DAC se extrajeron pulmones. En el HUMV se realiza este procedimiento desde el año 2015, aunque ya se contaba con la experiencia previa y buenos resultado de los donantes en asistolia no controlada (Suberviola y cols, 2018).

La extracción de pulmones con cirugía superrápida y preservación en frío combinada con la extracción de órganos abdominales acondicionados con dispositivos de perfusión regional normotérmica implica una excelente coordinación entre médicos intensivistas, cirujanos y perfusionistas.

La duración óptima del tiempo en ECMO está por determinar (en nuestro estudio se utilizaron tiempos de entre 90 y 120 minutos) para conseguir revertir el daño isquémico y lograr un mejor preacondicionamiento de los órganos antes de la conservación en frío. Según datos de la ONT en su

Informe de actividad de donación en asistolia del 2017, la mediana de tiempo en ECMO (p25-p75) fue de 105 minutos (70-131).

En el estudio de Oniscu y cols (2014) la perfusión regional normotérmica se mantuvo durante 120 minutos y el en de Rojas Peña y cols (2014) 86 minutos de media. Un posible tema para futuros estudios sería averiguar si aquellos donantes que experimentan tiempos agónicos más prolongados podrían beneficiarse de más tiempo en ECMO para posibilitar a los órganos mejor recuperación tras la hipoperfusión. En los comienzos de la donación en asistolia controlada se valoró poner unos límites de tiempo de isquemia caliente que en el caso de alargarse supondrían el descarte del órgano. En algunos estudios se han decidido tiempos máximos de 60 minutos para el hígado (Croome y cols, 2016) y 120 minutos para los riñones (Summers y cols, 2015).

Ya hay autores que han estudiado aumentar el tiempo de isquemia caliente hasta 4 horas (Reid y cols, 2011) en el caso de donantes de riñón para poder aumentar el pool de donantes con buenos resultados, aunque refieren que en los casos en los que el tiempo de isquemia caliente sea prolongado se deben evitar tiempos muy prolongados de isquemia fría cuyo límite es a día de hoy objeto de debate.

Nuestro trabajo nos hace plantearnos nuevas posibilidades como la utilidad de las máquinas de perfusión ex vivo (para riñones, hígado y pulmones), de cara a poder prolongar el tiempo de isquemia fría con más seguridad y mejores resultados, y a su vez nos permitirían enviar órganos a centros situados a mayor distancia.

Esto tal vez en España tenga una aplicabilidad limitada, pero en países más extensos como en Estados Unidos puede ser útil por ejemplo, en caso de pacientes hiperinmunizados.

En nuestro centro en los últimos años hemos llevado a cabo un estudio comparativo, cuyo resultados están pendientes de publicar sobre el uso de los dispositivos de perfusión ex vivo en riñones de donantes en asistolia controlada (Arlabán y cols, 2019). De cada donante un riñón se preservó en hielo y se trasplantó a las pocas hora y el otro se conservó en un dispositivo de perfusión ex vivo y se implantó al día siguiente sin que se hayan encontrado diferencias en la función retardada del injerto y en la supervivencia entre los dos grupos. En un futuro sería interesante evaluar si el uso de dispositivos tipo ECMO al lograr, en teoría, que el órgano se recupere de las alteraciones sufridas en la fase de isquemia caliente, pueden tolerar tiempos más prolongados de isquemia fría tanto si se preservan en frío de forma estática o aún mayores si se utilizan dispositivos de perfusión ex vivo.

Por todo ello se concluyó que al implantar la reperfusión regional normotérmica en los donantes en asistolia controlada se obtenían resultados no inferiores a los injertos de donantes en muerte encefálica, considerados el gold estándar, lo que nos animó a seguir con el proyecto.

En los últimos meses han surgido nuevos trabajos que demuestran la superioridad de la preservación con ECMO para el trasplante hepático de DAC. Al cierre de esta tesis, nuestra propuesta ha sido apoyada por dos series multicéntricas de pacientes nacionales y británicos que se muestran a favor del uso de ECMO frente a la cirugía superrápida (Hessheimer y cols, 2019, Watson y cols, 2019).

Estos hallazgos refrendan la propuesta que nuestro equipo apoyó desde el inicio de su experiencia de utilizar los dispositivos tipo ECMO en los donantes en asistolia controlada para poder obtener mejores resultados a pesar de ser un procedimiento técnicamente más complicado, con riesgo de iatrogenia y que necesita formación específica curva de aprendizaje y la figura de un médico, en nuestro caso un intensivista que lidere todo el proceso y pueda resolver los incidentes que surjan.

## 7.2 RIÑÓN

En el campo de los trasplantes el riñón es el órgano con el que se tiene más experiencia. Desde que en 1947 se realizara el primer trasplante renal se han realizado miles de trasplantes, tanto de donantes vivos como en muerte encefálica y asistolia, acompañados de mejoras en la técnica quirúrgica y en el tratamiento inmunosupresor, lo que ha permitido mejorar la esperanza y calidad de vida de miles de pacientes con insuficiencia renal terminal que de otra forma estarían abocados a recibir sesiones de diálisis tres días por semana para el resto de su vida.

Los trasplantes de donante vivo en nuestro país prácticamente se limitan a receptores jóvenes con donantes jóvenes. El resto de pacientes reciben riñones de donantes fallecidos bien en muerte encefálica o en asistolia, en este último caso con resultados avalados por series de más de 3000 pacientes (Summers y cols, 2015).

El principal reto de los trasplantes de riñón de donantes en asistolia ha sido, como con el resto de órganos, el valorar como afecta el periodo de isquemia caliente al órgano a trasplantar; saber que margen de tiempo de isquemia caliente podemos permitirnos y como influye esta isquemia en la función del injerto y supervivencia en los receptores, dado el probable riesgo de presentar mayor porcentaje de función retrasada del injerto.

Debido a la preocupación inicial de que los riñones de donantes en asistolia controlada se asociaran a peores resultados con respecto a los de muerte encefálica Summer y cols (2015) realizaron un análisis a largo plazo en Reino Unido (de 2001 a 2012) comparando estos trasplantes con los de donantes en muerte encefálica. Incluyeron más de 3000 riñones

de DAC y casi 10.000 de donantes en ME. La mayoría de los donantes en asistolia habían fallecido por daño cerebral catastrófico.

Se evaluó la función del injerto a los 5 años y la supervivencia del receptor a los 10 años sin encontrarse diferencias significativas. Tampoco se encontraron peores resultados en donantes añosos en asistolia controlada en comparación con muerte encefálica ni en el caso de donantes con criterios expandidos en ambos grupos. En el caso de los donantes con criterios expandidos consideraron que era fundamental una adecuada selección y la biopsia preimplante, que podría ayudar en la toma de decisiones.

En el periodo de estudio se aumentó el número de trasplantes renales gracias al empleo de estos donantes. Por su parte, Gil y cols (2017), describieron los resultados de 12000 trasplantes renales de donantes en asistolia realizados en Estados Unidos entre los años 2008 y 2015. Observaron que la asociación de tiempos de isquemia caliente de más de 48 minutos con tiempos de isquemia fría de más de 12 horas elevaban la probabilidad de pérdida del injerto. Así mismo, tiempos de isquemia caliente mayores de 17 minutos aumentaban de forma independiente la posibilidad de pérdida del injerto.

Una de las limitaciones de este estudio fue que se utilizase como definición de tiempo de isquemia caliente el periodo desde que se produce la parada cardíaca hasta el inicio de la perfusión en frío (no desde que se inicia la limitación). Por otra parte sugieren que si se aplicasen estrategias para disminuir el tiempo de isquemia fría se podrían prolongar los periodos de isquemia caliente hasta 48 minutos.

Con los resultados de estas grandes series parece que la supervivencia de los receptores es igual para órganos procedentes de donantes en muerte encefálica como para órganos de donantes en asistolia controlada seleccionados. El problema es que en la mayoría de las series publicadas se han descartado los donantes añosos, que cada vez son más frecuentes en nuestro medio y aquellos que sufrieron tiempos prolongados de isquemia caliente por el riesgo de que pudiesen presentar mayor porcentaje de función retrasada del injerto.

El porcentaje de receptores que sufren función retardada del injerto (FRI), es una de las variables más utilizadas para evaluar los resultados en el trasplante renal. La FRI se aplica a aquellos pacientes que necesitan al menos una sesión de hemodiálisis en la primera semana postrasplante. Los injertos de donantes en asistolia al sufrir el periodo de isquemia caliente se han asociado a tasas más elevadas de función retardada y pérdida del órgano.

En nuestra serie hemos incluido 60 trasplantes renales de donantes en asistolia controlada, de los cuales 9 fueron casos de segundo o tercer trasplante. A diferencia de otras series nuestros donantes no son seleccionados ni tan jóvenes, tienen una edad media de 57 años y en un 50% de los casos eran donantes con criterios expandidos. Los receptores renales presentaban una edad media de 56 años (55 años en el grupo control).

Con todo ello los resultados fueron buenos, registramos un porcentaje de función retrasada del injerto del 26%, sin diferencias con el grupo control y tampoco encontramos diferencias significativas en la supervivencia a los 2 años. La serie de Summers (2015), que recoge más de 3000 trasplantes

renales de donantes a corazón parado durante 13 años, tiene una tasa de función retrasada del injerto del 46% con donantes más jóvenes que los nuestros. Consideramos que estos resultados prometedores son al menos en parte debidos al empleo de dispositivos de perfusión regional normotérmica tipo ECMO que al restablecer el sustrato energético permitirían a los órganos recuperarse de la isquemia que acompaña a la parada. Estos efectos beneficiosos de la PRN sobre los riñones de donantes a corazón parado ya se perfilaban en el artículo de Miñambres y cols (2018), que con una muestra menor obtenía una tasa de función retrasada del 27%, menor a las obtenidas hasta la fecha por Rojas Peña y cols (2014), que fue del 31% y por Oniscu y cols (2014), del 40%, ambas con donantes más jóvenes que los nuestros.

Los dispositivos tipo ECMO permiten acortar los tiempos de isquemia caliente en comparación con la cirugía superrápida, a la vez que al restablecer la circulación, consiguen que los riñones se recuperen de la isquemia caliente antes de ser sometidos a la fase de isquemia fría lo que podría determinar que disminuya el porcentaje de receptores con función retardada del injerto. Además consideramos que el hecho de que sea posible la heparinización y canulación premortem, amparadas por ley en nuestro país, acorta también el tiempo de isquemia caliente asociada al uso de estos dispositivos.

Con respecto a la supervivencia de los receptores, en nuestra serie, al igual que en la mayoría de las publicadas, es superponible a la de los trasplantados renales con injertos procedentes de donantes en muerte encefálica.

Hasta ahora, los centros que realizan donación en asistolia disponen de protocolos con tiempos limitados para cada proceso. Dado el riesgo atribuido al daño isquémico por la hipoperfusión en la fase de isquemia caliente y repercusión en la función de los órganos, suelen permitirse tiempos cortos desde la limitación hasta la parada cardiaca, en el caso de los riñones de 1 hora máximo.

Reid y cols (2011), estudiaron la influencia en la función del injerto de tiempos de isquemia caliente prolongados, es decir, donantes que una vez retiradas las medidas de soporte tardaban más de una hora (tiempo que habitualmente se fija por consenso para proceder a la extracción de riñones) en sufrir la parada cardiaca. En su estudio permitieron tiempos largos hasta la parada cardiaca de hasta 4 horas, y evaluaron su impacto a los 3 y 12 meses postrasplante.

Al parecer los tiempos prolongados hasta la parada se asociaban a mayor inestabilidad hemodinámica en el donante. La tasa de filtrado (que era una de las variables principales del estudio) a los 3 y 12 meses se veía influenciada de forma independiente por la edad del donante y el tiempo de isquemia fría, pero el haber prolongado el periodo de isquemia caliente no empeoró los resultados de los trasplantes. Además, con esta estrategia, aumentaron el número de donantes en un 30% sin detrimento en los resultados.

El tiempo tolerable de isquemia caliente, como en otros órganos, está aún por determinar, y probablemente en un futuro se puedan aceptar tiempos más prolongados en donantes sin comorbilidades si van seguidos de reperfusión regional normotérmica. A día de hoy, en la mayoría de los centros, el límite está entre una y dos horas. Scalea y cols (2017)

publicaron una revisión en la que alargaron el tiempo de isquemia caliente de 1 hora a 2 horas, obteniendo resultados no inferiores.

En contraposición se han publicado estudios como el Heylen y cols, (2018), que utilizando la base de datos de Eurotransplant concluyeron que tiempos prolongados de isquemia caliente se asocian con peores resultados de supervivencia y fallo del injerto.

En estos estudios la extracción de los órganos se ha hecho utilizando la cirugía superrápida y apenas hay series publicadas que utilicen los dispositivos de perfusión regional normotérmica para intentar paliar el daño generado por la isquemia caliente, a la que pensamos que estos órganos son más sensibles ya que parten de una situación de isquemia no revertida.

Como ya hemos comentado el riñón es el órgano con el que se tiene más experiencia y en comparación con el trasplante de hígado o pulmón la cirugía es de menor riesgo. Además, en términos económicos, se sabe desde hace años que el trasplante renal es rentable, de hecho el gasto que supone su realización se amortiza el primer año. El tratamiento sustitutivo renal con diálisis, indispensable para todos los pacientes con insuficiencia renal terminal, es costoso, con importantes comorbilidades y supone un detrimento en la calidad de vida de estos pacientes.

Debido a todo esto y a que el número de pacientes en lista de espera para trasplante aumenta cada día, desde hace años se realizan trasplantes renales de donantes con criterios expandidos.

Los órganos expandidos tienen una reserva funcional y capacidad regenerativa menores, por lo que la tolerancia a la injuria durante todo el proceso de extracción y trasplante es menor que la de un órgano ideal.

Un donante con criterios expandidos puede serlo por edad (mayor de 55 años), antecedentes de HTA, DM, serología positiva para alguna enfermedad infecciosa o por estancias prolongadas en UCI. Muchos autores también consideran a los donantes de asistolia donantes con criterios expandidos. A pesar de que el injerto no sea el ideal si se selecciona de forma adecuada al receptor, los resultados son buenos y se ajustan a su esperanza de vida. Nuestros donantes como se observa en la tabla 6.1 del capítulo anterior presentaban criterios expandidos en el 50% de los casos de los donantes en asistolia y en más del 70% de los casos del grupo control.

Singh y cols (2013), revisaron una cohorte de más de 500 donantes con criterios expandidos desde el año 2000 a 2009 para comparar si los donantes en asistolia con criterios expandidos se asociaban a peor evolución con respecto a los donantes en muerte encefálica con estas mismas características. No se encontraron diferencias significativas, y concluían que el uso de forma juiciosa de estos donantes podría aumentar el número de órganos.

Por otra parte hay autores que han estudiado el riesgo de iatrogenia en la extracción superrápida de riñones en comparación con la ME (Ausania y cols, 2012) . Revisaron una serie de Reino Unido entre los años 2000 y 2010. Compararon 12372 riñones de ME con 888 riñones de DAC tipo III con superrápida. Como era esperable la tasa de lesión fue significativamente mayor en donantes tipo 3 con extracción superrápida que en ME y se produjo un aumento significativo de descartes por iatrogenia en los donantes tipo III.

Con estos datos parece evidente que el uso de dispositivos de recirculación supone un nuevo campo de investigación y debate para definir los límites de edad de los donantes, sus comorbilidades y el tiempo de isquemia caliente asumible.

Consideramos que a día de hoy parece existir un beneficio teórico al utilizar los dispositivos de perfusión regional normotérmica en trasplantes renales, aunque aún faltan más estudios para poder demostrarlo. El tiempo de isquemia caliente es probable que se pueda aumentar en casos seleccionados en los que se utilice perfusión regional normotérmica y de esta forma aumentar el número de órganos disponibles.

### 7.3 HÍGADO

El trasplante hepático de donantes en asistolia históricamente se ha asociado a peores resultados en comparación con el de donantes en muerte encefálica, ya que el hígado es un órgano que tolera mal la isquemia y los periodos de hipoperfusión pueden asociarse a alteraciones analíticas que condicionen que el órgano se desestime para trasplante.

En la primera década de los años 2000 se publicaron los primeros estudios de trasplantes hepáticos realizados con donantes en asistolia controlada. Arrojaron pobres resultados, con tasas elevadas de complicaciones biliares y peor supervivencia que los de donantes en muerte encefálica.

Jay y cols (2011) publicaron un metanálisis para comparar el riesgo de complicaciones biliares entre donantes en muerte encefálica y donantes en asistolia controlada. La tasa de complicaciones biliares fue 2,4 veces mayor para los hígados de asistolia controlada y hasta 10 veces superior la de colangiopatía isquémica. Además los hígados de donantes en asistolia controlada se asociaban a mayor mortalidad y fallo del injerto al primer año.

Como posibles limitaciones encontraron que en muchos de los estudios incorporados al metanálisis no se especificaban los criterios de inclusión de los donantes, y tampoco disponían de criterios comunes para diagnosticar y definir las complicaciones. Además la mayoría de las extracciones se realizaron con cirugía superrápida, sin mencionar si hubo algún caso en el que se emplearan dispositivos de perfusión regional normotérmica.

A partir del año 2010, a medida que aumentaba la experiencia y mejoraba la curva de aprendizaje de los centros trasplantadores los resultados fueron algo mejores, pero a costa de un descarte masivo de hígados de potenciales donantes y criterios muy estrictos de selección (donantes muy jóvenes sin comorbilidades y con tiempos cortos de isquemia caliente).

En la serie de Doyle y cols (2015), con donantes muy seleccionados (menores de 30 años) conseguían supervivencias similares en ambos grupos, aunque seguía siendo mayor el porcentaje de colangiopatía isquémica en el grupo de donantes en asistolia.

Kubal y cols (2016) propusieron que si se optimizaban las condiciones pretrasplante de los donantes en asistolia y se acortaba el periodo de isquemia se podrían obtener mejores resultados con menos tasa de colangiopatía isquémica, pero a costa también de seguir incluyendo donantes muy seleccionados con edad media menor de 40 años.

El cambio fundamental en el trasplante hepático de donantes en asistolia controlada comienza con la incorporación de los dispositivos de perfusión regional normotérmica. El hígado es hasta la fecha el órgano que más se ha beneficiado del soporte con ECMO en los donantes en asistolia tipo 3. La perfusión regional normotérmica, como hemos comentado, ha servido para mejorar los resultados de los trasplantes renales y ha permitido utilizar órganos marginales, pero en el caso del hígado, ha logrado mejorar la supervivencia hasta hacerla casi equiparable a la de los trasplantes realizados con donantes en muerte encefálica y disminuir la tasa de colangiopatía isquémica.

Rojas Peña y cols (2014) del grupo de la universidad de Michigan publicaron su experiencia con la utilización de dispositivos tipo ECMO para perfusión regional normotérmica en DAC. Su serie incluye 13 trasplantes hepáticos realizados con este soporte entre los años 2000 y 2013, de donantes jóvenes, con edad media menor de 40 años y buenos resultados iniciales, mejores que los obtenidos con la extracción superrápida.

Oniscu y cols (2014) describieron la experiencia en Reino Unido tras la implantación de los dispositivos de perfusión regional normotérmica en el programa de donación en asistolia controlada. En Reino Unido, a diferencia de España, no se permite la heparinización ni canulación premortem. En su estudio refiere que tuvieron menor porcentaje de hígados descartados en comparación con series de extracción superrápida. Realizaron 11 trasplantes hepáticos, la edad media de los donantes fue de 46 años y aunque la serie es pequeña refieren que la tasa de complicaciones biliares es menor en comparación con la extracción superrápida.

Miñambres y cols (2017) publicaron la primera experiencia española tras el inicio de un programa de donación en asistolia controlada mediante el empleo de dispositivos de perfusión regional normotérmica. Este trabajo incluye los resultados preliminares de los primeros 27 donantes tras la puesta en marcha del programa. En el periodo de tiempo comprendido entre 2014 y 2016 se realizaron 11 trasplantes hepáticos. Los donantes tenían 58 años de edad media y más de la mitad eran donantes con criterios expandidos. No se encontraron diferencias significativas en comparación con los trasplantes hepáticos de donantes en ME en la

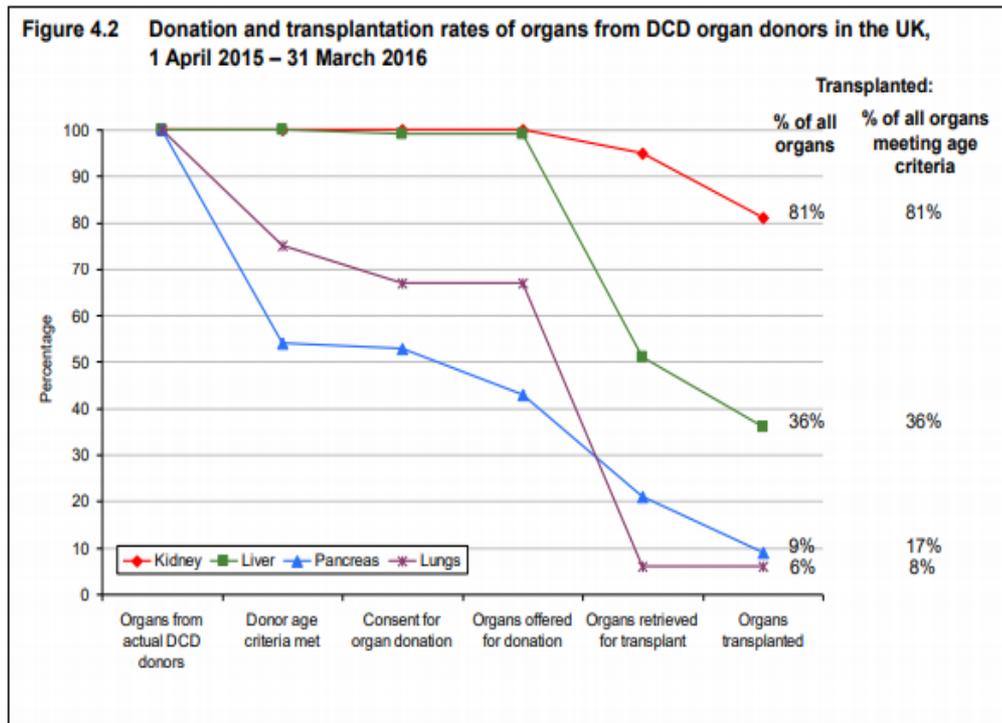
supervivencia y el número de órganos que se descartaron fue menor que en los registros nacionales con técnica superrápida.

Durante el periodo de estudio de este trabajo en nuestro centro se han realizado 44 trasplantes hepáticos (28 de donantes en ME y 16 de donantes en asistolia controlada con dispositivos de perfusión regional normotérmica). No se han encontrado diferencias significativas entre las características de ambos grupos de donantes. La edad media fue mayor que en las series publicadas hasta ahora, de 56 años para los donantes en asistolia controlada, con un 50% de donantes con criterios expandidos. No se encontraron diferencias significativas tampoco en la supervivencia, el porcentaje de pérdida del injerto ni en la estancia en UCI. La diferencias fundamentales de este estudio con otros realizados anteriormente es que los previos, por lo general, incluían donantes con de inclusión muy estrictos, con una edad media muy baja, a veces hasta inferior a los 30 años. En este caso eran donantes de mayor edad y muchos de ellos con criterios expandidos, a pesar de lo cual el uso de dispositivos de PRN se ha asociado con resultados prometedores.

Miñambres y cols (2018) publicaron una revisión sobre el desarrollo de la donación en asistolia en España y el empleo de perfusión regional normotérmica. Se objetivó que el uso de dispositivos de perfusión regional normotérmica está en aumento en los últimos años, con buenos resultados preliminares en comparación con otras técnicas de preservación de órganos abdominales. En el caso de los donantes en asistolia controlada, el hecho de que la ley española permita realizar intervenciones premortem, como son la heparinización y canulación bajo anestesia reduce el tiempo de isquemia caliente. Refieren que aunque la mayoría de los centros realizan la extracción superrápida el uso de

dispositivos de PRN está aumentando y se sitúa ya en torno al 28%. Desde el comienzo del programa de DAC en 2009 en el caso del hígado se han realizado 225 trasplantes, y el porcentaje de órganos que se descartan es menor que en los donantes en asistolia tipo 2. La supervivencia del trasplante hepático al año es del 80% y las complicaciones tipo colangiopatía isquémica es del 10%.

Todos estos estudios concluyen que los centros experimentados obtienen buenos resultados con donantes en asistolia controlada, incluso con donantes añosos. A día de hoy uno de los problemas fundamentales es que se desestiman muchos hígados de donantes en asistolia que podrían ser aptos para trasplante. Incluso en Reino Unido, a pesar de su amplia experiencia con la donación en asistolia solo se implanta un tercio de los hígados que se extraen con cirugía superrápida (Figura 7.2) . El uso de dispositivos de perfusión regional normotérmica podrían reducir este descarte masivo al permitir una mejor valoración del órgano reperfundido y el control analítico previo al explante.



**Figura 7.2 Porcentaje de trasplantes realizados de donantes en asistolia controlada. Órganos ofertados vs órganos finalmente implantados en Reino Unido (de abril de 2015 a marzo de 2016).**  
 Disponible en [https://nhsbtobe.blob.core.windows.net/umbraco-assets-corp/1452/activity\\_report\\_2015\\_16.pdf](https://nhsbtobe.blob.core.windows.net/umbraco-assets-corp/1452/activity_report_2015_16.pdf)

En el año 2019 se han publicado dos grandes series de trasplante hepático de donantes en asistolia controlada.

Hessheimer y cols (2019) publicaron la mayor serie española de trasplante hepático con dispositivos de perfusión regional normotérmica publicada. En ese trabajo se incluyen todos los trasplantes hepáticos de donantes en asistolia controlada realizados en España entre los años 2012 y 2016. Se incluyeron 95 trasplantes hepáticos realizados con sistemas tipo ECMO y 117 mediante cirugía superrápida. Se compararon los trasplantes realizados con dispositivos de perfusión regional normotérmica con los de cirugía superrápida.

En esta serie la edad media de los donantes fue de 54 años y no se encontraron diferencias significativas en las características de ambos grupos. Concluyeron que el uso de dispositivos de perfusión regional normotérmica en trasplante hepático parece disminuir las complicaciones de la vía biliar, la colangiopatía isquémica, la pérdida del injerto y permitía trasplantar hígados de donantes de edad avanzada con buenos resultados.

Watson y cols (2019) en su revisión compararon 43 trasplantes hepáticos de DAC mantenidos con dispositivos de perfusión regional normotérmica con 187 trasplantes hepáticos con extracción superrápida en dos centros británicos entre los años 2011 y 2017. Los donantes de ambos grupos tenían características similares. Obtuvieron mejores resultados en el grupo de perfusión regional normotérmica, que se mostró como un factor protector a la hora de desarrollar colangiopatía isquémica.

Con respecto a los dispositivos de preservación ex vivo recientemente se ha publicado un estudio randomizado para preservar los hígados de donantes en asistolia controlada. Nasralla y cols (2018) han publicado los resultados de un estudio randomizado sobre el uso de dispositivos de preservación ex vivo en el trasplante hepático de donantes en asistolia controlada. El estudio incidía en que el aumento de donantes en asistolia controlada en muchos países no había conseguido aumentar el número de injertos hepáticos, lo que podía estar en relación con que fueran donantes marginales o con comorbilidades, lo que aumentaba el riesgo de que se descartaran. Los autores referían que la preservación en frío presenta limitaciones, ya que los radicales libres que se generan serían responsables de daño por isquemia reperusión y que estos hígados, al ser considerados subóptimos por el periodo de hipoperfusión al que están

sometidos previo a la extracción, podrían tolerar peor la preservación estática en frío. En su estudio observaron que en modelos animales el uso de dispositivos ex vivo de perfusión regional normotérmica propicia una preservación en condiciones más similares a las fisiológicas, permitiendo que se recuperen las reservas de ATP. Se trata del primer estudio randomizado que compara las máquinas de perfusión regional en normotermia con la preservación en frío, otorgando mejores resultados para la primera en cuanto a disfunción primaria del injerto.

A modo de resumen podemos concluir que los trasplantes hepáticos de donantes en asistolia controlada presentan una supervivencia similar a los de muerte encefálica cuando son realizados por equipos con experiencia. No debemos olvidar que hasta ahora la mayoría de estudios se han hecho con cirugía superrápida y se han asociado a alta tasa de descarte de órganos. Las tasas de colangiopatía isquémica son todavía más altas en los donantes en asistolia y se asocian a la edad del donante y a tiempos prolongados de isquemia caliente y fría. El uso de dispositivos de perfusión regional normotérmica en los donantes en asistolia controlada parece ofrecer mejores resultados que la cirugía superrápida en el sentido de disminuir las complicaciones biliares, la colangiopatía isquémica y la pérdida del injerto lo que ha permitido obtener mejores resultados en cuanto a supervivencia. Los dispositivos de perfusión ex vivo para preservar los hígados de DAC podrían asociarse a mejores resultados que la perfusión estática en frío. Por el momento la experiencia con estos dispositivos es escasa y este tema probablemente sea fruto de estudios en los próximos años.

## 7.4 PÁNCREAS

El trasplante de páncreas es una opción para mejorar la calidad de vida de pacientes diabéticos tipo 1. Es un tratamiento poco común, en parte debido a los malos resultados que se obtuvieron al inicio de los programas. Por este motivo, la selección de los donantes suele ser muy rigurosa. Se puede realizar de forma aislada en pacientes con función renal normal pero con una diabetes lábil con descompensaciones frecuentes o en pacientes que previamente han recibido un trasplante de riñón. Se han realizado pocos casos y se dispone de menos experiencia en comparación con trasplantes de hígado o páncreas. Los pacientes diabéticos con insuficiencia renal crónica son la indicación más frecuente.

El HUMV fue el primer centro de España que realizó un trasplante pancreático de un donante en asistolia controlada utilizando un dispositivo de perfusión regional normotérmica como soporte, fue un trasplante combinado páncreas- riñón a una paciente diabética tipo 1, realizado el 11 de marzo de 2015.

La experiencia es escasa y en España se han realizado a día de hoy menos de 10 casos, por lo que no disponemos de casuística suficiente para comparar resultados y este trasplante no se ha analizado en esta tesis.

La limitación esencial es la edad del donante, ya que en este caso debemos seleccionar donantes jóvenes (por lo general menores de 45 años) para obtener buenos resultados.

Desde que en el año 2015 se hiciese la primera donación pancreática en asistolia en España, se han realizado 5 trasplantes de páncreas a partir de este tipo de donación (Memoria de Donación en Asistolia, ONT 2017).

## 7.5 TRASPLANTES COMBINADOS

### 7.5.1 HÍGADO- RIÑÓN

La selección de pacientes candidatos a trasplante hepatorenal es más compleja que para el trasplante hepático y está menos definida. La indicación de ambos trasplantes sigue siendo flexible y en muchos casos se aplica basándose en la opinión de los médicos que llevan al paciente.

El trasplante combinado se puede realizar desde en pacientes que presentan una cirrosis bien compensada con insuficiencia renal crónica en estadio terminal hasta en pacientes con enfermedad hepática terminal con terapia de hemofiltración continua en la unidad de cuidados intensivos.

Nuestro centro fue el primero del país en realizar un trasplante combinado de hígado y riñón procedente de un donante en asistolia controlada en mayo de 2016 con buen resultado en el receptor.

Aunque a día de hoy sabemos que los trasplantes de hígado y riñón de donantes en asistolia controlada dan buenos resultados y en muchos casos superponibles a los de muerte encefálica, en el caso del trasplante combinado páncreas riñón los resultados estaban menos claros. En los últimos años se han publicado revisiones que apoyan el uso de donantes en asistolia controlada para el trasplante hepatorenal, y aunque la supervivencia y comorbilidades son superponibles presentan por lo general mayor tasa de función retrasada del injerto renal (LaMattina y cols, 2012).

### 7.5.2 PÁNCREAS-RIÑÓN

Como hemos comentado antes nuestro centro fue el pionero en realizar un trasplante combinado de páncreas-riñón en marzo de 2015 de donante en asistolia controlada mediante en empleo de dispositivos de perfusión regional normotérmica.

El trasplante de páncreas realizado junto al trasplante de riñón es la modalidad más frecuente de trasplante de páncreas, representando el 75-80% de los trasplantes realizados en todo el mundo. El páncreas se implanta habitualmente antes que el riñón, dada su peor tolerancia a la isquemia.

No existen grandes series que hayan estudiado el trasplante combinado páncreas riñón, pero como con el resto de los órganos, en los últimos años se ha comenzado a estudiar la posibilidad de realizar estos trasplantes a partir de donantes en asistolia controlada. Fernández y cols (2005), realizaron un estudio retrospectivo que comparaba los trasplantes combinados de páncreas riñón de donantes en muerte encefálica y asistolia (con extracción superrápida). Valoraron la supervivencia del paciente, el páncreas y el riñón a los 5 años y las tres fueron similares en ambos grupos. La función del injerto pancreático fue superponible. Como esperaban, los riñones de donantes en asistolia tuvieron mayor tasa de función retardada del injerto, pero no se asoció con peor supervivencia a largo plazo.

Por lo tanto consideraron que el trasplante combinado páncreas riñón a partir de donantes en asistolia es seguro y viable. A fecha de 31 de diciembre de 2018 en España se habían realizado 8 trasplantes de

páncreas-riñón con soporte con ECMO con éxito (Organización Nacional de Trasplantes. Actividad de donación y trasplantes, 2018).

## 7.6 PULMÓN

El trasplante pulmonar es en muchos casos la única opción de tratamiento para pacientes con enfermedad respiratoria crónica avanzada. En nuestro país la tasa de trasplante pulmonar de 6,6 por millón de población y ha experimentado un aumento importante en los últimos años. Aún así, la supervivencia del paciente trasplantado pulmón es inferior a otros órganos. El pulmón precisa una inmunosupresión más agresiva que otros órganos, por el contacto continuo con el exterior está expuesto a los microorganismos del ambiente de forma constante y todo esto conlleva que la mayoría de las grandes series registren una supervivencia a los cinco años cercana al 50%.

Desde el comienzo del trasplante pulmonar de donantes en asistolia controlada los resultados han sido buenos, en ocasiones incluso mejores que con donantes en muerte encefálica. La casuística es baja, y en su mayoría se trata de series de trasplantes pulmonares de donantes en asistolia extraídos mediante técnica superrápida.

El trasplante pulmonar de DAC es un procedimiento del que se tiene menos experiencia si se compara con el trasplante de órganos abdominales. Parte de los programas ahora activos se han desarrollado gracias a los buenos resultados obtenidos con donantes en asistolia no controlada. En los últimos 5 años se han publicado diversos estudios que demuestran la superioridad o al menos no inferioridad de estos donantes para el trasplante de pulmón en comparación con los donantes en muerte encefálica.

Levvey y cols (2012) publicaron la primera serie con los resultados de un programa nacional de trasplante de pulmón de donantes en asistolia tipo

3. Realizaron un estudio multicéntrico en varios hospitales australianos de 5 años de duración, de 2006 a 2011 y obtuvieron unos resultados excelentes en cuanto a supervivencia y complicaciones como disfunción primaria y bronquiolitis obliterante, incluso mejores que con los donantes en muerte encefálica en ese periodo. Los autores sugirieron que esto podría estar relacionado con que los injertos de donantes en asistolia, al no estar expuestos a la tormenta de catecolaminas que acompaña a la muerte encefálica sufren menos daño inflamatorio.

Cypel y cols (2015) demostraron tras estudiar más de 300 trasplantes de pulmón de donantes en asistolia igual supervivencia a los 2 y 5 años entre los receptores de pulmones de asistolia y muerte encefálica.

En Estados Unidos Mooney y cols (2016) publicaron sus resultados tras realizar 196 trasplantes pulmonares de donantes en asistolia. No encontraron diferencias en la supervivencia a los 5 años entre los pulmones de donantes en asistolia controlada y muerte encefálica.

Suylen y cols (2017) de los Países Bajos publicaron un estudio multicéntrico que comparaba los resultados a largo plazo de trasplantes pulmonares procedentes de donantes en asistolia y muerte encefálica. Con un total de más de 100 trasplantes pulmonares realizados obtuvieron buenos resultados para los trasplantes procedentes de donantes en asistolia tipo 3 en cuanto a supervivencia y ausencia de complicaciones, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos.

En todas estas series los pulmones se obtuvieron con cirugía superrápida en algunos casos conjuntamente con la extracción superrápida de órganos abdominales. Con el inicio de las técnicas de reperfusión abdominal algunos equipos trasplantadores se plantearon combinar la extracción de órganos abdominales con máquinas de reperfusión abdominal.

En nuestro centro se realiza extracción pulmonar de donantes en asistolia no controlada desde el año 2012 y desde el año 2014 también de asistolia controlada.

Gracias al programa de trasplante pulmonar de donantes en asistolia no controlada (Suberviola y cols 2018) se asentaron las bases del programa de trasplante pulmonar de donantes en asistolia controlada, ya que, aunque en un principio se seleccionaban pacientes para donación pulmonar en exclusiva, más adelante se asoció el uso de ECMO para mantenimiento simultáneo de órganos abdominales, de la misma forma que se utiliza ahora en los donantes multiórgano en asistolia controlada.

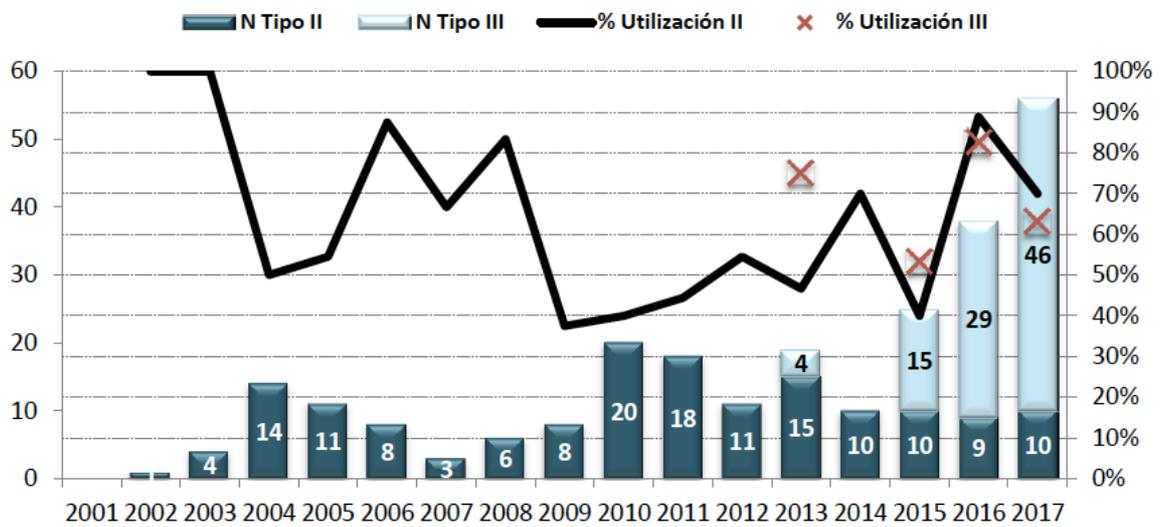
Durante el periodo de tiempo que duró este estudio se realizaron 12 trasplantes pulmonares bilaterales de donantes en asistolia controlada. La supervivencia al año fue discretamente mayor en el grupo de asistolia controlada (91%) con respecto al grupo control en muerte encefálica (83%), sin alcanzar la significación estadística. Los donantes fueron en su mayoría varones en ambos grupos, con 55 años de edad media los de DAC y 58 años los del grupo de muerte encefálica, siendo ambas muestras muy similares y sin diferencias significativas.

Un problema fundamental en la actualidad es el bajo porcentaje de pulmones que se extraen de los donantes en asistolia controlada, de media un 8% entre las distintas series (Mooney y cols, 2016).

Este problema, presente tanto en España como en otros países con más tradición en donación en asistolia, puede ser debido a problemas logísticos, dudas sobre la viabilidad de estos órganos o falta de experiencia. A día de hoy, tras la implantación en algunos centros de dispositivos de perfusión regional normotérmica se añade la dificultad de combinar las técnicas de extracción de órganos abdominales y torácicos y a las diferentes temperaturas de preservación que se necesitan (normotermia para órganos abdominales y frío para los pulmones).

Según datos de la ONT en el periodo 2001-2017, un número alarmantemente bajo de los donantes en asistolia en España fueron donantes pulmonares. En el año 2015 sólo se realizó extracción pulmonar en el 3% de los DAC, y en los años 2016 y 2017 la tasa de extracciones se mantuvo cercana al 6%.

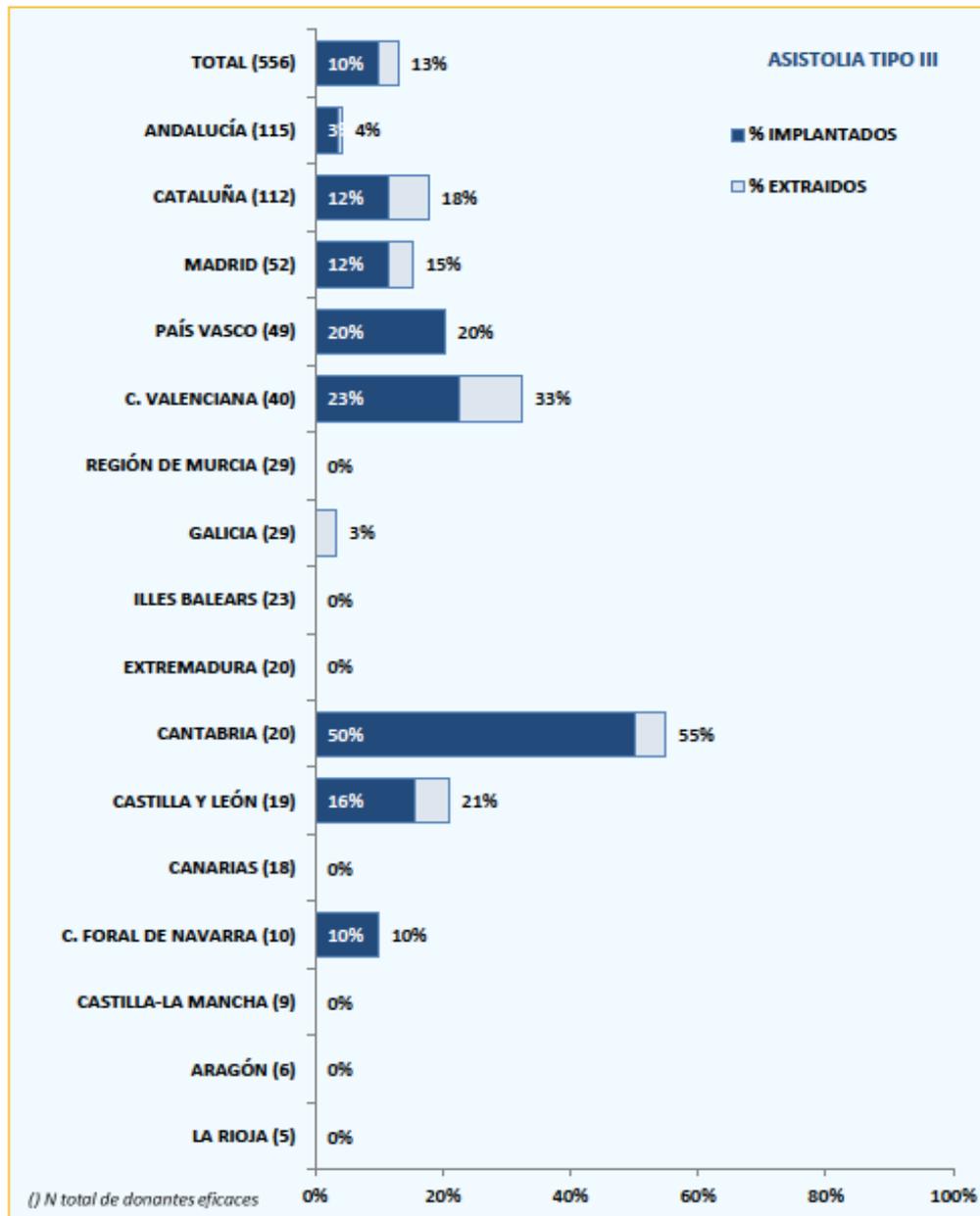
En países como Estados Unidos este porcentaje es aún menor, ya que solo se extraen pulmones en aproximadamente el 3% de los donantes en asistolia controlada.



**Figura 7.3 Número de donantes pulmonares en asistolia y porcentaje de utilización según el tipo de Maastricht. Memoria de donación en asistolia de la ONT, 2017.**

Como se observa en la figura 7.3, desde que se inició en 2013 la actividad de donación pulmonar en asistolia tipo 3, en el año 2017 se han obtenido casi el mismo número de donantes pulmonares que en el conjunto de los tres años anteriores.

La siguiente imagen (Figura 7.4) muestra el porcentaje de donantes pulmonares del total de donantes eficaces en asistolia tipo 3 por comunidades.



**Figura 7.4** *Porcentaje de donantes pulmonares en asistolia del total de los donantes eficaces en asistolia tipo 3. Fuente ONT: memoria de donación y trasplante pulmonar España 2018.*

Cantabria es la primera comunidad de España en tasa de donación pulmonar en donantes en asistolia tipo 3. A fecha de 2018 sigue habiendo comunidades en las que no se realiza la extracción pulmonar en estos donantes.

Otra de las causas que podrían también justificar el bajo porcentaje de extracción de pulmones en los donantes en asistolia controlada es la mayor estancia en UCI que suelen tener estos pacientes en comparación con los donantes en muerte encefálica.

Mantener los pulmones del potencial donante en condiciones óptimas durante el ingreso en UCI para que llegado el momento sean válidos para trasplante supone todo un reto. Es importante destacar que los donantes en asistolia controlada de forma general tienen ingresos más prolongados en UCI en comparación con el grupo de muerte encefálica. En nuestro estudio la estancia media en UCI de los DAC fue de 7 días mientras que para el grupo de muerte encefálica fue de 2 días (diferencia estadísticamente significativa), y según datos de la ONT estas cifras son similares en el resto de los centros (Actividad de donación y trasplante pulmonar, 2017).

Durante este tiempo es fundamental proporcionar los cuidados adecuados al donante, comenzando por medidas comunes para prevenir la neumonía asociada a ventilación mecánica y otras como el rastreo microbiológico y tratamiento antibiótico anticipado en los casos necesarios, realizar maniobras de reclutamiento, y fibrobronoscopias para limpieza y toma de muestras cuando esté indicado. Se han publicado estudios que muestran que un manejo adecuado del donante se asocia a mayor número de órganos válidos para trasplante (Singbartl y cols, 2011). En nuestro centro

disponemos de un protocolo para implementar la donación pulmonar en donantes multiórganos sin detrimento para la supervivencia a largo plazo de los receptores de órganos distintos al pulmón [Miñambres y cols (2015), Miñambres y cols (2015<sup>2</sup>), Ballesteros y cols, (2016)].

Tras la implantación de los sistemas tipo ECMO para preservación de órganos abdominales en normotermia ha sido preciso estudiar y evaluar la seguridad de nuevos protocolos que permitieran combinar este mecanismo con la preservación en frío necesaria para los órganos torácicos.

Oniscu y cols (2014), propusieron el primer modelo combinado de preservación en frío y normotermia para extracción multiórganos en donantes tipo 3 con buenos resultados.

En nuestro centro también existe un procedimiento para la extracción combinada de pulmones y órganos abdominales con empleo de dispositivos de perfusión regional normotérmica. Como se describía en el apartado de material y métodos, una vez confirmado el fallecimiento y tras los 5 minutos de asistolia se insufla el balón intraórtico y se pone en marcha el dispositivo de reperfusión abdominal. Este balón bloquea la aorta torácica y se evita la reperfusión cardiaca y cerebral. Tras iniciar la reperfusión el cirujano torácico realiza una esternotomía media y clampa la aorta torácica por encima del balón de oclusión. Al mismo tiempo se reintuba al donante y se le ventila con oxígeno puro. El cirujano procederá a canular la arteria pulmonar para infundir solución de preservación.

El tórax se debe enfriar de forma tópica con suero salino frío y a su vez ligar la vena cava superior para separar los compartimentos torácico y abdominal (Miñambres y cols, 2017) .

Estas medidas nos han permitido aumentar el número donantes pulmonares y combinar la extracción pulmonar con la de órganos abdominales en DAC con sistemas de perfusión regional normotérmica y crear un protocolo de mantenimiento de donantes multiórgano que sigue vigente en nuestro centro. Durante el año 2018 (ya terminada la recogida de datos de este trabajo) los DAC supusieron un 44% del total del H. U. Marqués de Valdecilla.

Con respecto a la utilización de dispositivos ex vivo para el trasplante pulmonar en donantes en asistolia controlada, recientemente se ha publicado el estudio INSPIRE (Warnecke y cols, 2018) que evalúa el uso de estos dispositivos, asociándose en general a buenos resultados. Este tema todavía está sujeto a debate, ya que de momento también se han obtenido muy buenos resultados sin utilizar estos dispositivos. Se plantea que podrían tener su utilidad en el caso de pulmones con tiempos de isquemia prolongada o cuando se precise trasladar los órganos distancias largas, pero consideramos que esto ha de ser estudiado en más profundidad para poder corroborarse.

Al contrario que con los pulmones de asistolia no controlada, el uso de dispositivos de perfusión ex vivo aun no está establecido en la asistolia controlada y se han obtenido excelentes resultados sin necesidad de utilizar estos sistemas. En nuestra experiencia podemos decir que el trasplante pulmonar de DAC ofrece resultados iguales o mejores a los de donantes en muerte encefálica y que la extracción combinada de órganos

abdominales con perfusión regional normotérmica y pulmones con cirugía superrápida es segura para ambos grupos de órganos.

## 7.7 CORAZÓN

El trasplante cardiaco es el único tratamiento eficaz cuando no hay alternativas médicas ni quirúrgicas a la insuficiencia cardiaca terminal. Queda reservado, debido a la gran desproporción entre órganos disponibles y receptores, a un grupo seleccionado de pacientes que se considera que son los que más se beneficiarán de los órganos en términos de cantidad y calidad de vida.

La escasez de órganos disponibles hizo que algunos equipos de trasplante (principalmente grupos australianos e ingleses) planteasen que los donantes en asistolia controlada pudieran ser donantes de corazón, y de esta forma, aumentar el número de injertos para trasplante. En España este procedimiento no se ha realizado hasta la fecha, pero consideramos que es un campo por desarrollar en un futuro próximo. Aunque este tema no es el objeto de la tesis, nos parece interesante comentarlo brevemente ya que puede ser cuestión de debate en los próximos años.

El grupo de Sidney publicó en 2015 su experiencia con tres trasplantes cardiacos realizados tras la extracción de los órganos de donantes en asistolia con cirugía superrápida. Seleccionaron donantes jóvenes, menores de 40 años y con tiempos de isquemia de menos de 30 minutos. Los órganos fueron trasladados desde el centro extractor a otros hospitales donde se implantaron, con soporte con dispositivos de perfusión exvivo con buenos resultados (Dhital y cols 2015).

Uno de los retos fundamentales del trasplante cardiaco de donantes en asistolia controlada ha sido el evaluar de forma adecuada el daño que

sufre el corazón durante la fase agónica y el periodo de isquemia. Se intentó mitigar en un principio seleccionando pacientes jóvenes con tiempos de isquemia muy cortos, a pesar de lo cual se registraban altas tasas de fallo del injerto (Messner y cols, 2016). Estos criterios de selección, en muchos casos demasiado exhaustivos, hicieron que se desestimaran potenciales donantes. Por este motivo, el grupo del hospital de Papworth comenzó a utilizar los dispositivos de perfusión regional normotérmica para restablecer el flujo coronario, disminuir el tiempo de isquemia y permitir al órgano recuperarse antes de la preservación en frío. Con este programa se consiguió aumentar un 45% el número de corazones disponibles en dicho centro.

Al extender la perfusión regional abdominal al tórax la extracción del corazón de donantes en asistolia se convierte en un procedimiento técnicamente similar a de donantes en muerte encefálica, y además permite una monitorización funcional del órgano. Durante años se ha pensado que el corazón que ha sufrido el periodo de isquemia y la parada cardíaca (a la que se suman los 5 minutos de observación tras la asistolia para certificar la muerte) no toleraría la fase posterior de isquemia fría, y directamente estos órganos se descartaban para trasplante. El uso de la perfusión regional normotérmica ampliada al tórax se ha asociado a buenos resultados, y permite excluir los corazones que quedan con pobre función o presentan coronariopatías palpables. La ausencia de circulación cerebral se monitoriza con doppler carotideo. Hasta la fecha el Reino Unido es el país con mayor experiencia en este campo (Tsui y cols, 2017).

## 7.8 RENTABILIDAD

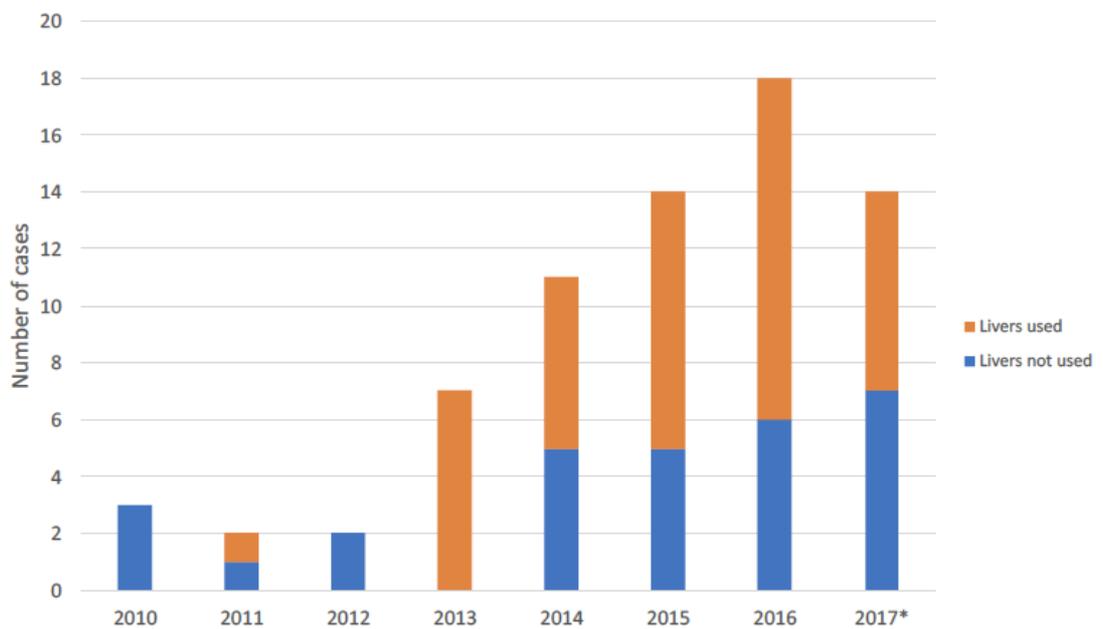
Cuando en nuestro centro se inició el programa de donación en asistolia controlada con dispositivos tipo ECMO comenzamos extrayendo solo riñones. Con el paso del tiempo y la experiencia ganada se incluyeron los primeros hígados y páncreas y la extracción combinada de pulmones.

Por este motivo, debido a la curva de aprendizaje, la extracción de hígados ha sido menor en el caso de los donantes en asistolia: se extrajeron 16 hígados de 44 donantes en asistolia. De la misma forma el número de órganos trasplantados por donante en asistolia controlada con PRN fue menor en comparación con los donantes en muerte encefálica (de media se obtuvieron 2 órganos en los DAC y 3 en los donantes en muerte encefálica), aunque estos resultados también se explican porque en donantes en muerte encefálica se puede extraer el corazón y eso a día de hoy no se realiza en España en DAC. Además en nuestra serie el número de órganos por donante que son potencialmente válidos pre extracción se ajusta de forma estrecha al número de órganos que finalmente se implantan. De hecho, en el grupo de donantes en asistolia, de media se valoraron como válidos 2 órganos por donante que son los mismos que se implantaron de media.

En otras series publicadas como la de Oniscu y cols (2014) el número de órganos trasplantados por donante fue de 2,47 y en la de Rojas Peña y cols (2014) la media fue de 1,68.

La realidad es que la cifra de órganos descartados sigue siendo alarmantemente alta. En la figura 7.4 se puede observar el porcentaje de hígados de DAC con dispositivos de PRN que se llegaron a trasplantar (en Reino Unido). Se observa que en los últimos años a pesar de que ha

aumentado el porcentaje de dispositivos de PRN que se utilizan, siguen siendo pocos centros y con escaso número de casos los que realizan esta técnica, por lo que no se ha traducido en un mayor porcentaje de órganos trasplantados.



**Figura 7.5** *Porcentaje de hígados implantados (naranja) y descartados (azul) en donantes en asistolia controlada con empleo de perfusión regional normotérmica en Reino Unido. (Watson y cols, 2018).*

## 7.9 COSTE

Analizar los costes derivados de las actividades de donación no ha sido el objeto de nuestro trabajo, pero nos ha parecido importante hacer una referencia al gasto que supone el uso de sistemas ECMO para la donación, en comparación con los donantes en ME que no precisan ninguna infraestructura adicional.

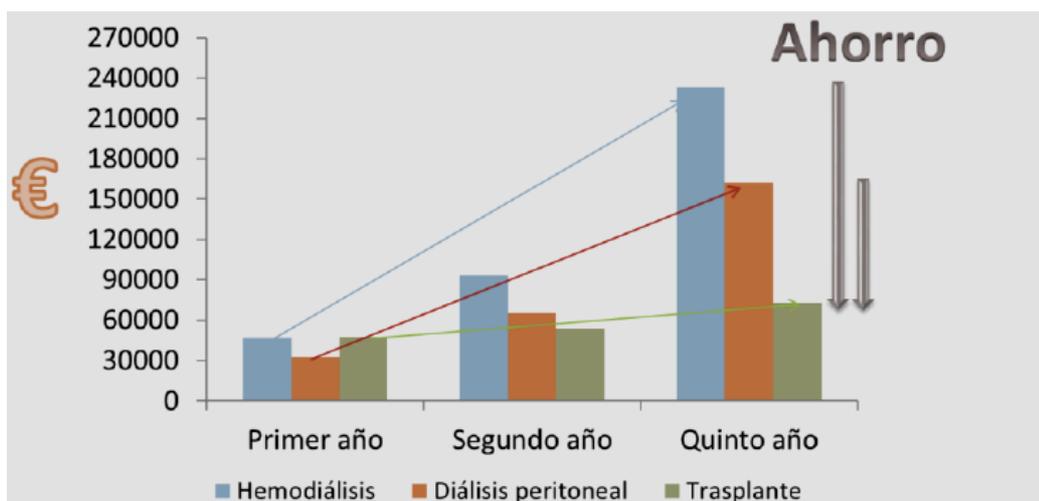
Nuestro centro dispone de 4 dispositivos para sistema ECMO veno arterial que se utilizan de forma habitual en quirófanos de cirugía cardíaca y en las unidades de cuidados intensivos y coronarias.

El precio de una bomba de circulación extracorpórea modelo estándar con dos rodillos, circuito y calentador es de 40.000 euros de media. El coste del fungible es, por donante, de aproximadamente 1000 euros (para circulación extracorpórea en normotermia).

El uso de estos dispositivos requiere un trabajo en equipo y personal entrenado; en nuestro centro se lleva a cabo por cirujanos Documentación1cardiovasculares, enfermeras perfusionistas y médicos intensivistas.

Consideramos que el coste asociado a estos dispositivos es aceptable dentro del proceso de trasplante y más teniendo en cuenta que en la mayoría de ocasiones nos permitirá obtener varios órganos por cada donante. Según datos de la ONT (Memoria de donación 2017) la mayoría de los centros generan sobre todo donantes renales, seguido de hepáticos y pulmonares. En el caso de los riñones se sabe desde hace años que el trasplante además de mejorar la calidad de vida del paciente es un procedimiento rentable y coste efectivo a partir del segundo año.

La ONT realizó en España en el año 2010 un estudio sobre la enfermedad renal crónica, incluyendo el coste de los tratamientos sustitutos y el de los trasplantes. El coste promedio por paciente y año del tratamiento sustitutivo renal con hemodiálisis es de 46.659,83 € frente a 32.432,07 € en el caso de la diálisis peritoneal y 47.136,33 € en el caso del trasplante renal durante el primer año. A partir del primer años, el coste promedio por paciente y año del trasplante renal es de 6.477,23 €. Es decir, en el segundo año tras la realización del trasplante renal se genera ahorro si lo comparamos con las terapias alternativas de sustitución renal (figura 7.5).



**Figura 7.6 Costes del tratamiento sustitutivo de la función renal en España por paciente y año (2010).** Fuente ONT.

Teniendo en cuenta el ahorro en diálisis, se estima que en nuestro país cada año el SNS ahorra dos veces el coste de todos los procedimientos de extracción y trasplante de todos los tipos de órganos. El coste del tratamiento de un año de hemodiálisis es superponible al coste de realizar un trasplante renal.

En España el número de hospitales con programas de donación en asistolia y perfusión regional normotérmica es limitado. A día de hoy no parece asumible ni necesario disponer de este tipo de programas en cada centro donante por el consumo de recursos materiales y humanos que conlleva, ya que es más fácil implantarlo en hospitales terciarios que ya dispongan de estos recursos para cirugías o soporte cardio-respiratorio. Por lo tanto, en lo que respecta al coste económico, aunque no sea el objeto de la tesis, y aún sabiendo que la medicina por lo general no es un proceso rentable (ni se espera que lo sea) parece justo intentar ofrecer el mejor tratamiento al paciente pero a la vez que conocemos sus costes y las alternativas disponibles. Desde nuestro punto de vista, el coste añadido que supone la utilización de los dispositivos de perfusión regional normotérmica, además de conseguir ampliar el número de órganos para trasplante en buenas condiciones es asumible y rentable.

## 7.10 TRANSLACIÓN PRÁCTICA Y APLICACIÓN DEL MODELO

Creemos que los resultados de nuestro trabajo tienen una traslación práctica e impacto en la sociedad, ya que demuestran que los pacientes con órganos trasplantados a partir de donantes en asistolia controlada con el empleo de dispositivos de perfusión regional normotérmica tienen resultados no inferiores a los pacientes que reciben un órgano de donante en muerte encefálica en cuanto a función del injerto y supervivencia global. Además estos dispositivos parecen revertir el daño celular que se produce en la fase de isquemia caliente y que era, hasta ahora, el principal motivo de descarte de órganos en estos donantes. De esta forma podremos aumentar el número de órganos disponibles. Como se ha comentado arriba, el coste del procedimiento para centros que disponen de sistemas de circulación extracorpórea pensamos que es asumible ya que solo habría que añadir el precio del fungible de la ECMO.

Somos conscientes de que existe una limitación logística para la aplicación de este modelo y el uso de ECMO en hospitales que no disponen de recursos o personal cualificado, como podría ser en centros de primer y segundo nivel que no tienen la infraestructura ni los medios necesarios. Para solucionar este problema se ha propuesto una experiencia preliminar que consiste en desplazar a estos centros dispositivos ECMO portátiles junto con un equipo experimentado para realizar la canulación y extracción de los órganos. Este proyecto comenzó en el año 2015 en Granada: el equipo estaba formado por un médico y una enfermera del equipo de coordinación de trasplantes, un cirujano vascular y un urólogo, que se desplazaban a hospitales cercanos de menor nivel llevando con ello el sistema ECMO (ECMO Maquet Rotaflow<sup>®</sup> o ECMO Maquet Cardiohelp<sup>®</sup>) y el resto de materiales necesarios.

Publicaron su experiencia con los cuatro primeros casos en los que se extrajeron solamente riñones ya que los hígados no fueron válidos (motivo por el cual no fue precisa la colaboración de cirujanos generales). Se realizaron 8 trasplantes renales con éxito (Perez Villares y cols, 2017). Esta propuesta abre la puerta a la implantación de la donación en asistolia controlada en hospitales de primer y segundo nivel, lo cual puede ayudar a aumentar el número de órganos disponibles.

Desde abril de 2017 existe un protocolo en la Comunidad de Madrid para utilizar dispositivos tipo ECMO portátiles en donantes en asistolia tipo 3 en los hospitales de Madrid que no disponen de este recurso. En el primer año se ha utilizado este protocolo en más de 30 donantes con excelentes resultados.

Los donantes en asistolia controlada suponen un grupo con gran potencial para poder aumentar el número de órganos disponibles para trasplante. Son necesarios protocolos adecuados como el comentado previamente, para que estos posibles donantes no se desestimen por fallecer en hospitales sin las infraestructuras necesarias para llevar a cabo el proceso de extracción de órganos con dispositivos de reperfusión regional normotérmica.

### **7.11 CUIDADOS INTENSIVOS ORIENTADOS A LA DONACIÓN**

A día de hoy se debe considerar la posibilidad de donación como una parte de los cuidados al final de la vida. En nuestro país se calcula que aproximadamente un tercio de los donantes se generan fuera de las unidades de críticos.

La primera referencia sobre el ingreso de pacientes en UCI con el fin de posibilitar la donación se remonta al Reino Unido en el año 1990. En el Hospital de Royal Devon y Exeter se publicó un protocolo que incluía la intubación orotraqueal e inicio de ventilación mecánica (en el caso de que no se hubiese iniciado previamente) y las medidas generales de mantenimiento esperando la evolución a muerte encefálica para la posterior extracción de los órganos. En sus comienzos este protocolo fue muy debatido y generó muchos conflictos éticos, lo que llevó a su retirada.

Con el paso de los años se ha producido un cambio de mentalidad en la sociedad. El ingreso en UCI orientado a la donación, además de ser una estrategia para aumentar el número de donantes, se basa en el principio de autonomía del paciente, permitiendo al paciente ejercer el derecho a ser donante sin así lo había deseado en vida y está respaldado por diversos comités de bioética .

Desde hace 15 años se lleva a cabo en algunos centros de nuestro país el ingreso en UCI de pacientes con daño cerebral catastrófico considerándoles donantes potenciales. Fue pionero en el año 2003 el Hospital Gregorio Marañón de Madrid. Entre los años 2003 y 2005 en este centro un 30% de los donantes se generaron gracias a este protocolo.

En el año 2015 se publicó el informe "Prácticas clínicas al final de la vida en pacientes fallecidos con daño cerebral catastrófico y donación de

órganos en España". Estas recomendaciones constituyen el denominado trabajo ACCORD-España, un proyecto coordinado por la Organización Nacional de Trasplantes que supone una extensión de la Acción Conjunta ACCORD (Achieving Comprehensive Coordination on Organ Donation throughout the European Union). El proyecto fue creado para dar respuesta a la premisa de que la donación ha de formar parte integral de los cuidados al final de la vida y con la finalidad última de incrementar la disponibilidad de órganos para trasplante.

Posteriormente, en el año 2017, la SEMICYUC junto con la ONT constituyó un grupo de trabajo para escribir una serie de recomendaciones acerca de los cuidados intensivos orientados a la donación de órganos. Parte de este documento desarrolla la posibilidad de Ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos para posibilitar la donación de órganos y Ventilación Electiva no Terapéutica .

A día de hoy se acepta el ingreso no solo de los pacientes que se espere que evolucione a muerte encefálica, si no también aquellos que presentan un daño cerebral catastrófico o que se encuentran en la fase final de enfermedades neurodegenerativas o respiratorias y pueden ser potenciales donantes en asistolia controlada una vez decidida la retirada de tratamientos de soporte vital por la situación de futilidad, procurando en todo momento la ausencia de sufrimiento y medidas de confort necesarias. En este plan de cuidados al final de la vida es donde se debe integrar la posibilidad de la donación de órganos.

La siguiente pregunta que podríamos hacernos sería quien debe cuidar de estos pacientes (que especialistas) y en que unidades deben ingresar los potenciales donantes. Pickett y cols (1994) publicaron un artículo que

reflejaba que un manejo inadecuado de los potenciales donantes derivaba en mayores tasas de pérdidas de injertos potenciales, y que esto era algo que se podía evitar. Años después, Singbartl y cols (2011) en su artículo reflejaban que el manejo de los donantes por médicos intensivistas se asociaba a un aumento de los órganos válidos para trasplante.

Existen grandes diferencias entre centros y países en el cuidado de los donantes. Está claro que las ECMO y los sistemas de perfusión regional normotérmica son técnicas complejas que requieren personal entrenado, con los conocimientos suficientes y experiencia para su uso, y que el manejo de los donantes en asistolia controlada con estos dispositivos es más complejo que en el de pacientes en muerte encefálica o de extracciones superrápidas.

Desde el punto de vista ético, los cuidados intensivos orientados a la donación responden al principio de autonomía del paciente ya que consideran al final de la vida su voluntad con respecto al destino de sus órganos y tienen en cuenta sus valores y principios morales. Por otra parte con respecto a los pacientes en lista de espera para trasplante, estos cuidados, al posibilitar la donación de órganos, pueden aumentar el número de órganos disponibles y la posibilidad de trasplante, lo cual aporta una mejora de su supervivencia y calidad de vida y es beneficioso para la sociedad.

Dados los buenos resultados de nuestra serie de donantes en asistolia controlada podemos apoyar esta práctica en el sentido de considerarla beneficiosa para aumentar el número de órganos disponibles, tanto de donantes en muerte encefálica como de donantes en asistolia controlada, que cada día cobran más peso en nuestra sociedad.

## 7.12 CONFLICTOS ÉTICOS

La aplicación de los dispositivos con membrana de oxigenación a la donación en asistolia controlada ha sido en múltiples ocasiones objeto de debate y controversia.

Uno de los primeros dilemas fue que al poner en marcha estos dispositivos se restableciera el flujo cerebral y con ello se diera lugar a una posible resucitación cerebral (Dalle Ave y cols, 2016).

Para estos autores no se disponía de la suficiente evidencia de que los sistemas ECMO sirvieran para mejorar los resultados de los trasplantes y desde su punto de vista, la canulación premortem podía interferir en los cuidados al final de la vida del paciente. Además, los posibles problemas que pudieran surgir si el balón no bloquease bien el flujo coronario y cerebral podían llegar a invalidar la determinación del fallecimiento.

En nuestro protocolo, para lograr una correcta oclusión de la aorta torácica, utilizamos un balón de oclusión intraaórtico para evitar la perfusión cerebral y coronaria durante la reperusión abdominal. La posición del balón se comprueba antes de retirar las medidas de soporte con una radiografía de tórax. Además se dispone de dos líneas arteriales (una femoral y otra radial izda) para comprobar el bloqueo de la aorta torácica. Antes de la asistolia se insufla momentáneamente el balón y se comprueba que desaparece la onda de pulso en la arteria femoral mientras que se mantiene pulso en la arteria radial, lo que asegura que se ha conseguido el bloqueo adecuado de la aorta torácica. Tras fallecer el paciente, una vez hinchado el balón e iniciada la recirculación

desaparecerá la presión en la arteria radial y en la arteria femoral habrá una presión no pulsátil y mantenida por el flujo de la ECMO.

Este es el primer método validado para comprobar el adecuado funcionamiento del balón y poder monitorizar a tiempo real si hay perfusión retrógrada (se vería pulso en la arteria radial), lo que nos permite detectar y solucionar este problema de forma inmediata (Miñambres y cols, 2017).

Otro conflicto que puede plantearse es si es ético ingresar a un potencial donante (en el caso de los ingresos orientados a la donación), al tratarse de un paciente que va a ocupar una cama en una unidad de cuidados intensivos con el consiguiente coste que esto genera. Por una parte, como se ha comentado ya, si el paciente ingresa en la UCI se le puede ofrecer a él o a su familia la posibilidad de donación, pudiendo cumplir de ser así su voluntad. Si se niega el ingreso, y por el contrario se mantiene al paciente en la planta o en urgencias esta opción ya no será posible. Además, el consumo de recursos que pueda generar su ingreso, en el caso de ser donante podrá ser rentabilizado no solo en términos económicos, si no también en la calidad y aumento de la esperanza de vida de muchos pacientes que se encuentran a la espera de un órgano.

### 7.13 LIMITACIONES

Las principales limitaciones a la hora de comparar la donación es asistolia controlada utilizando dispositivos de perfusión regional normotérmica con la extracción mediante cirugía superrápida son que no existen estudios randomizados comparativos (y es probable que dados los buenos resultados obtenidos con estos dispositivos estos estudios ya no se vayan a realizar) y que la casuística aún es baja.

En particular, para nuestro trabajo serían dos: la primera es que se trata de un estudio unicéntrico y la segunda que el tamaño de la muestra es relativamente pequeño (118 donantes: 74 en muerte encefálica y 44 en asistolia controlada).

Otros estudios parecidos, ya comentados en apartados anteriores como los de Oniscu y cols (2014) y Rojas Peña y cols (2014) incluían un número similar de donantes (21 y 37 donantes en asistolia respectivamente), por lo que nuestra serie, a pesar de no ser muy amplia, es comparable con otras publicadas hasta la fecha.

Además nuestro objetivo fundamental era demostrar que los órganos procedentes de donantes en asistolia controlada con dispositivos de perfusión regional normotérmica tienen unos resultados al menos no inferiores a los procedentes de donantes en muerte encefálica y consideramos que con el número de pacientes incluidos se puede apoyar dicha hipótesis.

Por otra parte creemos que el seguimiento de los pacientes ha sido reducido, y sería interesante valorarlo a más largo plazo para confirmar los resultados.

En un futuro nos gustaría poder formar parte de estudios multicéntrico con otros hospitales y así comparar los resultados y poder generar nuevas líneas de investigación.

## **8. CONCLUSIONES**

- La donación en asistolia controlada ha supuesto un aumento del número de donantes en nuestro hospital del 30%.
- Los dispositivos tipo ECMO de perfusión regional normotérmica parecen contrarrestar los efectos deletéreos de la parada cardíaca y permitirían obtener mejores resultados en los donantes en asistolia controlada.
- Los dispositivos tipo ECMO de perfusión regional normotérmica permiten minimizar los riesgos de la cirugía superrápida y obtener mayor rentabilidad de los órganos.
- La perfusión abdominal normotérmica combinada con la extracción superrápida pulmonar es segura para injertos abdominales y torácicos.
- Los pacientes trasplantados con injertos procedentes de donantes en asistolia controlada tienen resultados no inferiores a los pacientes que reciben un órgano de donantes en muerte encefálica en cuanto a función del injerto y supervivencia global.
- La perfusión regional normotérmica debiera ser el método electivo de preservación en la donación en asistolia controlada.
- La adquisición de competencias en el manejo de los dispositivos de perfusión regional normotérmica es una pieza clave en el desarrollo de la tecnología en el campo de la donación de órganos.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

Ausania F, White SA, Pocock P y cols. Kidney damage during organ recovery in donation after circulatory death donors: data from UK National Transplant Database. *Am J Transplant*. 2012 Apr;12(4):932-936.

Ballesteros MA, Duerto Álvarez J, Martín-Penagos L y cols. Influence of specific thoracic donor therapy on kidney donation and long-term kidney graft survival. *J Nephrol* (2017) 30: 869

Barrou B, Billault C, Nicolas-Robin A. The use of extracorporeal membranous oxygenation in donors after cardiac death. *Current Opinion Organ Transplant*. 2013; 18:148-153.

Croome KP, Lee DD, Perry DK y cols. Comparison of longterm outcomes and quality of life in recipients of donation after cardiac death liver grafts with a propensity-matched cohort. *Liver Transpl*. 2017; 23:342-351.

Croome KP, Mathur AK, Lee DD y cols. Outcomes of Donation After Circulatory Death Liver Grafts From Donors 50 Years or Older: A Multicenter Analysis. *Transplantation*. 2018; 102:1108-1114

Cypel M, Levvey B, Van Raemdonck D y cols. International Society for Heart and Lung Transplantation Donation After Circulatory Death Registry Report. *J Heart Lung Transplant*. 2015; 34:1278-1282.

Dalle Ave AL, Shaw DM, Bernat JL y cols. Ethical Issues in the Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation in Controlled Donation After Circulatory Determination of Death. *Am J Transplant*. 2016;16:2293-2299.

Del Río F, Andrés A, Padilla M y cols. Kidney transplantation from donors after uncontrolled circulatory death: the Spanish experience. *Kidney Int.* 2018; 19: 30717-30718.

Domínguez-Gil B, Haase-Kromwijk B, Van Leiden H y cols. Current situation of donation after circulatory death in European countries. *Transpl Int.* 2011; 24:676-686

Doyle MB, Collins K, Vachharajani N y cols. Outcomes Using Grafts from Donors after Cardiac Death. *J Am Coll Surg.* 2015; 221:142-152.

Dhital KK, Iyer A, Connella M y cols. Adult heart transplantation with distant procurement and ex-vivo preservation of donor hearts after circulatory death: a case series. *Lancet* 2015; 385: 2585–2591.

Farney AC, Hines MH, Al-Geizawi S y cols. Lessons learned from a single center's experience with 134 donation after cardiac death donor kidney transplants. *Am Coll Surg.* 2011; 212:440-451.

Fernandez LA, Di Carlo A, Odorico JS y cols. Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation From Donation After Cardiac Death. *Ann Surg.* 2005; 242: 716–723.

Fondevila C, Hessheimer AJ, Flores E y cols. Applicability and results of Maastricht type 2 donation after cardiac death liver transplantation. *Am J Transplant.* 2012; 12:162-170.

Gil J, Rose C, Lesage J y cols. Use and Outcomes of Kidneys from Donation after Circulatory Death Donors in the United States. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28:3647-3657.

Hessheimer AJ, Coll E, Torres F et cols. Normothermic regional perfusion versus super rapid recovery in controlled donation after circulatory death liver transplantation. *J Hepatol.* 2019;70(4):658-665.

Jay CL, Lyuksemburg V, Ladner DP y cols. Ischemic colangiopathy after controlled donation after cardiac death liver transplantation. *Ann Surg.* 2011; 253: 259-264.

Kubal C, Mangus R, Fridell J y cols. Optimization of Perioperative Conditions to Prevent Ischemic Cholangiopathy in Donation After Circulatory Death Donor Liver Transplantation. *Transplantation: August* 2016; 100:1699–1704.

Krutsinger D, Reed RM, Blevins A y cols. Lung transplantation from donation after cardiocirculatory death: a systematic review and meta-analysis. *J Heart Lung Transplant.* 2015; 34:675-684.

LaMattina JC, Mezrich JD, Fernandez LA y cols. Simultaneous liver and kidney transplantation from donation after cardiac death donors: a brief report. *Liver Transpl.* 2011; 17:591–595.

Leiden H, Haase-Kromwijk A, Hoitsma N y cols. Controlled doantion after circulatory death in the Netherlands: more organs, more efforts. *The Netherlands Journal of Medicine* 2016; 74:285-291.

Levvey BJ, Harkess M, Hopkins P y cols. Excellent clinical outcomes from a national donation-after-determination-of-cardiac-death lung transplant collaborative. *Am J Transplant*. 2012; 12:2406-2413.

Matesanz R, Domínguez-Gil B, Coll E. Donación en asistolia no controlada: necesidad, oportunidad y reto. *Med Intensiva*. 2013; 37:221-223.

Messer SJ, Axell RG, Colah S y cols. Functional assessment and transplantation of the donor heart after circulatory death. *J Heart Lung Transplant*. 2016; 35:1443-1452.

Miñambres E, Rodrigo E, Ballesteros MA y cols. Impact of restrictive fluid balance focused to increase lung procurement on renal function after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:2352–2356.

Miñambres E, Ballesteros MA, Rodrigo E y cols. Aggressive lung donor management increases graft procurement without increasing renal graft loss after transplantation. *Clin Transplant* 2013; 27:52–59.

Miñambres E, Coll E, Duerto J y cols. Effect of an intensive lung donor-management protocol on lung transplantation outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33:178–184.

Miñambres E, Suberviola B, Guerra C y cols. Experiencia de un programa de donación en asistolia Maastricht II en una ciudad de pequeño tamaño: resultados preliminares. *Med Intensiva* 2015; 39:433-441.

Miñambres E, Pérez-Villares JM, Chico-Fernández M y cols. Lung donor treatment protocol in brain dead-donors: A multicenter study. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34:773–780.

Miñambres E, Suberviola B, Dominguez-Gil B y cols. Improving the outcomes of organs obtained from controlled donation after circulatory death donors using abdominal normothermic regional perfusion. *Am J Transplant* 2017; 17:2165–2172.

Miñambres E, Rubio JJ, Coll E y cols. Donation after circulatory death and its expansion in Spain. *Curr Opin Organ Transplant*. 2018 ;23:120-129.

Mooney JJ, Hedlin H, Mohabir PK y cols . Lung Quality and Utilization in Controlled Donation After Circulatory Determination of Death Within the United States. *Am J Transplant*. 2016;16:1207-1215.

Muthusamy AS, Mumford L, Hudson A y cols. Pancreas Transplantation From Donors After Circulatory Death From the United Kingdom. *Am J Transplant*. 2012;12: 2150-2156.

Nasralla D, Coussios C, Mergental H y cols. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature* 2018; 557: 50–56.

Oniscu GC, Randle LV, Muiesan P y cols. In Situ Normothermic Regional Perfusion for Controlled Donation After Circulatory Death. The United Kingdom Experience. *Am J Transplant* 2014; 14: 2846–2854.

Oniscu GC, Siddique A and Dark J. Dual temperature multi-organ recovery from a Maastricht category iii donor after circulatory death. American Journal of Transplantation 2014; 14: 2181–2186.

Organización Nacional de Trasplantes: Documento de consenso sobre trasplante de páncreas e islotes; 2005. Disponible en <http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/pancreaseislotes.pdf>

Organización Nacional de Trasplantes 2008. Plan de acción para la mejora de la donación y el trasplante de órganos “Plan Donación Cuarenta”. Disponible en <http://www.ont.es/infesp/ProyectosEnMarcha/Plan%20Donación%20Cuarenta.pdf>

Organización Nacional de Trasplantes. Donación en Asistolia en España: Situación Actual y Recomendaciones. Documento de consenso nacional 2012. Disponible en <http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso>.

Organización Nacional de Trasplantes 2013. Informe de actividad de donación y trasplante de donantes en asistolia. Disponible en <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria%20Donación%20en%20Asistolia.pdf>

Organización Nacional de Trasplantes. Protocolo Nacional de donación y trasplante hepático en donación en asistolia controlada. Versión final agosto 2015. Disponible en <http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/PROTOCOLO%20NACIONAL%20DE%20DONACIÓN%20Y%20TRASPLANTE%20HEPÁTICO>

%20EN%20DONACIÓN%20EN%20ASISTOLIA%20CONTROLADA\_Ago  
sto%202015\_FINAL.pdf

Organización Nacional de Trasplantes. Dossier de actividad de trasplante  
hepático. España 2016. Disponible en  
<http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria%20Hepático%202016.pdf>

Organización Nacional de Trasplantes. Memoria de donación 2017.  
Disponible en  
<http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria%20Donación%202017.pdf>

Organización Nacional de Trasplantes. Actividad de donación y  
trasplantes. España 2018. Disponible en :  
<http://www.ont.es/infesp/Memorias/Actividad%20de%20Donación%20y%200Trasplante.pdf>

Pérez-Villares JM, Lara-Rosales R, Pino-Sánchez F, Fuentes- García P,  
Gil-Piñero E, Osuna-Ortega A y cols. Código alfa. Inicio de un nuevo  
programa de donación en asistolia. Med Intensiva. 2013; 37:223-230.

Pérez-Villares JM, Lara-Rosales R, Fernández-Carmona A y cols. Mobile  
ECMO team for controlled donation after circulatory death. Am J  
Transplant. 2018; 18:1293-1294.

Pickett JA, Wheeldon D, Oduro A. Multi-organ transplantation: donor  
management. Curr Opin Anaesthes 1994; 7:80-83.

Reid AW, Harper S, Jackson CH y cols. Expansion of the kidney donor pool by using cardiac death donors with prolonged time to cardiorespiratory arrest. *Am J Transplant*. 2011; 11:995-1005.

Rojas-Peña A, Sall LE, Gravel MT y cols. Donation after circulatory determination of death: the University of Michigan experience with extracorporeal support. *Transplantation*. 2014; 98:328-334.

Scalea JR, Redfield RR, Arpali E y cols. Does DCD Donor Time-to-Death Affect Recipient Outcomes? Implications of Time-to-Death at a High-Volume Center in the United States. *Am J Transplant*. 2017;17:191-200.

Schlegel A, Scalera I, Perera M y cols. Impact of donor age in donation after cardiac death liver transplantation: Is the cut-off "60" still of relevance? *Liver Transpl*. 2018; 24:352-362.

Shapey IM, Muniesan P. Regional perfusion by extracorporeal membrane oxygenation of abdominal organs from donors after circulatory death: a systematic review. *Liver Transpl*. 2013; 19:1292-1303.

Singbartl K, Murugan R, Kaynar AM y cols. Intensivist-led management of brain-dead donors is associated with an increase in organ recovery for transplantation. *Am J Transplant*. 2011; 11:1517-1521.

Singh SK, Kim SJ. Does expanded criteria donor status modify the outcomes of kidney transplantation from donors after cardiac death? *Am J Transplant*. 2013; 13:329-336.

Siskind E, Akerman M, Maloney C y cols. Pancreas Transplantation From Donors After Cardiac Death An Update of the UNOS Database. *Pancreas*. 2014;43:544-547.

Suberviola B, Mons R, Ballesteros MA y cols. Excellent long-term outcome with lungs obtained from uncontrolled donation after circulatory death. *Am J Transplant*. 2019;19(4):1195-1201.

Summers DM, Watson CJ, Pettigrew GJ y cols. Kidney donation after circulatory death (DCD): state of the art. *Kidney Int*. 2015; 88:241-249.

Suylen V, Luijk B, Hoek R y cols. A Multicenter Study on Long-Term Outcomes After Lung Transplantation Comparing Donation After Circulatory Death and Donation After Brain Death. *Am J Transplant*. 2017; 17:2679-2686.

Tsui SL, Oniscu GC. Extending normothermic regional perfusion to the thorax in donors after circulatory death. *Curr Opin Organ Transplant*. 2017; 22:245-250.

Van Loo ES, Krikke C, Hofker HS y cols. Outcome of pancreas transplantation from donation after circulatory death compared to donation after brain death. *Pancreatology*. 2017; 17:13-18.

Warnecke G, Van Raemdonck D, Smith MA y cols. Normothermic ex-vivo preservation with the portable Organ Care System Lung device for bilateral lung transplantation (INSPIRE): a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Respir Med*. 2018; 6:357-367.

Watson C, Hunt F, Messer S y cols. In situ normothermic perfusion of livers in controlled circulatory death donation may prevent ischemic cholangiopathy and improve graft survival. *Am J Transplant.* 2019;19(6):1745-1758.

## **10. ANEXOS**

## **ANEXO 1:**

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA CANULACION Y PREMEDICACION EN POTENCIALES DONANTES DE ÓRGANOS.**

Como consecuencia de la irrecuperabilidad de la enfermedad que padece su familiar....., y dado que se ha tomado la decisión por parte del equipo médico que lo atiende de retirar las técnicas de soporte vital le informamos que tras el fallecimiento se procederá a la extracción de los órganos y tejidos que se consideren válidos. Para ello, se precisa preservar la función de los órganos una vez fallecido el paciente. Dicha preservación se efectúa mediante un sistema de perfusión y unos catéteres vasculares que son colocados antes de que se retiren las medidas de soporte vital. Estos procedimientos se hacen bajo sedación y analgesia, sin dolor para el paciente.

D./D<sup>a</sup> .....  
DNI.....

como familiar/representante legal del paciente, autoriza el empleo de las técnicas de preservación (canulación) y la premedicación con heparina sódica una vez que se hayan cumplido los requisitos que marca la ley (Real Decreto 1723/201, de 28 de Diciembre de 2012).

Declaro que he sido informado por el miembro de la Coordinación de Trasplante de los procedimientos a seguir en el proceso de donación de órganos y tejidos

Santander a ..... de ..... de 20..

Firma familiar /representante legal

Firma testigo

## **11. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA**

## **11.1 Publicaciones**



# Static Cold Storage vs Ex Vivo Machine Perfusion: Results From a Comparative Study on Renal Transplant Outcome in a Controlled Donation After Circulatory Death Program

M. Arlaban<sup>a</sup>, P. Barreda<sup>b,\*</sup>, M.A. Ballesteros<sup>a,c</sup>, E. Rodrigo<sup>b</sup>, B. Suberviola<sup>a,c</sup>, R. Valero<sup>b</sup>, E. Miñambres<sup>c,d</sup>, and J.C. Ruiz-San Millán<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Service of Intensive Care, University Hospital Marqués de Valdecilla-IDIVAL, Santander, Spain; <sup>b</sup>Service of Nephrology, University Hospital Marqués de Valdecilla-IDIVAL, Santander, Spain; <sup>c</sup>Transplant Coordination Unit, University Hospital Marqués de Valdecilla-IDIVAL, Santander, Spain; and <sup>d</sup>School of Medicine, University of Cantabria, Santander, Spain

---

## ABSTRACT

**Introduction.** We aimed to evaluate if ex vivo machine perfusion could minimize the negative impact of cold ischemia on those renal grafts obtained from controlled donation after circulatory death (cDCD).

**Material and methods.** Prospective observational paired study of kidney transplants from cDCD performed in our center. The kidney from each pair preserved on ice was transplanted first within the first few hours following procurement, while the contralateral kidney was machine-perfused with a LifePort device (Organ Recovery Systems, Brussels, Belgium) and transplanted the following day.

**Results.** A total of 12 cDCDs were included. No differences were observed in delayed graft dysfunction or graft survival between the 2 groups.

**Conclusion.** The use of ex vivo perfusion devices is simple and they do not require any large infrastructural or high economic investments, considering the fact that it allows a better selection of recipients and viable organs no longer need to be discarded because of prolonged warm ischemia times.

---

**F**URTHER widespread expansion of all types of organ transplants has been limited by the persistent mismatch between supply and demand of organs for transplantation. In an attempt to expand the donor pool and to make more grafts eligible for transplantation, several strategies have been proposed, such as further improving the donor management of brain death donors [1] as well as the introduction of a donation after circulatory death program [2,3]. However, the unpredictable consequences of warm ischemia that characterize controlled donation after circulatory death (cDCD), together with impaired organ perfusion during the agonal phase, result in a reluctance to accept grafts from these donors, leading to fewer eligible donors being converted to actual donors as seen in brain death donors (DBD) [4,5].

In cDCD, the effects of warm ischemia, resulting from the hypotensive phase after withdrawal of life-sustaining therapy as well as following circulatory arrest, are further exacerbated during the later period of cold ischemia. In kidney transplantation these phenomena have been identified as major

risk factors for a higher incidence of primary non-function and delayed graft function (DGF) [6].

Despite these problems, several studies in kidney transplantation have shown that the long-term results in terms of survival and functionality are comparable to those seen in kidneys from brain death donors [7,8].

Despite these higher short-term risks, nowadays it seems evident that the survival benefit from receiving a DCD renal

---

This work was supported by Ministerio de Ciencia e Innovación, Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Desarrollo Regional Europeo (Red de Investigación de Enfermedades Renales "RedInRen" RD16/0009/0027).

\*Address correspondence to Paloma Barreda, Service of Nephrology, University Hospital Marqués de Valdecilla-IDIVAL, REDINREN (RD/0009/0027), Avda, Marqués de Valdecilla s/n, E-39008 Santander, Spain. E-mail: [paloma.barreda@gmail.com](mailto:paloma.barreda@gmail.com)

**Table 1. Donor Characteristics**

Donor Characteristics	N = 12
Age (years)	51.4 (SD 11.9)
Sex (male)	10 (83.3%)
Cause of death	CVA 1 (8.3%) Anoxia 6 (50%) TBI 1 (8.3%) Other 4 (33.3%)
Diabetes mellitus	2 (16.7%)
Hypertension	2 (16.7%)
Expanded-criteria donor	3 (25%)

Abbreviations: CVA, cerebrovascular accident; SD, standard deviation; TBI, traumatic brain injury.

graft outweighs the risks from remaining on dialysis while waiting for a DBD graft [9].

Several groups have studied the impact of ex vivo renal perfusion devices as an alternative method for preserving kidneys compared to the traditional method of static conservation on ice with encouraging results in favor of perfusion for reducing rates of delayed graft dysfunction in children and cDCDs [10,11]. As these results were not yet fully conclusive, we designed a paired study for kidneys obtained from cDCDs in order to evaluate whether or not ex vivo machine perfusion could minimize the negative impact of cold ischemia on such renal grafts.

## MATERIAL AND METHODS

Prospective observational paired study of kidney transplants from donors after controlled cardiac arrest performed at the Marqués de

Valdecilla University Hospital during the period from September 2014 to December 2017.

One kidney from each pair was preserved on ice and transplanted first within the next few hours following procurement (Group A) while the contralateral kidney of the same pair was machine-perfused with a LifePort device (Organ Recovery Systems) and transplanted the day after retrieval (Group B). All kidneys were removed from cDCD donors after a period of regional normothermic abdominal perfusion and after controlled cardiac arrest occurred.

Recipient characteristics such as mean age, sex distribution, number of retransplants, and number of HLA incompatibilities were compared between groups. The primary endpoints for the analysis of our study were incidence of delayed graft function (defined as the need for dialysis during the first week after transplantation) and overall graft survival. The secondary endpoints were renal function (creatinine at 1, 3, 6, and 12 months) and, in the event of DGF, the number of dialysis sessions required.

Data were analyzed using the student's *t*-test for quantitative variables and McNemar test for categorical variables. Kidneys from donors with prolonged functional warm ischemia time (greater than 1 hour) were excluded from the study.

## RESULTS

During the study period, a total of 12 cDCDs were identified, resulting in 24 renal grafts procured from those donors and transplanted at our center. Cold ischemia time was 6h on average in Group A and 19.9h on average in Group B.

The main characteristics of donors are detailed in Table 1. Twenty-five percent of donors fulfilled the criteria for expanded criteria donors. Both groups were comparable with respect to recipients' characteristics. Cold ischemia

**Table 2. Kidney Transplants and Recipients' Characteristics**

Recipients	Cold Stored Kidney (n = 12)	Machine-Perfused Kidney (n = 12)	P
Sex (male)	10 (83.3%)	7 (58.3%)	.375
Age (years)	52.6 (SD 14.8)	51 (SD 10.1)	.983
Retransplanted	0	3 (25%)	-
HLA incompatibility > 3	9 (75%)	9 (75%)	1.000
HLA A incompatibility			
0	1 (8.3%)	2 (16.7%)	.549
1	6 (50%)	7 (58.3%)	
2	5 (41.7%)	3 (25%)	
HLA B incompatibility			
1	6 (50%)	5 (41.7%)	1.000
2	6 (50%)	7 (58.3%)	
HLA DR incompatibility			
0	1 (8.3%)	1 (8.3%)	.392
1	4 (33.3%)	7 (58.3%)	
2	7 (58.3%)	4 (33.3%)	
Cold ischemia (min)	365.3 (SD 81.3)	1203.7 (SD 371)	.0001
Creat 10 days (mg/dL)	3.2 (SD 2)	2.9 (SD 2.2)	.367
Creat 1 month (mg/dL)	1.3 (SD 0.5)	1.5 (SD 0.7)	.190
Creat 90 days (mg/dL)	1.3 (SD 0.4)	1.4 (SD 0.6)	.09
Creat 180 days (mg/dL)	1.3 (SD 0.4)	1.5 (SD 0.7)	.121
Creat 1 year (mg/dL)	1.3 (SD 0.4)	1.5 (SD 0.7)	.521
DGF	3 (25%)	4 (33.3%)	1.000
Dialysis sessions 1 or 2	2 (16.7%)	2 (16.7%)	1.000
Dialysis sessions > 3	1 (8.3%)	2 (16.7%)	1.000

Abbreviations: Creat, serum creatinine; DGF, delayed graft function; SD, standard deviation.

time was significantly longer in Group B. No significant differences were observed between groups with respect to incidence of DGF, number of dialysis sessions, and renal function during the first post-transplant year (Table 2). In terms of graft survival, one kidney in the machine group presented an early vascular thrombosis at 72 hours.

## DISCUSSION

Every year the proportion of cDCDs gains more weight, which contributes to increasing the number of organs eligible for transplantation. Several series have shown that the main disadvantage for using renal grafts from such cDCD donors as compared to DBD donors is the higher rate of delayed graft function, with advanced donor age and prolonged cold ischemia time being identified as extra major risk factors [12].

Ex vivo machine perfusion might offer a solution to this problem, as it might allow safe prolongation of the time window between procurement and transplantation. Although our series of cases is small, the fact that we have used a pair design for our study implies that both kidneys received identical pre-extraction care; in combination with the observation that recipients in both arms had similar characteristics in terms of age and comorbidities, this allowed us to demonstrate that by using these perfusion devices we could safely increase cold ischemia time without jeopardizing renal outcome in terms of survival and functionality. Other studies carried out in the United Kingdom in recent years [13,14] have demonstrated similar results in terms of safe mild prolongation of cold ischemic time. In contrast to the UK studies, in which most of the kidneys were first cold stored prior to being machine-perfused upon arrival at the transplant hospital, the kidneys in our study were machine-perfused as from procurement until transplant. Palayo et al showed that in DCD kidneys, prolonged use of cold storage preceding machine perfusion was associated with worse results [15].

In clinical practice, the use of ex vivo perfusion devices might enable longer transportation time between centers, which could facilitate organ exchange between centers located remotely from each other. This somewhat wider time window could allow more optimal selection of recipients, thereby increasing the possibility for getting a transplant for hyperimmunized patients.

Using these perfusion devices for donors with prolonged warm ischemia times also generates additional viability assessment information: Poor machine perfusion parameters such as renal resistance and flow have been associated with higher incidence of DGF and graft loss. This additional viability information might prevent us from discarding perfectly viable organs on the one hand, while on the other hand allowing us to avoid transplanting kidneys with poor function post-operatively.

In conclusion, the use of ex vivo perfusion devices might allow the significant prolongation of cold ischemia time compared to cold storage, maintaining similar results with respect to DGF and mid-term graft function. This longer period might allow a more accurate selection of recipients.

## REFERENCES

- [1] Miñambres E, Pérez-Villares JM, Chico M, et al. Lung donor treatment protocol in brain dead-donors: a multicenter study. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:773–80.
- [2] Organ Procurement and Transplantation Network. Data reports portal. <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports>. [Accessed 19 July 2016].
- [3] Miñambres E, Rubio JJ, Coll E, Domínguez-Gil B. Donation after circulatory death and its expansion in Spain. *Curr Opin Organ Transplant* 2018;23:120–9.
- [4] National Health Service Organ Donation and Transplantation, Annual activity report 2015/16. [https://nhsbtbde.blob.core.windows.net/umbraco-assets-corp/4662/activity\\_report\\_2015\\_16.pdf](https://nhsbtbde.blob.core.windows.net/umbraco-assets-corp/4662/activity_report_2015_16.pdf). 2016 [accessed 10.08.2016].
- [5] Goldberg DS, Abt PL. Improving outcomes in DCDD liver transplantation: there can only be strength in numbers. *Am J Transplant* 2014;14:1016–20.
- [6] Wadei HM, Heckman MG, Rawal B, et al. Comparison of kidney function between donation after cardiac death and donation after brain death kidney transplantation. *Transplantation* 2013;96:274–81.
- [7] Summers DM, Watson CJ, Pettigrew GJ, et al. Kidney donation after circulatory death (DCD): state of the art. *Kidney Int* 2015;88:241–9.
- [8] Miñambres E, Suberviola B, Dominguez-Gil B, et al. Improving the outcomes of organs obtained from controlled donation after circulatory death donors using abdominal normothermic regional perfusion. *Am J Transplant* 2017;17:2165–72.
- [9] Snoeijs MG, Schaubel DE, Hené R, et al. Kidneys from donors after cardiac death provide survival benefit. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1015–21.
- [10] Gill J, Dong J, Eng M, et al. Pulsatile perfusion reduces the risk of delayed graft function in deceased donor kidney transplants, irrespective of donor type and cold ischemic time. *Transplantation* 2014;97:668–74.
- [11] Guy A, McGrogan D, Inston N, et al. Hypothermic machine perfusion permits extended cold ischemia times with improved early graft function. *Exp Clin Transplant* 2015;13:130–7.
- [12] Lim WH, McDonald SP, Russ GR, et al. Association between delayed graft function and graft loss in donation after cardiac death kidney transplants—a paired kidney registry analysis. *Transplantation* 2017;101:1139–43.
- [13] Patel K, Nath J, Hodson J, et al. Outcomes of donation after circulatory death: kidneys undergoing hypothermic machine perfusion following static cold storage: a UK population-based cohort study. *Am J Transplant* 2018;18:1408–14.
- [14] Jochmans I, Moers C, Smits JM, et al. Machine perfusion versus cold storage for the preservation of kidneys donated after cardiac death: a multicenter, randomized, controlled trial. *Ann Surg* 2010;252:756–64.
- [15] Palayo S, Sageshima J, Gaynor JJ, et al. Negative impact of prolonged cold storage time before machine perfusion preservation in donation after circulatory death kidney transplantation. *Transpl Int* 2016;29:1117–25.



# Results After Implementing a Program of Intensive Care to Facilitate Organ Donation

F. Martínez-Soba<sup>a</sup>, E. Miñambres<sup>b,c</sup>, L. Martínez-Camarero<sup>a,d</sup>, M. Arlabán-Carpintero<sup>b</sup>, J.A. Moreno-Ortigosa<sup>d</sup>, V. Calleja-Muñoz<sup>a,d</sup>, and M.A. Ballesteros<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup>Donor Coordination Unit, Hospital San Pedro, Logroño, Spain; <sup>b</sup>Transplant Coordination Unit & Service of Intensive Care, University Hospital Marqués de Valdecilla-IDIVAL, Santander, Spain; <sup>c</sup>School of Medicine, University of Cantabria, Santander, Spain; and <sup>d</sup>Service of Intensive Care, Hospital San Pedro, Logroño, Spain

## ABSTRACT

A program of intensive care to facilitate organ donation (ICOD) represents one of the ways to increase donation rate following brain death (BD).

**Objectives.** To analyze the impact and cost-effectiveness of setting up an ICOD strategy.

**Method.** Retrospective cases of BD donors from the Spanish region La Rioja were included, after implementation of an ICOD program (2011–2016). This was activated in cases of devastating neurologic injury where treatment had been rejected following therapeutic futility criteria. Follow-up of kidney and liver transplant patients with the obtained grafts was carried out.

**Results.** A total of 134 potential donors were admitted to intensive care unit (ICU), of whom 106 were selected under the ICOD strategy. BD was diagnosed in 108 cases (25 conventional donors, 83 ICOD donors). A total of 21.6% of potential ICOD donors did not evolve to BD, subsequently dying in the ICU. ICOD cases accounted for more than 50% of donors each year. This cohort had an average stay of 2.4 days in the ICU and accounted for a small proportion of total ICU admissions. A total of 68 (81.9%) ICOD donors were finally effective and 146 grafts were extracted, the majority being abdominal organs (liver and kidney). Probability of survival 1 year after liver transplant (ICOD donor) was 90.9%, with 1 case of primary graft failure. Survival 1 year after kidney transplant (ICOD donor) was 92.7%. No differences were detected in survival rates of kidney and liver transplant patients regarding donor type (ICOD vs conventional).

**Conclusions.** Implementation of an ICOD program allows an increase in the pool of valid and quality grafts for transplant as well as implying a minimum consumption of intensive medicine resources. The results in transplant patients support this strategy.

**T**RANSPLANTATION has become widespread as the last step in the treatment of chronic diseases. Advances in this regard and longer life expectancy have led to an increase in transplant activity. However, despite high donation rates in Spain [1], the main limitation is the availability of valid grafts for transplant. Faced with this new reality and seeking self-sufficiency, initiatives have been put in place that seek to increase the availability of organs valid for transplant [2–4]. The intensive care to facilitate organ donation (ICOD) is defined as the initiation of intensive care measures in patients with a devastating neurologic

injury in whom any treatment for curative purposes is deemed futile. They may be admitted into intensive care units (ICUs) to be offered the option of donation as part of end-of-life care [5]. This program arouses great interest given its potential and, above all, because it may be within

\*Address correspondence to Dr Maria A. Ballesteros, Intensive Care Medicine, Marqués de Valdecilla University Hospital, Avda Valdecilla, s/n, Santander 39008, Spain. E-mail: [gelesballesteros@yahoo.com](mailto:gelesballesteros@yahoo.com)

the reach of centers regardless of their level of health care. The Achieving Comprehensive Coordination in Organ Donation study highlighted opportunities for improvement in the identification of potential donors in neurologic emergency services [6]. The objective of this study is to assess the effectiveness of this initiative in La Rioja (Spanish region) on donation rates, to study its impact in ICUs, and to assess the evolution of patients who received transplants with the obtained grafts.

## MATERIAL AND METHODS

A retrospective cohort study was carried out. An ICOD program was implemented in 2011 in La Rioja (Spanish region with around 320,000 inhabitants, having a second-level reference hospital). Potential ICOD donors were those with a devastating neurologic injury and for whom any further treatment had been discarded based on criteria of therapeutic futility. Once the potential donor has been detected, the health care professional reports this to transplant coordination, who evaluates, rules out medical contraindications, assesses the possibility of resulting brain death, and addresses the family interview. The interview began and ended in the detecting service, except in those circumstances where the family accepted admission to the ICU but requested time to decide, and so the interview was completed in a second stage in the ICU. Brain death was diagnosed by intensivists responsible for the patient according to criteria laid down in Spanish legislation [7]. In the present study, those donors who were admitted to the ICU under the ICOD strategy (2011–2016) were the ICOD cohort. This group of donors was compared with the conventional donors (patients admitted to the ICU with therapeutic intention and that evolved into brain death during the same study period). Outcome variables were the donation rate, the number of valid grafts for transplant, subsequent evolution of transplant patients, and consumption of ICU resources. Follow-up (minimum of 3 months) was carried out on patients who received grafts generated in the period analyzed. These data (recipients as well as grafts) were obtained through the transplant database in Cruces University Hospital and University Hospital Marqués de Valdecilla (our reference hospitals for kidney and liver transplantation, respectively).

## Statistical Analysis

Categorical variables are displayed as absolute value (%), using the  $\chi^2$  test or Pearson test for comparison. Quantitative variables are expressed as median and interquartile range or average and standard deviation. The Mann-Whitney test or *t* test was used to compare quantitative variables. Survival was assessed by the Kaplan-Meier method and compared with the log-rank test. Logistic regression models were used to identify risk factors associated with the development of delayed graft dysfunction.

## RESULTS

In the study period, a total of 109 cases were assessed through the early detection and previous interview ICOD program. A total of 106 patients finally entered the ICU with a view to facilitating donation; in the 3 remaining cases the family did not give their consent. Evolution to brain death occurred in 83 patients, which was 78.3% of those admitted for that purpose, without any negative response from family toward donation.

There were 23 patients who did not evolve to brain death and died in the ICU after an average stay of 4.5 days (SD, 2.9). During the study period, 25 patients were admitted to the ICU with therapeutic indication who presented evolution to brain death (conventional donors). The characteristics of both groups of donors (conventional vs ICOD donors) are shown in Table 1. It is worth highlighting that livers were extracted in 83.1% of cases and kidneys in 39.8% of cases; in a minority of cases (4.8%) there were heart (3), pancreas (1), and lung (4) extractions. In each one of the study period years, the ICOD strategy has meant a significant proportion of donors (>50% each year), allowing high rates of donation to be maintained. The donation rate without the ICOD program would have been 13 per million population (only conventional donor), but after the ICOD implementation, the rate increased to 57 per million population (rate difference, 44; 95% confidence interval [CI], 15–74). On the other hand, the 83 ICOD donors were a very small proportion of ICU admissions, ranging from 0.7% in 2012 to 2% in 2015.

## Transplantation

A total of 69 liver grafts were obtained with the ICOD strategy, 54 of which were finally transplanted (78.3%). At the same time, 102 kidney grafts were extracted during the study period, of which 62.7% (64 grafts) were obtained under the ICOD strategy. The number of kidney grafts finally transplanted was 70, which was 68.7% of the total extracted during the study. Table 2 shows the characteristics of liver receptors and kidney recipients. There were no differences in mortality nor in the probability of survival of liver transplants and kidney recipients depending on the type of donor (Fig 1). In the kidney recipients the multivariate analysis (odds ratio, 6.3; 95% CI, 0.6–62;

**Table 1. Donor Characteristics**

	Conventional Donors (n = 25)	ICOD Donors (n = 83)	P Value
Age, mean (SD), y	62 (15.8)	74.3 (11.7)	.001
Sex, male (%)	15 (60)	40 (48.2)	.30
Origin, No. (%)			
ICU	25 (100)	0 (0)	>.001
Emergency department	0	63 (75.9)	
Neurology ward	0	20 (24.1)	
Cause of death, No. (%)			.001
Hemorrhagic CVA	12 (48)	72 (86.7)	
Road traffic TBI	0	1 (1.2)	
Nonroad traffic TBI	1 (4)	3 (3.6)	
Ischemic CVA	4 (16)	7 (8.4)	
Anoxia	8 (32)	0	
Judicial	1 (4)	3 (4.8)	.67
ICU stay, median (IQR), d	1 (0–2)	1.5 (1–2.5)	.049
N° extracted grafts/donor	2 (1.5–3)	1 (1–2)	.002
N° transplanted graft/donor	2 (1–3)	1 (1–2)	.04
Transplanted kidney/extracted kidney	27/37 (72.9)	43/55 (78.2)	.57
Transplanted liver/extracted liver	16/18 (88.9)	54/69 (78.3)	.45

Abbreviations: CVA, cerebrovascular accident; ICOD, intensive care to facilitate organ donation; ICU, intensive care unit; TBI, traumatic brain injury.

**Table 2. Recipients Characteristics and Outcomes**

Liver Recipients	Conventional Donors (n = 10)	ICOD Donors (n = 22)	P Value
Age, mean (SD), y	54.3 (8.5)	56.8 (6.4)	.36
Sex, male, No. (%)	10 (100)	20 (90.9)	.47
Indication, No. (%)			.84
Viral	6 (60)	11 (50)	
Alcohol	2 (20)	7 (31.8)	
PBC	0	1 (4.5)	
Other	2 (20)	3 (13.6)	
Retransplant, No. (%)	1 (10)	4 (18.2)	.49
Dead, No. (%)	1 (10)	3 (13.6)	.63
Primary graft dysfunction	0	1 (4.5)	.69

Kidney Recipients*	Conventional Donors (n = 14)	ICOD Donors (n = 28)	P Value
Age, median (IQR), y	55.5 (44.6–60.7)	56.7 (50.2–65.7)	.41
Sex, male, No. (%)	10 (71.4)	19 (67.9)	>.99
Retransplant	1 (7.1)	5 (17.9)	.65
CIT, median (IQR), min	1171 (909–1233)	1128 (778–1357)	.98
Creatinine, 3 mo, mg/dL	1.4 (1–2.2)	1.3 (1.1–2)	.93
Creatinine, 6 mo, mg/dL	1.5 (1–1.9)	1.3 (1.1–1.7)	.78
Creatinine, 12 mo, mg/dL	1.3 (0.9–2.3)	1.3 (0.9–1.5)	.60
Creatinine, 24 mo	1.2 (0.9–2)	1.4 (1–1.7)	.641
Graft Loss, No. (%)	0	4 (14.3)	.18
DGF, No. (%)	1 (7.1)	8 (26.8)	.11
Dead, No. (%)	1 (7.1)	4 (14.3)	.45

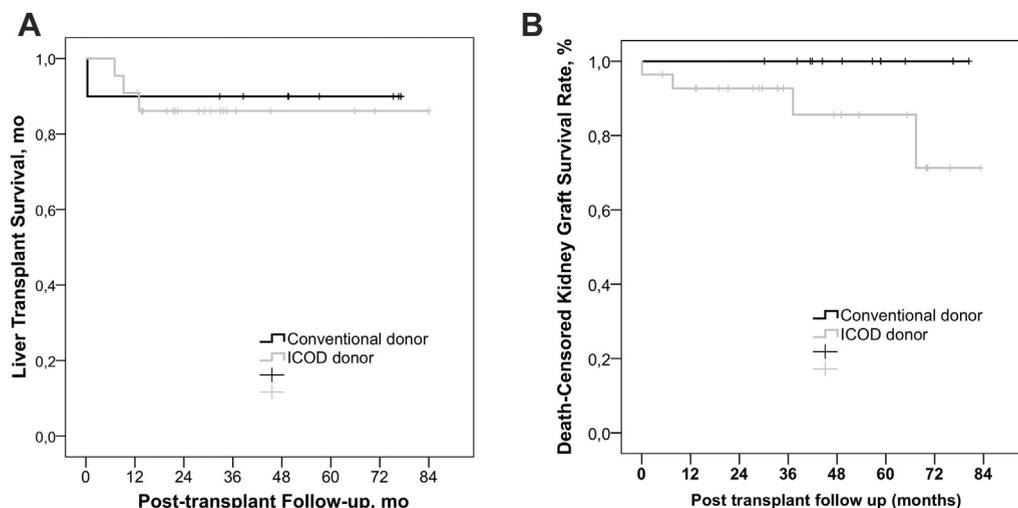
Abbreviations: CIT, cold ischemic time; DGF, delayed graft function; ICOD, intensive care to facilitate organ donation; PBC, primary biliary cirrhosis.

\*The immunosuppression protocol for kidney recipients included steroids, tacrolimus, and mycophenolate. Recipients of organs from expanded criteria donors received induction therapy with basiliximab. Thymoglobulin was added for patients at high immunologic risk.

$P = .11$ ) adjusted for recipient age, cold ischemic time, and donor characteristics (expanded criteria donor) showed that the ICOD cohort did not have a significant greater risk of delayed graft dysfunction.

DISCUSSION

Implementation of an ICOD program has contributed significantly to donation rates in our community during the study period. Our results reflect the fact that there is a pool of potential donors in health care units who do not attend critically ill patients. Donors attained under ICOD were older (in their seventies and eighties), which coincides with the effective brain death donor profile in our country [8]. Donor age explains the observed etiologic profile (clear predominance of ischemic cerebrovascular accident) as well as the fact that in most of them liver was extracted and kidney discarded because of comorbidities. This profile determines and conditions the selection of potential recipients but does not suppose a limitation as the results with elderly grafts are acceptable [9]. In this regard, the clinical evolution of liver and kidney transplant patients has been similar between both groups of donors. The mortality of kidney recipients was particularly high (14%), but in all cases death was not caused by kidney disease with normal functional graft. We wish to highlight the cost-effectiveness of donors recruited under the ICOD plan since more than 80% of extracted grafts were finally transplanted. Patients who were admitted as potential donors accounted for a small proportion of total admissions, which translates to low costs and supports its use as a common practice in ICUs in our country [6]. These services have become key parts in the detection and treatment of potential donors [10]. A margin of 72-hour admission to the ICU is recommended to assess evolution, consider limiting therapeutic effort, and avoid futile treatment if not evolving to brain death [11]. Our results affirm and endorse the role of the transplant coordinator regarding the correct selection of potential donors which, despite being elderly (cerebral atrophy), evolve in a short period of time to brain death resulting in an adjusted consumption of resources. We believe that experiences such as the one presented here show that its implementation is feasible and attainable at any level of health care and that its potential is high.



**Fig 1. (A)** Kaplan-Meier curves of liver recipient survival, according to type of donor (log-rank, 0.059;  $P = .81$ ). **(B)** Adjusted death-censored graft survival for conventional and ICOD donor kidneys (log rank, 2.495;  $P = .11$ ). ICOD, intensive care to facilitate organ donation.

In our opinion, we have opportunities for improvement, as those patients that have not evolved to brain death may be considered for donation after circulatory death and tissue donation. Our study has several limitations. It is a single-center work with a relatively small sample size. Patients who did not evolve to brain death were not evaluated, and, in addition, not all transplants were followed up as we focused only on those carried out in centers of reference for our community. Development of multicenter studies will allow a contrast and comparison of results obtained. In summary, ICOD seeks to enable donation in patients who presently die outside the ICU, contributes significantly to donation rates, and is feasible at any level of health care.

## REFERENCES

- [1] Newsletter Transplant. International figures on donation and transplantation 2016. <http://www.ont.es/publicaciones/Documents/NEWSLETTER%202016%20NIPO.pdf>; 2015 [accessed 2018 Jun 21].
- [2] Miñambres E, Rubio JJ, Coll E, Domínguez-Gil B. Donation after circulatory death and its expansion in Spain. *Curr Opin Organ Transplant* 2018;23:120–9.
- [3] Miñambres E, Suberviola B, Domínguez-Gil B, et al. Improving the outcomes of organs obtained from controlled donation after circulatory death donors using abdominal normothermic regional perfusion. *Am J Transplant* 2017;17:2165–72.
- [4] Miñambres E, Coll E, Duerto J, Suberviola B, et al. Effect of an intensive lung donor-management protocol on lung transplantation outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:178–84.
- [5] Matesanz R. Papel de los Servicios de Urgencias y Emergencias en la donación de órganos. *Emergencias* 2010;22:68–71.
- [6] Domínguez-Gil B, Coll E, Elizalde J, et al. ACCORD-Spain study group expanding the donor pool through intensive care to facilitate organ donation: results of a Spanish multicenter study. *Transplantation* 2017;101:e265–72.
- [7] Boletín oficial del estado. <http://www.ont.es/infesp/Legislacin/BOERD1723-2012.pdf>; 2012 [accessed 2018 Jun 20].
- [8] Memoria actividad de donación de la Organización Nacional de Trasplantes. <http://www.ont.es/infesp/Paginas/Memorias.aspx>; 2017 [accessed 2018 Jun 21].
- [9] Jiménez-Romero C, Caso O, Cambra F, et al. Using old liver grafts for liver transplantation: where are the limits? *World J Gastroenterol* 2014;20:10691–702.
- [10] Miñambres E, Pérez-Villares JM, Chico-Fernández M, et al. Lung donor treatment protocol in brain dead-donors: a multicenter study. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:773–80.
- [11] Miller LD, Gardiner SK, Gubler KD. Emergency department referral for organ donation: more organ donors and more organs per donor. *Am J Surg* 2014;207:728–33.

## **11.2 Comunicaciones enviadas a congresos**

Geneva  
2017

Organ Donation Congress  
14<sup>th</sup> Congress of the International Society for  
Organ Donation & Procurement

September 6–9 | Geneva, Switzerland | [www.isodp2017.org](http://www.isodp2017.org)

## CERTIFICATE OF PRESENTATION

This is to certify that

**Eduardo Minambres**

*Co-Authors: Nuria Lavid, Maite Arlaban, Rosalia Valero, Marcos Gómez-Ruiz,  
Jose Manuel Gonzalez-de la Guerra, Alejandro Ponton, Maria Angeles Ballesteros, Borja Suberviola*

Presented the following abstract at the 14<sup>th</sup> Congress of the International Society for Organ Donation and Procurement (ISODP 2017) from September 6-9, 2017 held in Geneva, Switzerland

**Excellent results from controlled donation after circulatory death donors using abdominal normothermic regional perfusion**

Philippe Morel  
Congress Chairman

Marti Manyalich Vidal  
ISODP President

**From:**ESOT 2017 Programme team <esot2017@shocklogic.com>

**Sent:**2017-10-12 12:34:32

**To:**GELESBALLESTEROS@YAHOO.ES

<GELESBALLESTEROS@YAHOO.ES>,Francesca.Bateman@ashfieldhealthcare.com

<Francesca.Bateman@ashfieldhealthcare.com>

**Cc:**

**Bcc:**ESOT 2017 Programme team <esot2017@shocklogic.com>

**Subject:**ESOT 2017 Congress - CONFIRMATION OF PRESENTATION

**Opened:**2017-10-13 15:36:30



## *Certificate of Presentation*



This is to certify that

**Maria Angeles Ballesteros Sanz**

has delivered an Oral Presentation titled:

**IMPROVING THE OUTCOMES OF ORGANS OBTAINED FROM CONTROLLED DONATION AFTER CIRCULATORY DEATH DONORS USING ABDOMINAL NORMOTHERMIC REGIONAL PERFUSION (FR) (NFR)**

at the 18th Congress of the European Society of Organ Transplantation,

celebrated on 24-27 September, 2017

in Barcelona

27 September, 2017

Stefan Schneeberger

SPC Chair

Josep Maria Grinyó

SPC Chair

### DETAILS OF THE PRESENTATION:

Abstract Number:	3722079
Session Title:	OS03 - THE DCD SESSION
Session Date:	25/09/2017
Session Start-Time:	08:00
Presentation Number:	<b>OS024</b>
Co - Authors:	Eduardo Miñambres; Maite Arlaban; Nuria Lavid; Jose Luis Gutierrez-Baños; Monica Gonzalez-Noriega; Inmaculada Garcia-Montesinos; Valentín Tascón; Carlos Alvarez De Arriba; Maria Angeles Ballesteros;

Powered by Shocklogic (www.shocklogic.com)



*CERTIFICADO DE COMUNICACIÓN ORAL*

*La comunicación titulada*

*“Donante añoso y evolución posterior del trasplante  
hepático y del trasplante renal.”*

*y cuyos autores son:*

***Ballesteros MA , Argüeso Troule D, Lavid N, Suberviola B, Arlabán  
M, Fernández-Rozas S, Ruíz-San Millán JC , Rodríguez-San Juan JC ,  
Miñambres E***

Ha sido presentada en el XXXIII CONGRESO NACIONAL DE COORDINADORES DE TRASPLANTES, celebrado en Sevilla los días 14, 15 y 16 de noviembre de 2018.

Y para que conste y surta efecto donde proceda, se expide el presente certificado en Sevilla, a dieciséis de noviembre de dos mil dieciocho.

Beatriz Domínguez-Gil González  
Presidenta Comité Científico  
Directora de la Organización  
Nacional de Trasplantes

Juan José Egea Guerrero  
Presidente Comité Organizador  
Coordinador Autonómico de Trasplantes  
de Andalucía



*CERTIFICADO DE COMUNICACIÓN PÓSTER DIGITAL*

*La comunicación titulada*

*“Excelentes resultados a largo plazo de los injertos pulmonares obtenidos de donantes en asistolia no controlada.”*

*y cuyos autores son:*

***Miñambres , E.; Suberviola B.; Lavid N.; Sánchez L.; Pita L.;  
Fernández-Rozas S. ; Arlabán M.; Ballesteros MA .***

Ha sido presentada en el XXXIII CONGRESO NACIONAL DE COORDINADORES DE TRASPLANTES, celebrado en Sevilla los días 14, 15 y 16 de noviembre de 2018.

Y para que conste y surta efecto donde proceda, se expide el presente certificado en Sevilla, a dieciséis de noviembre de dos mil dieciocho.

Beatriz Domínguez-Gil González  
Presidenta Comité Científico  
Directora de la Organización  
Nacional de Trasplantes

Juan José Egea Guerrero  
Presidente Comité Organizador  
Coordinador Autonómico de Trasplantes  
de Andalucía

## 11. 3 Premios

Premio en la 1ª Jornada del Residente Investigador 2019.



DIPLOMA

**1ª JORNADA DEL RESIDENTE INVESTIGADOR 2019**  
**Premio: Mejor trabajo servicios centrales (Sº Medicina Intensiva)**

***"DONACIÓN DE ÓRGANOS EN ASISTOLIA CONTROLADA MEDIANTE EL EMPLEO DE DISPOSITIVOS DE PERFUSIÓN REGIONAL NORMOTÉRMICA"***

**Autores:** M. ARLABÁN CARPINTERO, M. A. BALLESTEROS SANZ, E. MIÑAMBRES GARCÍA

Santander, 10 de Abril de 2019

  
DIRECTOR GERENTE  
Julio Pascual Gómez

  
JEFE DE ESTUDIOS  
Héctor Alonso Valle



# Donación de órganos en asistolia controlada mediante el empleo de dispositivos de perfusión regional normotérmica

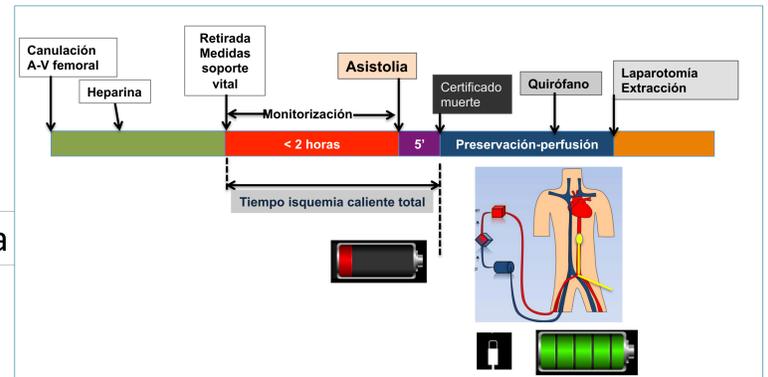
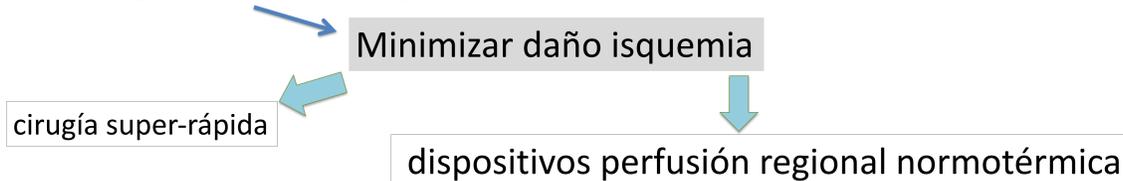
Maite Arlabán<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> Ángeles Ballesteros<sup>2,3</sup>, Eduardo Miñambres<sup>2,3,4</sup>.

<sup>1</sup>MIR 5 de Medicina Intensiva. <sup>2</sup>Servicio Medicina Intensiva. <sup>3</sup>Coordinación de Trasplantes, Hospital Universitario "Marqués de Valdecilla. <sup>4</sup>Universidad de Cantabria

## Introducción

**Trasplantes de órganos:** única opción de tratamiento en pacientes con **insuficiencia orgánica terminal**. Principal limitación del trasplante es la donación. **Donación en asistolia controlada:** vía para disponer de injertos válidos

**Tiempo** parada cardíaca hasta extracción → No latido, **no flujo sanguíneo** y ello provoca **isquemia en los injertos** que puede descartarles



➔ **Pronóstico de los pacientes trasplantados con estos injertos sería similar a los efectuados con injertos procedentes de donantes en muerte encefálica**

## Material y métodos

**Estudio prospectivo.**  
**Casos:** donantes en asistolia controlada  
**Controles:** donantes muerte encefálica

- Se consideraron los **trasplantes** renales, hepáticos y pulmonares realizados con los injertos de esos donantes.

**Unicéntrico:** Hospital Universitario "Marqués de Valdecilla" **Periodo:** 2014-2018

**Dispositivo** perfusión regional normotérmica: **nECMO**



**Normothermic ExtraCorporeal Membrane Oxygenation**

Flujo 2 a 2,4 l/min  
T<sup>a</sup>: 37°C  
HTO 35%  
pH 7,35- 7,45  
60 minutos

**Todo el proceso en UCI**

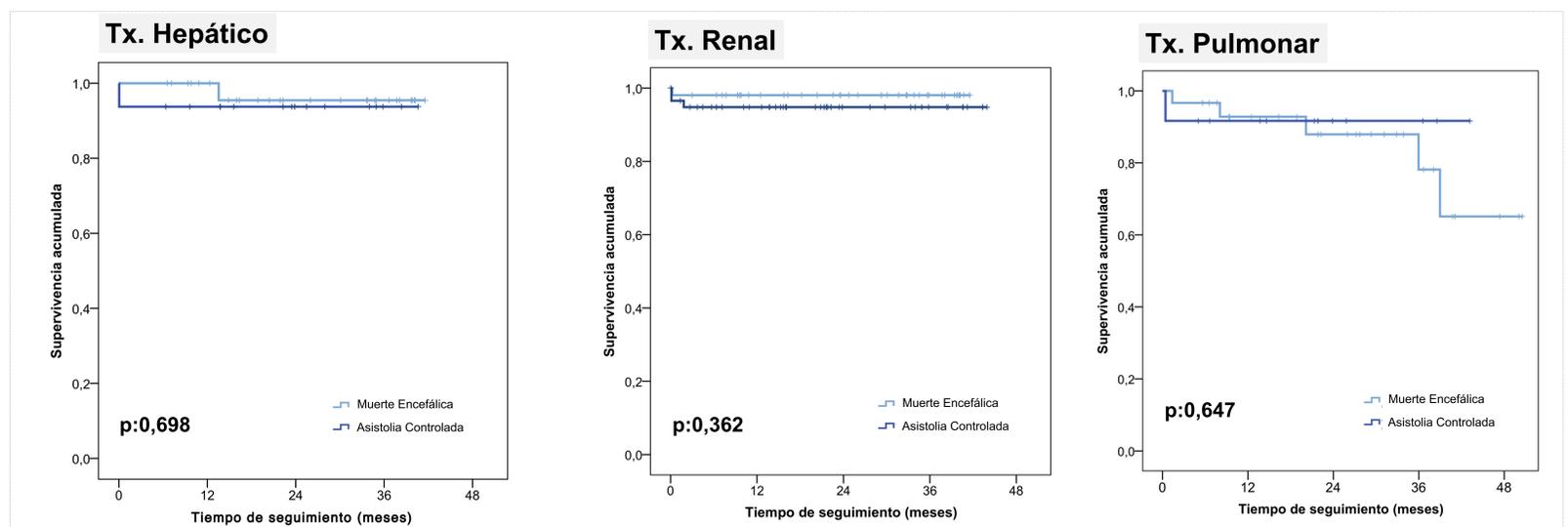
## Resultados

Injertos generados & trasplantados donación asistolia controlada HUMV.... **Riñón: 60** **Pulmón: 12**  
**Hígado: 16** **Páncreas: 2**

Características de donantes	Donación Muerte Encefálica (N:75)	Donación Asistolia Controlada (N:44)	p
Edad (años)	59,9 (DE 14,8)	56,6 (DE 12,9)	0,216
Varón	40 (53,3%)	31 (70,5%)	0,066
HTA	40 (53,3%)	12 (27,3%)	0,006
DM	14 (18,7%)	5 (11,4%)	0,294
Estancia UCI (días)	2 (IQR 1-4)	7 (IQR 5-12,5)	0,001
Creatinina (md/dL)	1,01 (0,7)	0,8 (SD 0,5)	0,151
ECD	53 (70,7%)	22 (50%)	0,024
Nº injertos tx/donante	3 (IQR 2-5)	2 (IQR 1,5-3)	0,006
Nº injertos válidos pre extracción	4 (IQR 3-5)	2 (IQR 2-3)	0,001
Corazón extraído	20 (26,7%)	0	0,001
Pulmón extraído	35 (46,7%)	10 (22,7%)	0,009
Riñón extraído	61 (81,3%)	34 (77,3%)	0,594
Hígado extraído	39 (52%)	16 (36,4%)	0,058

HTA: hipertensión arterial. DM: diabetes mellitus. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. ECD donante con criterios expandidos. Nº: número. DE: desviación estándar. tx: trasplante. IQR: rango intercuartil.

**Variable dependiente**  
Supervivencia a largo plazo de paciente trasplantado



## Discusión

- ✓ El uso de dispositivos ECMO representa un claro avance en el número y calidad de injertos obtenidos.
- ✓ La perfusión abdominal normotérmica combinada con la extracción super-rápida pulmonar es segura para injertos abdominales y torácicos.
- ✓ La perfusión abdominal normotérmica debiera ser el método electivo de preservación en la donación en asistolia controlada.

## Bibliografía

- Miñambres E, Suberviola B, Dominguez-Gil B, Rodrigo E, Ruiz-San Millan JC, Rodríguez-San Juan JC, Ballesteros MA Improving the Outcomes of Organs Obtained From Controlled Donation After Circulatory Death Donors Using Abdominal Normothermic Regional Perfusion.. *Am J Transplant.* 2017;17:2165-2172.
- Miñambres E, Rubio JJ, Coll E, Domínguez-Gil B. Donation after circulatory death and its expansion in Spain. *Curr Opin Organ Transplant.* 2018;23:120-129.
- Suberviola B, Mons R, Ballesteros MA, Mora V, Delgado M, Naranjo S, Iturbe D, Miñambres E. Excellent long-term outcome with lungs obtained from uncontrolled donation after circulatory death. *Am J Transplant.* 2019;19:1195-1201.