

TESIS DOCTORAL

ANÁLISIS DE UN PROGRAMA DE DONACIÓN EN  
ASISTOLIA CONTROLADA CON PERFUSIÓN REGIONAL  
NORMOTÉRMICA MEDIANTE EL USO DE DISPOSITIVOS DE  
OXIGENACIÓN EXTRACORPÓREA.

AUTORA

MARLENE FEO GONZÁLEZ

DIRECTORES

EDUARDO MIÑAMBRES GARCÍA

M<sup>a</sup> ÁNGELES BALLESTEROS SANZ

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

Escuela de **Doctorado** de la Universidad de Cantabria

Santander 2023



## AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Ballesteros y el Dr. Miñambres. Sois referentes de creatividad, entusiasmo, valentía, perseverancia y responsabilidad, para la ciencia y para la vida. A Edu y Geles, gracias por haber creído en mí.

A mis adjuntos, a mis residentes mayores y pequeños, a mis amigos. Gracias por ponerme la linterna en la mano cada vez que se me caía y por ayudarme a apuntar con ella a todo lo bueno que tengo delante de mí.

A mis padres, Desirée y Ángel. Gracias por el amor con el que me habéis acompañado a dónde la vida me ha llevado en estos primeros 30 años míos. Sé la inmensa suerte que tengo.

A los donantes y sus familias, especialmente en estos tiempos. En las noticias se habla de pandemias, guerras y crisis, y uno puede pensar erróneamente que el mundo es eso. Sin embargo, cada día muchas familias deciden en el peor momento convertir su dolor en el bien de otro. A vosotros os debemos todo nuestro esfuerzo.



# INDICE

<b>ABREVIATURAS</b> .....	<b>1</b>
<b>1 INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>3</b>
1.1 TRASPLANTE DE ÓRGANOS. ....	3
1.2 TIPOS DE DONANTES. ....	4
1.3 PROBLEMAS ACTUALES. ....	5
1.4 DONACIÓN EN ASISTOLIA. ....	10
1.5 DONACIÓN EN ASISTOLIA NO CONTROLADA (TIPO II DE MAASTRICHT).....	15
1.6 DONACIÓN EN ASISTOLIA CONTROLADA (TIPO III DE MAASTRICHT).....	21
1.7 PERFUSIÓN REGIONAL NORMOTÉRMICA. SISTEMAS DE OXIGENACIÓN POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA (ECMO). ....	27
1.8 DONACIÓN EN ASISTOLIA CONTROLADA EN EL MUNDO. ....	31
1.9 DONACIÓN EN ASISTOLIA CONTROLADA EN ESPAÑA. ....	36
<b>2 JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>41</b>
<b>3 HIPÓTESIS</b> .....	<b>43</b>
<b>4 OBJETIVOS</b> .....	<b>45</b>
<b>5 MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>47</b>
5.1 DISEÑO .....	47
5.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	47
5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	48
5.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	49
5.5 RECOGIDA DE DATOS.....	49

5.6	DISPOSITIVO DE PERFUSIÓN REGIONAL NORMOTÉRMICA.....	54
5.7	PROTOCOLO.....	54
5.8	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	59
<b>6</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>61</b>
6.1	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS DONANTES .....	61
6.2	EFFECTIVIDAD DE LA DONACIÓN.....	62
6.3	CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES SEGÚN EL TIPO DE DONACIÓN.....	65
6.4	ANÁLISIS DE LA SERIE DE RECEPTORES RENALES .....	69
6.4.1	Análisis descriptivo y comparativo de las características de los receptores renales.....	69
6.4.2	Características de la cirugía de trasplante renal.....	69
6.4.3	Características clínico-evolutivas de los trasplantados renales.....	71
6.4.4	Análisis de supervivencia de los injertos renales.....	72
6.5	ANÁLISIS DE LA SERIE DE RECEPTORES HEPÁTICOS .....	75
6.5.1	Análisis descriptivo y comparativo de las características de los receptores hepáticos.....	75
6.5.2	Características de la cirugía de trasplante hepático.....	77
6.5.3	Características clínico-evolutivas de los trasplantados hepáticos.....	77
6.5.4	Análisis de supervivencia de los pacientes trasplantados hepáticos.....	81
6.6	ANÁLISIS DE LA SERIE DE RECEPTORES PULMONARES.....	84
6.6.1	Análisis descriptivo y comparativo de las características de los receptores pulmonares.....	84
6.6.2	Características de la cirugía de trasplante pulmonar.....	88
6.6.3	Características clínico-evolutivas de los trasplantados pulmonares.....	88
6.6.4	Análisis de supervivencia de los pacientes trasplantados pulmonares.....	89

<b>7</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>91</b>
7.1	DONANTES .....	91
7.2	EFFECTIVIDAD DE LA DONACIÓN.....	94
7.3	TRASPLANTE RENAL.....	97
7.3.1	Complicaciones. Función retrasada del injerto. ....	97
7.3.2	Supervivencia.....	100
7.3.3	Características de los donantes. ....	102
7.3.4	Dispositivos de perfusión <i>ex vivo</i> .....	105
7.4	TRASPLANTE HEPÁTICO.....	109
7.4.1	Cirugía de extracción súper rápida.....	109
7.4.2	Experiencias iniciales con PRN.....	111
7.4.3	Complicaciones biliares.....	113
7.4.4	Supervivencia.....	116
7.4.5	Características de los donantes.....	120
7.4.6	Dispositivos de perfusión <i>ex vivo</i> .....	123
7.5	TRASPLANTE PANCREÁTICO.....	126
7.6	TRASPLANTE PULMONAR .....	128
7.6.1	Complejidad de la extracción simultánea de pulmón y órganos abdominales. ....	128
7.6.2	Experiencia inicial de extracción simultánea. ....	129
7.6.3	Complicaciones.....	132
7.6.4	Supervivencia.....	136
7.6.5	Características de los donantes. ....	140
7.6.6	Dispositivos de perfusión <i>ex vivo</i> .....	141
7.6.7	Perfusión regional normotérmica tóraco-abdominal (PRN-TA). Donación cardiaca.....	145
7.7	CONFLICTOS ÉTICOS.....	151
7.8	COSTE.....	159
7.9	APLICABILIDAD .....	162
7.10	LIMITACIONES.....	165

<b>8</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>167</b>
<b>9</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>169</b>
<b>10</b>	<b>PRODUCCIÓN CIENTÍFICA .....</b>	<b>185</b>

## **ABREVIATURAS**

**ME:** muerte encefálica.

**TCE:** traumatismo craneoencefálico.

**ACVA:** accidente cerebrovascular agudo.

**UCI:** unidad de cuidados intensivos.

**PCR:** parada cardiorrespiratoria.

**RCP:** reanimación cardiopulmonar.

**RCPa:** reanimación cardiopulmonar avanzada.

**DA:** donación en asistolia.

**DAC:** donación en asistolia controlada.

**DANC:** donación en asistolia no controlada.

**ECMO:** extracorporeal membrane oxygenation, oxigenación por membrana extracorpórea.

**PRN:** perfusión regional normotérmica.

**PRN-TA:** perfusión regional normotérmica tóraco-abdominal.

**LTSV:** limitación del tratamiento de soporte vital.

**GODT:** observatorio global de donación y trasplante.

**ONT:** organización nacional de trasplantes.

**pmp:** por millón de población.

**NHS:** national health service.

**HUMV:** Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

**SEMICYUC:** sociedad española de medicina Intensiva y unidades coronarias.

**ESOT:** sociedad europea de trasplante de órganos.

**SETH:** sociedad española de trasplante hepático.

**ISHTL:** sociedad internacional de trasplante cardiaco y pulmonar.

**FRI:** función retrasada del injerto.

**CI:** colangiopatía isquémica.

**DPI:** disfunción primaria del injerto.

**FiO<sub>2</sub>:** fracción inspirada de oxígeno.

**PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>:** cociente presión arterial de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno.

**NAVM:** neumonía asociada a ventilación mecánica.

**TA:** tensión arterial.

**TAS:** tensión arterial sistólica.

**TAM:** tensión arterial media.

**DE:** desviación estándar.

**IQR:** rango intercuartílico.

**IC:** intervalo de confianza.

**p:** valor de significación estadística.

**HR:** hazard ratio.

**OR:** odds ratio.

**HTA:** hipertensión arterial.

**DM:** diabetes mellitus.

**MELD:** model for end stage liver disease.

**GOT:** transaminasa glutámico-oxalacética.

**GPT:** transaminasa glutámico-pirúvica.

**FA:** fosfatasa alcalina.

**GGT:** gamma-glutamil transpeptidasa.

**HLA:** human leukocyte antigen, antígeno leucocitario humano.

**EVLV:** *ex vivo* lung perfusion, perfusión pulmonar *ex vivo*.

**CIOD:** cuidados intensivos orientados a la donación.

# **1 INTRODUCCIÓN**

## **1.1 TRASPLANTE DE ÓRGANOS**

El trasplante de órganos constituye la única alternativa terapéutica para muchos pacientes con una insuficiencia orgánica terminal.

Los inicios del trasplante de órgano sólido se sitúan a principios del siglo XX. El primer trasplante renal se realizó en 1933 (Yu Yu Voronoy, Kherson, Ucrania), el hepático en 1963 (Thomas Starzl, Denver, EEUU), el de páncreas en 1966 (Richard Lillehei, Minnesota, EEUU), el cardiaco en 1967 (Christian Barnard, Ciudad del Cabo, Sudáfrica) y el pulmonar en 1983 (Joel Cooper, Toronto, Canadá).

Los resultados iniciales no fueron exitosos y supusieron una alta mortalidad en los receptores. Sin embargo, durante el último medio siglo los avances en cirugía y farmacología, con el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas y el descubrimiento de nuevos fármacos inmunosupresores, han posibilitado el desarrollo del trasplante y mejorado enormemente los resultados en morbilidad del receptor, funcionalidad de los órganos y calidad de vida de los pacientes trasplantados.

Existe un desequilibrio entre el número de pacientes en lista de espera para recibir un trasplante y el número de órganos disponibles, de tal forma que estos son insuficientes para cubrir la demanda y parte de los pacientes en lista de espera fallecen antes de recibir un órgano.

## **1.2 TIPOS DE DONANTES**

Se distinguen dos tipos de donantes en función de la procedencia del órgano trasplantado; donantes vivos y donantes fallecidos o cadáver, que a su vez se diferencian en donantes fallecidos en muerte encefálica y donantes fallecidos por criterios circulatorios o donantes en asistolia.

El trasplante a partir de donante vivo es minoritario en nuestro país. El trasplante renal de donante vivo es el más extendido, se realiza en casos de receptor y donante jóvenes y con él se obtienen muy buenos resultados con un riesgo bajo de complicaciones tanto para el donante como para el receptor. El trasplante hepático de donante vivo es anecdótico en España y se realiza en la mayoría de casos en receptores pediátricos sin otro donante compatible. La donación pulmonar de vivo está descrita pero es muy excepcional por el riesgo de complicaciones para el donante y el receptor y la dificultad técnica y en España no está permitida. La donación pancreática o de islotes de Langerhans de donante vivo se encuentra todavía en fase experimental.

En el caso de los donantes fallecidos o cadáver, el diagnóstico de muerte constituye una fase crítica dentro del proceso de donación. De acuerdo con la “dead donor rule” el paciente debe ser declarado fallecido antes de la extracción de órganos para trasplante y la muerte no debe producirse como consecuencia de la donación de órganos.

El fallecimiento puede diagnosticarse por medio de la confirmación del cese irreversible de las funciones cardiorrespiratorias (muerte por parada cardiorrespiratoria o asistolia) o del cese irreversible de las funciones encefálicas (muerte encefálica). Esencialmente ambos criterios son el mismo y se basan en el cese irreversible de las funciones encefálicas, puesto que el cese de las funciones cardiorrespiratorias en ausencia de reanimación cardiopulmonar (RCP) conduce inevitablemente a la destrucción de las funciones encefálicas como consecuencia de la falta de flujo sanguíneo y de oxigenación celular.

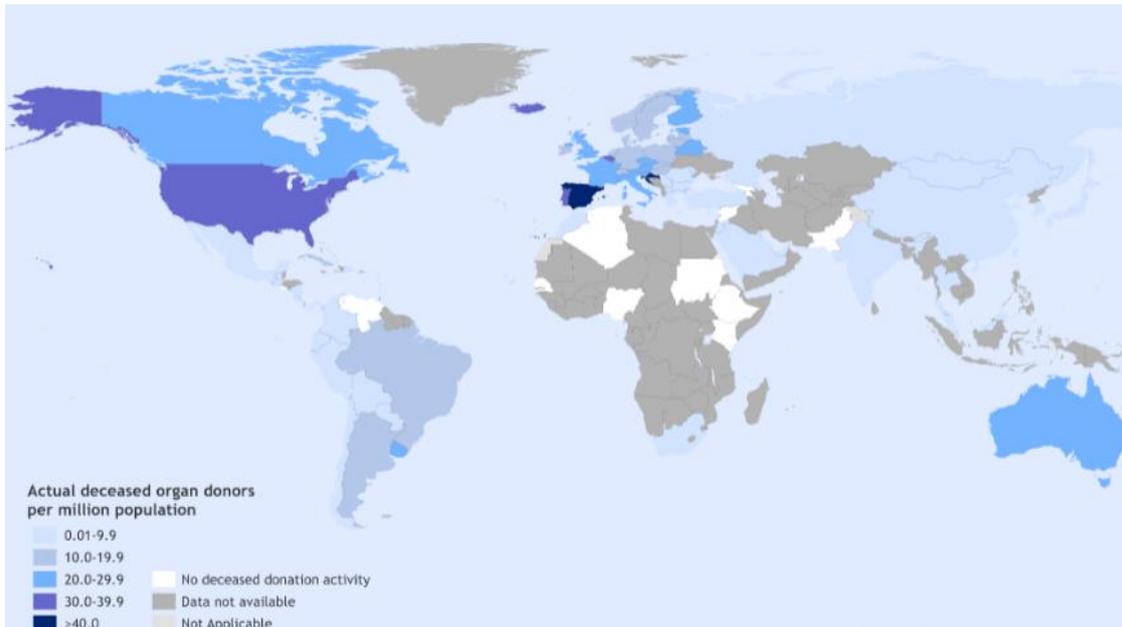
La muerte encefálica (ME) se define como el cese irreversible de las funciones de todas las estructuras neurológicas intracraneales, tanto de los hemisferios cerebrales como del troncoencéfalo. Su diagnóstico requiere de una exploración neurológica exhaustiva realizada por médicos expertos en manejo de pacientes neurocríticos y en algunos casos puede requerir realización de pruebas complementarias que confirmen la ausencia de flujo cerebral o de función de las estructuras encefálicas.

Es importante destacar que durante la ME se producen una serie de complejas alteraciones hormonales, inflamatorias y hemodinámicas que pueden condicionar una inestabilidad hemodinámica profunda y tener como consecuencia el daño de los órganos susceptibles de ser trasplantados. Es labor del médico intensivista minimizar estos daños mediante un adecuado manejo del donante de órganos.

### **1.3 PROBLEMAS ACTUALES**

La legislación española contempla las actividades de donación y trasplante a través del Real Decreto 1723/2012 de 28 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención, utilización clínica y coordinación territorial de los órganos humanos destinados al trasplante y se establecen requisitos de calidad y seguridad. Incluye asimismo los protocolos de diagnóstico y certificación de muerte.

España ha alcanzado una actividad extraordinaria de donación y trasplante gracias a un modelo organizativo altamente efectivo, el Modelo Español de Trasplante, y de la puesta en marcha de una serie de medidas reflejadas en el Plan Donación 40, que tenía por objetivo alcanzar los 40 donantes por millón de población (pmp). Esta cifra se superó ya en 2016 y está muy alejada de las cifras de donación que se registran en otros países del mundo, considerablemente más bajas (Figura 1.1.).



**Figura 1.1. Donantes de órganos por millón de población en el mundo. >40 donantes pmp en España.** *Global Observatory on Donation and Transplantation. 2018 International Activities Report.*

La tasa de donantes por habitante ha ido en aumento progresivo hasta situarse en 49 donantes pmp en 2019, año previo a la pandemia por COVID 19. Los datos de 2020 reflejan la situación de pandemia, que ha impactado de forma notable en el sistema sanitario relegando la actividad en donación y trasplante a un segundo plano inicialmente. Pese a ello, en España la tasa de donación se situó en 2020 en 37 donantes pmp, cifra muy superior a otros países de nuestro entorno en los años previos a la pandemia. En 2021 se recuperó la cifra superior a 40 donantes pmp (40,2 ) en España (Figura 1.2.)

En 2019 en Estados Unidos la tasa de donantes pmp fue de 36,1, en continua mejoría en los últimos años. Canadá y Australia se situaron por detrás, con 22,2 y 21,8 donantes pmp respectivamente.

Dentro de Europa los mejores datos tras los españoles se encuentran países como Portugal, Francia, Bélgica, Italia y Reino Unido, pero las cifras son en su mayoría inferiores a los 30 donantes pmp. (Figura 1.3.).

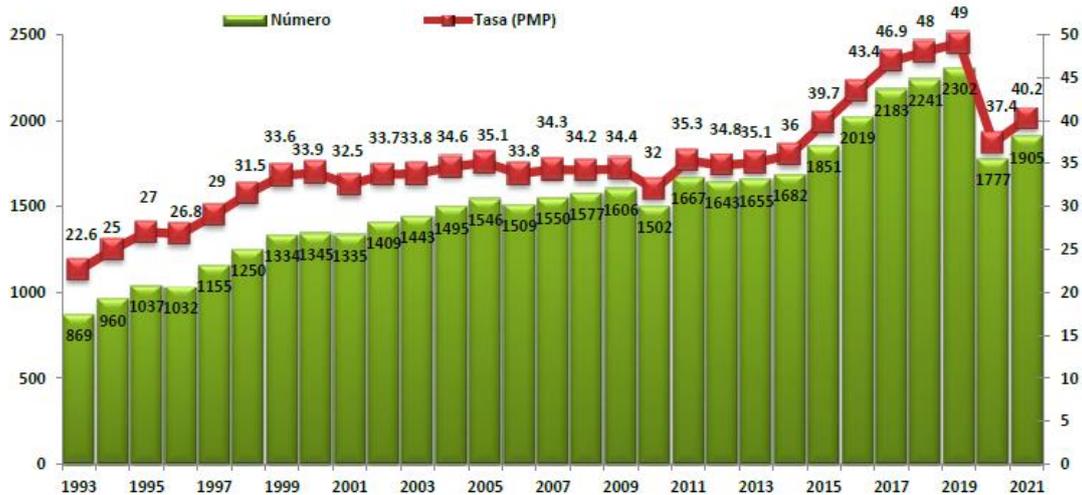


Figura 1.2. Número total y tasa anual (pmp) de donantes de órganos. España 1993 – 2021. Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Memoria de actividad de donación y trasplante España 2021.

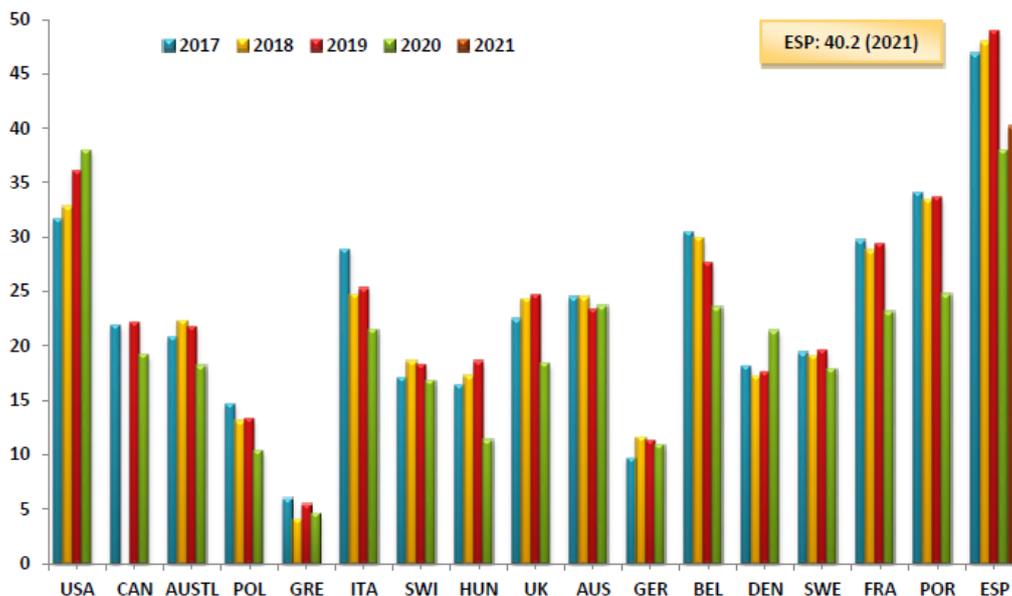
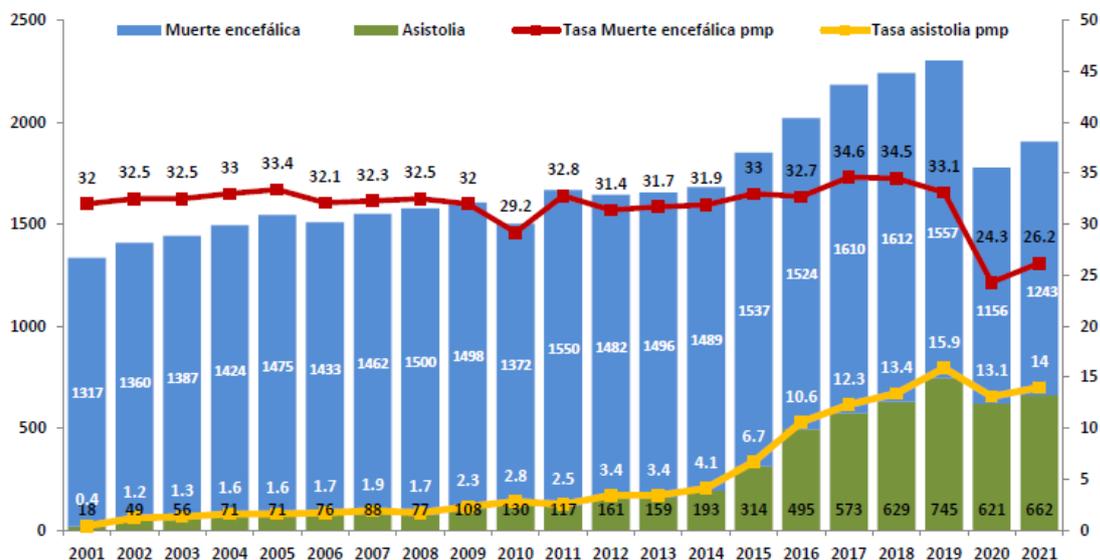


Figura 1.3. Tasa anual (pmp) de donantes de órganos en España y otros países. 2017 – 2020. Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Memoria de actividad de donación y trasplante España 2021.

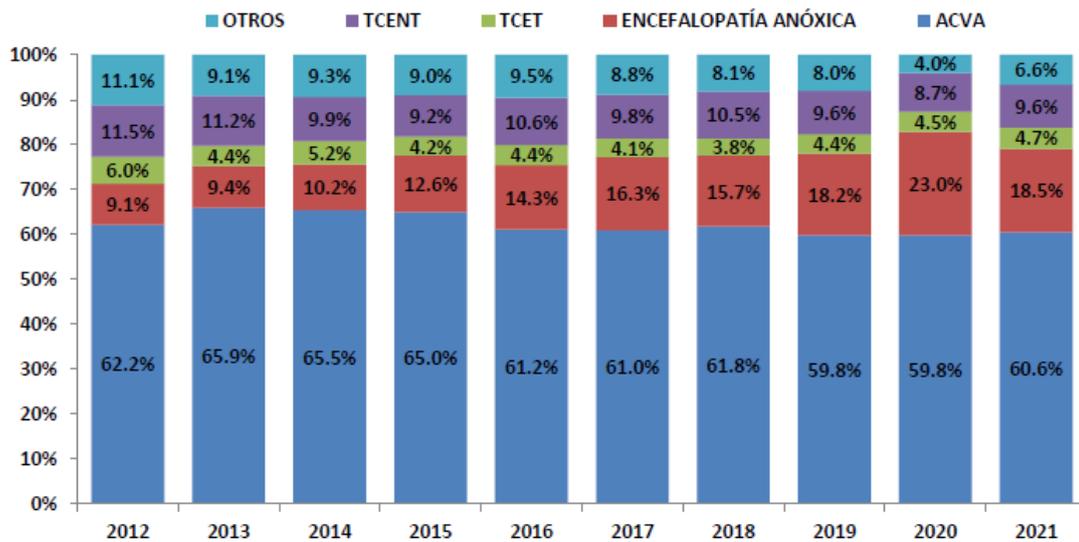
Superado ya el objetivo de 40 donantes que establecía el Plan Donación 40, el Plan estratégico de donación y trasplante de órganos 2018-2022 define el llamado Plan 50 x 22, con el que se pretende alcanzar los 50 donantes pmp en todas las Comunidades Autónomas y superar los 5500 trasplantes de órganos sólidos en España en el año 2022.

La mayoría de donantes en nuestro país son donantes en ME (Figura 1.4). En los últimos años se ha reducido drásticamente la mortalidad por traumatismo craneoencefálico (TCE) secundario a accidentes de tráfico gracias a las mejoras en seguridad vial. Además, los avances neuroquirúrgicos como la realización más habitual de craneotomía descompresiva han disminuido la mortalidad de los pacientes neurocríticos traumáticos y no traumáticos. Actualmente la principal causa de ME ya no es el TCE en un paciente joven, si no el accidente cerebrovascular (ACVA) (Figura 1.5.) y la media de edad de los donantes en ME está aumentando hasta situarse en 61 años en 2019.

Por todo ello, la ME como fuente de donantes tiene un potencial limitado y no es suficiente para cubrir las necesidades de trasplante de nuestra población.



**Figura 1.4. Número total y tasa anual (pmp) de donantes de órganos según el tipo de donante. España 2001 – 2021. Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Memoria de actividad de donación y trasplante España 2021.**



**Figura 1.5. Causas de la muerte de los donantes de órganos (%). España 2012 – 2021.** Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Memoria de actividad de donación y trasplante España 2021.

Los excelentes datos en donación y trasplante obtenidos en nuestro país se deben a una estrategia por un lado de optimización de la donación en ME mediante una mejora en la detección y el mantenimiento de estos donantes y por otro lado de búsqueda de nuevas vías de obtención de órganos válidos para trasplante, como son la inclusión de donantes con criterios expandidos, la potenciación de la donación de vivo y sobre todo el desarrollo de la donación en asistolia.

## **1.4 DONACIÓN EN ASISTOLIA**

Los donantes en asistolia son aquellos fallecidos por criterios circulatorios. El diagnóstico de muerte exige la demostración del cese irreversible de las funciones cardiorrespiratorias.

El cese de la función circulatoria se define como la ausencia de contractilidad cardiaca efectiva capaz de generar pulso. Para demostrar la ausencia total de circulación se debe utilizar la monitorización invasiva de la presión arterial o la ecocardiografía. La ausencia de actividad en el electrocardiograma es suficiente por sí misma para constatar la ausencia de función circulatoria puesto que si no existe actividad eléctrica es imposible que exista contractilidad cardiaca.

La condición de irreversibilidad exige respetar un periodo de observación sin maniobras de cardiocompresión ni ventilación (“no-touch period”) durante el cual se constate el cese irreversible de la función cardiorrespiratoria y se descarten fenómenos de autorresucitación. En nuestro país este periodo de observación se encuentra estipulado en 5 minutos.

Los donantes en asistolia se clasifican según las categorías de la clasificación de Maastricht, creada durante la primera conferencia internacional sobre la donación en asistolia (First International Workshop on Non Heart Beating Donors) que tuvo lugar en la ciudad holandesa de Maastricht en 1995.

**Tabla 1.1. Clasificación de Maastricht de los donantes en asistolia controlada.**

Tipo I	Parada cardiaca a la llegada al hospital.
Tipo II	Parada cardiaca con reanimación no exitosa.
Tipo III	En espera de parada cardiaca en UCI tras retirada de tratamiento de soporte vital.
Tipo IV	Parada cardiaca en situación de muerte encefálica.

La clasificación se actualizó posteriormente en Madrid en 2011 dando lugar a la clasificación de Maastricht modificada, vigente actualmente en nuestro país. Esta clasificación diferencia dos subgrupos dentro de la asistolia tipo II según la parada cardiorrespiratoria haya sido extra o intrahospitalaria.

**Tabla 1.2. Clasificación de Maastricht modificada de de Madrid de los donantes en asistolia controlada.**

Tipo I	Parada cardíaca a la llegada al hospital.
Tipo II	Parada cardíaca con reanimación no exitosa.
II a	Parada cardíaca extrahospitalaria
II b	Parada cardíaca intrahospitalaria
Tipo III	En espera de parada cardíaca en UCI tras retirada de tratamiento de soporte vital.
Tipo IV	Parada cardíaca en situación de muerte encefálica.

Debido a las circunstancias en las que se produce la parada cardíaca la asistolia tipo III se denomina asistolia controlada, puesto que la retirada del tratamiento de soporte vital se produce de forma planeada, frente al resto de tipos en los que la parada cardíaca se produce de forma no esperada.

Se ha propuesto un tipo V que se refiere a aquellos donantes fallecidos tras eutanasia según las leyes de determinados países.

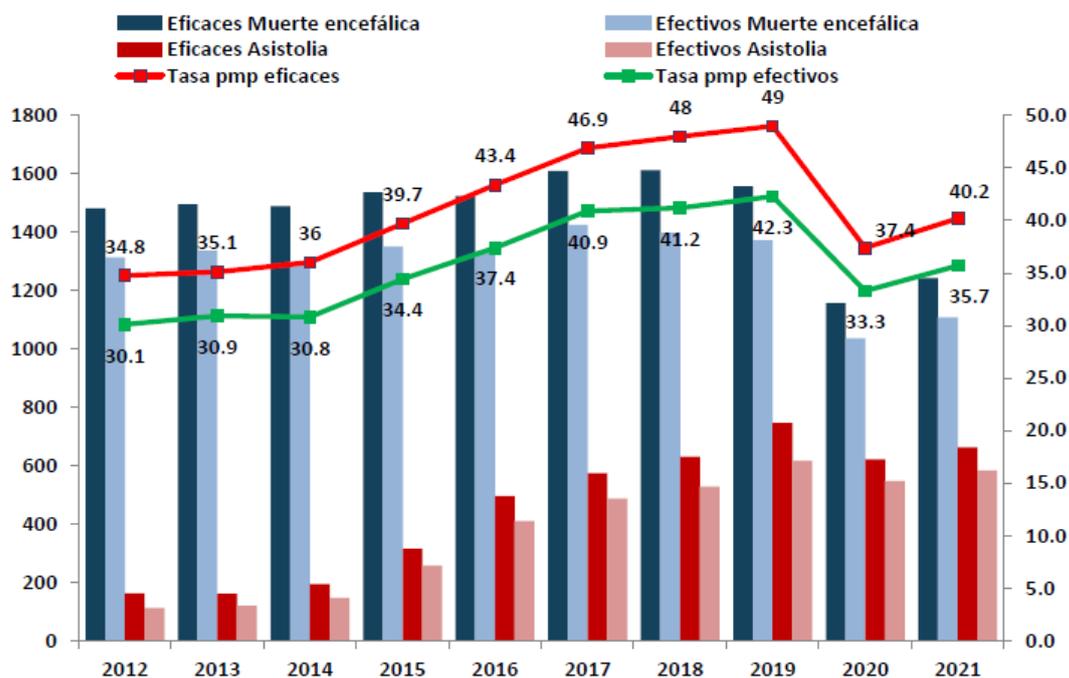
La donación en asistolia (DA) es tan antigua como la historia del trasplante, pues los primeros procedimientos se realizaron con órganos procedentes de personas fallecidas por criterios cardiocirculatorios.

El principal problema de la DA es la prolongada isquemia caliente que sufren los órganos durante el tiempo desde que se produce la fase agónica y la parada cardíaca hasta la extracción y preservación de los órganos. La isquemia caliente se define como el periodo de tiempo entre la retirada de medidas de soporte vital y el inicio de las maniobras de preservación de los órganos. Al daño que se produce durante esta fase se suma posteriormente

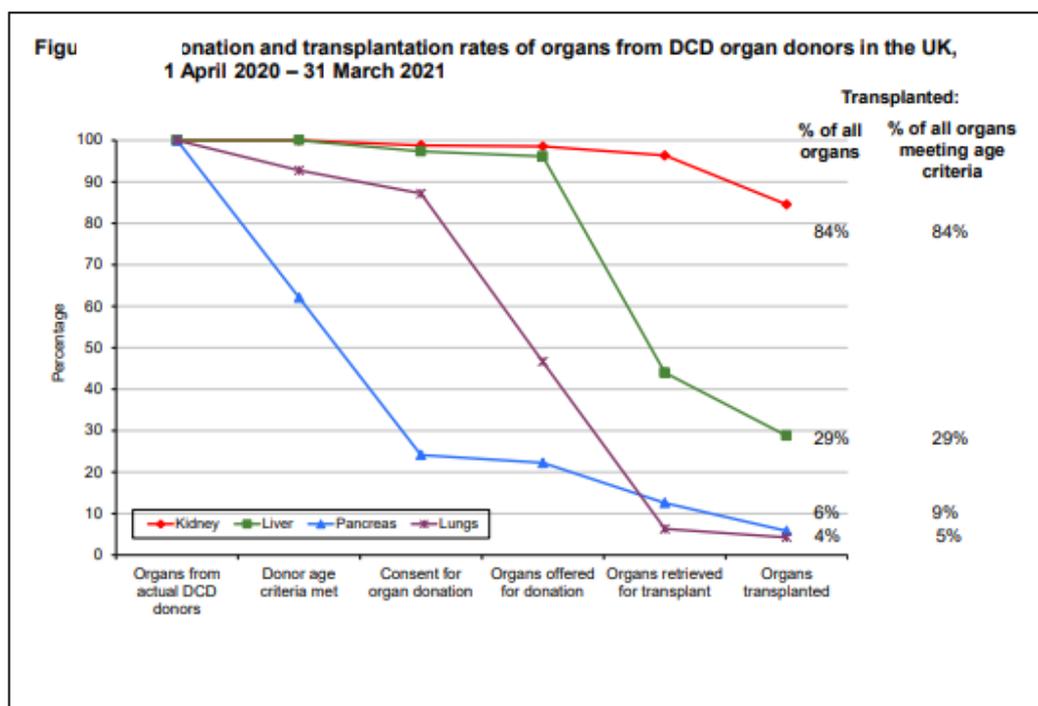
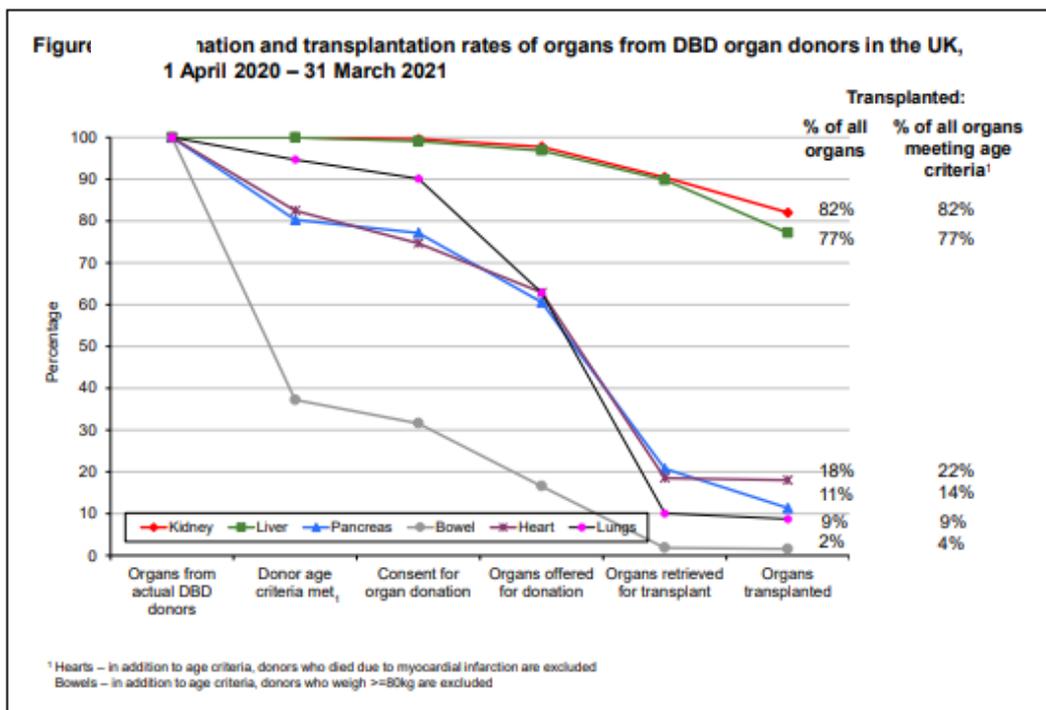
el correspondiente a la isquemia fría durante la preservación en frío y por último el daño por isquemia-reperfusión que tendrá lugar como consecuencia de la reoxigenación del órgano tras el trasplante.

Los avances técnicos en DA se han centrado en tratar de mitigar el daño isquémico que la DA implica y que constituye su principal limitación.

El daño celular sufrido y la complejidad técnica del procedimiento de DA condicionaron que el número de órganos extraídos y finalmente trasplantados fuera inferior al obtenido con la donación en ME, como muestran los datos en España (Figura 1.6.) y Reino Unido (Figuras 1.7. y 1.8.) y los resultados iniciales de los injertos procedentes de DA fueran inicialmente peores que los obtenidos de la donación en ME.



**Figura 1.6. Evolución de la utilización de los donantes eficaces. España 2012 – 2021.** Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Memoria de actividad de donación y trasplante España 2021.

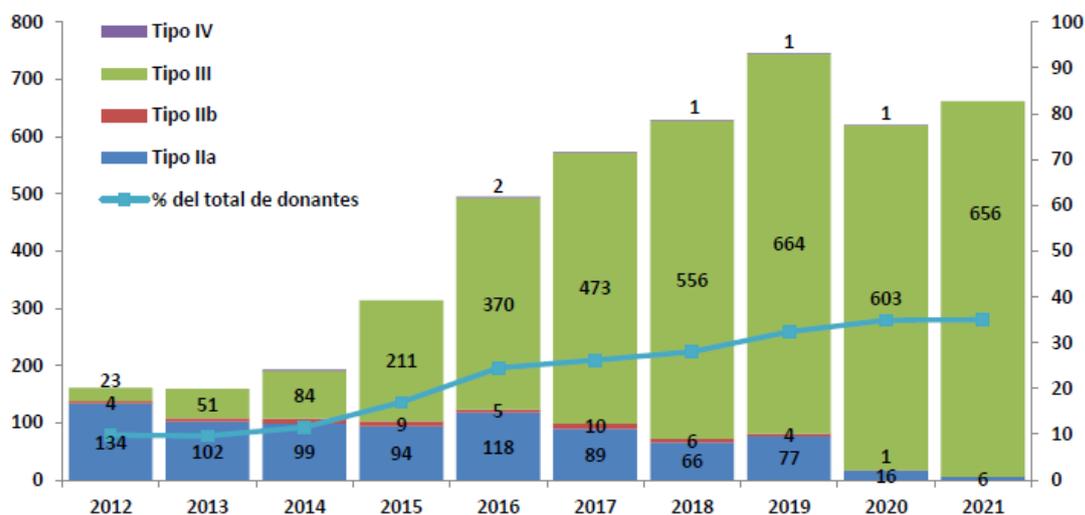


Figuras 1.7. y 1.8. Tasas de donación y trasplante de órganos procedentes de ME (superior) y de DAC (inferior) en el Reino Unido (2020-2021). NHS Organ and Tissue Donation and Transplantation Activity Report 2020/21.

La necesidad de incrementar la disponibilidad de órganos para trasplante ha provocado que el número de donantes en asistolia se haya multiplicado exponencialmente. El incremento de la DA se ha producido predominantemente en determinados países y con una clara preferencia por un tipo de donación en asistolia en cada región.

En países como Bélgica, Países Bajos, Reino Unido, Australia o Canadá se ha apostado desde el inicio por la donación en asistolia controlada (DAC).

En España la experiencia con la donación en asistolia se inició con la donación en asistolia no controlada (DANC) a finales de los años 80 del siglo XX y se consolidó en la década siguiente. A partir de 2012 se inició también la actividad en DAC, que en la actualidad es claramente predominante. El incremento de la DA en los últimos 20 años ha sido constante (Figura 1.9.).



**Figura 1.9. Evolución del número de asistolias en función del tipo (Maastricht) y del porcentaje de los donantes en asistolia sobre el total de donantes. España 2012-2021.** Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Memoria de actividad de donación y trasplante España 2021.

## **1.5 DONACIÓN EN ASISTOLIA NO CONTROLADA (TIPO II DE MAASTRICHT)**

Los donantes en asistolia no controlada o tipo II se consideraron como los donantes idóneos por varias razones. En primer lugar, se trata de personas que hasta el momento de su fallecimiento desarrollaban una vida completamente normal. Además, no han estado ingresados el hospital ni en la UCI previamente, evitando así el riesgo de infección. Por último, al ser donantes en asistolia, no atraviesan la fase de tormenta catecolamínica y denervación que sigue a la muerte encefálica y que puede tener efectos deletéreos sobre los órganos.

En el año 1995 la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) elaboró un Documento de Consenso sobre Donación en Asistolia en el que se promovió el desarrollo de la DANC sobre la DAC en España.

Los primeros programas de DANC se iniciaron en ciudades como Madrid, Barcelona, A Coruña o Alicante y posteriormente se ampliaron a ciudades de menor tamaño. Estos programas presentan una gran complejidad logística y para su éxito en nuestro país ha sido clave la estrecha colaboración y entendimiento entre los servicios de emergencias extrahospitalarias y hospitalarias y las coordinaciones y los equipos de trasplante (Miñambres et al., 2018).

Ante una situación de parada cardiorrespiratoria, los equipos de los servicios de emergencias extrahospitalarias aplicarán sus protocolos, basados en las recomendaciones internacionales en reanimación cardio-pulmonar avanzada (RCPa). En el caso de que no se obtenga el objetivo primordial, que es la reversión de la situación de PCR, el equipo se planteará la inclusión del paciente en el programa de donante en asistolia y activación del protocolo correspondiente.

Los criterios de inclusión son estrictos, con unos límites de edad y tiempos que favorecen la calidad de los órganos. Con ligeras variaciones entre centros, estos criterios son los siguientes:

- Edad comprendida entre 7 y 60 años.
- PCR con ritmo asistolia.
- PCR presenciada.
- Tiempo desde PCR hasta maniobras de soporte vital avanzado menor de 15 minutos.
- Tiempo desde la PCR hasta la llegada al hospital menor de 120 minutos (el tiempo de isquemia máximo es de 150 minutos; los 30 minutos restantes son los necesarios para la transferencia hospitalaria y la canulación).
- Ausencia de aspecto externo sugestivo 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 única de pulmones).
- Ausencia de infecciones sistémicas o enfermedades neoplásicas potencialmente transmisibles.

En caso de cumplirse los criterios de inclusión, los servicios de emergencias extrahospitalarias procederían a alertar al centro hospitalario de referencia y al coordinador de trasplantes de guardia. Se mantendrán todas las medidas de soporte vital avanzado, es decir, se garantizará la oxigenación y ventilación adecuadas mediante intubación orotraqueal, se colocará acceso venoso y se mantendrá el masaje cardiaco externo (habitualmente mediante cardiocompresor) durante todo el traslado.

A la llegada al centro hospitalario, tanto el médico responsable (intensivista o médico de urgencias) como el Coordinador de Trasplantes deben estar presentes. Se debe comprobar que se cumplen los criterios de inclusión según el protocolo de cada centro y el médico responsable, siempre ajeno al

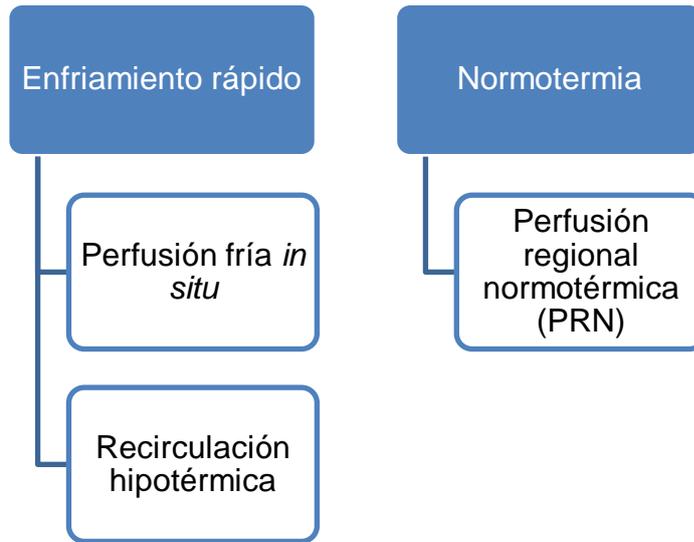
programa de trasplantes, debe constatar el fallecimiento por criterios cardiorrespiratorios. Para ello, se detienen las maniobras de soporte vital y se confirma la ausencia de latido cardiaco, demostrado por la ausencia de pulso central o por trazado electrocardiográfico, y la ausencia de respiración espontánea, todo ello durante el periodo de 5 minutos que marca la legislación.

La mayoría de procedimientos de DANC están sujetos a procedimiento judicial, puesto que en algunos casos se trata de muerte violenta o sospechosa de criminalidad y en muchas ocasiones el médico que certifica la muerte tiene falta de datos o dudas en cuanto a la causa del fallecimiento, ya que habitualmente se trata de personas previamente sanas.

En estos casos sujetos a proceso judicial, una vez constatada la muerte por el médico correspondiente, se realiza la solicitud al juzgado vía fax para el establecimiento de las medidas de preservación. De no haber respuesta en un período de 15 minutos por parte del juez de guardia en sentido contrario, se consideran autorizadas las medidas de preservación del cadáver.

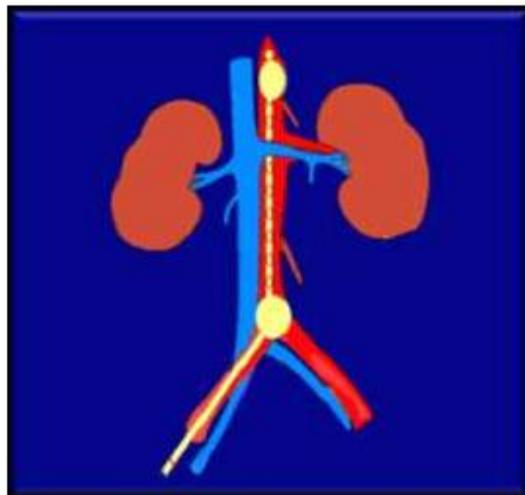
Una vez constatada la muerte, deben reanudarse las compresiones torácicas y la ventilación mecánica hasta el inicio de las técnicas de preservación de los órganos. Asimismo, se debe proceder a la obtención de las muestras forenses y las muestras biológicas pertinentes para la realización de determinaciones analíticas destinadas a la validación del donante.

Las maniobras de preservación pueden ser de dos tipos: las técnicas de enfriamiento rápido, encaminadas a reducir el metabolismo celular (perfusión *in situ* y recirculación hipotérmica), y las técnicas de restablecimiento de la perfusión de los órganos con sangre normotérmica oxigenada (recirculación normotérmica). Estas técnicas de preservación se esquematizan en la Figura 1.10.



**Figura 1.10.** Principales técnicas de preservación de órganos en DA.

La perfusión *in situ* consiste en la inserción de un catéter aórtico de doble balón por vía femoral (colocando un balón a nivel de la bifurcación aorto-iliaca y el otro por encima de las arterias renales) y la infusión a su través de un líquido frío de preservación (Figura 1.11.).



**Figura 1.11.** Esquema del catéter aórtico multiperforado de doble balón para perfusión con solución de preservación *in situ* de los riñones. Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Donación en asistolia en España: situación actual y recomendaciones.

Durante la fase de enfriamiento se produce edema celular, alteraciones físicas de la membrana celular, alteraciones en el transporte de calcio y afectación del funcionamiento de la bomba Na-K ATPasa. La composición de las soluciones de preservación está diseñada para limitar en lo posible esta serie de fenómenos deletéreos.

El enfriamiento reduce el metabolismo, pero persiste una baja tasa de metabolismo anaeróbico que da lugar a diferentes metabolitos (protones, lactato, hipoxantinas procedentes de la degradación de nucleótidos, etc.) Durante la fase posterior de reperfusión, estos metabolitos contribuyen a la generación de especies reactivas de oxígeno que provocan daño directo en los tejidos y que inducen una respuesta inflamatoria aguda que se conoce como daño por isquemia-reperfusión.

Este tipo de preservación no permite ningún tipo de valoración de la función de los órganos mediante marcadores de viabilidad, por lo que no es posible evaluar el impacto que todos estos mecanismos de daño tisular han tenido sobre la función del órgano hasta que este ya ha sido trasplantado.

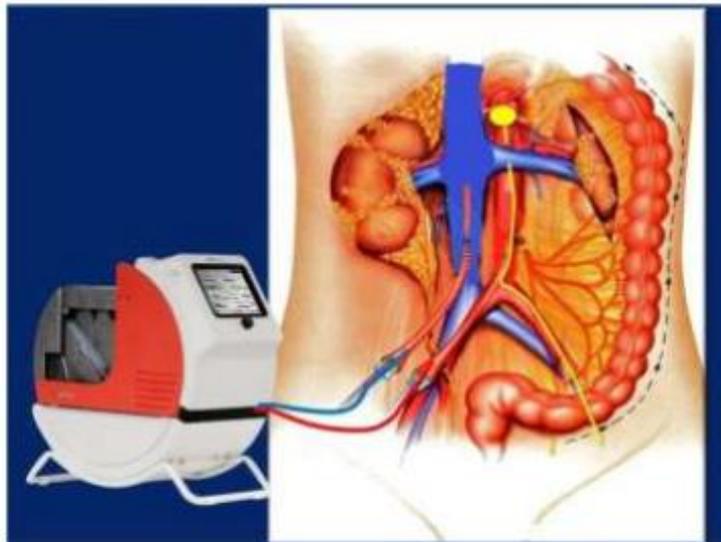
La perfusión fría *in situ* es una técnica limitada a la obtención de riñones, ya que los resultados obtenidos con otros órganos no son aceptables. Los resultados de los injertos renales obtenidos mediante esta técnica también son peores que los obtenidos con la circulación extracorpórea normo e hipotérmica en términos de fallo primario del injerto, función renal retardada, necesidades de diálisis post-trasplante, estancia hospitalaria, etc. Por todo ello, esta técnica está en desuso.

La recirculación hipotérmica se basa en la utilización de un circuito de circulación extracorpórea con membrana de oxigenación (ECMO) a través de la canulación de los vasos femorales (Figura 1.12.). Gracias a un módulo intercambiador de temperatura se enfría la sangre a 15°C. Esto permite un enfriamiento más progresivo de los órganos y la oxigenación continua de los mismos. Permite la monitorización de algunos marcadores de viabilidad como la glutatión-S-transferasa y mediciones de los flujos y resistencias en el circuito, que pueden orientar en la valoración del injerto.

También es una técnica válida exclusivamente para la obtención de riñones, cuyos resultados son mejores que los de la perfusión *in situ*. Los resultados con otros órganos no son adecuados.

Por último, la recirculación normotérmica se realiza mediante la misma técnica que la hipotérmica pero la sangre se mantiene a 37 °C. El mantenimiento del metabolismo normal minimiza la depleción de ATP y la acumulación de sustratos para la formación de especies reactivas de oxígeno durante la reperfusión. La perfusión se prolonga hasta la visualización macroscópica de los órganos y, puesto que los órganos continúan siendo metabólicamente activos, es posible evaluar su función antes de la extracción (seriación de enzimas hepáticas, lactato, etc.), lo cual constituye una importante ventaja respecto a los métodos de preservación en frío.

Se considera la técnica de elección porque ha demostrado los mejores resultados en cuanto a funcionalidad del órgano, tasa de complicaciones post trasplante y supervivencia del injerto, con diferencias especialmente significativas en el caso del trasplante hepático (Del Río et al, 2019, Miñambres et al, 2020).



**Figura 1.12. Esquema de la preservación con circulación extracorpórea y oxigenación externa.** Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Donación en asistolia en España: situación actual y recomendaciones.

En el caso de la extracción pulmonar, el mejor método de preservación para pulmones es el enfriamiento tóxico. El pulmón es el único órgano que no requiere circulación para mantener el metabolismo aerobio celular, debido a un mecanismo de difusión pasiva a través de la membrana alveolar. Si el objetivo es la donación pulmonar, se coloca un drenaje torácico en cada hemitórax y a través de él se infunde solución de preservación fría a 4 °C para realizar un enfriamiento tóxico y conseguir el colapso de los pulmones. Los resultados obtenidos de los trasplantes de pulmón de DANC son buenos en cuanto a supervivencia y tasas de disfunción primaria (Gómez de Antonio et al., 2012, Suberviola et al., 2019).

España ha sido pionera en el mundo en DANC y en el empleo de recirculación hipotérmica y normotérmica con dispositivos ECMO como técnicas de preservación de los órganos para trasplante.

## **1.6 DONACIÓN EN ASISTOLIA CONTROLADA (TIPO III DE MAASTRICHT)**

La donación en asistolia controlada o tipo III de Maastricht es la que se produce en espera de parada cardíaca tras la limitación de tratamiento de soporte vital (LTSV).

Según el Grupo de Trabajo de Bioética de la Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMICYUC) en su documento sobre recomendaciones en la toma de decisiones de limitación de tratamientos de soporte vital (Estella et al., 2020), la LTSV se define como la omisión o retirada de todas o algunas medidas de soporte vital, tales como la ventilación artificial, la hemofiltración o hemodiálisis y la medicación vasoactiva.

La decisión de LTSV es una decisión clínica basada en el juicio de futilidad. Una medida se considera fútil cuando su aplicación en una situación clínica concreta resulta ineficaz, inútil para obtener el efecto esperado, en este caso

la supervivencia o la recuperación (Domínquez-Gil et al., 2021). Otras circunstancias en las que la LTSV está justificada son los casos en los que existan voluntades previas por parte del paciente en las que exprese su deseo de no recibir terapias de soporte vital o aquellos casos en los que es posible la supervivencia con tratamiento pero los resultados funcionales y la calidad de vida esperable no se ajustarían a los deseos del paciente.

La LTSV es una práctica habitual que se inscribe dentro de los cuidados al final de la vida y se aplica en alrededor de un tercio de los pacientes con ingreso prolongado en la UCI. Es una decisión fundamentada en el respeto a la persona y a su dignidad y es una buena práctica médica porque el mantenimiento de tratamientos fútiles y la obstinación terapéutica no tiene justificación ética ni científica.

Es importante aclarar que la LTSV no supone una reducción de la atención médica sino una restricción de medidas consideradas desproporcionadas. En todo caso se continuarán los cuidados y el tratamiento dirigido a preservar la calidad de vida del paciente y aliviar el dolor o sufrimiento.

La mayoría de pacientes que se encuentran en esta situación son pacientes con patología neurológica grave con pronóstico funcional catastrófico y en los que la evolución a muerte encefálica no sea previsible (pacientes en coma o estado vegetativo por lesiones cerebrales de causa isquémica, hemorrágica o traumática, lesiones medulares altas o enfermedades neuromusculares avanzadas) o pacientes con patologías respiratorias y/o cardiológicas con pronóstico desfavorable, en los que las medidas terapéuticas aplicadas han resultado ineficaces.

Es importante destacar que la donación de órganos en ME es considerada el patrón oro por haber demostrado hasta el momento superioridad respecto a otros tipos de donación en cuanto a número de órganos válidos y a los resultados del trasplante. Por ello, la DAC no puede considerarse como una alternativa equivalente a la donación en ME y solo se planteará cuando no sea esperable la evolución a ME.

La decisión de LTSV ha de ser clínica, tomada por parte del equipo asistencial responsable del paciente, pero debe estar en consenso con los valores y deseos del paciente en los casos en los que sea posible, o de sus familiares o allegados en los casos en los que el paciente no pueda decidir.

El desarrollo de proyectos encaminados al desarrollo de la DAC hace necesaria la elaboración de recomendaciones nacionales sobre LTSV y es preciso que cada centro que inicie un proyecto de este tipo de donación disponga de un protocolo de LTSV. También es necesario el respaldo de un marco ético-legal consensuado y desarrollado por los profesionales implicados en el proceso (médicos, enfermeros, coordinadores, expertos en bioética y jueces).

La decisión sobre la LTSV precede y es independiente de la posibilidad de la donación de órganos. Una vez que el equipo médico responsable del paciente decide junto con la familia la realización de la LTSV, debe comunicar a la Coordinación de Trasplantes la existencia de un potencial donante en asistolia controlada. Se revisará la historia clínica y se asegurará la ausencia de contraindicaciones para la donación. El Coordinador de Trasplantes explicará a la familia la posibilidad de donación una vez aplicada la LTSV (tras la desconexión de ventilación mecánica o extubación) que previamente se había decidido y en caso de que la familia sea partidaria de la donación, se les explicará el procedimiento completo y se solicitará su Consentimiento Informado.

La consideración de la donación de órganos y tejidos tras el fallecimiento debería formar parte integral de los cuidados al final de la vida en la UCI.

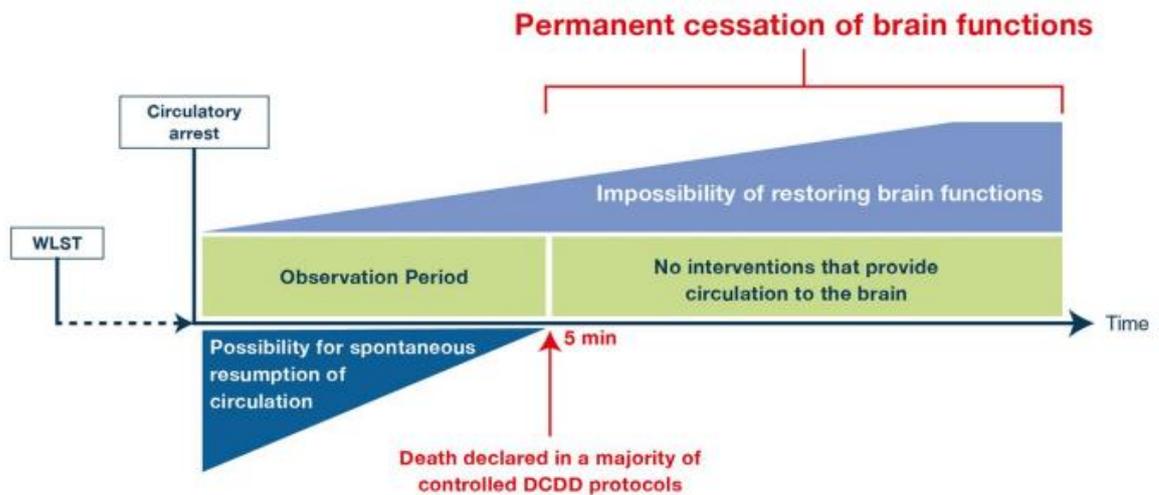
Los criterios de selección de órganos no difieren de los criterios generales de donación en muerte encefálica pero tienden a ser más restrictivos.

No hay un límite de edad absoluto, pero el efecto de la edad del donante puede sumarse al efecto deletéreo de la isquemia caliente en este tipo de donación. Se ha establecido un límite edad de 65-70 años, aunque este está sujeto a valoración individual y a reevaluación en el futuro.

Por otro lado, se recomienda que el tiempo transcurrido entre la retirada de las medidas de soporte vital y la parada cardiorrespiratoria no sea superior a las 2 horas, con el fin de minimizar el tiempo en el que los órganos permanecen hipoperfundidos y por tanto sometidos a daño isquémico. Este periodo de tiempo fue decidido de forma arbitraria y también es esperable que pueda variar en función de los resultados futuros.

La retirada de tratamientos de soporte vital incluye la retirada de fármacos vasopresores e inotrópicos y la extubación terminal y desconexión de la ventilación mecánica. Este proceso puede tener lugar en quirófano o en el área de críticos donde esté ingresado el paciente. Este último lugar es el más habitual en nuestro medio y es recomendable porque el personal sanitario está habituado al cuidado de pacientes críticos al final de la vida y porque los familiares pueden estar cerca del paciente y en contacto con el equipo asistencial responsable que conocen y que puede brindar el apoyo emocional que la situación requiere.

Una vez retirado el soporte vital, será el médico responsable del paciente, siempre ajeno al proceso de donación, quien confirme la muerte. Para ello es necesario observar durante 5 minutos la ausencia de curva en la monitorización arterial, la ausencia de respiración y la ausencia de respuesta a estímulos, para así excluir la posibilidad de auto-resucitación (periodo “no touch”). El cese de las funciones cardiorrespiratorias conduce inevitablemente al cese de las funciones encefálicas como consecuencia de la falta de flujo sanguíneo (Figura 1.13.).



**Figura 1.13. Determinación de la muerte por el cese permanente de las funciones cerebrales.** WLST: Withdrawal of life-sustaining therapy (LTSV). Domínguez-Gil et al., 2021.

Una vez confirmado el fallecimiento, existen varias opciones encaminadas a la preservación y extracción de los órganos en DAC. De mayor a menor complejidad se encuentran: la cirugía de extracción súper rápida, la preservación fría *in situ* y la preservación con oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO).

La cirugía de extracción súper rápida consiste en realizar rápidamente una laparotomía media, canulación directa de la aorta abdominal e inicio inmediato de la perfusión fría. Tras ello se clampa la aorta supraceliaca y se abre la vena cava inferior para drenar la sangre mediante exanguinación venosa hacia el tórax derecho. Después se pueden extraer los órganos en bloque o separadamente. Esta técnica depende de la habilidad del cirujano para extraer los órganos en el mínimo tiempo posible sin dañarlos.

Otra opción es emplear técnicas de preservación fría *in situ* con canulación de arteria y vena femorales, similares a las descritas en el caso de la DANC.

Por último existe la posibilidad de utilizar la ECMO para la preservación orgánica, lo que permite restaurar el flujo sanguíneo de los órganos abdominales con sangre oxigenada y normotermia.

Como ya se ha avanzado, una de las variables determinantes de los resultados de los trasplantes realizados con donantes en asistolia es el concepto de isquemia caliente, puesto que durante el tiempo desde que se produce la fase agónica y la parada cardíaca los órganos sufren daño por hipoxia y acumulo de metabolitos tóxicos.

El tiempo de isquemia caliente total es el que abarca desde la retirada del soporte vital hasta el inicio de la perfusión. El tiempo de isquemia caliente verdadera o funcional es el que transcurre desde el comienzo de una hipoperfusión significativa hasta el inicio de la perfusión fría. La hipoperfusión significativa está definida de forma consensuada como el primer episodio de TAS  $\leq$  60 mmHg determinada por monitorización arterial invasiva.

Inicialmente los resultados obtenidos con el trasplante de órganos procedentes de DAC fueron inferiores a los obtenidos mediante donación en ME.

En el trasplante renal se describieron mayores tasas de función retrasada del injerto y de fallo primario del injerto. El hígado y el corazón son los órganos más sensibles a la isquemia; en el trasplante hepático procedente de DAC fueron más frecuentes las complicaciones de la vía biliar y el fallo primario del injerto y el trasplante cardíaco se consideró inicialmente inviable. Los resultados de la donación pulmonar fueron desde el inicio mejores, puesto que el pulmón es el órgano que tolera periodos de isquemia mayores.

## **1.7 PERFUSIÓN REGIONAL NORMOTÉRMICA. SISTEMAS DE OXIGENACIÓN POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA (ECMO).**

Como se ha descrito, la perfusión regional normotérmica (PRN) es una de las opciones para la preservación de los órganos una vez constatado el fallecimiento. Consiste en restablecer el flujo sanguíneo para aportar sangre oxigenada en normotermia a los órganos. Esto es posible gracias a los sistemas de ECMO.

La PRN tiene varias ventajas teóricas. En primer lugar, es plausible pensar que la restitución de la oxigenación y del sustrato energético puede mitigar o incluso revertir los efectos deletéreos de la isquemia. Además, posibilita una mejor valoración del órgano porque permite conocer valores analíticos seriados que informan sobre la recuperación funcional (transaminasas, lactato, etc.) e incluir esta información junto al aspecto macroscópico y los tiempos de isquemia para valorar mejor la funcionalidad del órgano antes de que sea seleccionado para trasplante. Por último, esta técnica hace factible un procedimiento quirúrgico más tranquilo y semi-electivo en comparación la cirugía de extracción súper rápida, similar al que se lleva a cabo durante la extracción de órganos en ME y disminuye así el riesgo de lesiones iatrogénicas en los órganos durante la cirugía.

La ECMO es un sistema que permite dar soporte a las funciones cardíaca y pulmonar. El dispositivo consta de un sistema de cánulas, una bomba centrífuga que impulsa la sangre, un oxigenador, un intercambiador de calor y una consola. La sangre es extraída del sistema venoso del paciente, conducida hacia el oxigenador, donde se produce la oxigenación y la retirada de CO<sub>2</sub>, y posteriormente es impulsada por la bomba de regreso hacia el paciente, bien hacia el sistema venoso (ECMO veno-veno) o el arterial (ECMO veno-arterial).

El ECMO veno-venoso (ECMO V-V) proporciona únicamente soporte respiratorio y se emplea en casos de insuficiencia respiratoria aguda grave que no responde a otros tratamientos.

El ECMO veno-arterial (ECMO V-A) proporciona soporte cardiorrespiratorio y se utiliza en situaciones de shock cardiogénico como puente a la recuperación, a tratamientos específicos, a dispositivos de asistencia circulatoria de mayor duración o a trasplante cardíaco.

Para la PRN como medida de preservación de los órganos se emplea el ECMO V-A, puesto que se persigue la restauración de la circulación.

Según el lugar de inserción de las cánulas, el ECMO puede ser central (inserción en aurícula derecha y raíz aórtica habitualmente) o periférico (vasos femorales o de troncos supraaórticos). La canulación central requiere esternotomía. La canulación periférica puede realizarse mediante técnica abierta (exponiendo quirúrgicamente los vasos), mediante técnica percutánea (técnica de Seldinger) o mediante técnica mixta o semi-Seldinger (exponiendo primero los vasos y canulándolos después de forma percutánea).

Para la PRN las cánulas del ECMO V-A se implantan en la arteria y la vena femorales.

Es importante destacar que tras el inicio de la perfusión con ECMO se restablecerían también la perfusión coronaria y cerebral, pudiendo dar lugar a una resucitación. Esto es totalmente inaceptable desde el punto de vista ético y para evitarlo es necesario impedir el flujo sanguíneo hacia dichas localizaciones. Esto es posible bien mediante el clampaje directo de la aorta descendente tras la laparotomía o bien mediante la inserción de un balón de oclusión aórtica a través de la arteria femoral no canulada o a través de la misma arteria femoral canulada con una cánula doble.

En el caso de emplear un balón de oclusión aórtica, tras constatar el fallecimiento y nunca antes, se infla el balón aórtico y se inicia la PRN con sangre oxigenada. La correcta posición del balón aórtico se comprobará

mediante radiografía de tórax o escopia; el balón debe situarse a nivel supradiafragmático (entre el tronco celiaco y la arteria subclavia izquierda). Para monitorizar la colocación correcta es útil disponer de dos líneas arteriales: femoral y radial izquierda. Si el balón está bien situado, tras el inicio del funcionamiento del ECMO no debe existir onda de pulso radial (de haberlo supondría la existencia de flujo aórtico retrógrado a nivel de troncos supraaórticos y por tanto riesgo de perfusión coronaria y cerebral) y a nivel femoral se mantendrá una presión constante no pulsátil generada por el ECMO. Este sistema de comprobación y seguridad fue descrito por nuestro grupo (Miñambres et al, 2017) y validado en un estudio multicéntrico (Perez Villares et al., 2017).

Por tanto, una vez colocadas las cánulas y asegurada la ausencia de perfusión cardíaca y cerebral, se inicia el funcionamiento de ECMO, el cual se prolonga aproximadamente entre 90 y 120 minutos para dar tiempo suficiente a la restitución del oxígeno y los sustratos energéticos a los tejidos.

La extracción de órganos en quirófano se realiza después por el mismo procedimiento quirúrgico que en los donantes en ME.

Es necesaria la administración de heparina sódica para evitar la trombosis de las cánulas y del sistema y evitar la formación de microtrombos que puedan comprometer la correcta perfusión de los órganos.

La inserción de las cánulas y la administración de heparina puede llevarse a cabo antes o después de la certificación del fallecimiento. La legislación española permite la canulación bajo sedoanalgesia adecuada y la heparinización *premortem*. Estas maniobras permiten acortar el tiempo de isquemia. Otros países no permiten estas medidas en la fase *premortem*.

En el caso de que se realicen intervenciones *premortem* se requiere, a parte de la autorización familiar para la donación de órganos, el consentimiento informado específico para la canulación de vasos femorales y para administración de fármacos para la preservación de los órganos (heparinización).

La PRN con ECMO es una técnica compleja que requiere experiencia, formación y entrenamiento adecuados. Se ha descrito una tasa de descarte de órganos de entre el 1,5 y 5,6% debido a problemas técnicos durante el soporte con ECMO (Muller et al., 2021, Hessheimer et al., 2022). Los principales problemas aparecen en el momento de la canulación de los vasos femorales, el posicionamiento e inflado adecuados del balón de oclusión aórtica y el mantenimiento del flujo necesario para una correcta perfusión de los órganos.

Según el documento de consenso de la Sociedad Europea de Trasplante de órganos (ESOT), se recomienda como requisitos mínimos la presencia de dos cirujanos o un intensivista para llevar a cabo la canulación, una enfermera instrumentista, una enfermera circulante y uno o dos perfusionistas, además de tener disponible el sistema ECMO con circuito, bomba e intercambiador de calor, cristaloides para purgar el circuito, heparina y concentrados de hematíes reservados para mantener una hemoglobina mayor de 8-10 d/dL (Jochmans et al., 2021).

Al inicio de la utilización de la PRN surgieron varias cuestiones éticas (Dalle Ave et al, 2016) que limitaron su expansión y que han sido resueltas a medida que se ha ganado en experiencia.

Fue motivo de preocupación la posibilidad de resucitación durante la reperusión, la cual se puede excluir de forma eficaz mediante clampaje directo u oclusión con balón de la aorta. Por tanto, este riesgo es un problema técnico más que ético.

También existieron dudas sobre si la duración de 5 minutos del periodo “no-touch” era suficiente para descartar la posibilidad de auto-resucitación tras la retirada del soporte vital. En la actualidad no se ha reportado en la bibliografía ningún caso de auto-resucitación más allá de los 5 minutos de observación (Domínguez et al. 2021).

Por último, la pertinencia de las intervenciones *premortem* es motivo de controversia porque no representarían el mejor interés del paciente y podrían interferir con los cuidados al final de la vida, producir dolor y daño de la

integridad física del donante y también generar incomodidad a los familiares y a los profesionales sanitarios implicados en el proceso.

Sin embargo, las discusiones sobre la canulación *premortem* deberían tener en cuenta el principio de autonomía del paciente, que incluye permitirle elegir la posibilidad de donar sus órganos y de lograr el mejor resultado posible de la donación. El principio de no maleficencia tampoco se ve vulnerado, porque no hay intención de dañar y se garantiza el bienestar del paciente mediante sedoanalgesia adecuada. En la donación de donante vivo, por ejemplo, un paciente acepta procedimientos sobre su cuerpo que no están orientados a mejorar su salud, sino la de otra persona. Este derecho a ayudar a otros no debe vulnerarse desde un enfoque paternalista (Rubio Muñoz et al., 2020).

## **1.8 DONACIÓN EN ASISTOLIA CONTROLADA EN EL MUNDO**

La DA se ha convertido en una opción aceptada para ampliar la disponibilidad injertos para trasplante. Sin embargo, su práctica se encuentra en constante desarrollo y es todavía minoritaria y muy heterogénea. En algunos países predomina la actividad en DANC mientras en otros se ha enfocado hacia la DAC. Además, los procedimientos, los protocolos aplicados y los marcos regulatorios de este tipo de donación difieren mucho entre los diferentes países e instituciones.

En 2010 solo 10 países en Europa tenían actividad en DA. La práctica de la DAC destacaba en Bélgica, Países Bajos y Reino Unido, mientras los países con mayor actividad en DANC eran España y Francia (Domínguez-Gil et al., 2011).

Fuera de Europa la DA se ha desarrollado también considerablemente en Estados Unidos, Canadá, Australia y Japón. En este último país, la DAC

representa mayoría de la actividad en donación, puesto que el concepto de ME ha sido recientemente introducido en su legislación.

En 2020 ya eran 18 los países europeos que contaban con programas de DA. 8 países contaban con programas de DAC y DANC, 4 solo de DAC y 6 solo de DANC. Durante el periodo 2008-2016, la mayor actividad en DA se registró en Reino Unido, España, Rusia, Países Bajos, Bélgica y Francia (Lomero et al., 2020).

La DA se ha incrementado notablemente en los últimos años, hasta representar el 30% de la donación total en Bélgica, casi el 40% en el Reino Unido y más del 50% en Países Bajos.

Algunos de los obstáculos al desarrollo de este tipo de programas en determinados países son los motivos legislativos (por ejemplo en Alemania, donde la donación en asistolia no está permitida por la ley), la falta de un marco regulatorio adecuado (Finlandia, Dinamarca, etc.), los impedimentos logísticos y organizativos (Bielorrusia, Bulgaria, Rumanía, Moldavia, Grecia, Turquía, Eslovenia, etc.) o la falta de recursos o experiencia técnica necesaria.

En cuanto al procedimiento de DAC, existe una gran heterogeneidad entre países y centros (Figura 1.14.).

El periodo “no-touch” varía desde 5 minutos en la mayoría de países hasta 20 minutos en Italia y 30 minutos en Rusia.

La administración de fármacos *premortem* con el fin de la preservación de órganos está permitida en siete países. La canulación *premortem* no está permitida en muchos países y en la práctica solo se realiza en Bélgica y España, previa obtención del consentimiento informado específico. En otros países no está permitida la canulación pero si la inserción de guías a través de las cuales se realizará la canulación posteriormente.

La LTSV se realiza en la UCI en la mayoría de países; solo en 4, entre ellos en España, la LTSV se realiza habitualmente en quirófano. El tiempo

máximo aceptado entre la LTSV y la PCR varía entre 1 hora en Bélgica y 3 h en Reino Unido. El límite habitual en la mayoría de países es de 2 horas.

En lo que respecta a los procedimientos de preservación, la cirugía súper rápida es la práctica más extendida. La perfusión *in situ* con catéter de doble balón se aplica en 3 países. La perfusión regional normotérmica basada en el uso de dispositivos ECMO se emplea en 8 países y en 3 de ellos (Francia, Italia y Noruega) es el único método de preservación aplicado.

	Ante mortem substances allowed	Ante mortem cannulation allowed	Most frequent location for WLST	Time waited by recovery teams (h)	Type of in situ preservation and organ recovery procedure applied			
					Rapid recovery	<i>In situ</i> cooling	hRP	nRP
Austria	Yes	Yes*	OR	–	X			
Belgium	Yes	Yes	OR	1	X			X‡
Czech Republic	No	No	ICU	2	X	X		
France	Yes	Yes†	ICU	3				X
Ireland	No	No	OR	1.5	X			
Italy	Yes	Yes†	ICU	–				X
Netherlands	No	No	ICU	2	X			X‡
Norway	Yes	Yes†	ICU	1.5				X
Spain	Yes	Yes	OR	2	X	X	X	X
Sweden	No	No	ICU	3	X			
Switzerland	Yes	No	ICU	2	X	X		X
United Kingdom	No	No	ICU	4	X			X

hRP, hypothermic regional perfusion; ICU, intensive care unit; nRP, normothermic regional perfusion; OR, operating room; WLST, withdrawal of life-sustaining therapies.

\*Allowed, but not practiced.

†Identification of femoral vessels to facilitate cannulation after the determination of death.

‡Emerging practice.

**Figura 1.14. Características del procedimiento de DAC en diferentes países europeos.** Lomero et al., 2020.

La mayoría de trasplantes realizados con órganos procedentes de DA son trasplantes renales. En ellos se ha observado un aumento de la incidencia de función retrasada y no función primaria del injerto y en algunas series, una disminución de la supervivencia del injerto (Nishikido et al., 2004; Farney et al., 2008; Snoeijs et al., 2010; Bellingham et al., 2011).

Los casos de trasplante hepático son más limitados pero se ha constatado un aumento de incidencia de colangiopatía isquémica y menor supervivencia del injerto y el receptor (Abt et al., 2003, Bellingham et al., 2011).

Sin embargo, la mayoría de esos estudios iniciales en diferentes países durante la primera década de los años 2000 se realizaron utilizando cirugía de extracción súper rápida.

Conforme se extendía el uso de PNR mediante dispositivos ECMO se comenzó a reportar una mejora en los resultados de los trasplantes de órganos procedentes de DAC. La implementación de protocolos con DAC con ECMO conseguía aumentar el pool de donantes sin asociarse a más complicaciones y con una menor tasa de función retrasada del injerto renal respecto a estudios previos (Magliocca et al., 2005). Además, la función del injerto y la supervivencia del injerto y del receptor en series que comparaban DAC con ECMO con injertos procedentes de ME no diferían de forma significativa (Lee et al., 2005).

En Michigan, donde se contaba con programas consolidados tanto de donación y trasplante como de soporte circulatorio con ECMO, Rojas-Peña et al (2014) extendieron el uso de la PRN con ECMO en DAC. Obtuvieron excelentes resultados en el trasplante renal, hepático y pancreático, que fueron superponibles a los obtenidos con donantes en ME y claramente superiores a los que se habían conseguido en DAC con extracción súper rápida.

En el Reino Unido, Oniscu et al. (2014) publicaron los resultados de la aplicación de PNR en DAC, que permitió un aumento del número y la calidad de los órganos trasplantados, con buenos resultados en el trasplante renal y hepático. Además describieron la extracción simultánea de pulmón en hipotermia y de órganos abdominales con PRN, procedimiento que hasta entonces no se había realizado.

Desde estas primeras experiencias prometedoras, la PRN se ha expandido de forma global en los últimos años. Los datos analizados en la revisión sistemática y meta-análisis de De Beule et al. (2021) ponen de manifiesto que la PRN es una alternativa segura a la preservación en frío tanto en DANC como en DAC y que se relaciona con una reducción de las

complicaciones post trasplante, especialmente de las complicaciones biliares en el trasplante hepático.

A la luz de estos datos, la DAC con perfusión regional normotérmica se propone como una fuente de injertos con resultados casi equivalentes a la donación en ME.

Su utilización en el trasplante renal podría reducir la incidencia de función retrasada del injerto. El trasplante hepático sería el más beneficiado, pues la perfusión normotérmica con ECMO podría revertir el daño isquémico y mejorar notablemente los malos resultados observados inicialmente en la donación en asistolia.

En el trasplante pulmonar la casuística todavía es escasa pero los resultados en términos de supervivencia del injerto y receptor parecen favorables. La donación pulmonar con extracción súper rápida en hipotermia es compatible con la preservación de órganos abdominales con perfusión normotérmica.

En cuanto al trasplante cardiaco en DAC, el futuro pasa por el desarrollo de la PRN extendida al tórax. El trasplante cardiaco de DAC se limita todavía a pocos casos y Reino Unido es el país más activo en este tipo de trasplante.

La DA se ha relacionado desde su inicio con altas tasas de descarte de órganos potencialmente trasplantables, especialmente en la DANC. En un elevado porcentaje de donantes tipo III solo se extraen riñones (Leiden et al, 2016). Aunque cada año se consiguen trasplantar más órganos, todavía existe un claro desequilibrio respecto a la donación en ME.

Al inicio del desarrollo de los programas de DA se detectó un aumento del número de órganos extraídos y trasplantados, pero a costa de una disminución de la actividad de donación en ME, especialmente en países donde predominaba la DAC, como Bélgica, Países Bajos o Reino Unido. Esto era así porque en algunos casos de pacientes que presentaban un daño neurológico devastador se planteaba la posibilidad de la DAC tras la LTSV prematuramente, antes de permitir la evolución a ME. En los siguientes años, a medida que los programas de DAC se han perfeccionado

y consolidado, esta tendencia se ha corregido y las tasas de donación en ME han mantenido estables, sin experimentar descenso.

### **1.9 DONACIÓN EN ASISTOLIA CONTROLADA EN ESPAÑA**

Los equipos de trasplante españoles fueron pioneros en el uso de ECMO para la DAC, en parte gracias a la experiencia acumulada durante el desarrollo previo de los programas de DANC en nuestro país por los equipos de Madrid, Barcelona o La Coruña (Miñambres et al., 2018).

El desarrollo del nuevo marco legal que se estableció con el Real Decreto 1723/2012 y la publicación del nuevo Documento de Consenso sobre Donación en Asistolia sentaron las bases de la práctica de la DAC.

En 2017 Miñambres et al., del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander, publicaron los resultados de la primera serie de DAC con perfusión regional normotérmica mediante ECMO en España, en este caso con heparinización y canulación *premortem*. La supervivencia de los injertos renales fue excepcional y la tasa de función retrasada del injerto muy inferior a la publicada en otras series. En cuanto al trasplante hepático tampoco hubo diferencias en cuanto a la supervivencia de los injertos y no se describió ningún caso de colangiopatía isquémica. Además, la media de edad de los donantes, el factor más relacionado con los resultados, fue superior en esta serie que en otros estudios internacionales publicados hasta la fecha.

La DAC en España se ha desarrollado enormemente en los últimos años. Según los datos de observatorio global de donación y trasplante de su última memoria de actividad (correspondiente al año 2020) España es el país más activo en DAC tanto de Europa como del mundo (Figura 1.15.) en términos de número de donantes en asistolia por millón de población. La mayor parte de la actividad en DA en España corresponde actualmente a la DAC (Figura 1.16.).

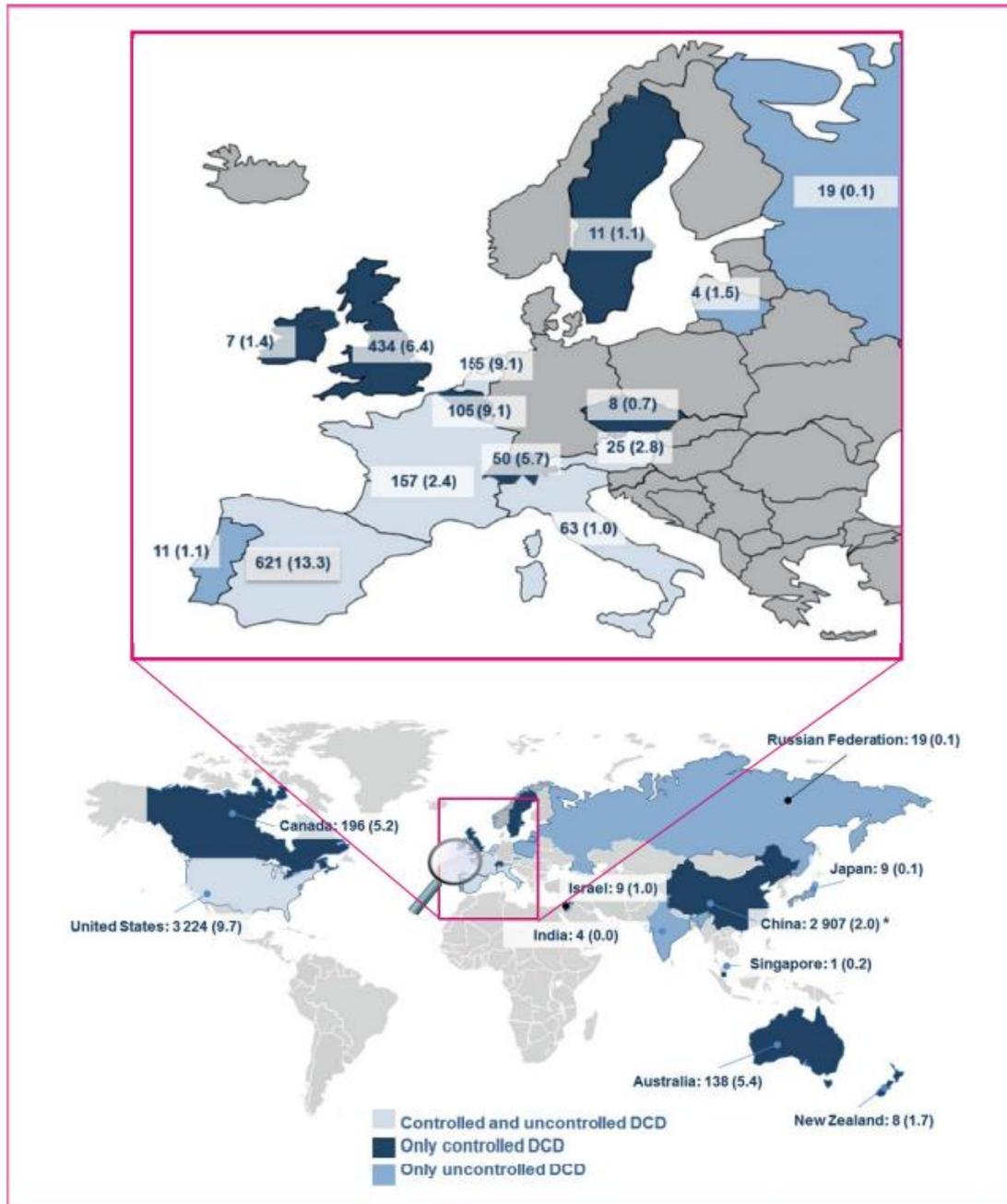


Figura 1.15. Donantes en asistolia a nivel internacional pmp en 2020. *Global Observatory on Donation and Transplantation. 2020 International Activities Report.*

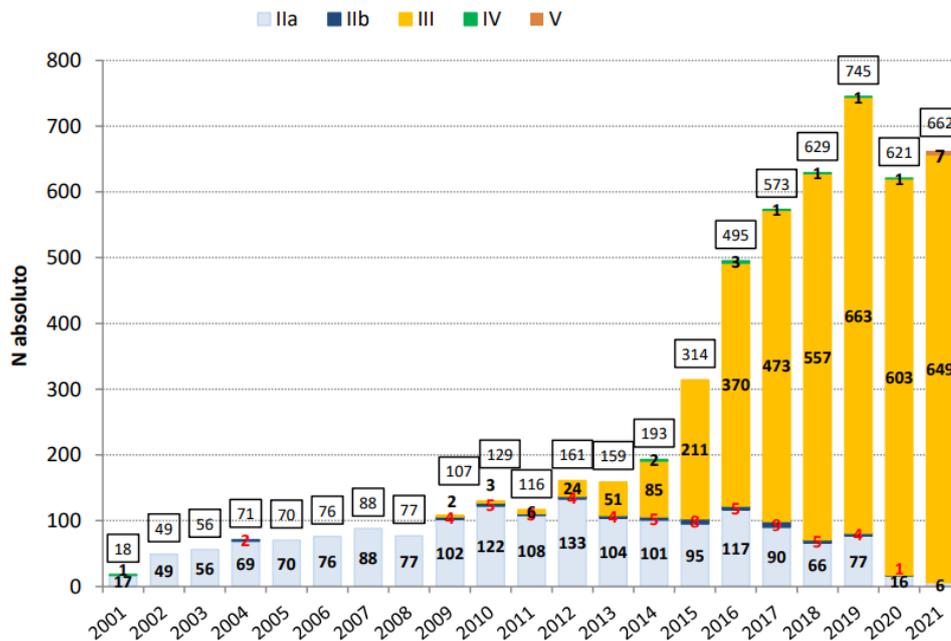


Figura 1.16. Evolución de los donantes en asistolia en España, total y según tipo en la Clasificación de Maastricht modificada de Madrid. España 2001-2021. Organización Nacional de Trasplantes. Informe de actividad de donación y trasplante de donantes en asistolia controlada 2021.

Por comunidades autónomas, Cantabria se encuentra desde hace años a la cabeza en donación en asistolia en relación a la población según el informe de actividad de donación y trasplante y ha mantenido esta posición pese a la situación de pandemia que ha hecho disminuir la actividad asistencial en general y la trasplantadora en particular (Figura 1.17.).

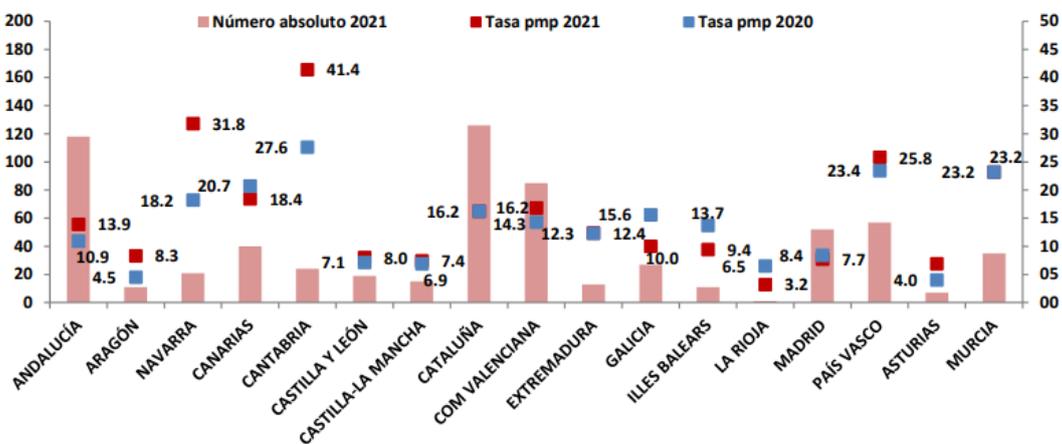
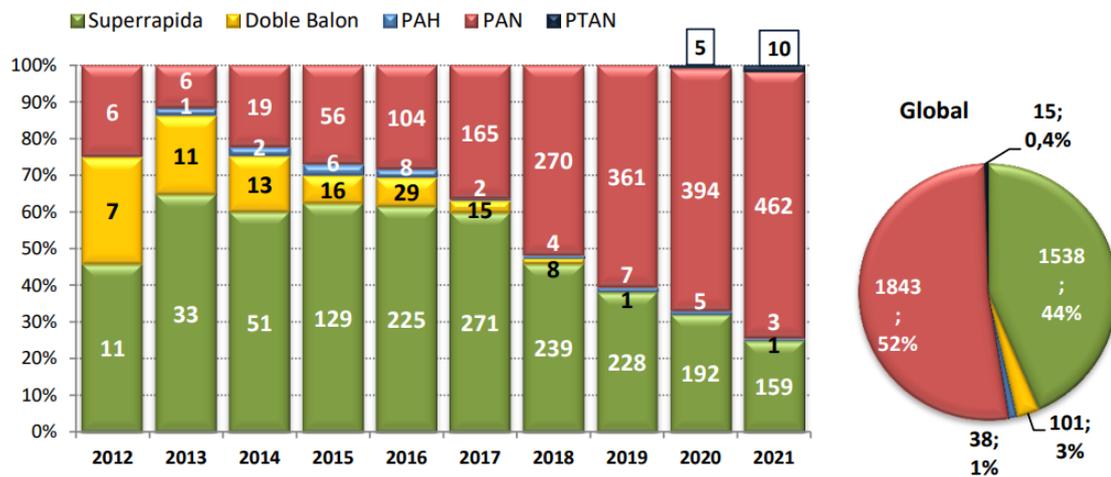


Figura 1.17. Donantes en asistolia generados en España por Comunidad Autónoma. España 2020-2021. Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Memoria de actividad de donación y trasplante España 2021.

La DAC con PRN ha ido incrementándose de forma progresiva a lo largo de los últimos años hasta ser en la actualidad la técnica de preservación más utilizada en España (Figura 1.18.). El empleo de PRN con aplicación de medidas *premortem* se relaciona con un tiempo de isquemia caliente funcional más corto en la DAC (Figura 1.19.). La PRN es la técnica de preservación que ha permitido un mayor número de órganos trasplantados por donante eficaz, en comparación con la cirugía súper rápida y con otros métodos de preservación como la perfusión fría *in situ* o la perfusión abdominal hipotérmica (Figura 1.20.).



**Figura 1.18. Tipo de técnica de preservación regional abdominal y extracción. Donantes en asistolia tipo III. España 2012-2021.** PAH: *perfusión abdominal hipotérmica*. PAN: *perfusión abdominal normotérmica*. PTAN: *perfusión tóraco-abdominal normotérmica*. Organización Nacional de Trasplantes. Informe de actividad de donación y trasplante de donantes en asistolia controlada 2021.

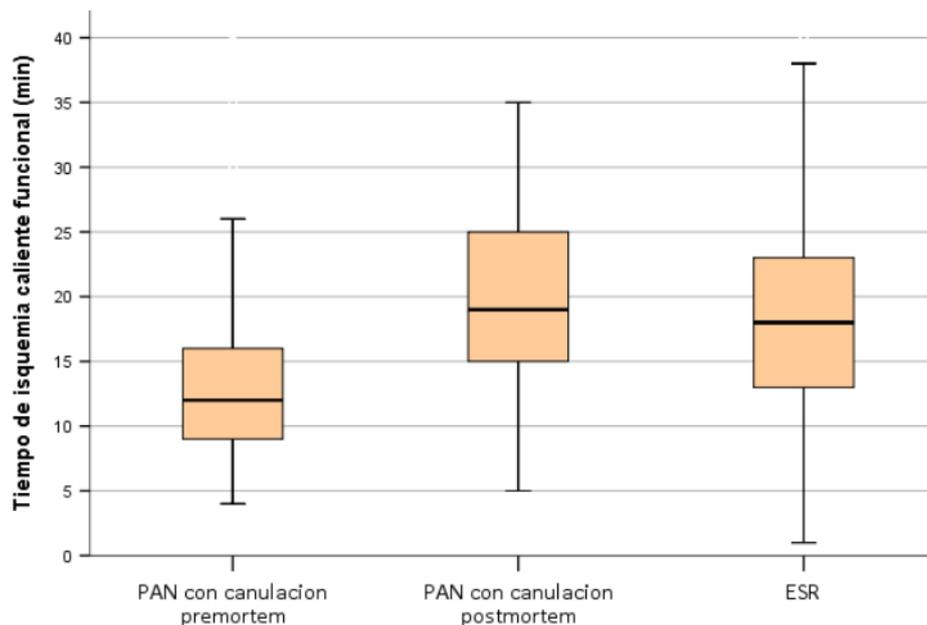


Figura 1.19. Tiempo de isquemia caliente funcional abdominal según el tipo de preservación y canulación *pre/postmortem* vs extracción súper rápida (ESR). España 2012-2021. Organización Nacional de Trasplantes. Informe de actividad de donación y trasplante de donantes en asistolia controlada 2021.

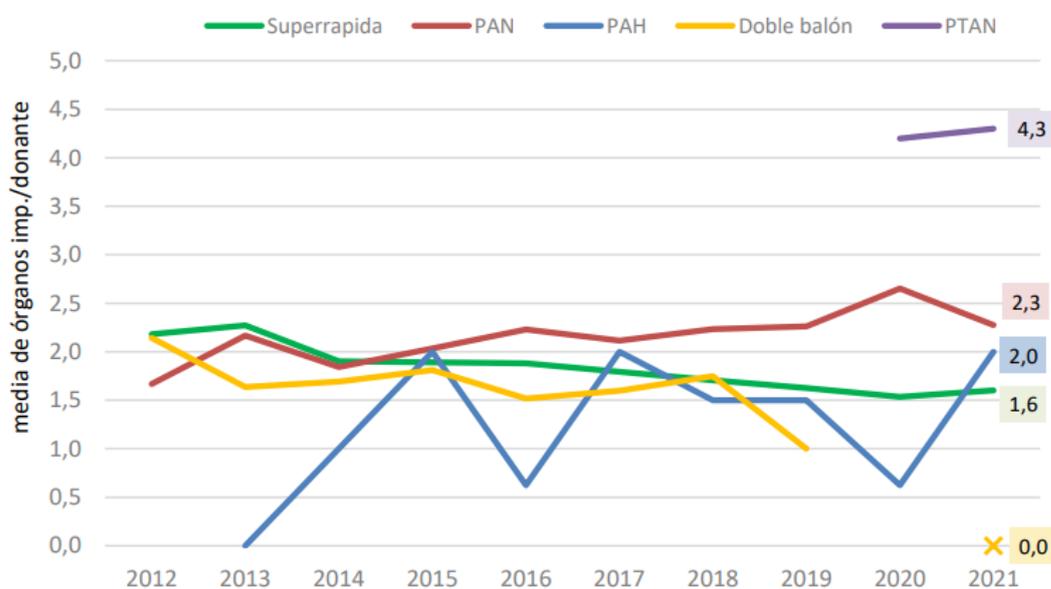


Figura 1.20. Número de órganos trasplantados por donante eficaz según el tipo de preservación abdominal y extracción. Donación en asistolia controlada. España 2012-2021. PAH: perfusión abdominal hipotérmica. PAN: perfusión abdominal normotérmica. PTAN: perfusión tóraco-abdominal normotérmica. Organización Nacional de Trasplantes. Informe de actividad de donación y trasplante de donantes en asistolia controlada 2021.

## **2 JUSTIFICACIÓN**

Esta Tesis pretende evaluar los resultados del programa de donación en asistolia controlada en nuestro centro (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla) durante sus primeros 7 años de desarrollo, desde su implantación en 2014 hasta 2020.

Nuestro equipo ha apostado por la donación en asistolia controlada con perfusión regional normotérmica mediante dispositivos de oxigenación extracorpórea que, en teoría, permite una preservación más adecuada de los órganos extraídos.

Con este estudio pretendemos comprobar que nuestros resultados en cuanto a supervivencia global, función del injerto trasplantado y complicaciones post trasplante son al menos equiparables a los obtenidos con injertos procedentes de donantes en ME, considerados el patrón oro. Además postulamos que los resultados obtenidos por nuestro grupo con el uso de perfusión regional normotérmica son mejores que los conseguidos hasta la fecha con cirugía de extracción súper rápida.

Nuestros resultados serían aplicables directamente a la práctica clínica, se traducirían en una mayor disponibilidad de injertos viables para trasplante y consecuentemente, en una mejora en la calidad y esperanza de vida de los pacientes en lista de espera, para los cuales el trasplante es la única opción terapéutica.



### **3 HIPÓTESIS**

1. El uso de dispositivos de PRN en DAC podría aumentar el número de órganos extraídos y finalmente trasplantados.
2. La extracción combinada de órganos torácicos en hipotermia y de órganos abdominales con perfusión regional normotérmica en donación en asistolia controlada es factible y segura para todos los órganos.
3. Los órganos trasplantados procedentes de donantes en asistolia controlada son al menos equiparables a los procedentes de donantes en ME en cuanto a supervivencia del receptor, función del órgano trasplantado y complicaciones post trasplante.
4. Los resultados obtenidos con PRN son mejores que los resultados de las series publicadas que emplean la extracción súper rápida.



## 4 OBJETIVOS

1. Comparar la efectividad en términos de órganos finalmente trasplantados de DAC y ME.
2. Comparar los resultados en cuanto a supervivencia, funcionalidad del injerto y complicaciones post trasplante entre los trasplantes procedentes de DAC y ME.
3. Evaluar la supervivencia a largo plazo (7 años) de los receptores de órganos procedentes de donantes en asistolia controlada con PRN mediante sistemas ECMO en nuestro centro.



## **5 MATERIAL Y MÉTODOS**

### **5.1 DISEÑO**

Se efectuó un estudio observacional prospectivo unicéntrico.

El centro de estudio fue el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander (Cantabria). Se trata de un hospital de tercer nivel que cuenta con 916 camas y dispone de todos los programas de trasplante activos (riñón, hígado, pulmón, corazón, páncreas riñón y trasplante de progenitores hematopoyéticos). En materia de trasplante es el hospital de referencia de Cantabria y de otras comunidades autónomas del norte de España (Asturias, País Vasco, La Rioja, Comunidad foral de Navarra y Castilla y León).

El periodo de estudio abarcó desde septiembre de 2014, cuando se inició el programa de donación en asistolia controlada en nuestro centro, hasta el 31 de diciembre de 2020.

### **5.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Como casos se incluyeron todos los donantes en asistolia controlada con dispositivos de PRN generados en nuestro centro durante el periodo de estudio. Se incluyeron los receptores de órganos procedentes de dichos donantes. En el caso de los receptores renales, se analizaron solo los trasplantes que se realizaron en nuestro centro, puesto que el tamaño muestral era suficiente y se pretendía evitar el sesgo derivado de aplicar diferentes protocolos de manejo y tratamiento entre los diferentes equipos. En el caso de los receptores de hígado y pulmón, en los que el tamaño muestral era inferior, se analizaron tanto los trasplantes realizados en nuestro centro como los realizados en otros hospitales. Estos datos fueron

facilitados por los equipos de Coordinación y Trasplante de cada centro receptor.

Como controles se recogieron todos los donantes en muerte encefálica generados en nuestro centro durante el periodo de estudio y los receptores de trasplantes realizados con los órganos procedentes de dichos donantes únicamente en nuestro hospital, dado que el tamaño muestral era suficiente.

Todos los donantes procedían de las Unidades de Cuidados Intensivos de nuestro hospital (UCI General, UCI Materno-Infantil y Cardiología Críticos).

### **5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Los pacientes menores de 70 años con daño cerebral catastrófico y escala de coma de Glasgow igual o menor a 5 puntos, enfermedades cardíacas o pulmonares terminales o enfermedades neurodegenerativas en los que se había tomado la decisión de LTSV se consideraron como donantes en asistolia controlada.

Se emplearon en la evaluación los mismos criterios habituales de selección de donantes para cada tipo de órgano.

Se consideró donantes renales con criterios expandidos a los mayores de 60 años o mayores de 50 años con dos de las siguientes comorbilidades: hipertensión arterial, accidente cerebrovascular como causa de la muerte o nivel de creatinina mayor de 1,5 mg/dL.

En el resto de órganos la definición de criterios expandidos no está tan claramente definida. En el caso del hígado se consideran criterios expandidos la edad avanzada, la presencia de esteatosis macrovesicular, la estancia en UCI mayor de 7 días, la elevación de enzimas de citolisis o bilirrubina, el accidente cerebrovascular como causa de la muerte o la serología positiva para virus de la hepatitis B y C. En el caso del pulmón se contemplan como criterios expandidos la edad avanzada, la historia de

tabaquismo mayor de 20 paquetes-año, la presencia de infiltrados en la radiografía de tórax o secreciones purulentas en la broncoscopia y la relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  menor de 300 mmHg.

#### **5.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Los pacientes con contraindicaciones absolutas para la donación de órganos fueron excluidos. No hubo diferencias respecto a las contraindicaciones habituales para la donación en ME.

Los donantes en asistolia controlada en los que la extracción de órganos se realizó mediante cirugía de extracción súper rápida fueron excluidos.

Se excluyeron los órganos trasplantados en nuestro hospital que procedieran de otros centros con el fin de que todos los donantes incluidos hubieran sido atendidos por el mismo equipo y siguiendo los mismos protocolos de mantenimiento del donante.

#### **5.5 RECOGIDA DE DATOS**

Se realizó una revisión de la historia clínica electrónica de los pacientes incluidos en el estudio.

Los datos de todos los donantes y receptores se recogieron mediante tablas de Microsoft Excel.

Se recogieron datos demográficos, datos relacionados con el tipo de trasplante (tipo de donante, edad, comorbilidades, causa del éxitus) y datos analíticos tanto de los donantes como de los receptores

En el caso de los donantes se recogieron datos sobre el número de injertos válidos pre extracción y el número de órganos finalmente trasplantados, así

como datos sobre el proceso de donación tales como los tiempos de isquemia y el tiempo de perfusión regional normotérmica.

Los receptores fueron seguidos en el tiempo y se recogieron datos sobre las complicaciones post trasplante específicas de cada órgano, la supervivencia del injerto y la supervivencia global.

La recogida de datos se realizó teniendo en cuenta las definiciones de los conceptos que se detallan a continuación.

**Muerte encefálica:** cese irreversible de las funciones de todas las estructuras neurológicas intracraneales, tanto de los hemisferios cerebrales como del troncoencéfalo. Es reconocida como la muerte del individuo.

**Potencial donante en muerte encefálica:** persona en situación de muerte encefálica sin contraindicaciones para la donación de órganos.

**Limitación del tratamiento de soporte vital:** decisión de retirar medidas de soporte vital o no instaurar otras nuevas en pacientes con mal pronóstico vital en los que el tratamiento se ha demostrado fútil.

**Potencial donante en asistolia controlada:** persona sobre la que se ha tomado la decisión de adecuación de tratamiento de soporte vital y que no presenta contraindicaciones para la donación de órganos.

**Donante eficaz:** donante en el que se realizó la extracción de al menos un órgano.

**Donante efectivo:** donante en el que finalmente se llegó a trasplantar al menos un órgano.

**Cuidados intensivos orientados a la donación:** aplicación de cuidados intensivos en pacientes con daño cerebral catastrófico o patología terminal sin un propósito terapéutico sino con la única finalidad de incorporar la donación de órganos (en muerte encefálica o asistolia controlada) a los cuidados al final de la vida.

**Cirugía de extracción súper rápida:** procedimiento que consiste en realizar una laparotomía media y una esternotomía inmediatas con canulación de la aorta abdominal y la arteria pulmonar e inicio inmediato del líquido de perfusión frío.

**Perfusión regional normotérmica:** aporte de sangre oxigenada y a temperatura fisiológica al organismo. Precisa del empleo de una bomba que impulsa la sangre extraída del sistema venoso por un circuito extracorpóreo hasta una membrana de oxigenación y la devuelve al organismo oxigenada a través del sistema arterial. Para conseguir la perfusión regional selectiva de los órganos abdominales se ocluye la aorta torácica supradiaphragmática.

**ECMO (ExtraCorporeal Membrane Oxygenation):** oxigenación por membrana extracorpórea.

**Tiempo de isquemia caliente total:** periodo de tiempo que transcurre entre la retirada de medidas de soporte vital hasta el inicio de las maniobras de preservación de los órganos (perfusión regional normotérmica o infusión de la solución de preservación fría).

**Tiempo de isquemia caliente funcional:** periodo de tiempo que transcurre entre el momento en que la tensión arterial sistólica del paciente al que se ha retirado el tratamiento de soporte vital disminuye por debajo de 60 mmHg y el inicio de las maniobras de preservación de los órganos.

**Tiempo de isquemia fría:** periodo de tiempo que transcurre entre la perfusión del órgano con líquido frío de preservación y el desclampaje arterial en el receptor.

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

**Fallo primario del injerto hepático:** transaminasas mayores de 1000 UI/L y prolongación del tiempo de protrombina mayor de 20 segundos desde las primeras horas post trasplante una vez descartada la ausencia de complicaciones vasculares o biliares que justifiquen el cuadro, con resultado de retrasplante emergente o muerte.

**Disfunción temprana del injerto hepático:** según la definición de Olthoff; bilirrubina >10mg/dL al séptimo día post trasplante, INR > 1,6 al séptimo día post trasplante y transaminasas > 2000 UI/L en los primeros 7 días.

**Colangiopatía isquémica:** múltiples estenosis difusas del árbol biliar en ausencia de trombosis o estenosis de la arteria hepática y que son secundarios a un flujo sanguíneo insuficiente. Se diagnostica por la constatación de estenosis mediante colangiografía en combinación con síntomas clínicos o elevación de enzimas de colestasis.

**Disfunción primaria del injerto pulmonar:** edema pulmonar no cardiogénico e hipoxemia en las primeras 72 horas post trasplante debido a una alteración del propio parénquima pulmonar sin otra causa que justifique el cuadro. Según la clasificación de la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar (ISHLT) se diferencian 4 grados:

- Grado 0: sin edema en radiografía de tórax y  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$  mmHg.
- Grado 1: edema en radiografía de tórax y  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$  mmHg.
- Grado 2: edema en radiografía de tórax y  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  200 - 300 mmHg.
- Grado 3: edema en radiografía de tórax y  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  mmHg.

**Síndrome de bronquiolitis obliterante:** disminución de forma mantenida del FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) más de un 20% respecto al mejor FEV1 obtenido post trasplante. Corresponde al fenotipo obstructivo del **síndrome de disfunción crónica del injerto pulmonar**.

**Complicaciones de la anastomosis de la vía aérea:** hallazgos en la broncoscopia (estenosis, dehiscencias, fístulas, etc.) que requieren revisión quirúrgica o intervención terapéutica mediante broncoscopia, como desbridamiento, dilatación o colocación de stents.

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

El dispositivo de perfusión regional normotérmica usado en nuestro centro es el sistema de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) de Maquet Rotaflow (Maquet, Rastatt, Alemania).

Los objetivos que se persiguen durante la PRN con ECMO son los siguientes:

- Flujo de ECMO: 2 - 2,4 L/min
- Tensión arterial media (TAM) en arteria femoral: 60-65 mmHg.
- pH: 7,35 - 7,45 (mediante administración de bicarbonato si es necesario).
- Hematocrito > 25% (mediante transfusión de concentrados de hematíes si es necesario).

## **5.7 PROTOCOLO**

En nuestro centro el procedimiento de DAC con PRN se lleva a cabo siguiendo los siguientes pasos:

- Entrega de consentimiento informado.
- Sedoanalgesia.
- Heparinización.
- Canulación de los vasos femorales.
- Colocación de catéter de oclusión aórtica.
- Retirada de las medidas de soporte vital.
- Certificación del éxito.
- Inflado de balón de oclusión aórtica.
- Puesta en marcha de dispositivo ECMO para PRN.
- Detección de posibles problemas.
- Monitorización de la PRN.

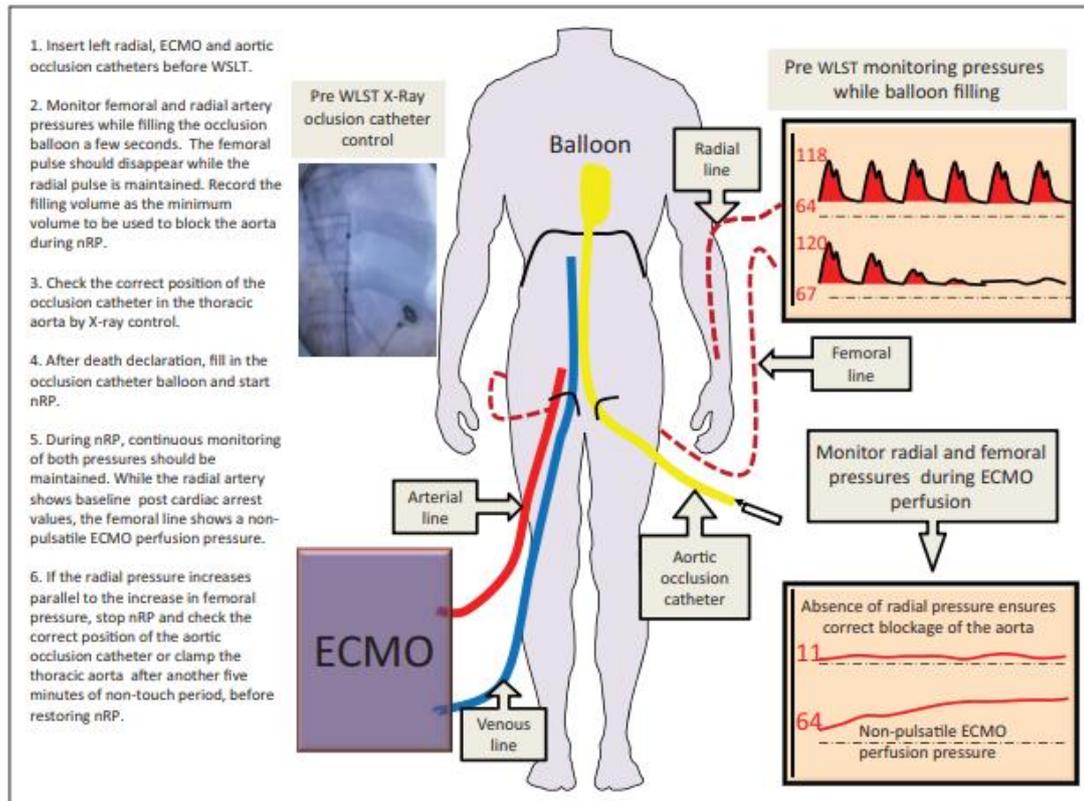


Figura 5.1. Puntos clave para evitar la reperfusión cerebral tras la determinación de la muerte durante el uso de PRN en DAC. Miñambres et al., 2018.

En primer lugar y de acuerdo con la legislación española se obtiene el consentimiento informado de los representantes legales del potencial donante por un lado para la donación y por otro para la realización de las intervenciones *premortem* que consisten en la administración de 300-500 UI/kg de heparina sódica y la canulación de los vasos femorales.

Antes de llevar a cabo las medidas *premortem* y durante la LTSV se ha de asegurar en todo momento una sedoanalgesia suficiente del paciente.

En nuestro centro la canulación femoral es llevada a cabo por el equipo de Cirugía Cardiovascular, habitualmente mediante una técnica semi-Seldinger previa exposición de los vasos, lo cual permite disminuir las complicaciones y facilita una mejor selección del tamaño de las cánulas más adecuado en cada caso.

Una vez realizada la canulación se coloca el balón de oclusión aórtica para evitar la perfusión cerebral que podría tener lugar una vez fallecido el paciente al restablecer la perfusión abdominal. La posición correcta del balón, que debe situarse entre la salida de la arteria subclavia izquierda y el tronco celiaco, se comprueba mediante una radiografía de tórax. Para asegurar que el balón bloquea completamente la aorta se canalizan dos líneas arteriales, una femoral y otra radial izquierda (Figura 5.1.).

A continuación se procede a la retirada de las medidas de soporte vital (drogas vasoactivas e inotrópicas, ventilación mecánica, etc.), siempre garantizando una adecuada sedoanalgesia. Se ofrece a los familiares la posibilidad de estar presentes durante la LTSV si así lo desean.

En esta fase es importante el registro de los tiempos de isquemia. Se recomienda que el tiempo transcurrido entre la LTSV y la PCR no sea superior a 2 horas. El tiempo de isquemia caliente funcional (periodo entre el momento en que la tensión arterial sistólica disminuye por debajo de 60 mmHg y el inicio de las maniobras de preservación de los órganos) máximo aceptado en caso de donación renal y pulmonar es de 60 minutos y en caso de donación hepática y pancreática, de 30 minutos.

Tras la LTSV se espera al fallecimiento del paciente, que se certifica tras comprobar la ausencia de pulso en la monitorización arterial invasiva durante 5 minutos. Durante este periodo de observación no se permite ningún tipo de actuación sobre el paciente (periodo "no touch"). Confirmado el fallecimiento se insufla el balón de oclusión aórtico y se pone en marcha el dispositivo ECMO para iniciar la PRN a un flujo aproximado de 2-2,4 L/min (suficiente para la perfusión de los órganos abdominales). Desde este momento el pulso radial desaparecerá y en la línea arterial femoral se observará una presión constante no pulsátil generada por la ECMO. La detección de pulso radial traduciría que existe flujo aórtico retrógrado hasta los arcos supraaórticos y riesgo de reperfusión cerebral. En este caso se debe proceder a detener la ECMO inmediatamente y colocar y comprobar de nuevo el balón antes de reiniciar la PRN.

La ECMO se mantiene como mínimo 30 minutos (habitualmente entre 90 y 120 minutos) para dar tiempo a restablecer la oxigenación y el aporte de sustratos energéticos y así normalizar el metabolismo de los órganos abdominales.

Durante este tiempo se extraen analíticas seriadas aproximadamente cada 30 minutos para valorar el equilibrio ácido base, el ionograma, el hematocrito, los niveles de lactato y la evolución de las enzimas hepáticas. Habitualmente es necesaria la administración de bicarbonato (objetivo pH 7,35 - 7,45) y la transfusión de concentrados de hematíes (objetivo hematocrito superior al 20%).

Si se va a realizar extracción pulmonar, una vez iniciada PRN con ECMO se reintuba al cadáver y se ventila con FiO<sub>2</sub> 1. El equipo de Cirugía Torácica realiza la esternotomía, se canula la arteria pulmonar y se inicia la infusión de Perfadex® 50 mL/Kg (líquido de preservación) a 4 °C. La sangre del árbol vascular pulmonar se evacúa a través de la aurícula izquierda. Se procede a la apertura de las pleuras y la aplicación de 1 L de suero salino frío tópico a 4 °C. Pueden ser necesarias maniobras de reclutamiento alveolar en caso de existir atelectasias. Posteriormente se clampa la vena cava inferior por debajo de la aurícula derecha. Se revisa la punta de la cánula venosa y se deja en vena cava inferior. Por último se realiza la sección de la aurícula izquierda, sección de la tráquea y extracción de ambos injertos pulmonares en bloque.

Simultáneamente y sin entrar en conflicto con Cirugía Torácica, el equipo de Cirugía General procede a realizar la laparotomía y la extracción de órganos abdominales. La perfusión abdominal con ECMO sigue funcionando el tiempo que sea preciso.

Durante todo el procedimiento es necesario que un profesional entrenado (en nuestro centro siempre un coordinador) supervise cada paso y sea capaz de detectar los posibles problemas. Además de las complicaciones durante la canulación, el principal problema que puede surgir es la caída de flujo del circuito ECMO debido al sangrado no controlado en la cavidad

torácica tras la extracción del bloque cardiopulmonar o a la pérdida del retorno venoso del tórax y la cabeza tras ligar la vena cava.

Para evitar estas situaciones se debe ligar la vena ácigos y revisar cuidadosamente toda la cavidad torácica para realizar una hemostasia adecuada sobre cualquier punto sangrante que pueda existir. En nuestro protocolo se administra 1-1,5 L de suero salino fisiológico al donante inmediatamente antes de la ligadura de la vena cava para contrarrestar la pérdida de retorno venoso. Es necesario destacar que tras la ligadura de la vena cava se pierden todos los accesos venosos que drenan a la vena cava superior (yugulares, subclavios y situados en extremidades superiores), por lo que es recomendable disponer de un acceso femoral de alto flujo o en su defecto, de reservorio en el dispositivo ECMO para administrar fluidos.

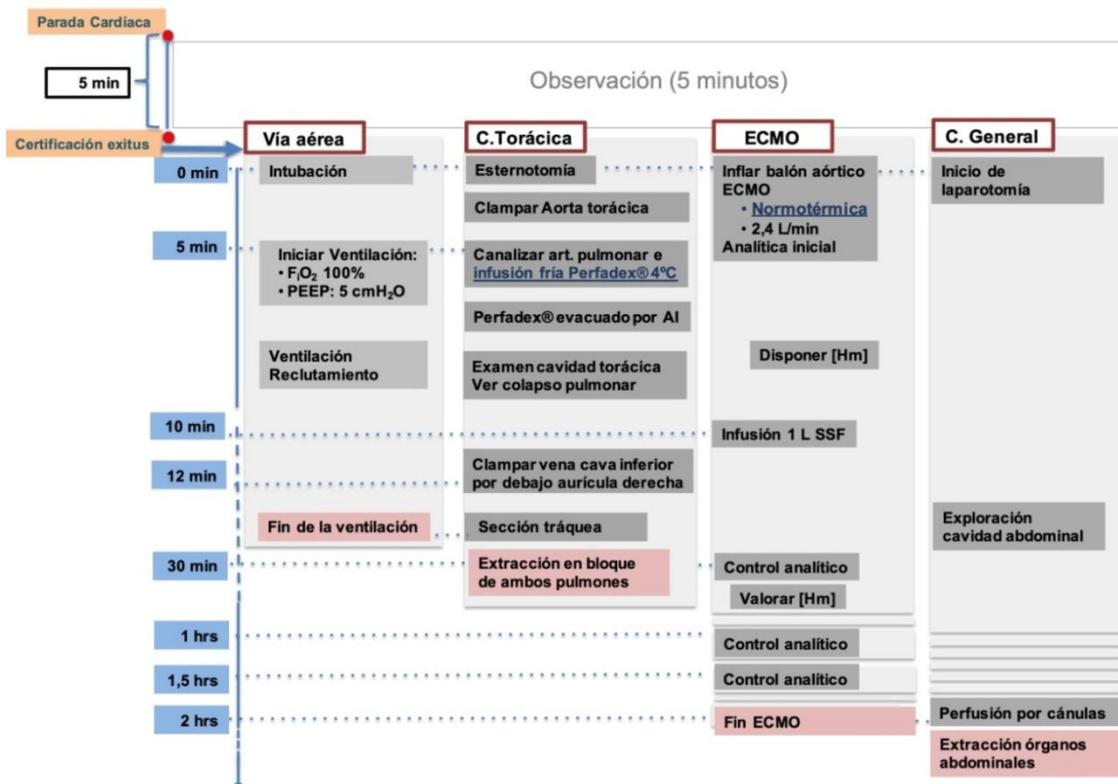


Figura 5.2. Secuencia de las fases de la extracción combinada abdominal y torácica. Ballesteros et al., 2017.

En nuestro centro en la mayoría de los casos la LTSV se lleva a cabo en la UCI y una vez iniciada la PRN con ECMO el donante es trasladado a quirófano. En el caso de que se prevea la extracción de órganos torácicos, la LTSV se realiza en quirófano por motivos logísticos (necesidad de una esternotomía rápida).

## **5.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra.

Se utilizó la media y la desviación estándar (DE) o la mediana y rango intercuartílico (IQR) como medidas de tendencia central de las variables cuantitativas dependiendo de la normalidad de cada variable (evaluada mediante el test de Kolmogorov). Las variables categóricas se presentaron con valor absoluto y porcentaje.

Para la comparación de medias se empleó la prueba T de Student o U de Mann Whitney según correspondiera y para la comparación de variables categóricas, la prueba de  $\chi^2$  y el test exacto de Fisher.

Para evaluar los 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 distribución no-normal.

La supervivencia a lo largo del tiempo tanto del receptor como del injerto se estudió utilizando las curvas de Kaplan-Meier.

Para identificar factores de riesgo implicados en la pérdida del injerto se empleó la regresión de Cox. Los resultados se expresan como riesgo relativo (hazard ratio) con intervalo de confianza (IC) al 95%.

Los factores de riesgo relacionados con la función retrasada del injerto renal o el fallo primario del injerto pulmonar se expresan como razón de probabilidades (odds ratio) con IC al 95%.

Se emplearon estimadores robustos de la varianza tanto en la regresión de Cox como en la regresión logística.

Las variables resultado analizadas fueron las siguientes:

- Características y comorbilidades de ambos grupos de donantes.
- Número de injertos válidos (trasplantados finalmente vs. propuestos inicialmente) de ambos grupos de donantes.
- Complicaciones específicas de cada órgano.
- Supervivencia del injerto.
- Supervivencia global del receptor.

El valor de p por debajo de 0,05 fue considerado el nivel de significación estadística.

El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS versión 15 para Windows (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA).

## 6. RESULTADOS

### 6.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS DONANTES

Se incluyeron 247 donantes en el periodo de estudio, de los cuales 95 (38,5%) eran donantes en asistolia controlada. La serie global de todos los donantes se caracterizó por un predominio de varones (61,5%) y por presentar una edad media de 59 años (DE 13,5).

Entre los factores de riesgo cardiovascular, destacó que la HTA se encontraba presente en el 44,5% de nuestros donantes (110 donantes). La Tabla 6.1. muestra las características de la serie global de donantes.

Tabla 6.1. Características demográficas de la serie global de donantes incluidos (ME y DAC).

<b>Edad (años)</b>	59 (DE 13,5)
<b>Sexo (varón)</b>	152 (61,5%)
<b>DM</b>	49 (19,8%)
<b>HTA</b>	110 (44,5%)
<b>Estancia en UCI (días)</b>	4 (IQR 2-4)
<b>Etiología fallecimiento</b>	
• ACVA	133 (53,8%)
• Anoxia	61 (24,7%)
• TCE	41 (16,6%)
• Otros	12 (4,9%)
<b>DAC</b>	95 (38,5%)
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	0,89 (DE 0,58)

*DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; DAC: donación en asistolia controlada; UCI: unidad de cuidados intensivos; ACVA: accidente cerebro vascular; TCE: traumatismo craneoencefálico.*

## 6.2 EFECTIVIDAD DE LA DONACIÓN

La distribución de DAC y de donación en ME durante el periodo de estudio de muestra en la Figura 6.1. En el año 2020, la DAC representaba el 29,5% de todos los donantes de ese año.

Las Figuras 6.1. y 6.2. muestran la actividad de donación a lo largo de los años (número absoluto y tasa por millón de población) de la serie estudiada.

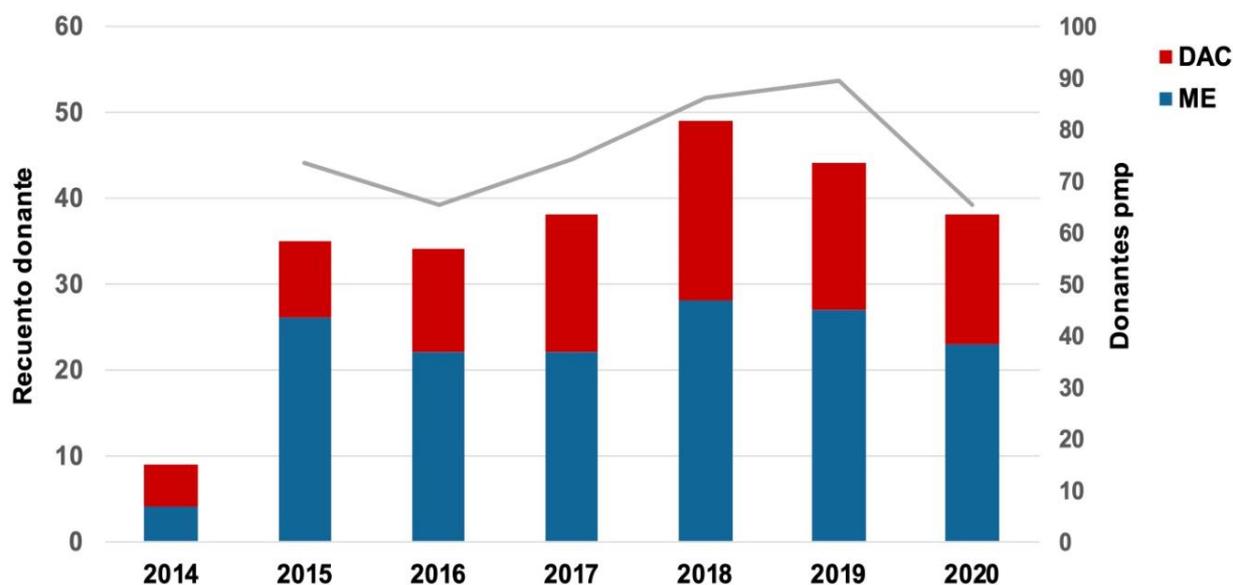
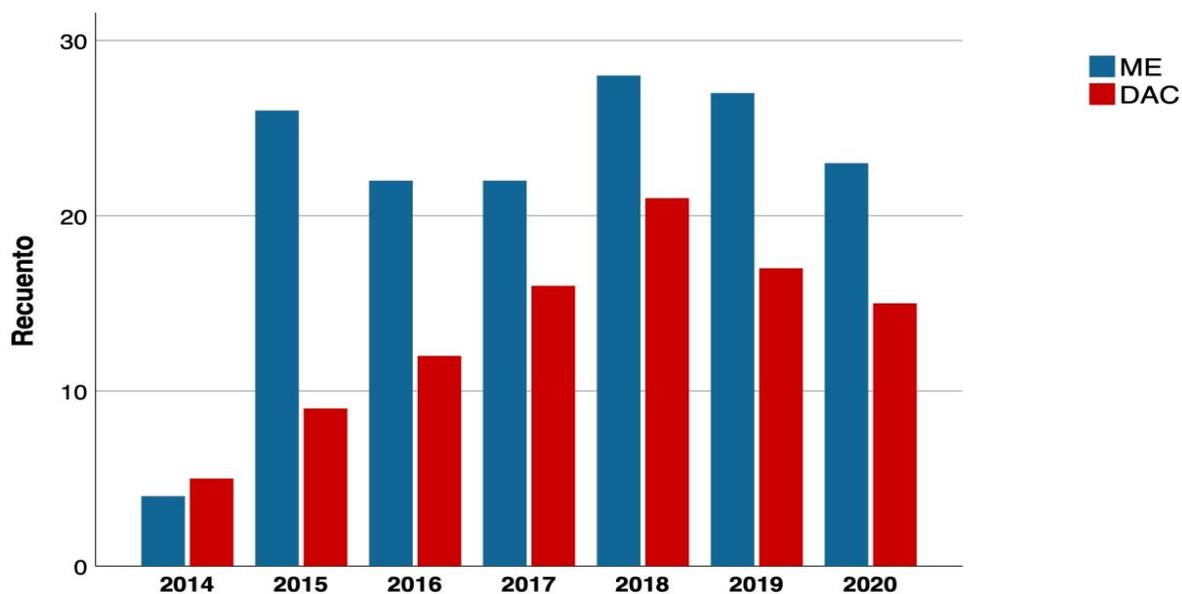


Figura 6.1. Diagrama de barras del recuento de donantes incluidos a lo largo del estudio según tipo de donación. En gris tasa de donación en Cantabria en donantes por millón de población (eje secundario). Fuente: ONT.

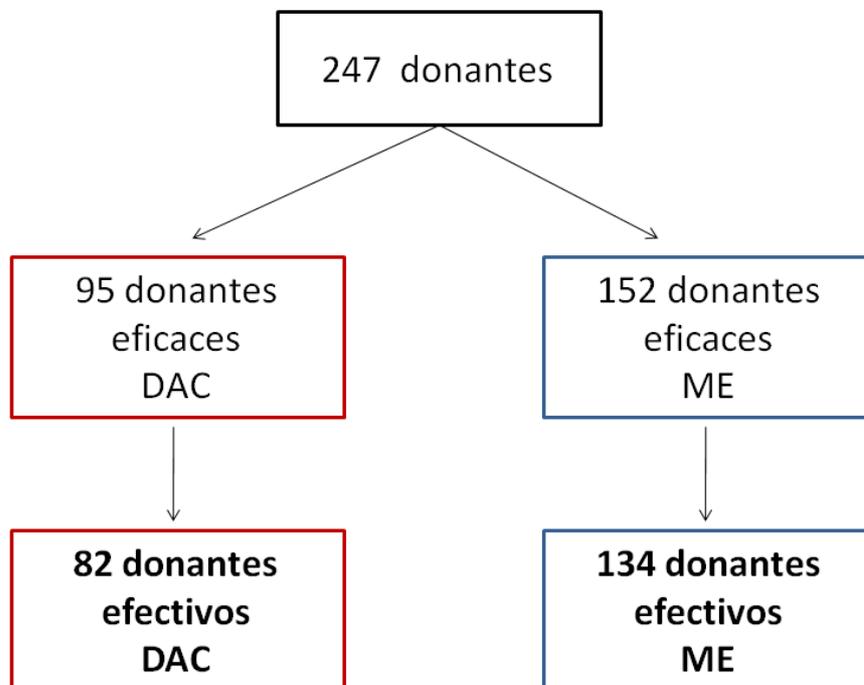
*DAC: donación en asistolia controlada; ME: muerte encefálica; pmp: por millón de población.*

*Nota: la tasa de donación incluye los donantes de DANC.*



**Figura 6.2.** Diagrama de barras del número de donantes por tipo de donante según año.  
*DAC: donación en asistolia controlada; ME: muerte encefálica.*

Del total de donantes incluidos en el estudio, 216 fueron finalmente donantes efectivos, es decir, de los que se trasplantó algún injerto (Figura 6.3.).



**Figura 6.3.** Donantes incluidos en el estudio según el tipo de donación.

El número de donantes efectivos en la donación en ME se mantuvo estable a lo largo de los años. Los donantes efectivos en la DAC se fueron incrementando durante el periodo de estudio. La distribución de los donantes efectivos a lo largo del tiempo y según el tipo de donación se muestra en la Figura 6.4.

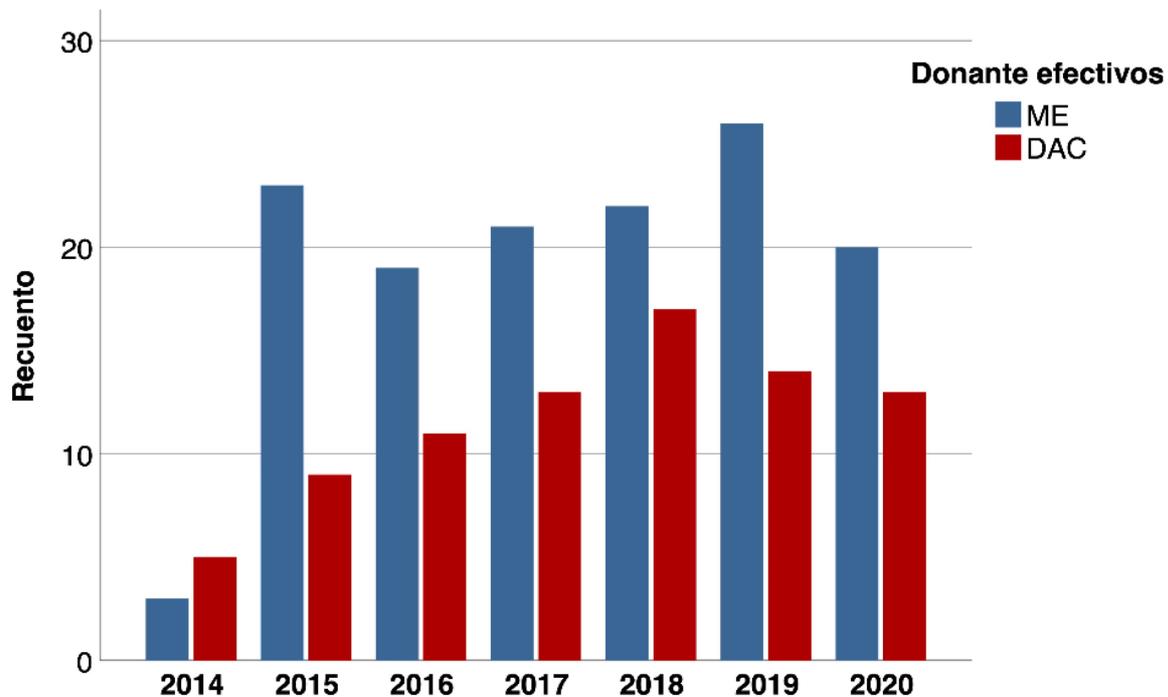


Figura 6.4. Diagrama de barras de la distribución de los donantes efectivos de la serie. DAC: donación en asistolia controlada; ME: muerte encefálica.

Tuvimos una media 3,5 injertos buscados por donante y finalmente el número de órganos trasplantados por donante fue de 2,6 (Tabla 6.2.).

Tabla 6.2. Descripción de la efectividad de la donación de toda la serie analizada.

Donantes efectivos/total donantes	216 (87,4%)	Donación pancreática	7 (2,8%)
Órganos buscados / donante	3,4 (DE 1,4)	Donación renal	197 (79,8%)
Órganos trasplantados / donante	2,6 (DE 1,6)	Donación pulmonar	82 (33,2%)
Donación cardiaca	34 (13,8%)	Donación hepática	100 (40,5%)

DE: desviación estándar.

### 6.3 CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES SEGÚN EL TIPO DE DONACIÓN

La edad de los donantes en ME (62 años, IQR 51-79) fue similar a la edad de los donantes DAC (60 años, IQR 53-58). No se detectaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 6.3.).

Tabla 6.3. Descripción de los donantes incluidos en la serie.

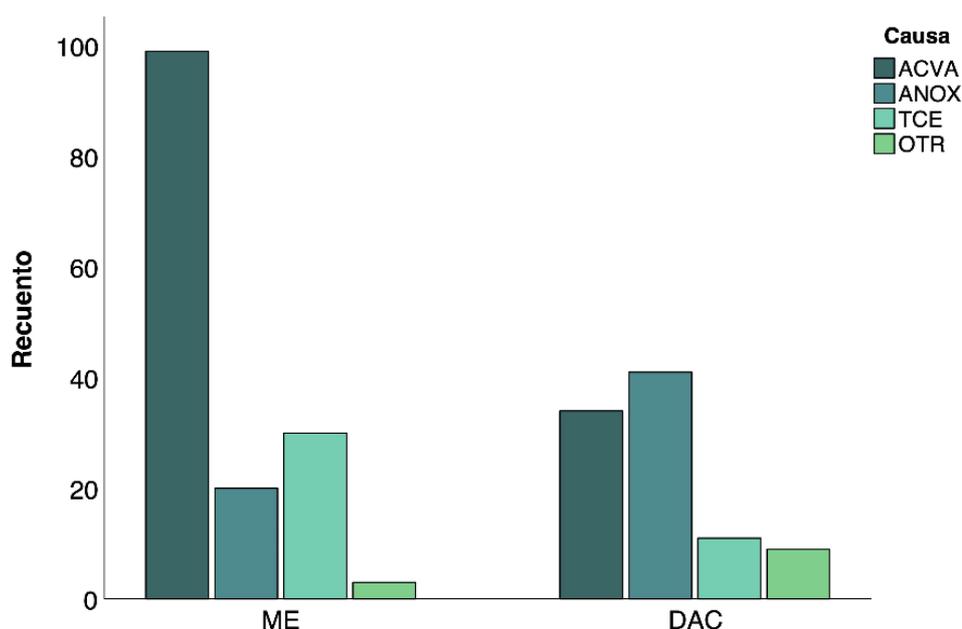
	Donante ME N: 152	Donante DAC N: 95	p
<b>Edad (años)</b>	62 (IQR 51-70)	60 (IQR 53-68)	0,390
<b>Varón</b>	86 (56,6%)	66 (69,5%)	0,043
<b>HTA</b>	76 (50%)	34 (35,8%)	0,029
<b>DM</b>	29 (19,1%)	20 (20,1%)	0,705
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	0,79 (IQR 0,57-1,1)	0,7 (IQR 0,5-0,94)	0,017
<b>Estancia UCI (días)</b>	2 (IQR 1-3,75)	6 (IQR 5-11)	0,001
<b>Etiología</b>			
• <b>Anoxia</b>	20 (13,2%)	41 (43,2%)	0,001
• <b>TCE</b>	30 (29,7%)	11 (11,6%)	
• <b>ACVA</b>	99 (65,1%)	34 (35,8%)	
• <b>Otras</b>	3 (2%)	9 (9,5%)	
<b>Tº isquemia caliente funcional (min)</b>	-	13 (10-18)	-

ME: muerte encefálica; DAC: donación en asistolia controlada; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; ICU: unidad de cuidados intensivos; TCE: traumatismo craneoencefálico; ACVA: accidente cerebrovascular; Tº: tiempo; IQR: rango intercuartílico.

La cohorte de DAC se caracterizó por un predominio de varones en el grupo DAC (69,5% vs. 56,6%; p: 0,042) y una menor proporción de HTA (35,8% vs. 50%; p: 0,029).

Asimismo, se objetivó que la estancia en UCI fue significativamente más prologada entre los donantes DAC (6 vs. 2 días; p: 0,001).

En relación con la etiología que condicionó el fallecimiento se apreció que la encefalopatía anóxica era la causa fundamental entre los donantes DAC mientras que los accidentes cerebrovasculares representaron el motivo predominante en el grupo control (Figura 6.5.).



**Figura 6.5. Causas de fallecimiento de los donantes incluidos en la serie.**

*ACVA: accidente cerebrovascular; ANOX: encefalopatía anóxica, TCE: traumatismo craneoencefálico; OTR: otras causas.*

El número de injertos considerados para la cirugía de extracción difirió entre ambas cohortes (Tabla 6.4.). En la DAC se planteó la extracción de 3 injertos por donante mientras que la cohorte control fue de 4 (IQR 3-5), resultando esta diferencia estadísticamente significativa.

Se trasplantaron 2 injertos por cada donante DAC (IQR 2-4) y 4 injertos por cada donante ME (IQR 3-5), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p: 0,002). Finalmente, los dos grupos fueron similares en cuanto a proporción de donantes efectivos (88,2% en cohorte ME vs. 86,3% en DAC; p 0,260).

La donación renal fue similar en ambos grupos (77,9% en DAC vs. 80,9% en ME; p: 0,565). En cuanto a la donación de órganos torácicos, se objetivó que la donación cardiaca resultó significativamente superior en el grupo control, pues solo un donante DAC fue donante cardiaco. Asimismo, el 38,2% de los donantes ME fueron donantes de pulmón, significativamente superior al 25% de donación pulmonar en la cohorte DAC. La donación de páncreas resultó similar en ambas cohortes. El hígado fue extraído en una proporción más llevada entre los donantes ME que la cohorte DAC (46,7% vs. 30,5%; p: 0,012).

**Tabla 6.4. Análisis de los órganos extraídos y trasplantados en la serie de donantes evaluada.**

	<b>Donante ME N: 152</b>	<b>Donante DAC N: 95</b>	<b>p</b>
<b>Órganos buscados / donante</b>	4 (IQR 3 -5)	3 (IQR 2-4)	0,001
<b>Órganos trasplantados / donante</b>	4 (IQR 2-4)	2 (IQR 2-3)	0,002
<b>Donante riñón</b>	123 (80,9%)	74 (77,9%)	0,565
<b>Donante pulmón</b>	58 (38,2%)	24 (25,3%)	0,036
<b>Donante páncreas</b>	5 (3,3%)	2 (2,1%)	0,585
<b>Donante hígado</b>	71 (46,7%)	29 (30,5%)	0,012
<b>Donante corazón</b>	33 (21,7%)	1 (1,1%)	0,001
<b>Donantes no efectivos</b>	18 (11,8%)	13 (13,7%)	0,671
<b>Se descarta algún órgano durante la extracción</b>	80 (52,6%)	43 (45,3%)	0,260
<b>Se descartan órganos</b>			
• 1	46 (57,5%)	22 (51,5%)	0,927
• 2	21 (26,3%)	13 (30,2%)	
• 3	10 (12,5%)	6 (14%)	
• 4	3 (3,8%)	2 (4,7%)	

ME: muerte encefálica; IQR: rango intercuartílico.

Se observó que tanto en la DAC como en ME el descarte de injertos durante la cirugía de extracción fue similar. La distribución de donantes efectivos en los donantes DAC a lo largo de los años se caracterizó por un incremento paralelo con el transcurrir del tiempo (Figura 6.6.). La efectividad de la donación en ME se mantuvo estable (Figura 6.7.).

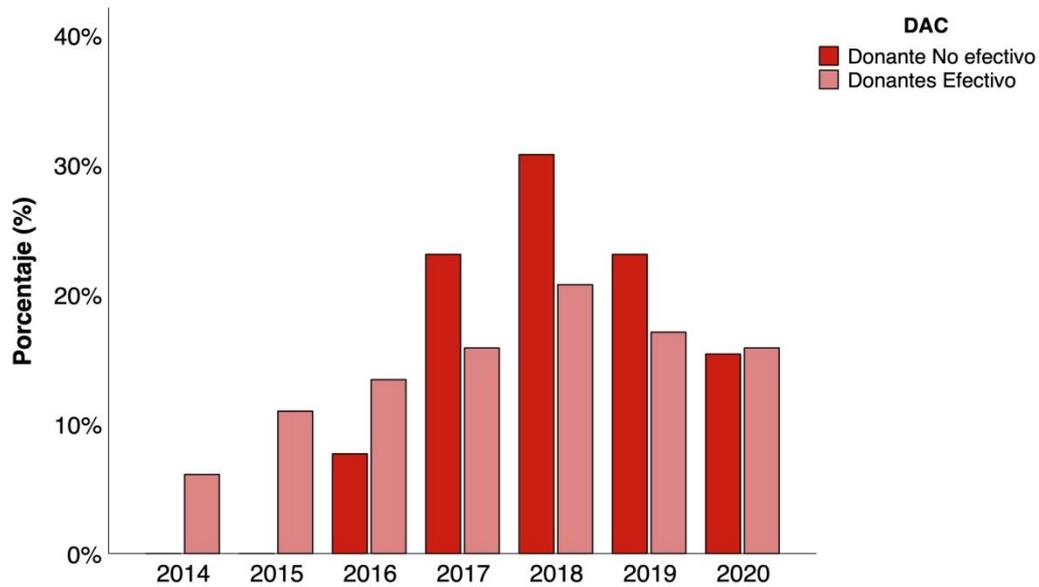


Figura 6.6. Diagrama de barras de la distribución (%) de los donantes de DAC efectivos y no efectivos según el año.

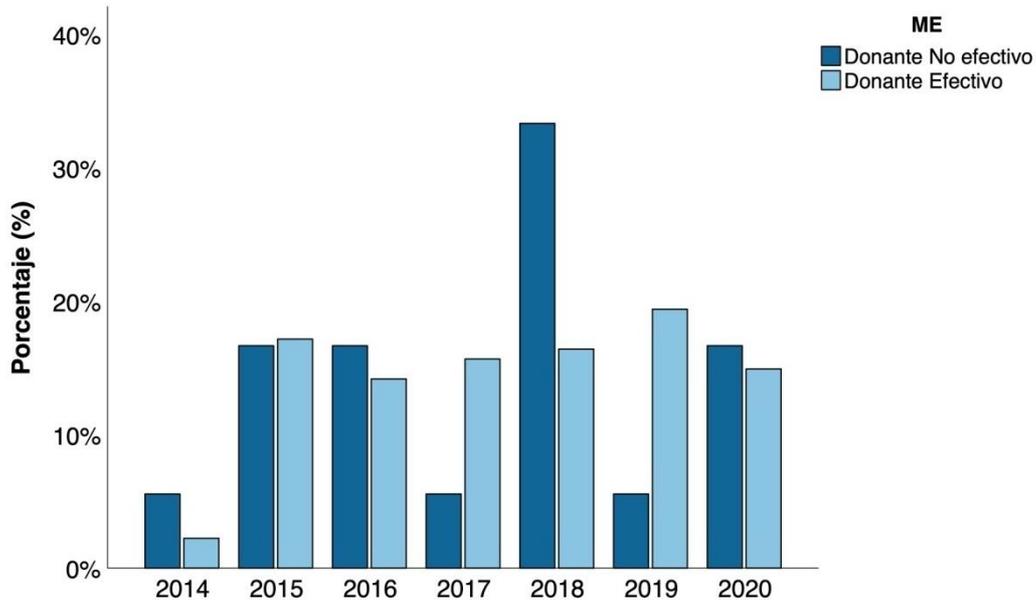


Figura 6.7. Diagrama de barras de la distribución (%) de los donantes en ME efectivos y no efectivos según el año.

## 6.4 ANÁLISIS DE LA SERIE DE RECEPTORES RENALES

En el periodo de estudio se efectuaron en nuestro centro 147 trasplantes renales con donantes locales. El 37,4% de los trasplantes se efectuaron con injertos procedentes de DAC.

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

Ambas cohortes de trasplantados renales resultaron parecidas en las variables demográficas (edad y sexo) de los receptores y donantes.

La creatinina sérica de los donantes renales (DAC y ME) fue igual en ambos grupos de trasplantados renales (0,7 vs. 0,7; p: 0,507).

La causa vascular como etiología del fallecimiento del donante fue predominante en los receptores renales de ME, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. (Tabla 6.5.).

### 6.4.2 Características de la cirugía de trasplante renal.

La mediana de tiempo de isquemia caliente funcional en los injertos DAC fue de 12 minutos. El tiempo de isquemia fría en el grupo trasplantados DAC alcanzó los de 485 min (IQR 340-1325), significativamente inferior a la observada en el grupo control de ME [1140 (IQR 931-1320); p: 0,021].

Los sistemas de preservación *ex vivo* no se usaron en ningún injerto procedente de donación en ME pero se recurrió a ellos como preservación en casi la mitad (49%) de los injertos de DAC. (Tabla 6.5.).

Tabla 6.5. Características de los receptores renales incluidos en el estudio.

	<b>Injerto renal ME N: 92</b>	<b>Injerto renal DAC N: 55</b>	<b>p</b>
<b>Edad donante (años)</b>	54,5 (IQR 48-63,7)	57 (IQR 48-64)	0,974
<b>HTA donante</b>	40 (43,5%)	7 (12,5%)	0,001
<b>DM donante</b>	18 (19,6%)	8 (14,5%)	0,440
<b>Creatinina donante (mg/dL)</b>	0,7 (IQR 0,55-1,04)	0,7(IQR 0,54- 0,9)	0,507
<b>Causa exitus donante</b>			
▪ TCE	19 (20,7%)	2 (3,6%)	0,001
▪ Anoxia	12 (13%)	28 (50,9%)	
▪ ACVA	58 (63%)	13 (23,6%)	
▪ Otras	3 (3,3%)	12 (21,8%)	
<b>Estancia UCI donante (días)</b>	2 (IQR 1-3,75)	6 (IQR 4- 8,5)	0,001
<b>Sexo receptor (varón)</b>	61 (66,3%)	42 (76,4%)	0,197
<b>Edad receptor (años)</b>	56,3 (DE 11,3)	55,7 (DE 12,7)	0,744
<b>Retrasplante</b>	22 (23,9%)	13 (23,6%)	0,970
<b>Tº isquemia fría (min)</b>	1140 (IQR 931-1320)	485 (IQR 340-1325)	0,001
<b>Tº isquemia caliente funcional (min)</b>	-	12 (IQR 10-16)	-
<b>Máquina perfusión ex vivo</b>	0	27 (49,1%)	-
<b>Incompatibilidades HLA &lt; 3</b>	57 (62,6%)	31 (56,4%)	0,453

HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; TCE: traumatismo craneoencefálico; ACVA: accidente cerebrovascular; UCI: unidad de cuidados intensivos, Tº: tiempo; HLA: human leukocyte antigen.

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

El periodo postoperatorio se caracterizó por una estancia en UCI más prolongada en la cohorte de receptores con injerto renal de DAC.

La función retrasada del injerto renal se presentó en 29,1% de los receptores DAC y en el 25,6% del grupo ME, sin alcanzar significación estadística (Tabla 6.6). La creatinina sérica mostró una evolución temporal similar entre ambos grupos (Figura 6.8).

Tabla 6.6. Características evolutivas y de seguimiento de los receptores renales incluidos en el estudio.

	<b>Injerto renal ME N: 92</b>	<b>Injerto renal DAC N: 55</b>	<b>p</b>
<b>FRI</b>	23 (25,6%)	16 (29,1%)	0,641
<b>Creatinina 1 mes (mg/dL)</b>	1,49 (1,07-1,95)	1,44 (1,04 -1,81)	0,906
<b>Creatinina 90 días (mg/dL)</b>	1,46 (1,13-1,89)	1,43 (1,18- 1,86)	0,988
<b>Creatinina 180 días (mg/dL)</b>	1,52 (1,16-1,99)	1,42 (1,12-1,78)	0,332
<b>Creatinina 1 año (mg/dL)</b>	1,34 (1,09-1,86)	1,37 (1,10-1,72)	0,988
<b>Injerto funcional *</b>	80 (87%)	48 (87,3%)	0,956
<b>Meses de seguimiento</b>	37,7 (DE 20,6)	38,9 (DE 23,5)	0,744
<b>Termina seguimiento</b>	22 (23,9%)	13 (23,6%)	0,970
<b>Causas fin seguimiento</b>			
<b>Pielonefritis</b>	2 (16,7%)	0	0,103
<b>Rechazo crónico</b>	3 (25%)	0	
<b>Muerte injerto funcional</b>	2 (16,7%)	0	
<b>Recidiva enf. de base</b>	3 (25%)	2 (28,6%)	
<b>Trombosis vascular</b>	2 (16,7%)	5 (71,4%)	

FRI: función retrasada del injerto. DE: desviación estándar. Enf: enfermedad.

\*Al cierre del estudio.

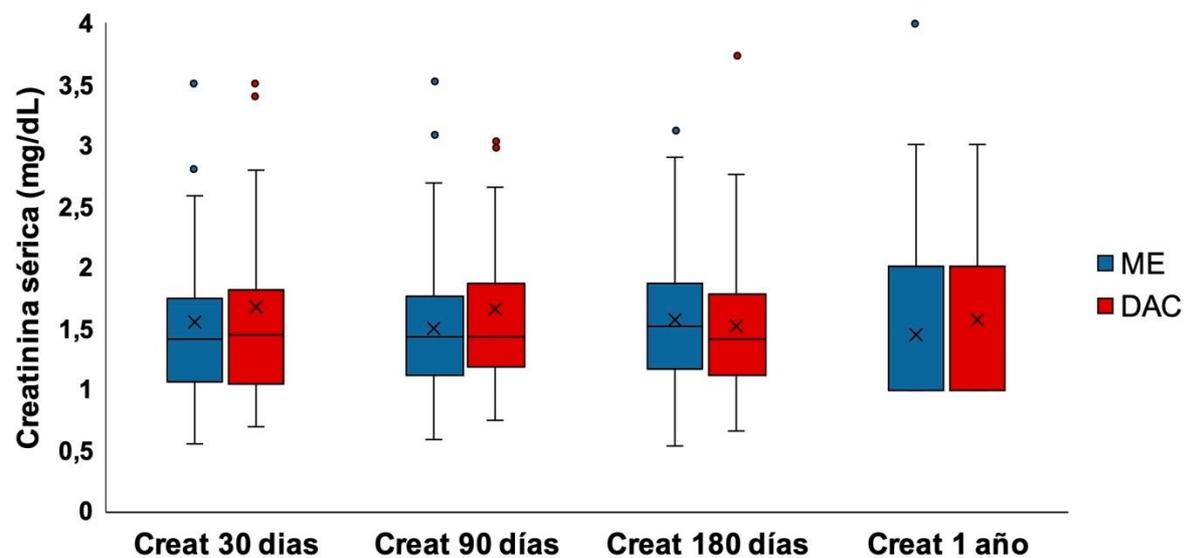


Figura 6.8. Diagramas de cajas de la variable creatinina sérica del receptor renal a lo largo del tiempo de seguimiento y en función del tipo de donante.

#### 6.4.4 Análisis de supervivencia de los injertos renales.

La supervivencia del injerto renal fue similar en ambos grupos de pacientes (Figura 6.9.). Al año la supervivencia del injerto renal procedente de DAC fue del 89% (IC95% 80 - 97%) y del injerto procedente de ME resultó del 95% (IC95% 91 - 99).

Al tercer año la supervivencia de los injertos de DAC fue del 87,2% (IC95% 78,3 - 96) y de los injertos ME resultó de 90,8% (IC95% 84,2- 97,5).

Al quinto año del trasplante la probabilidad de supervivencia de los injertos DAC fue de 87,2% (IC95% 78,3 - 96) y la de los injertos renales procedentes de donación en ME fue de 74,9% (IC95% 60,4 - 89,5).

La donación asistolia se relacionó con una menor pérdida del injerto renal [HR 0,96 (IC95% 0,38-2,45) (p:0,935) ].

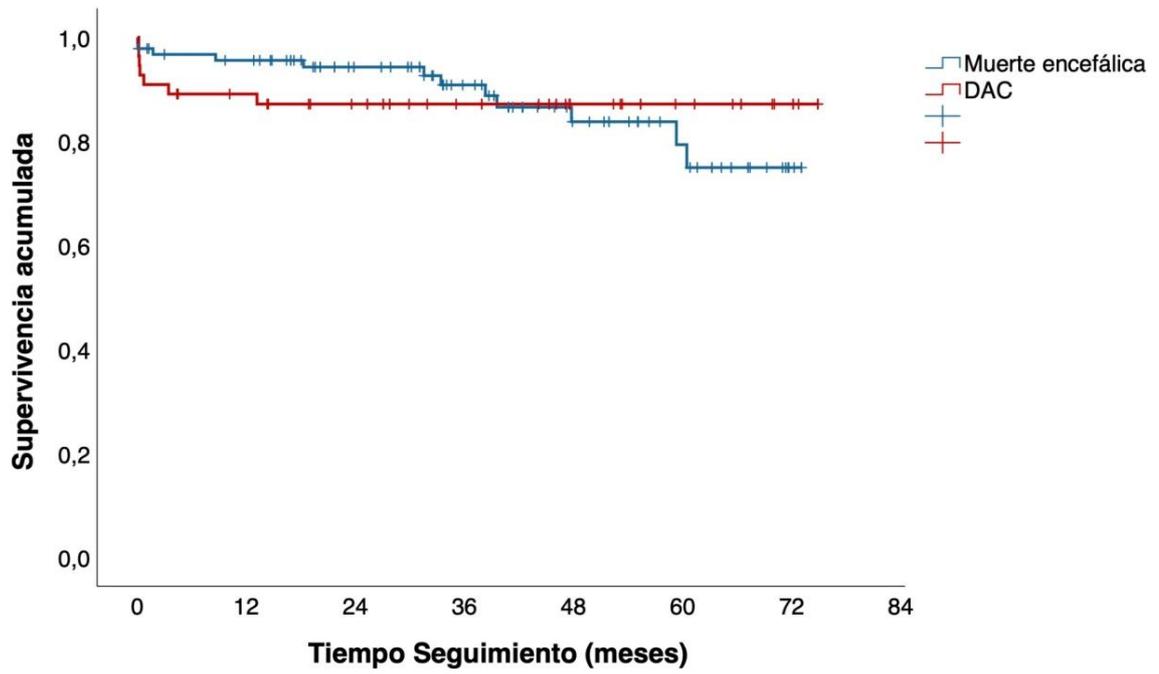


Figura 6.9. Supervivencia del injerto renal según procedencia del injerto, DAC (rojo) vs. ME (azul). p 0,935.

Tabla 6.7. Variables relacionadas con el riesgo de la pérdida del injerto renal.

	HR (IC95%)	p
<b>Tipo donante (DAC)</b>	1,37 (0,49-4,05)	0,577
<b>Tiempo de isquemia fría</b>	1,00 (0,99-1,01)	0,251
<b>Edad receptor</b>	1,01 (0,97-1,06)	0,416
<b>HTA donante</b>	0,91 (0,29-2,77)	0,865
<b>FRI</b>	3,69 (1,31-10,38)	0,014
<b>Edad donante</b>	0,99 (0,95-1,04)	0,845
<b>Incompatibilidad HLA &lt; 3</b>	0,53 (0,18-1,51)	0,236

*FRI: función retrasada del injerto; HTA: hipertensión arterial; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%, HLA: human leukocyte antigen.*

El desarrollo de función retrasada del injerto se asoció de forma significativa a una menor supervivencia del injerto renal. La edad del donante y del receptor, así como la presencia de > 3 incompatibilidades HLA mostraron tendencia a asociarse con un incremento del riesgo de pérdida del injerto renal pero sin alcanzar significación estadística (Tabla 6.7.).

## 6.5 ANÁLISIS DE LA SERIE DE RECEPTORES HEPÁTICOS

Se efectuaron 79 trasplantes hepáticos en nuestro hospital, con los injertos generados a partir de los donantes incluidos en el periodo de estudio.

### 6.5.1 Análisis descriptivo y comparativo de las características de los receptores hepáticos.

La Tabla 6.8. describe las principales características demográficas de esta serie de trasplantados hepáticos.

Respecto a las características de los donantes de esta serie de receptores hepáticos, se observó que ambos grupos eran similares en cuanto a la edad de los donantes (60,5 vs. 61; p: 0,363).

Asimismo, la estancia en UCI de los donantes hepáticos DAC resultó significativamente más prolongada que la de los donantes hepáticos en ME (6,5 días (IQR 5-11,5) vs. 2 (IQR 1-4); p: 0,001).

La edad de los trasplantados hepáticos fue similar en ambas cohortes y los dos grupos fueron parecidos en cuanto a la variable MELD. Se observó que la proporción de retrasplante fue más elevada en el grupo de receptores con injerto procedente de ME (8,5% vs. 3,3%; p: 0,062).

Tabla 6.8. Características demográficas de los trasplantados hepáticos según la procedencia del injerto.

	Injerto hepático ME N: 49	Injerto hepático DAC N: 30	p
<b>Edad (años)</b>	61 (IQR 49,5-70,8)	60,5 (IQR 50,3-66,8)	0,363
<b>Sexo (varón)</b>	19 (39,6%)	15 (50%)	0,260
<b>Estancia en UCI (días)</b>	2 (IQR 1-4)	6,5 (IQR 5-11,5)	0,001
<b>Edad receptor (años)</b>	56 (IQR 51,3-62,8)	58 (IQR 52-63)	0,529
<b>Sexo receptor (varón)</b>	39 (79,6%)	21 (70%)	0,333
<b>MELD</b>	15 (IQR 10,8-18,3)	14 (IQR 11-17)	0,465
<b>Indicación</b>			0,222
- Autoinmune	3 (6,1%)	2 (6,7%)	
- CBP	1 (2%)	1 (3,3%)	
- CEP	2 (4,1%)	0	
- HCC	2 (4,1%)	0	
- HCC + OH	9 (18,4%)	3 (10%)	
- HCC + VHC	9 (18,4%)	1 (3,3%)	
- OH	14 (28,6%)	15 (50%)	
- Otras	5 (10,2%)	6 (20%)	
- VHC	2 (4,1%)	2 (6,7%)	
- VHD + VHB	2 (4,1%)	0	
<b>Retrasplante</b>	4 (8,3%)	1 (3,3%)	0,062
<b>Colangiopatía</b>	10 (21,3 %)	1 (4,2%)	0,085
<b>Estancia hospital (días)</b>	22,8 (DE 12)	20,6 (DE 6,5)	0,324
<b>Estancia UCI (días)</b>	5 (IQR 3-7)	5,5 (IQR 4-8,25)	0,641
<b>Mortalidad</b>	6 (12,5%)	2 (6,7%)	0,707

MELD: model for end stage liver disease; UCI: unidad de cuidados intensivos; IQR: rango intercuartílico; DE: desviación estándar; CBP: cirrosis biliar primaria; CEP: colangitis esclerosante primaria; OH: cirrosis alcohólica; VHC: virus hepatitis C; HCC: hepatocarcinoma; VHB: virus hepatitis B; VHD: virus hepatitis D.

### 6.5.2 Características de la cirugía de trasplante hepático.

En relación con el proceso quirúrgico se objetivó que el tiempo de isquemia fría fue más prolongado en los trasplantados con injerto de DAC que de ME [329 (DE 104,7) vs. 279 (DE 88); p:0,051] (Tabla 6.9.).

Tabla 6.9. Variables relacionadas con el proceso quirúrgico en el trasplante hepático según la procedencia del injerto.

	Injerto hepático ME N: 49	Injerto hepático DAC N: 30	p
LTSV-PCR (min)	-	12,5 (0-16,5)	-
Tiempo de isquemia caliente funcional (min)	-	12 (9-17)	-
Tiempo ECMO (min)	-	101,23 (DE 52,7)	-
GOT donante 1ª h. (U/L)	32,5 (IQR 21-63,8)	57,5 (IQR 33,8-73)	0,016
GPT donante 1ª h. (U/L)	29 (IQR 20-54,75)	44 (IQR 27,3-63)	0,070
Tiempo isquemia fría (min)	279 (DE 88)	329 (DE 104,7)	0,051

LTSV: limitación del tratamiento de soporte vital; PCR: parada cardiorrespiratoria; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; GOT: transaminasa glutámico-oxalacética. GPT: transaminasa glutámico-pirúvica; IQR: rango intercuartílico; DE: desviación estándar.

### 6.5.3 Características clínico-evolutivas de los trasplantados hepáticos.

Los valores séricos de GOT obtenidos a los 30 minutos de iniciada la cirugía de extracción del donante resultó significativamente más elevados en el grupo de DAC [57,5 (IQR 33,75-73) vs. 32,5 (IQR 21-63,75); p:0,016]. Similar comportamiento se apreció para las determinaciones de GPT del donante a la hora de iniciada la cirugía de extracción, que fueron más elevadas en el caso de los donantes hepáticos de DAC [44 (IQR 27,25-63) vs. 29 (IQR 20-54,75); p: 0,070] (Tabla 6.10.).

Tabla 6.10. Pruebas de función hepática en los trasplantados de hígado según la procedencia del injerto.

	<b>Injerto hepático ME N: 49</b>	<b>Injerto hepático DAC N: 30</b>	<b>p</b>
<b>GOT ingreso (U/L)</b>	146 (42-493)	75 (32-372)	0,379
<b>GPT ingreso (U/L)</b>	100,5 (32,5-344,25)	156 (38-336)	0,660
<b>GGT ingreso (U/L)</b>	78,5 (42,25-131)	54 (31-125)	0,328
<b>FA ingreso (U/L)</b>	88 (64,5-133,5)	82 (50-148)	0,516
<b>Bilirrubina ingreso</b>	1,8 (1-3)	1,8 (1,3-6)	0,461
<b>GOT 1 día (U/L)</b>	471 (170,5-660,2)	607 (194-1943)	0,109
<b>GPT 1 día (U/L)</b>	428 (22,8-700)	636,5 (276,5-1490)	0,085
<b>GGT 1 día (U/L)</b>	82 (58-122)	75 (51-115)	0,761
<b>FA 1 día (U/L)</b>	74 (59,5-101,3)	51 (45-76)	0,016
<b>Bilirrubina 1 día (U/L)</b>	1,6 (0,8-3)	3 (1- 5,3)	0,189
<b>GOT 1 semana (U/L)</b>	59 (30-139)	71 (43-90,5)	0,841
<b>GGT 1 semana (U/L)</b>	104 (52-206)	136 (61,5-208,5)	0,467
<b>GPT 1 semana (U/L)</b>	266 (130-420)	193,5 (134,5-500)	0,803
<b>FA 1 semana (U/L)</b>	118 (88-144)	183 (90,75-268,75)	0,191
<b>Bilirrubina 1 semana (U/L)</b>	1,1 (1-2)	2,59 (1,35-3,5)	0,006
<b>GOT 3 mes (U/L)</b>	20,5 (15-31,5)	20 (12,5-25)	0,247
<b>GPT 3 mes (U/L)</b>	21 (15-33,25)	21 (14,5-30,5)	0,686
<b>GGT 3 mes (U/L)</b>	41,5 (23,5-109)	37,5 (20-66)	0,346
<b>FA 3 mes (U/L)</b>	76,5 (63,8-105,3)	84 (64-108)	0,654

GOT: transaminasa glutámico-oxalacética; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica; GGT: gamma-glutamil transpeptidasa; FA: fosfatasa alcalina.

La evolución en el tiempo de las determinaciones séricas de GOT, GPT, GGT, FA, bilirrubina y fosfatasa alcalina se muestran en la Tabla 6.10 y en las Figuras desde 6.10 hasta 6.14.

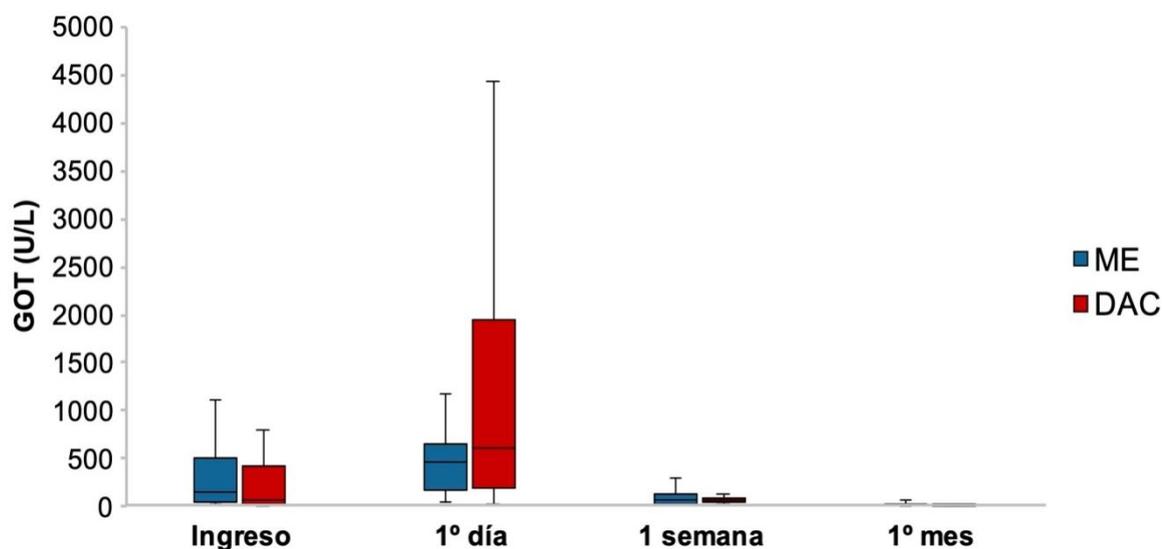


Figura 6.10. Diagrama de cajas de la determinación sérica de GOT a lo largo del seguimiento de los dos grupos de trasplantados hepáticos (injertos procedentes de DAC vs. injertos procedentes de ME).

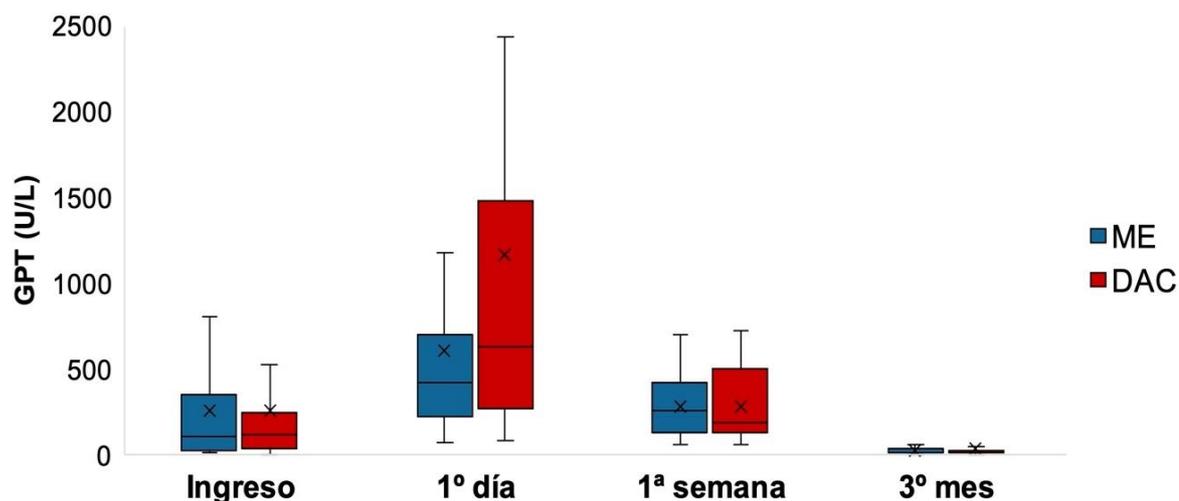


Figura 6.11. Diagrama de cajas de la determinación sérica de GPT a lo largo del seguimiento de los dos grupos de trasplantados hepáticos (injertos procedentes de DAC vs. injertos procedentes de ME).

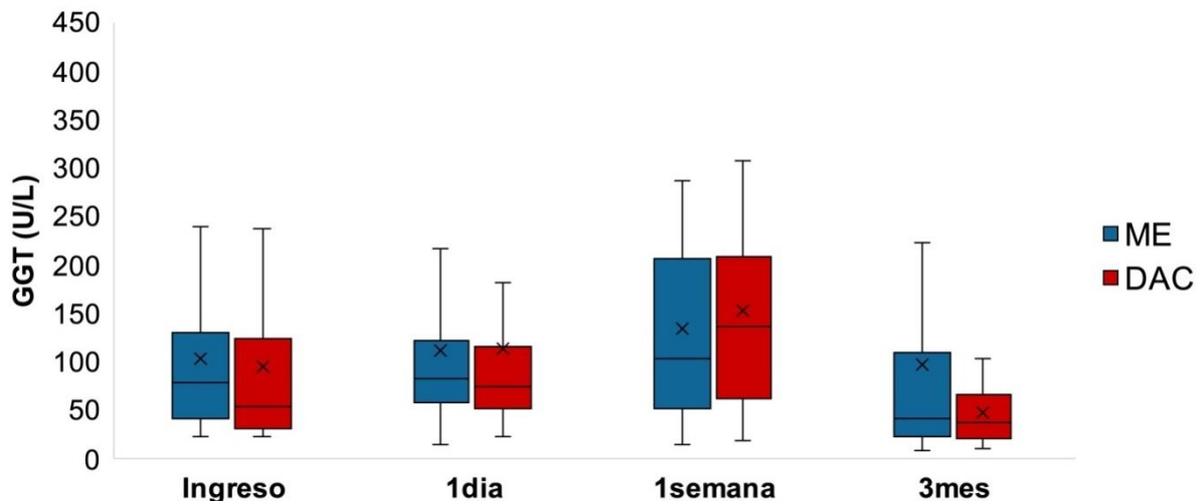


Figura 6.12. Diagrama de cajas de la determinación sérica de GGT a lo largo del seguimiento de los dos grupos de trasplantados hepáticos (injertos procedentes de DAC vs. injertos procedentes de ME).

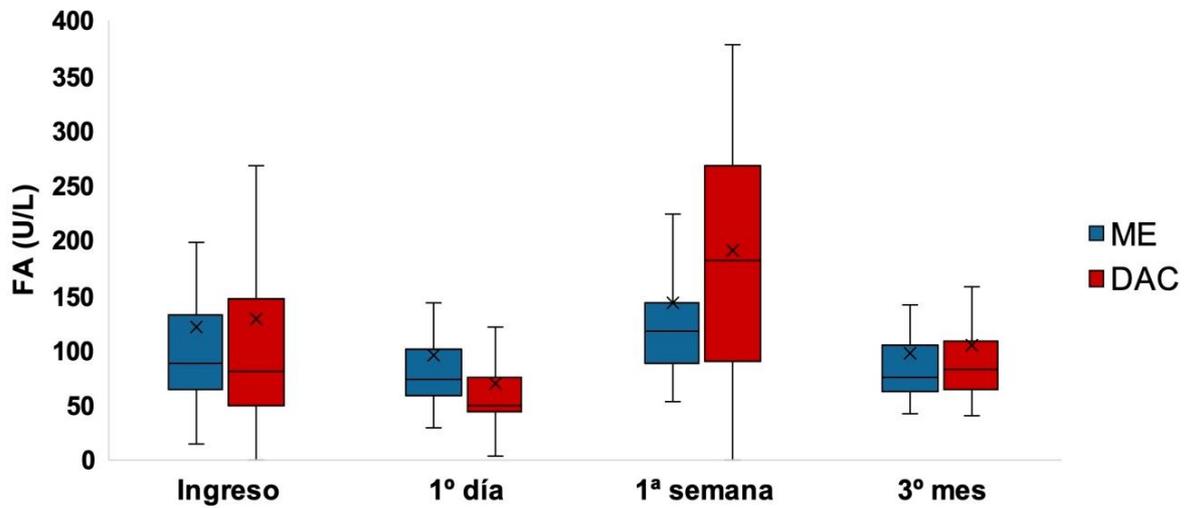


Figura 6.13. Diagrama de cajas de la determinación sérica de fosfatasa alcalina (FA) a lo largo del seguimiento de los dos grupos de trasplantados hepáticos (injertos procedentes de DAC vs. injertos procedentes de ME).

Destacó que la GOT, GPT y bilirrubina, presentaron un incremento a las 24 horas de ingreso en UCI para posteriormente descender, permaneciendo en rango de normalidad al tercer mes del trasplante. Esta cinética fue más acusada para los receptores DAC que presentaron en todos los momentos temporales valores más elevados pero sin que estas diferencias alcanzaran significación estadística.

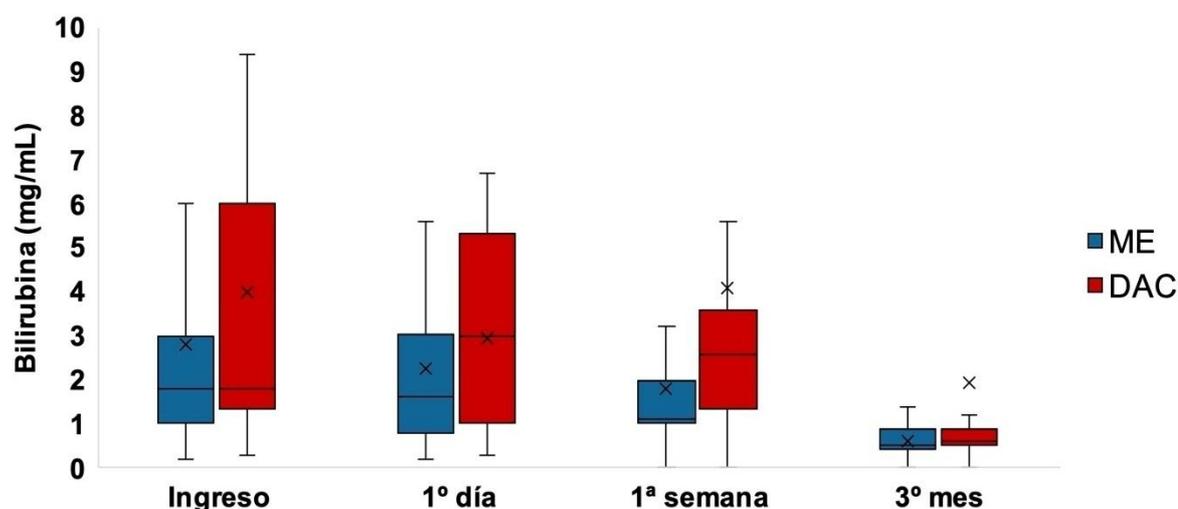


Figura 6.14. Diagrama de cajas de la determinación sérica de bilirrubina a lo largo del seguimiento de los dos grupos de trasplantados hepáticos (injertos procedentes de DAC vs. injertos procedentes de ME).

#### 6.5.4 Análisis de supervivencia de los pacientes trasplantados hepáticos.

La probabilidad de supervivencia del receptor hepático cuyo injerto procedía de DAC fue superior a la observada en la cohorte control de receptores cuyo injerto procedía de ME. No obstante, esta diferencia no alcanzó significación estadística (Figura 6.15.).

De este modo, la probabilidad de supervivencia al año, tercer año y al quinto año de los trasplantados hepáticos de nuestra serie cuyo injerto procedía de DAC fue del 93% (IC95% 84-99).

Sin embargo, en el grupo de trasplantados con hígado procedente de donación en ME la probabilidad de supervivencia al año del trasplante resultó del 94% (IC95% 87-99), al tercer año, del 89% (IC95% 78 - 98) y al quinto año, del 84% (IC95% 70-97).

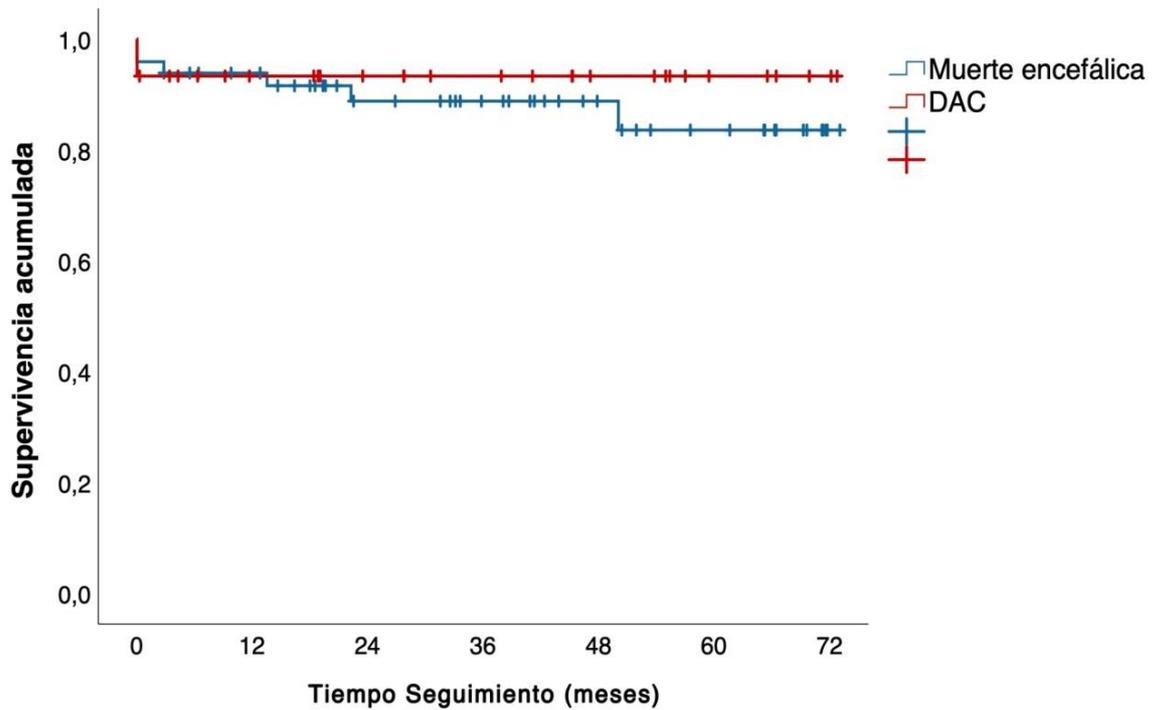


Figura 6.15. Supervivencia del trasplantado hepático según procedencia del injerto, DAC (rojo) vs. ME (azul). p: 0,474.

Se objetivó mediante región de Cox, que los trasplantados con injerto hepático procedente de DAC presentaron menor riesgo de fallecer que el grupo control (HR 0,565 (IC95% 0,114-2,799), si bien esta diferencia no alcanzó significación estadística.

En el análisis multivariable ajustado por aquellas variables que pudieran estar relacionadas con desenlace fatal, se apreció que la isquemia fría se asoció a menor supervivencia [HR 1,008 (IC95% 1,001-1.0016)]. (Tabla 6.11.).

Igualmente, la edad del receptor también se relacionó con una supervivencia inferior.

El retrasplante presentó un riesgo 3 veces superior de fallecer, pero sin alcanzar significación estadística.

Asimismo, los valores de GOT y GPT obtenidos a la hora de iniciar la extracción en el donante se vincularon con peores supervivencias.

**Tabla 6.11. Análisis multivariable de los factores relacionados con la mortalidad del paciente trasplantado hepático.**

	HR (IC95%)	p
<b>Tipo donante (DAC)</b>	0,199 (IC95% 0,023-1,726)	0,143
<b>Tiempo de isquemia fría (min)</b>	1,008 (IC95% 1,001-1,016)	0,032
<b>Retrasplante</b>	3,6 (IC95% 0,3-41,6)	0,312
<b>GOT (U/L)</b>	1,01 (IC95% 0,9 - 1,05)	0,629
<b>GPT (U/L)</b>	1 (IC95% 0,9 - 1,06)	0,877

*HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; p: significación estadística; GOT: transaminasa glutámico-oxalacética; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica.*

## **6.6 ANÁLISIS DE LA SERIE DE RECEPTORES PULMONARES**

Se efectuaron 69 trasplantes de pulmón con los injertos procedentes de los donantes del periodo de estudio.

### **6.6.1 Análisis descriptivo y comparativo de las características de los receptores pulmonares.**

Las características globales de los trasplantados pulmonares se recogen en la Tabla 6.12. Destacaba una media de edad de los receptores de 56 años, siendo similar a la edad de los donantes (mediana 58 (IQR 46-62)). La mayoría eran varones (62,3%) y presentaron un tiempo de isquemia fría de 321 minutos (DE 117,2). De manera mayoritaria (72,5%) el trasplante fue bilateral y el 37,7% se efectuaron con injertos procedentes de DAC.

Tabla 6.12. Características globales de los receptores pulmonares incluidos en el estudio.

<b>Edad (años)</b>	58 (IQR 46-62)
<b>Sexo (varón)</b>	38 (55,1%)
<b>Estancia en UCI (días)</b>	3 (IQR 1,5-6)
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	431 (DE 72,6)
<b>Causa exitus donante</b>	
- TCE	- 12 (17,4%)
- Otros	- 13 (18,8%)
- ACVA	- 35 (50,7%)
- Anoxia	- 9 (13%)
<b>Tipo donante (DAC)</b>	26 (37,7%)
<b>Edad receptor</b>	56 (47-63)
<b>Sexo receptor (varón)</b>	43 (62,3%)
<b>Indicación</b>	
- Bronquiectasias	- 2 (2,9%)
- EPID	- 34 (49,3%)
- EPOC	- 18 (26,1%)
- FQ	- 10 (14,5%)
- Otros	- 5 (7,2%)
<b>Tiempo de isquemia fría (min)</b>	321 (DE 117,3)
<b>Trasplante bilateral</b>	50 (72,5%)
<b>DPI</b>	10 (14,5%)
<b>Grados DPI</b>	
- 1	- 2 (2,9%)
- 2	- 1 (1,4%)
- 3	- 5 (7,2%)
- 4	- 2 (2,9%)

*DPI: disfunción primaria del injerto pulmonar; UCI: unidad de cuidados Intensivos; TCE: traumatismo craneoencefálico; ACVA: accidente cerebrovascular; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FQ: fibrosis quística; DE: desviación estándar.*

En relación con las características de los donantes que generaron los injertos pulmonares cabe destacar que ambos tipos presentaron un perfil similar en la variable sexo y etiología del fallecimiento (Tabla 6.13.).

La mediana de edad de los injertos de DAC fue ligeramente superior a los injertos de ME (56,5 vs. 52) pero sin alcanzar significación estadística.

La estancia en UCI de los donantes pulmonares DAC fue significativamente más elevada que la de los donantes pulmonares en ME (7 vs. 2; p: 0,001).

**Tabla 6.13. Características de los donantes cuyos injertos pulmonares fueron trasplantados en nuestro centro.**

	<b>Injerto pulmonar ME N: 43</b>	<b>Injerto pulmonar DAC N: 26</b>	<b>p</b>
<b>Edad donante (años)</b>	52 (IQR 45-64)	56,5 (IQR 49-61,5)	0,635
<b>Sexo donante (varón)</b>	22 (51,1%)	16 (61,5%)	0,401
<b>Estancia UCI (días)</b>	2 (IQR 1-2)	7 (IQR 4,75-12,25)	0,001
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	436 (DE79,4)	422 (DE 60,2)	0,465
<b>Causa exitus</b>			
- <b>ACVA</b>	25 (58,1%)	10 (38,5%)	0,058
- <b>Anoxia</b>	2 (4,7%)	7 (26,9%)	
- <b>TCE</b>	8 (18,6%)	4 (15,4%)	
- <b>Otros</b>	8 (18,6%)	5 (19,2%)	

*TCE: traumatismo craneoencefálico; ACVA: accidente cerebro vascular; DE: desviación estándar; IQR: rango intercuartílico.*

En relación con las características demográficas de los receptores pulmonares comparando ambos grupos, se apreció que los dos eran similares en edad (57 vs. 58; p: 0,315) y que la EPID fue la indicación predominante en las dos cohortes de pacientes. (Tabla 6.14.).

Tabla 6.14. Características de los receptores pulmonares en función de la procedencia del injerto.

	<b>Injerto pulmonar ME N: 43</b>	<b>Injerto pulmonar DAC N: 26</b>	<b>p</b>
<b>Edad receptor (años)</b>	58 (IQR 50-62)	57 (IQR 39,25-62)	0,315
<b>Sexo receptor (varón)</b>	28 (65,1%)	15 (57,7%)	0,537
<b>Indicación</b>			
- <b>Bronquiectasias</b>	1 (2,3%)	1 (3,8%)	0,593
- <b>EPID</b>	20 (46,5%)	14 (53,8%)	
- <b>EPOC</b>	14 (32,6%)	4 (15,4%)	
- <b>FQ</b>	5 (11,6%)	5 (19,2%)	
- <b>Otros</b>	3 (7%)	2 (7,7%)	
<b>Tiempo isquemia fría (min)*</b>	270 (IQR 208-340)	352 (IQR 305-417)	0,003
<b>Trasplante bilateral</b>	29 (67,4%)	21 (80,8%)	0,230
<b>DPI</b>	3 (7%)	7 (26,9%)	0,034
<b>Grados DPI</b>			
- <b>0 (ausente)</b>	40 (93 %)	19 (73,1%)	0,286
- <b>1</b>	1 (2,3%)	1 (3,8%)	
- <b>2</b>	1 (2,3%)	2 (7,7%)	
- <b>3</b>	1 (2,3%)	4 (15,4 %)	
<b>Supervivencia</b>	37 (86%)	25 (96,2%)	0,242
<b>Seguimiento (meses)</b>	44,2 (DE 24,4)	33,4 (DE 17,8)	0,039

UCI: unidad de cuidados intensivos; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FQ: fibrosis quística; IQR: rango intercuartílico.

\* En el caso de los trasplantes bilaterales se considera el tiempo de isquemia fría del último pulmón implantado.

### **6.6.2 Características de la cirugía de trasplante pulmonar.**

Los trasplantados con injerto DAC fueron de modo mayoritario trasplantes bilaterales (80% vs. 67,4%; p: 0,230). El tiempo de isquemia fría fue significativamente más prolongado en los trasplantes pulmonares realizados con injertos procedentes de DAC [352 min (IQR 305-417) vs. 270 (IQR 208-340); p: 0,003]. (Tabla 6.14.).

### **6.6.3 Características clínico-evolutivas de los trasplantados pulmonares.**

Durante el postoperatorio inmediato la disfunción primaria del injerto pulmonar se presentó en el 26,9% de los trasplantes DAC, significativamente más elevada que la proporción de DPI en el grupo control (7%). Al estratificar según grados de DPI se observó que en los trasplantados con injertos de DAC se detectó DPI grado 3 de forma mayoritaria, mientras que en los trasplantados con injerto de ME la DPI se distribuyó equitativamente en grado 1, 2 y 3. (Tabla 6.14.).

La mortalidad al cierre del estudio era del 3,5% en los trasplantados DAC frente al 14% de los trasplantados ME, sin que esta diferencia alcanzara significación estadística (p: 0,242).

#### 6.6.4 Análisis de supervivencia de los pacientes trasplantados pulmonares.

La probabilidad de supervivencia del receptor de trasplante pulmonar en el caso de injertos procedentes de DAC respecto a los injertos de muerte encefálica resultó superior, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Figura 6.16.).

La probabilidad de supervivencia al año de los trasplantados con injerto pulmonar de DAC fue del 96,2% (IC95% 88,8 – 99), del 92,1% al tercer año (IC95% 81,7 – 99) y del 87,8% al quinto año (IC95% 74,7– 99). Sin embargo, la probabilidad de supervivencia de los trasplantados pulmonares a partir de donación en ME resultó al año 90,6% (IC95% 81,8 – 99) y al tercer año y al quinto año fue de 85,6% (IC95% 74,9 – 96,3).

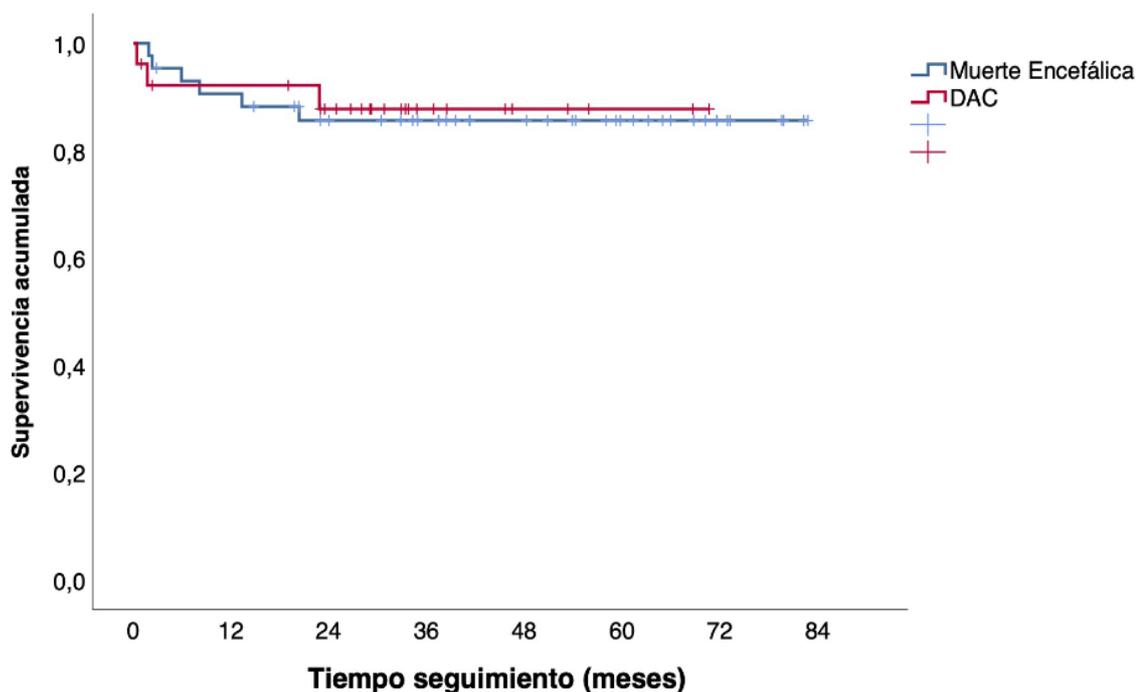


Figura 6.16. Supervivencia del trasplantado pulmonar según procedencia del injerto pulmonar; DAC (rojo) vs. ME (azul).  $p$  0,841.

Al cierre del estudio, el riesgo de éxitus de los receptores DAC fue 0,28 veces el de los trasplantados del grupo control (IC95% 0,03-2,34).  $p$ : 0,240).

Al incluir las variables que pudieran estar relacionadas con el desenlace fatal, recibir injerto DAC protegía de fallecer, pero sin alcanzar significación estadística.

Al mismo tiempo se observó que desarrollar DPI [HR 1,75 (IC95% 0,18-16,89)] y el trasplante unilateral [HR 3,60 (IC95% 0,28-45,5)] se asociaba a una menor supervivencia pero con un nivel de significación que no era significativo.

El tiempo de isquemia y la edad presentaron HR próximas a 1, sin influencia en la supervivencia de los trasplantados pulmonares de nuestra serie (Tabla 6.15.).

**Tabla 6.15. Variables relacionadas con el riesgo de fallecer del paciente trasplantado pulmonar.**

	<b>HR (IC95%)</b>	<b>p</b>
<b>Tipo donante (asistolia)</b>	0,369 (IC95% 0,032-4,28)	0,425
<b>Tiempo de isquemia fría (min)</b>	0,995 (IC95% 0,98-1,01)	0,439
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	1,01 (IC95% 0,9-1,02)	0,189
<b>Trasplante bilateral</b>	3,60 (IC95% 0,28-45,5)	0,323
<b>DPI</b>	1,75 (IC95% 0,18-16,89)	0,627

*DPI: disfunción primaria del injerto; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo confianza al 95%*

## **7 DISCUSIÓN**

Uno de los objetivos de esta Tesis es evaluar los resultados del programa de donación en asistolia controlada en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) durante el periodo que abarca desde la puesta en marcha de dicho programa en 2014 hasta diciembre de 2020.

La Sociedad Europea de Trasplante de Órganos (ESOT) en su documento de consenso sobre DA con PRN publicado en 2021 recomienda monitorizar la actividad en donación con PRN, considerando la eficiencia, eficacia y los resultados post trasplante de todos los órganos trasplantados.

Con el análisis de esta serie, con un tamaño mayor y un seguimiento más prolongado que las publicadas hasta la fecha, buscamos auditar nuestra actividad para seguir avanzando en la mejora continua de nuestro programa de donación y trasplante.

### **7.1 DONANTES**

El número de donantes en asistolia y especialmente en asistolia controlada tipo III ha ido creciendo progresivamente a nivel nacional a lo largo de los últimos años.

Según el último Informe de actividad de donación y trasplante de donantes en asistolia controlada de la ONT de 2021 y la memoria de 2020 del Observatorio Global de Donación y Trasplante (GODT), España fue el país con mayor número de donantes en asistolia pmp tanto de Europa como del mundo y el tercer país del mundo en número absoluto de donantes en asistolia, solo por detrás de de China y Estados Unidos.

En 2021 ya participaban en el programa de DAC 130 hospitales de las 17 Comunidades Autónomas y la donación en asistolia representaba el 35% del

total de la donación de fallecido en nuestro país. El 89% de los donantes en asistolia lo fueron en asistolia controlada.

En nuestro estudio se incluyeron 247 donantes, de los cuales 95 eran donantes en asistolia controlada. Esto supone un tamaño muestral mucho mayor que el de otros estudios publicados hasta la fecha. Oniscu et al (2014) incluyeron 21 donantes procedentes de DAC, Rojas-Peña et al (2014) incluyeron 37, Miñambres et al (2017) analizaron 27 y Arlabán et al (2019) recogieron 44.

El número de donantes en DAC se fue incrementando durante el periodo de estudio, paralelamente a la adquisición de experiencia por parte del equipo de donación y trasplante. En nuestro centro hemos sido pioneros en incluir la DAC en la actividad de donación y en asumir las competencias de manejo de la misma y ello ha permitido que nos situemos por encima de la media nacional de actividad en DAC. En la actualidad la DAC es una técnica consolidada en nuestro hospital y representa un alto porcentaje de la actividad en donación, concretamente el 38,5% de los donantes totales.

Nuestro centro, a diferencia de la mayoría de centros nacionales y europeos, apostó por la preservación con PRN con ECMO desde el inicio del programa en septiembre de 2014. Esta técnica ha sido la empleada en más del 95% de los casos de DAC. Durante estos 7 años, los casos de extracción súper rápida en nuestro hospital han sido anecdóticos y limitados a extracciones renales.

En el año 2014 se publicaron las dos primeras grandes series a nivel mundial sobre DAC con dispositivos de PRN.

Oniscu et al (2014) publicaron su experiencia en varios centros de Reino Unido. Estos autores obtuvieron una menor tasa de función retrasada del injerto renal en los riñones preservados con dispositivos de perfusión regional normotérmica respecto a los extraídos mediante cirugía súper rápida y una tasa más baja de complicaciones biliares en los trasplantes hepáticos. Además fueron el primer equipo en describir la extracción

combinada de órganos abdominales y de pulmón mediante PRN en el abdomen y cirugía súper rápida para la extracción pulmonar,

Rojas-Peña et al (2014) publicaron también la experiencia en Michigan con 37 donantes. Con injertos renales y hepáticos procedentes de DAC con soporte extracorpóreo obtuvieron resultados similares a los órganos de donantes en ME y superiores a la DAC con cirugía de extracción súper rápida.

La técnica de preservación utilizada con más frecuencia en España al inicio de los programas de DAC según el Informe de actividad de donación y trasplante de DA de la ONT fue la extracción súper rápida, probablemente debido a la experiencia previa con donantes en ME y al escaso contacto inicial con los sistemas ECMO. Sin embargo, la frecuencia de utilización de la PRN ha aumentado progresivamente a lo largo de los años respaldada por sus buenos resultados. Desde 2018 la PRN es la técnica de preservación más empleada en nuestro país y en 2021 se utilizó en casi el 80% de los procedimientos de DAC.

La preservación con PRN implica un grado de complejidad mucho mayor, un riesgo de iatrogenia y la necesidad de que un médico (habitualmente intensivista) se haga cargo tanto del donante como del manejo de la ECMO desde su implante hasta la extracción final de los órganos.

Con respecto al momento de la canulación, en España actualmente se realiza canulación *premortem* en casi el 80% de los donantes en asistolia tipo III. La canulación *premortem* se asocia con tiempos de isquemia caliente inferiores (aproximadamente de 5 a 10 minutos menos en comparación con la canulación *postmortem*) y, por tanto, menor riesgo de daño de los órganos a trasplantar. En nuestro centro la canulación *premortem* se realiza en todos los casos, previo consentimiento informado familiar específico para este procedimiento.

La estancia en UCI de nuestros donantes fue significativamente más prolongada en los donantes de DAC que en los de ME (6 vs. 2 días), lo cual se corresponde con el tiempo necesario para evaluar la futilidad del

tratamiento y consensuar la decisión de LTSV en cada caso concreto. Este dato también está en consonancia con los registros nacionales, en los que la decisión de LTSV se toma de media a los 6 días del ingreso en UCI.

La edad media de nuestros donantes fue de 60 años, claramente mayor que la de los pacientes analizados en las principales publicaciones internacionales. La edad de nuestra serie actual es incluso ligeramente superior a la publicada por nuestro grupo hace tres años, que fue de 56,6 años (Arlabán, 2019), dado que el aumento de la experiencia ha permitido el incremento progresivo del límite de edad aceptado. En estudios en los que se empleó la PRN como método de preservación la media fue de 46 (Oniscu et al, 2014) y 38 años (Rojas-Peña et al, 2014). En las grandes series de extracción con cirugía súper rápida la media fue de 49 años en caso del donante renal (Summers et al., 2015) y 39 en el caso del donante hepático (Croome et al., 2017).

Consideramos que la adecuada selección del donante unida al uso de dispositivos de perfusión regional normotérmica de elección frente a la extracción súper rápida y la canulación *premortem*, que nos ha permitido acortar el tiempo de isquemia caliente, han sido aspectos fundamentales que han posibilitado los buenos resultados de nuestro grupo en donantes de edad mucho mayor a los estudios publicados hasta el momento.

## 7.2 EFECTIVIDAD DE LA DONACIÓN

Los donantes en asistolia controlada se consideraron tradicionalmente donantes marginales, de los que solo se trasplantaban riñones y en algunos casos hígados, pero siempre a costa de una selección muy estricta (donantes muy jóvenes sin comorbilidades y tiempos de isquemia muy cortos) y una alta tasa de descarte de órganos.

Una de las principales preocupaciones de los equipos de trasplante con actividad en DAC es la efectividad de la donación en términos de órganos

finalmente trasplantados por cada donante eficaz, es decir, aquel del que se llega a extraer algún órgano con el fin de ser trasplantado.

En nuestro centro se trasplantaron de media 2 injertos por cada donante en DAC y 4 por cada donante en ME. La proporción de donantes efectivos fue similar en ambos grupos; 88,2% en ME y 86,3% en DAC. Este dato resulta del análisis de los 7 años de nuestra serie, pero la proporción de donantes efectivos ha ido incrementándose progresivamente a lo largo de los últimos años, conforme aumentaba la experiencia en este complejo tipo de donación y se iniciaba la extracción multiorgánica en DAC. Creemos que los resultados inferiores durante los primeros años han podido penalizar la media global de 2 injertos trasplantados por donante de DAC.

Por un lado, al inicio del programa en 2014 la curva de aprendizaje todavía no estaba dominada, especialmente en relación al manejo de los dispositivos ECMO, que en nuestro centro comenzaron a aplicarse a la donación en asistolia no controlada tan solo dos años antes.

Por otro lado, nuestro programa de DAC se inició solamente con extracción de riñones y la extracción de hígado y pulmón ha comenzado más tarde. Actualmente el trasplante renal es equiparable entre DAC y ME, pero todavía se trasplantan menos hígados, pulmones, páncreas y por supuesto corazones procedentes de DAC que de ME. Esta realidad se observa tanto en España como en otros países muy activos en DAC como Reino Unido. En nuestra serie el porcentaje de utilización de los riñones procedentes de DAC fue del 79,8 %. Sin embargo, el porcentaje de utilización de los hígados de DAC fue del 40,5% y del 33,2% en el caso de los pulmones de DAC. En España en el año 2019 se trasplantaron el 83% de todos los riñones de DAC, el 49% de los hígados y el 14% de los pulmones. En Reino Unido en 2021 se trasplantó un porcentaje de riñones de DAC similar (84%) pero un porcentaje más bajo de los hígados (29%) y muy inferior de los pulmones de DAC (4%).

Nuestra media de 2 injertos trasplantados por donante en DAC fue superior a la obtenida por Rojas-Peña et al (2014), con 1,68 órganos trasplantados

por cada donante en DAC. Nuestros resultados son muy positivos a pesar de que como ya se ha detallado, los donantes de nuestro grupo tenían una edad media superior a la de la mayoría de estudios.

Según el último informe de actividad en DAC de la ONT de 2021 la media de órganos trasplantados ese año por donante en asistolia controlada fue de 2. Es destacable que según los datos nacionales, esta cifra de 2 órganos trasplantados era claramente mayor cuando se empleaba la perfusión regional normotérmica (2,3 órganos trasplantados por donante) que cuando se utilizaba la cirugía de extracción súper rápida (1,8 órganos trasplantados por donante). Este dato podría estar afectado por un sesgo de selección, ya que probablemente en donantes en los que exclusivamente se planteó la donación renal se haya optado con más frecuencia por la cirugía súper rápida y esos donantes han contribuido necesariamente menos al número total de órganos trasplantados por donante, con un máximo posible de 2 riñones.

Según el informe de DAC de la ONT, los indicadores de efectividad global y por tipo de órgano fueron extraordinariamente variables entre los diferentes programas y territorios del país y con un amplio espacio para la mejora.

Nuestros resultados globales en cuanto a número de injertos trasplantados por donante en asistolia controlada durante todo nuestro periodo de estudio son similares a la media nacional alcanzada en España en 2021, incluso contabilizando la menor utilización de estos órganos durante los primeros años de nuestro programa.

## 7.3 TRASPLANTE RENAL

### 7.3.1 Complicaciones. Función retrasada del injerto.

La mayor preocupación tanto en el caso del riñón como en el del resto de órganos de donantes en asistolia es el daño derivado del tiempo de isquemia caliente. Teóricamente, este daño isquémico podría empeorar los resultados obtenidos con estos órganos, al afectar negativamente a la funcionalidad del injerto, a la supervivencia tanto del injerto como del receptor y, en el caso concreto del riñón, a la incidencia de función retrasada del injerto (FRI). La FRI se define como la necesidad de al menos una sesión de hemodiálisis en la primera semana post trasplante y es uno de las variables más utilizadas para evaluar los resultados en el trasplante renal.

En el presente estudio, la FRI se presentó en el 29,1% de los injertos procedentes de DAC, sin diferencias respecto a los injertos procedentes de donantes en ME. Esta tasa de FRI es muy inferior a la reportada por las publicaciones en las que se empleaba la cirugía súper rápida, incluso aunque nuestros donantes tienen una media de edad superior. Esta realidad es probablemente atribuible a los beneficios del uso de PRN como método de preservación, que ha permitido utilizar con excelentes resultados incluso los órganos que se consideraban marginales.

Desde principios de los años 2000 varios grupos han investigado las complicaciones de los injertos renales procedentes de DAC. Las primeras experiencias se realizaron con cirugía de extracción súper rápida y las tasas de FRI fueron muy elevadas, la mayoría superiores al 50% e incluso mayores del 80% en algunas series.

En Japón, donde la donación en asistolia, especialmente controlada, es el tipo de donación predominante, Nishikido et al. (2004) estudiaron 120 injertos renales procedentes de DA extraídos con perfusión fría *in situ* y encontraron una tasa de FRI del 86%.

En 2010 el grupo de Países Bajos de Snoeijs et al. dio a conocer los resultados de sus 25 años de experiencia en trasplante renal procedente de DAC, entre 1981 y 2005. Este tipo de donación permitió aumentar en un 44% la donación renal de donante cadáver en este país. Se detectó una alta incidencia de FRI, con un riesgo 10 veces mayor de presentar esta complicación en donantes procedentes DA respecto a los de ME.

El grupo de Bellingham et al. (2011) de la Universidad de Wisconsin publicó los resultados de sus 1218 órganos trasplantados procedentes de DAC con extracción súper rápida y los comparó con los órganos procedentes de ME. La tasa de FRI fue superior en el grupo de DAC respecto al grupo de ME (44,7% vs. 22%).

El equipo belga de Jochmans et al. (2012) analizó los donantes en asistolia durante 10 años. La tasa de FRI fue del 31%. En este caso se trataba de donantes seleccionados; muy jóvenes (media de edad de 44 años), sin comorbilidades y con tiempos de isquemia cortos (tiempo medio de isquemia caliente de 20 minutos).

Summers et al. (2015), de Reino Unido, describieron los resultados de más de 3500 donantes renales en asistolia con cirugía súper-rápida durante más de 10 años. La tasa de FRI fue del 48,5% en comparación con el 24,9% en el grupo de ME.

En los años siguientes otros grupos apostaron por la aplicación de la PRN con dispositivos ECMO a la DAC y obtuvieron tasas de FRI inferiores.

Teóricamente, la PRN restablece la circulación con oxígeno y sustratos energéticos y permite a los riñones recuperarse de la isquemia caliente y alcanzar la posterior fase de preservación en frío habiendo sufrido el mínimo daño isquémico. Además permite acortar los tiempos de isquemia caliente en comparación con la cirugía súper rápida, especialmente si se realiza la heparinización y canulación *premortem*, legales en nuestro país y que nuestro grupo lleva a cabo de forma rutinaria. Asimismo, posibilita la validación de los órganos de forma previa a la extracción gracias a la seriación de valores analíticos que de otra forma es imposible obtener. Por

último, al convertir la cirugía de extracción en un procedimiento más tranquilo y similar a la ME, el riesgo de iatrogenia es menor. Se ha demostrado que la tasa de lesiones iatrogénicas durante la extracción renal en DAC y el descarte de riñones en por este motivo es mayor en la extracción súper rápida que en ME (Ausania et al., 2012).

En 2014 se publicaron los resultados de dos grandes grupos internacionales que apostaron por la preservación con PRN con ECMO, con resultados muy prometedores. En la Universidad de Michigan, que ya contaba con programas consolidados tanto de donación y trasplante como de soporte extracorpóreo con ECMO, Rojas-Peña et al. (2014) analizaron todos los donantes en asistolia entre 2000 y 2013 y encontraron que la tasa de FRI con PRN fue del 31%. Por su parte, el equipo de Oniscu et. al (2014) de Reino Unido reportó FRI en el 40% de los 32 trasplantes renales que se realizaron. Ambos grupos concluían que la PRN representaba un avance para la obtención de órganos en DAC con gran potencial para incrementar el número y la calidad de órganos trasplantados.

En 2017 nuestro grupo publicó la primera serie española utilizando PRN con ECMO como método de preservación en DAC. Se trasplantaron 37 injertos renales y la tasa de FRI fue del 27%, claramente inferior a la de las series previas. El trabajo de Arlaban et al. (2019) había analizado los resultados de los primeros 3 años de experiencia en DAC en nuestro centro. Se realizaron 60 trasplantes renales de los 44 donantes de DAC en ese periodo. Ya en aquel estudio, con un tamaño muestral pequeño y un seguimiento a corto plazo, se observó que la tasa de FRI conseguida con nuestro programa era baja, del 26%.

En 2021 se publicó un estudio retrospectivo multicéntrico que incluía hospitales de toda la geografía española y que analizó los resultados de los más de 2300 trasplantes renales procedentes de DAC con empleo de PRN que se realizaron en España entre 2012 y 2018 (Padilla et al, 2021). La gran fortaleza de este estudio es que no compara la DAC con la donación en ME, sino que pretendía comparar los resultados de los trasplantes de DAC con cirugía súper rápida (62,4% del total) con los que se llevaron a cabo con

PRN (37,6%). Se observó que el uso de PRN se asociaba con tasas de FRI más bajas (30,3% vs. 48,4%) incluso aunque la media de edad de los donantes fue casi 10 años superior a la de grandes estudios como el de Summers et al. (2015).

El presente estudio confirma los resultados preliminares de nuestro grupo y los buenos datos obtenidos por las series que emplean PRN, con una tasa de FRI excepcionalmente baja, inferior al 30%, incluso con donantes añosos.

### **7.3.2 Supervivencia.**

Los datos de supervivencia de los injertos renales de DAC con PRN en nuestra serie fueron muy positivos con un seguimiento de más de 6 años. El 89% de los riñones eran funcionantes al año del trasplante y el 87,2% lo eran a los tres y a los cinco años, sin diferencias respecto a los riñones procedentes de ME del grupo control. Tampoco hubo diferencias respecto a los injertos en ME en cuanto a la evolución de la función renal medida a través del valor de creatinina sérica al mes, a los 90 días, a los 180 días ni al año de seguimiento.

Las grandes series de donación renal de DAC con cirugía súper rápida reportaron datos de supervivencia del injerto inferiores.

El grupo de Bellingham et al. (2011) analizó 965 trasplantes renales con un seguimiento entre 1980 y 2008. Durante ese periodo, la supervivencia del injerto al año, a los 3 años y a los 10 años fue inferior en el grupo de DAC respecto al de ME; de 78,2% vs. 87,6% al año, 68,5% vs. 76,9% a los 3 años y 41,6% vs. 43,6% a los 10 años.

Por su parte, Summers et al. (2015) no encontraron diferencias en cuanto a la supervivencia sin censurar por muerte de los injertos de DAC y ME a los 5 ni a los 10 años, que se situaron en torno al 85% y el 75% respectivamente. La supervivencia del receptor a los 5 años fue inferior en los injertos de DAC

(86,5 vs. 89,4%), aunque esta diferencia desaparecía al ajustar los resultados por la edad de los receptores.

Las primeras experiencias con la aplicación de la PRN a la donación renal obtuvieron mejores resultados, aunque con un periodo de seguimiento corto en comparación con el del presente estudio.

En el trabajo de Oniscu et al. (2014) se reportó la pérdida del injerto en 4 de los 32 trasplantes renales realizados, con un seguimiento de 12 meses. Rojas-Peña et al. (2014) obtuvieron una supervivencia del injerto de casi el 100% al año y del 85% a los 3 años con los 48 injertos renales trasplantados.

En el estudio de Miñambres et al. (2017), que presentaba los primeros resultados de nuestro programa de DAC, la supervivencia al año del injerto fue del 90,1%, sin diferencias respecto a la obtenida con injertos de ME. El trabajo de Arlaban et al. (2019) no detectó diferencias significativas en la supervivencia del injerto con un seguimiento de aproximadamente 2 años, pero este periodo era insuficiente para establecer conclusiones respecto a la supervivencia del injerto a largo plazo.

El reciente estudio multicéntrico de Padilla et al. (2021) comparó los resultados de los trasplantes renales de DAC con cirugía súper rápida y PRN y concluyó que la cirugía súper rápida se relacionaba con un riesgo aumentado de pérdida del injerto al año y que la probabilidad acumulada de supervivencia era mayor en el grupo de DAC tanto para el injerto como para el receptor.

Nuestro estudio aporta un seguimiento prolongado de 5 años, un periodo mucho más largo que los descritos hasta el momento en la literatura, y confirma los buenos resultados de supervivencia obtenidos también a largo plazo con la donación renal de DAC con PRN.

La FRI se relacionó con una menor supervivencia del injerto y la presencia de menos de tres incompatibilidades de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) entre donante y receptor se identificó como un factor protector. En

nuestro estudio, la presencia de más de tres incompatibilidades HLA fue comparable entre los grupos de DAC y ME y , como ya se ha tratado, la tasa de FRI fue muy baja y también similar entre ambos grupos.

### **7.3.3 Características de los donantes.**

Nuestros donantes en asistolia controlada no han sido seleccionados de forma especial y presentan unas características similares al grupo de donantes en ME. Por el contrario, la mayoría de las series publicadas descartan a los donantes con tiempos prolongados de isquemia y a los donantes añosos o con criterios expandidos.

Los donantes de nuestra serie tuvieron una edad media de 57 años, una cifra considerablemente superior a la de la mayoría de la series descritas; por ejemplo de 38 años en el estudio de Rojas-Peña et al. (2014) o de 46 en el de Oniscu et al. (2014). Además, se trató de donantes con otros criterios expandidos en un alto porcentaje; el 13,5% de los donantes tenían antecedentes de hipertensión arterial y en el 23,6% la causa del fallecimiento fue el ACVA.

El tiempo de isquemia caliente funcional medio fue corto, de 12 minutos. Sin embargo, los tiempos de isquemia fría fueron relativamente largos, con una media de casi 20 horas.

Los receptores de órganos procedentes de DAC tampoco fueron seleccionados de forma especial. Sus características fueron similares a las de los pacientes que recibieron órganos de ME y es muy destacable que en más del 23% de los caso, se trataba de pacientes que recibían un trasplante (segundo injerto y sucesivos).

La edad de los donantes continúa siendo objeto de controversia. El aumento de la utilización de donantes añosos ha sido mayor en DA que en donación en ME, al menos al inicio de los programas de DA, debido a que el perfil del paciente, sus factores de riesgo y la patología que último término lleva a la

decisión de LTSV son más frecuentes en los grupos de mayor edad en comparación con el perfil clásico del donante joven en ME, que también está cambiando en los últimos años. Probablemente esta característica haya influido en la reticencia inicial de los grupos trasplantadores para utilizar estos órganos. Sin embargo, la realidad es que todos los donantes en nuestro ámbito son cada vez más añosos. El aumento de la esperanza de vida en la actualidad hace que casi el 25% de los donantes en asistolia controlada en España tengan 70 años o más.

El equipo de Summers et al. (2015) analizó cuáles fueron los principales factores de riesgo de pérdida del injerto y encontraron que la edad del donante era sin duda el factor más determinante. En su estudio, aquellos receptores con injertos procedentes de donantes de más de 60 años tenían más del doble de riesgo de presentar pérdida de función del injerto que aquellos trasplantados con injertos de donante de edad inferior a 40 años. Otros factores como el antecedente de hipertensión arterial, el nivel de creatinina *premortem* del donante, la discordancia HLA o el tiempo prolongado de isquemia fría también incrementaron el riesgo, pero su impacto fue mucho menor. En este estudio no se observó un riesgo adicional de pérdida del injerto en los órganos procedentes de donantes añosos en asistolia con respecto a los donantes añosos en ME. Los autores concluían que los criterios en los que se basa la selección de donantes deberían ser similares para la DA y la donación en ME.

En cuanto a los donantes con criterios expandidos, el trabajo de Singh et al. (2013) incluyó más de 67.000 donantes en 4 subgrupos: donación en ME con y sin criterios expandidos y DA con y sin criterios expandidos. Concluyeron que, como ya se conocía, los resultados en términos de supervivencia del injerto eran inferiores para los injertos con criterios expandidos, pero el hallazgo más notable fue que los injertos con criterios expandidos en DA no tenían más riesgo de mala evolución que los injertos de DA sin criterios expandidos. Los autores sugerían que la utilización juiciosa de estos injertos probablemente sea una estrategia apropiada para expandir el pool de donantes.

La isquemia caliente mayor de 120 minutos es el límite considerado contraindicación para el trasplante renal en la mayoría de países actualmente.

Gill et al. (2017) en EEUU, analizando más de 16.000 trasplantes renales de DA entre 2008 y 2015, describieron que el porcentaje de descarte de los órganos procedentes de DA, que ascendía al 20%, era significativamente superior al de los órganos procedentes de ME. Observaron que la probabilidad de descarte del órgano aumentaba si el tiempo de isquemia caliente era mayor de 48 minutos y si además a un tiempo de isquemia caliente largo se sumaba un tiempo de isquemia fría mayor de 12 horas.

El estudio de Scalea et al. (2017) demostró que la tasa de FRI y la supervivencia tanto del injerto como del receptor eran similares cuando el límite de isquemia caliente permitido pasaba de 60 minutos (límite utilizado habitualmente hasta el momento en su entorno) a 120 minutos y que admitiendo estas 2 horas de tiempo máximo se consiguió aumentar en un 9,8% el número de trasplantes realizados sin obtener peores resultados. Esta ampliación de los límites de tiempo traduce una tendencia hacia la liberalización de los criterios y el análisis cuidadoso de cada caso concreto, aceptando tiempos de isquemia mayores en el caso de órganos que no presenten además otros factores de riesgo de mala evolución.

Uno de los problemas principales a la hora de realizar estudios que esclarezcan cuál ese límite temporal seguro es que la definición de tiempo de isquemia caliente varía. La mayoría de los trabajos contabilizan el tiempo desde la retirada de medidas de soporte vital e inicio de la fase agónica mientras otros abogan por utilizar el concepto de isquemia caliente funcional, que comienza cuando la TAS cae por debajo de 60 mmHg y que probablemente refleje mejor el impacto de la inestabilidad hemodinámica y la isquemia reales.

El tiempo de isquemia fría mayor de 24 horas se relacionó con un incremento del riesgo de pérdida del injerto más de dos veces superior que en los injertos con menos de 12 horas de isquemia fría según Summers et

al. (2015). Esto era así cuando el injerto procedía de DA, mientras el incremento en el tiempo de isquemia fría no afectaba a los resultados en el caso de los injertos procedentes de ME. Este hallazgo confirmaba la hipótesis de que los injertos procedentes de DA son más sensibles a la isquemia fría, que en su caso se produce ya tras haber sufrido ya el daño isquémico durante la fase de isquemia caliente.

En conclusión, creemos que los donantes añosos y aquellos en los que se espera un tiempo de isquemia prolongado podrían ser aquellos que se beneficien en mayor medida del empleo de la PRN. El empleo de esta técnica de preservación podría ayudar a expandir el límite de edad aceptado para la donación renal en asistolia controlada de forma segura. Nuestros resultados son mejores en cuanto a tasa de FRI y similares en cuanto a funcionalidad del injerto y supervivencia con donantes de edad muy superior, criterios expandidos y tiempos de isquemia fría relativamente largos.

#### **7.3.4 Dispositivos de perfusión *ex vivo*.**

La extracción del injerto va seguida de un periodo de almacenamiento y transporte del órgano hasta que se lleva a cabo el trasplante. Este periodo es de vital importancia para la supervivencia y la función del injerto y durante el mismo pueden aplicarse diferentes técnicas de preservación (Escalante Cobo et al., 2009).

La preservación estática en frío es el procedimiento más empleado y técnicamente más sencillo y consiste en la infusión vascular de una solución de preservación fría y el almacenamiento en un contenedor con solución de preservación fría y hielo.

El empleo de máquinas de perfusión *ex vivo* constituye una alternativa más compleja pero que puede aportar ciertas ventajas. El órgano es introducido en un dispositivo que mantiene un flujo continuo con solución de preservación fría entre 0 y 4 °C. Este flujo posibilita un mejor enfriamiento del órgano al producirse este de dentro hacia fuera y no solo externamente

como ocurre al aplicar frío tópico, permite eliminar los microtrombos en el árbol vascular, facilita la eliminación de productos metabólicos finales e incluso hace posible administrar fármacos durante la perfusión. En virtud de todo ello, la perfusión *ex vivo* podría disminuir el daño tisular ocasionado por los fenómenos de isquemia-reperfusión y permitir periodos de isquemia fría más largos con menos efectos deletéreos. Esto sería especialmente ventajoso en injertos sometidos a mayor daño isquémico, como los procedentes de DAC.

En la actualidad el uso de de estos dispositivos *ex vivo* en lugar de la preservación en frío tradicional es una práctica común para el mantenimiento de los injertos de más alto riesgo. Nuestra serie no es una excepción y en nuestro caso el 49,1% de los injertos procedentes de DAC fueron preservados con máquina *ex vivo*, la cual no se utilizó en ningún caso en los injertos procedentes de ME.

La idea de utilizar máquinas *ex vivo* se remonta a los trabajos de Belzer y colaboradores en la década de 1960 y desde entonces diferentes estudios han demostrado sus ventajas cada vez con mayor grado de evidencia.

En el estudio europeo de de Moers et al. (2009) 336 pares de injertos renales fueron aleatorizados a preservación en frío o mediante máquina de perfusión *ex vivo* y se observó que el uso de máquinas *ex vivo* reducía la tasa de FRI del 26,5% al 20% y que también mejoraba la supervivencia del injerto a los 3 años de seguimiento.

En 2012 el estudio estadounidense de Cannon et al. analizó el impacto del uso de máquinas *ex vivo* en la FRI y el riesgo de pérdida del injerto. Se observó que los grupos no eran comparables; el uso de máquinas *ex vivo* fue, como era esperable, más frecuente en los injertos de donantes con criterios expandidos y procedentes de DA. Compararon dos cohortes: una de injertos preservados con máquina *ex vivo* o preservación en frío pareados por puntaje de propensión (propensity score matching) para hacer ambos grupos comparables, y otra cohorte de pares de injertos procedentes del mismo donante en la que uno se preservó en frío y otro con máquina de

perfusión *ex vivo*. En ambas cohortes la tasa de FRI disminuyó significativamente en los injertos preservados con máquina *ex vivo*.

O'Callaghan et al. (2013) llevaron a cabo un robusto metaanálisis de estudios que comparaban la perfusión *ex vivo* hipotérmica con la preservación estática en frío. Concluyeron que la perfusión *ex vivo* reducía la incidencia FRI, pero no encontraron diferencias en la supervivencia del injerto ni del receptor.

El metaanálisis posterior de Tingle et al. (2020) comparó también la preservación con máquinas de perfusión *ex vivo* en hipotermia con la preservación en frío tradicional. Se tuvieron en cuenta 14 estudios publicados entre 1987 y 2017 y se analizaron más de 2000 trasplantes. El metaanálisis concluyó que la perfusión hipotérmica *ex vivo* se relacionó con un fuerte nivel de evidencia con una disminución de la FRI y con una mejoría de la supervivencia del injerto al año y a los 3 años, tanto en los riñones procedentes de DAC como de ME. Estos beneficios fueron más pronunciados en el subgrupo de injertos con criterios expandidos. El número de perfusiones *ex vivo* necesarias para prevenir un episodio de FRI fue de 7,26 para los injertos de DAC y de 13,60 para los injertos de ME.

Uno de los principales inconvenientes de la perfusión *ex vivo* ha sido el alto coste de estos dispositivos en comparación con la preservación en frío habitual. La ausencia de evidencia firme que constatará sus ventajas y justificara así el alto coste inicial ha frenado hasta el momento la expansión de las máquinas perfusión *ex vivo*. El trabajo de Tingle et al. (2020) realizó también un análisis económico que sugirió que la perfusión *ex vivo* hipotérmica era coste efectiva al primer año en comparación con la preservación estática en frío, principalmente debido al ahorro en diálisis.

En los últimos años se ha planteado la posibilidad de aplicar la perfusión normotérmica *ex vivo* a la preservación renal. La preservación en normotermia tendría potenciales beneficios como la disminución de las resistencias vasculares y una mejor oxigenación tisular, pero su coste es todavía mayor, es técnicamente más compleja y un fallo técnico que afectara

a la correcta perfusión podría conllevar la pérdida del órgano. Hasta el momento no existen ensayos clínicos aleatorizados ni se han realizado comparaciones entre la perfusión *ex vivo* hipotérmica y normotérmica que apoyen el uso de esta última.

## **7.4 TRASPLANTE HEPÁTICO**

### **7.4.1 Cirugía de extracción súper-rápida.**

El hígado es un órgano que tolera mal los periodos de isquemia caliente que caracterizan a la donación en asistolia. Los hepatocitos, las células endoteliales de los sinusoides hepáticos, las células de Kupffer y especialmente las células epiteliales de las vías biliares (colangiocitos) son muy sensibles a la isquemia. El parénquima hepático tiene un aporte sanguíneo doble a través de la arteria hepática y de la vena porta, pero la perfusión de la vía biliar depende exclusivamente del aporte arterial. Los periodos de inestabilidad hemodinámica e hipoperfusión provocan la isquemia de pequeñas arterias distales que son las que irrigan la vía biliar en toda su extensión. Incluso tiempos de isquemia relativamente cortos inducen una depleción energética muy rápida en los colangiocitos, que sufren una pérdida de sus uniones intercelulares y se separan de la membrana basal. Un cierto grado de lesión biliar ocurre en la inmensa mayoría de hígados incluso antes de que sean implantados, pero si la hipoperfusión no ha sido profunda y prolongada, los mecanismos de regeneración y creación de nuevas células progenitoras pueden reparar los daños. Además, a este daño isquémico hay que sumar el que ocasiona posteriormente la liberación de especies reactivas de oxígeno y activación de cascadas inflamatorias que tiene lugar durante la fase de reperfusión.

Como resultado de todos estos mecanismos se producen lesiones del árbol biliar que se conocen como colangiopatía isquémica. Las lesiones más comunes son las estenosis biliares anastomóticas y no anastomóticas, estas últimas más frecuentes (Schlegel et al., 2018). La colangiopatía isquémica es una complicación muy temida y devastadora, que cuando es difusa y grave conduce a la necesidad de retrasplante o a la muerte del receptor en hasta el 70% de los casos.

El trasplante hepático de donantes en asistolia se ha asociado históricamente a peores resultados debido a estos procesos de daño

isquémico. Las primeras extracciones de hígado de DAC se llevaron a cabo con cirugía súper rápida y se objetivó una tasa inaceptable de colangiopatía isquémica y pobres resultados de supervivencia.

En 2003 en grupo de Abt et al. en Pennsylvania comparó los resultados obtenidos con sus 15 injertos procedentes de DAC con cirugía de extracción súper rápida con los injertos procedentes de ME. Constataron que no existían diferencias en cuanto a la supervivencia de injerto y receptor al año y a los tres años, pero que las complicaciones biliares mayores ocurrían con mucha mayor frecuencia en el grupo que DAC que en el de ME (33,3% vs. 9,5%) y que estas se asociaban con la necesidad de múltiples procedimientos intervencionistas, retrasplante y mortalidad.

En 2011 el grupo de la Universidad de Wisconsin (Bellingham et al.) publicó los resultados de toda su experiencia en DAC con extracción súper rápida durante 29 años, de 1980 a 2008. Durante ese periodo compararon los resultados de los 87 hígados de DAC con aquellos de ME y encontraron que la tasa de complicaciones biliares era significativamente superior en DAC (51% vs. 33,4%), así como la necesidad de retrasplante por colangiopatía isquémica (13,9% vs. 0,2%). Tanto la supervivencia del injerto como la del receptor fueron significativamente inferiores en DAC.

En el metanálisis de Jay et al. (2011) la tasa de colangiopatía isquémica fue 10 veces superior en los hígados procedentes de DAC respecto a los obtenidos de ME y los hígados de donantes en asistolia controlada se asociaron a mayor proporción de fallo del injerto al primer año y a mayor mortalidad. En los estudios de la primera década de los años 2000, la mayoría de extracciones se realizaron con cirugía súper rápida.

En los años siguientes, conforme aumentaba la experiencia, los resultados fueron mejorando, pero siempre a costa de un descarte masivo de órganos como consecuencia de la aplicación de criterios de selección muy estrictos; donantes muy jóvenes sin comorbilidades y tiempos de isquemia muy cortos.

Doyle et al. (2015), con donantes con una media de edad de 28 años, consiguieron supervivencias similares a los injertos de ME pero todavía con

una tasa de colangiopatía mayor en DAC. Kubal et al. (2016) redujeron la tasa de colangiopatía isquémica al acortar el tiempo de isquemia como método para optimizar las condiciones pretrasplante de este tipo de injertos, pero también estudiaron donantes muy jóvenes, de menos de 40 años.

#### **7.4.2 Experiencias iniciales con PRN.**

El punto de inflexión el trasplante hepático procedente de DAC fue la aplicación de la PRN.

La PRN con ECMO permite un reacondicionamiento del órgano al disminuir los niveles de productos de la degradación de nucleótidos e incrementar los niveles de adenosina intracelular, permitiendo el reabastecimiento de ATP y por tanto de energía celular, que hace al hígado capaz de tolerar mejor el tiempo posterior de isquemia fría. Además, la PRN permite valorar la intensidad del daño isquémico y así optimizar la selección de los injertos, descartando aquellos que han sufrido un daño isquémico irreversible y por tanto tienen una alta probabilidad de presentar fallo primario del injerto y otras complicaciones.

El hígado ha sido indudablemente el órgano más beneficiado del soporte con ECMO. Como ya se ha tratado, en el caso del riñón (un órgano mucho más resistente a la isquemia) los resultados de la cirugía súper rápida eran aceptables, pero la PRN ha permitido ampliar la donación a órganos marginales con buenos resultados. En el caso del hígado, la PRN ha supuesto un cambio esencial y radical respecto a la extracción súper rápida; ha permitido disminuir la tasa de colangiopatía isquémica y mejorar la supervivencia hasta hacerla casi equiparable a los injertos procedentes de ME. Gracias a la PRN se ha podido disminuir la tasa de descarte de hígados procedentes de DAC y así incrementar el número de injertos disponibles y las posibilidades de recibir un órgano para los pacientes en lista de espera de trasplante hepático.

El uso de ECMO para facilitar la donación hepática fue descrito por primera vez por Johnson et al. (1997). Se trasplantó el hígado de un donante en muerte encefálica por encefalopatía anóxica a consecuencia de una disfunción del sistema ECMO con el cual estaba recibiendo soporte respiratorio. El receptor fue un paciente con fallo hepático fulminante. La función del injerto fue excelente desde el primer momento post trasplante y el receptor experimentó una recuperación *ad integrum* y se reincorporó a su vida normal. Los autores proponían el soporte con ECMO para el mantenimiento de la perfusión de los órganos durante la fase de inestabilidad hemodinámica que sigue a la muerte encefálica.

España fue pionera en aplicar la PRN con ECMO inicialmente a DANC. Con este método se consiguió aumentar el número de donantes disponibles y disminuir la incidencia de complicaciones como el fallo primario del injerto y la colangiopatía isquémica.

Rojas-Peña et al. (2014) en Michigan describieron la experiencia con 13 trasplantes hepáticos de DAC utilizando PRN entre 2000 y 2013, con donantes jóvenes (edad media 38 años) y mejores resultados que con extracción súper rápida; solo se reportó un caso de estenosis biliar y fallo primario del injerto y la supervivencia al año y a los dos años fue buena.

En el mismo año, Oniscu et al. (2014) en Reino Unido analizaron 11 trasplantes hepáticos de DAC con PRN en los que no se detectó evidencia clínica ni radiológica de lesiones biliares isquémicas en ningún receptor y solo un caso de fallo primario del injerto que se dio en un receptor en el que la cirugía fue compleja debido a esclerosis peritoneal preexistente. Los autores concluían que aunque su serie era pequeña y la experiencia limitada, la ausencia de complicaciones biliares era alentadora y abría el camino a aumentar la utilización de los injertos de DAC, en un momento en el que en Reino Unido solo se trasplantaban el 27% de los hígados extraídos de donantes en asistolia en comparación con el 83% de los hígados de donantes en ME.

La primera experiencia española de un programa de DAC mediante el uso de PRN con ECMO fue la publicada por Miñambres et al. (2017). Este trabajo incluía los resultados preliminares de los primeros 27 donantes tras la puesta en marcha del programa de DAC en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander. Se empleó la PRN en todos los casos, aplicando además canulación y heparinización *premortem*, que la legislación de nuestro país permite. Este programa permitió la donación exitosa de riñón, hígado, páncreas y pulmón. En lo que se respecta a la donación hepática, se trasplantaron 11 injertos. La supervivencia al año fue del 90,1% y no hubo ningún caso descrito de colangiopatía isquémica. La supervivencia del injerto a los 18 meses fue similar a la del grupo control en ME. Además, la media de edad en esta serie (58 años) fue claramente superior a la de los estudios previos de Rojas-Peña et al. (38 años) y Oniscu et al. (46 años), de hecho 4 de los 11 donantes tenía 65 años o más. Estos excelentes resultados apoyaron la idea de que los malos resultados obtenidos previamente con hígados de DAC podían revertirse con el uso de PRN.

#### **7.4.3 Complicaciones biliares.**

En nuestra serie se detectó una prevalencia baja de colangiopatía isquémica, del 8,3% de los injertos procedentes de DAC. No se detectó ningún caso de fallo primario del injerto o de necesidad de retrasplante entre los receptores de injertos de DAC con PRN. En el estudio previo de Arlaban et al. (2019) no se habían recogido datos sobre la tasa de colangiopatía isquémica.

Esta baja tasa de colangiopatía isquémica es un dato muy positivo y refuerza la idea de que la aplicación de la PRN permite disminuir drásticamente la incidencia de una de las complicaciones más temidas tras el trasplante de hígado de DAC. Sin embargo, es llamativo que la colangiopatía isquémica detectada en los injertos de ME de nuestra serie ha sido muy alta, de casi el 30%. El tamaño muestral de este estudio es todavía reducido para poder

confirmar esta diferencia, pero se trata de un dato muy inadecuado al que no encontramos una explicación clara y que deberá traducirse en un análisis cuidadoso de la situación por parte del equipo de trasplante hepático. Uno de los objetivos de esta Tesis es precisamente realizar una auditoría de los resultados de nuestro programa y poner de manifiesto áreas de mejora.

Varias experiencias europeas han relacionado también el uso de la PRN en DAC con bajas tasas de complicaciones biliares.

En 2019 el grupo británico de Watson et al. llevó a cabo un análisis retrospectivo para evaluar si el uso de PRN se asociaba con mejores resultados en los hígados de donantes en asistolia controlada. Se compararon 43 hígados preservados con PRN con 187 injertos extraídos con cirugía súper rápida, trasplantados en los mismos centros y, durante el mismo periodo. La media de edad de los donantes en los que se empleó PRN fue de 41 años. El uso de PRN se asoció con una reducción de la disfunción precoz del injerto, de la pérdida del injerto y de la colangiopatía isquémica, que fue del 0% en el grupo de PRN y del 27% en el caso de la extracción súper rápida.

En 2019 Hessheimer et al. publicaron una gran serie española de trasplante hepático en DAC con PRN, que incluía todos los trasplantes hepáticos de DAC realizados en España entre 2012 y 2016. Se compararon los resultados de los 95 injertos preservados con PRN con los de los 117 injertos extraídos mediante cirugía súper rápida, con un tiempo de seguimiento medio de 20 meses. La media de edad de los donantes fue de 56 años. La preservación con PRN se asoció a una reducción de la incidencia de colangiopatía isquémica (13% en cirugía súper rápida vs. 2% en PRN) y a una reducción de la pérdida del injerto y de la necesidad de retrasplante. Como conclusión, la PRN permitía mejorar los resultados de la donación hepática en asistolia controlada incluso con donantes de edad avanzada.

El trabajo de Hagness et al. (2019) que recogía la experiencia noruega con 8 donaciones en asistolia controlada entre 2015 y 2017 tampoco encontró diferencias respecto a los injertos de ME en cuanto a las principales

complicaciones. Por su parte, el estudio multicéntrico francés de Savier et al. (2020) comparó los resultados de DAC con PRN desde que el programa se inició en ese país en 2015 con los resultados de ME, sin encontrar diferencias en cuanto a complicaciones arteriales o biliares, fallo primario del injerto o pérdida del injerto.

Otro grupo español, el de Ruiz et al. (2021) del Hospital de Cruces en País Vasco diseñó un estudio de casos y controles emparejados para comparar 100 hígados procedentes de DAC con injertos de ME. Los trasplantes tuvieron lugar entre 2015 y 2019, con un seguimiento medio de 36 meses. La edad media de los donantes fue de 62 años. No se detectó ningún caso de fallo primario del injerto ni de colangiopatía isquémica y tampoco hubo diferencias en los valores máximos de enzimas de citólisis ni en la incidencia de disfunción precoz del injerto.

En 2022 Hessheimer et al. avanzaron en sus investigaciones incluyendo todos los trasplantes hepáticos de DAC en España entre 2012 y 2019, con una media de 31 meses de seguimiento. Se trataba de 545 hígados extraídos con PRN abdominal y 258 extraídos con cirugía súper rápida; la mayor serie hasta la fecha de donación hepática en DAC. Es de destacar que al ampliar su serie hasta el año 2019 se observa que el número de trasplantes realizados con PRN sobrepasa a los realizados con cirugía súper rápida, al contrario de lo que ocurría hasta el año 2016. Esto refleja la tendencia actual a emplear la PRN para la donación hepática de forma preferente. Además, la media de edad de los donantes fue de 59 años, 3 años superior a la de las experiencias previamente descritas hasta el año 2016, confirmando la tendencia a aceptar órganos de donantes cada vez más añosos. La PRN se relacionó con menor incidencia de complicaciones biliares en general, de colangiopatía isquémica, de pérdida del injerto y de fallecimiento del receptor.

Tras la revisión sistemática de la literatura publicada durante los últimos 20 años llevada a cabo por Melandro et al. (2022) y a pesar de falta de estudios prospectivos aleatorizados, los datos disponibles actualmente sugieren que

la PRN tiene efectos beneficiosos sobre los resultados del trasplante hepático de DA.

La Sociedad Europea de Trasplante de Órganos (ESOT) en su documento de consenso afirma que la evidencia actual demuestra con elevada certeza que la PRN disminuye el riesgo de colangiopatía isquémica y que el riesgo de disfunción precoz del injerto también se ve reducido, con buenos resultados para el injerto y el receptor, aunque la calidad de la evidencia es todavía baja. Tanto la ESOT como la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH) recomiendan en sus documentos de consenso el uso de la PRN abdominal frente a la cirugía súper rápida para los procedimientos de extracción en DAC siempre que se cumplan los requerimientos éticos, técnicos y logísticos (Jochmans et al., 2022, Hessheimer et al, 2020).

#### **7.4.4 Supervivencia.**

La mortalidad de los receptores de hígados de DAC con PRN fue del 6,7%. La supervivencia de los receptores de trasplante hepático de DAC fue excepcional y se mantuvo en el 93% al año, a los 3 años y a los 5 años del trasplante. No hubo diferencias significativas entre la supervivencia de los receptores de hígados de ME y de DAC. El alto porcentaje de colangiopatía isquémica en receptores de injertos de ME no afectó a la supervivencia. El tiempo de isquemia fría prolongada y la edad se relacionaron con una supervivencia inferior, al igual que en otros estudios.

Las primeras experiencias de trasplante hepático de DAC con cirugía súper rápida se asociaron no solo a un aumento de las complicaciones biliares sino también a menor supervivencia tanto del injerto como del receptor. El metaanálisis de Jay et al. (2011) analizó 11 estudios anteriores a 2010 en los que se empleó cirugía súper rápida. 10 de estos estudios reportaban información sobre la supervivencia al año. Los receptores de injertos de DAC tenían 1,6 veces mayor riesgo de fallecer durante el primer año. La tasa de pérdida del injerto era también 2,1 veces mayor para los injertos de DAC y la

probabilidad de retrasplante, 2,6 veces mayor. Estos malos resultados se tradujeron en una reticencia inicial a utilizar los injertos hepáticos procedentes de DAC, que fueron considerados marginales y asociados a complicaciones graves y mayor riesgo de mortalidad.

En 2015 el grupo de Doyle et al. estudió 49 trasplantes hepáticos de DAC con cirugía súper rápida y encontró una supervivencia de los receptores del 95,9% al año, del 90,6% al tercer año y del 87,1% a los 5 años, sin diferencias respecto al grupo control de receptores de hígados de ME. Sin embargo, estos buenos resultados se consiguieron a costa de una cuidadosa selección tanto de los donantes como de los receptores; la media de edad de los donantes de DAC fue de tan solo 28 años en comparación con lo 44 de ME, y los receptores de injertos de DAC tenían una menor puntuación en la escala MELD (18 vs. 22). Estos autores defendían que con una selección estricta de los casos, los hígados de DAC sí podían ser trasplantados con buenos resultados.

Croome et al. (2018) analizaron 471 trasplantes hepáticos de DAC también con cirugía súper rápida en tres centros estadounidenses y compararon los resultados con injertos de DAC de donantes mayores y menores de 50 años. La supervivencia del injerto al año, a los 3 años y a los 5 años fue similar en la cohorte mayor y menor de 50 años y se situó en torno al 85%, 75% y 70% respectivamente. La mayoría de los donantes mayores de 50 años tenían entre 50 y 60 años. Los receptores que recibieron hígados de donantes más jóvenes tuvieron puntuaciones en la escala MELD mayores (19 vs. 17), mayor frecuencia de serología positiva para el virus de la hepatitis C y necesitaron un trasplante combinado hígado-riñón con mayor frecuencia. Los factores que se relacionaron con pérdida del injerto fue una puntuación MELD igual o mayor a puntos, la estancia en UCI o la ventilación mecánica el momento del trasplante y el tiempo de isquemia fría. Los autores argumentaban que la edad del donante era sin duda un factor no despreciable, pero que era posible obtener resultados aceptables con donantes mayores de 50 años con una adecuada selección de donante y receptor. Sugerían que los órganos más añosos podían destinarse a

receptores con una puntuación en la escala MELD menor de 30 puntos, que no precisaran soporte en UCI y siempre que el tiempo de isquemia fría fuese corto.

Por tanto, la donación hepática de DAC con cirugía de extracción súper rápida se asoció desde el inicio a complicaciones biliares y supervivencias inferiores y estos malos resultados solo fueron mejorados discretamente mediante la selección estricta de donantes jóvenes y receptores en situación clínica menos grave.

Las primeras experiencias de la aplicación de la PRN al trasplante hepático de DAC ofrecieron resultados muy prometedores, no solo en cuanto a la disminución de complicaciones biliares, sino también en cuanto a supervivencia de injerto y receptor. Sin embargo, el tamaño muestral de la mayoría de las series es limitado y hasta el momento los resultados de supervivencia no han podido ser evaluados a largo plazo debido al inicio relativamente reciente de la PRN aplicada a la DAC.

En la serie de Oniscu et al. (2014) el tiempo medio de seguimiento de los receptores hepáticos fue de tan solo 10 meses y se reportaron dos fallecimientos entre los 11 receptores de hígados de DAC. El trabajo de Oniscu et al. (2014) evaluó 13 trasplantes hepáticos de DAC con PRN y describió una supervivencia del injerto al año y a los dos años del 85,7% y del 71,4% respectivamente.

En la primera experiencia española de DAC con PRN de Miñambres et al. (2017) la supervivencia del injerto de DAC con PRN se mantuvo en el 90,9% a los 6, 12 y 18 meses, sin encontrar diferencias con la supervivencia de los injertos procedentes de ME. El estudio de Arlabán (2019) tampoco encontró diferencias en la supervivencia de los receptores al año de seguimiento, pero se trató de un periodo insuficiente para establecer conclusiones robustas en cuanto a supervivencia en el ámbito del trasplante.

En el trabajo de Watson et al. (2019) la supervivencia del injerto censurada por muerte con injerto funcional a los 5 años fue significativamente mejor para los receptores de DAC con PRN, con una supervivencia del injerto en

torno al 95% para los injertos preservados con PRN y en torno al 85% para aquellos en los que se realizó extracción súper rápida. Hessheimer et al. (2022) confirmaron la mejor supervivencia de injerto y receptor cuando se empleaba la PRN. La supervivencia de los receptores de hígados procedentes de DAC con PRN fue del 92% al año y del 89% a los 3 años, frente al 86% y el 76% respectivamente en el caso de la DAC con extracción súper rápida.

El estudio multicéntrico francés de Savier et al. (2020) comparó los resultados de DAC con PRN y los de ME. La supervivencia del injerto a los 2 años fue del 88% para los hígados de DAC y de 85% para los injertos de ME y la supervivencia del receptor a los 2 años, del 90% para los receptores de hígados de DAC y del 88% para los de ME, sin diferencias significativas. El grupo de Ruiz et al. (2021) describió una supervivencia del injerto al año y a los 3 años que fue incluso ligeramente superior para los injertos que procedían de DAC; 99% al año y 93% a los 3 años para injertos de DAC vs. 92% y 87% respectivamente para los injertos de ME.

En resumen, la evidencia reciente sugiere que los resultados obtenidos con injertos de DAC con PRN son comparables a los de los injertos de donantes en ME, hasta el punto de que los hígados de DAC cuando son preservados con PRN ya no deberían ser considerados injertos marginales.

El presente trabajo ha analizado la supervivencia con un periodo de seguimiento más largo que las series publicadas hasta la fecha. La supervivencia de los receptores de injertos de DAC con PRN fue excepcional al año, a los 3 años y a los 5 años y no solo no fue inferior a la de los hígados procedentes de ME, sino que se observó una tendencia a una menor mortalidad en los receptores de hígados de DAC, aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística.

### 7.4.5 Características de los donantes.

Los criterios de selección de los donantes de DAC no han diferido respecto a los de ME. Los dos grupos presentaban características similares. En el presente estudio la edad media de los donantes de hígado fue de 60 años, una media claramente superior a la de la mayoría de series publicadas que se han analizado previamente. Asimismo, los receptores de injertos de DAC y de ME presentaban una edad, una puntuación en la escala MELD y una distribución de las indicaciones del trasplante similares.

La edad ha sido descrita como el factor más importante que afecta a los resultados del trasplante en la mayoría de los estudios. Sin embargo, la escasez de hígados disponibles para trasplante y el envejecimiento de la población en general y por lo tanto de los potenciales donantes ha motivado que se investigue cuál es el límite de edad aceptable.

El estudio estadounidense de Croome et al. (2018) sugirió que la utilización de donantes mayores de 50 años era posible si se llevaba a cabo una selección cuidadosa de donante y receptor, especialmente en cuanto a los tiempos de isquemia y la gravedad del receptor en el momento del trasplante. El trabajo de Schlegel et al. (2018) en Reino Unido comparó los resultados de más de 300 trasplantes de DAC con cirugía súper rápida con donantes mayores y menores de 60 años entre 2005 y 2015. La tasa de complicaciones incluyendo las vasculares y biliares fue igual de baja en los dos grupos y la supervivencia del injerto fue similar. Concluían que los donantes añosos podían ser utilizados de forma segura en la donación hepática si se limitaban el resto de factores de riesgo y que la edad mayor de 60 años no debería ser una contraindicación *per se*, sino que debería valorarse junto con el resto de características de donante y receptor. En este estudio fue destacable que el índice de masa corporal del donante mayor de 25 kg/m<sup>2</sup> sí se relacionaba con una supervivencia de injerto y receptor inferiores. Este dato no ha sido analizado en nuestro trabajo.

Los resultados en términos de complicaciones y supervivencia de los trasplantes de DAC en nuestra serie han sido excepcionales incluso con

donantes añosos. Creemos que el uso de la PRN en lugar de la cirugía súper rápida ha sido determinante para estos buenos datos. El empleo de la PRN permite aceptar injertos de donantes más añosos porque minimiza otros factores de riesgo de mala evolución. Esta forma de preservación hace posible acortar el tiempo de isquemia caliente, disminuye los daños iatrogénicos durante la extracción y además posibilita la valoración del estado funcional del órgano mediante determinaciones analíticas antes del trasplante.

El tiempo de isquemia fría es otro de los factores que se ha relacionado con peores resultados del trasplante hepático. En nuestro estudio el tiempo de isquemia fría fue de casi 5 horas y media, un tiempo superior al de los injertos de ME aunque no de forma significativa pero que se encuentra dentro del límite de 6 horas de isquemia fría que se considera seguro para el hígado. Este tiempo de isquemia fría más prolongado puede justificarse porque en el caso del trasplante hepático en este trabajo se han analizado también los hígados extraídos en nuestro centro que se trasladaron para ser trasplantados en otros hospitales.

Al igual que en el resto de órganos, también existe debate acerca de cuál es el tiempo de isquemia caliente que puede ser aceptado para una donación hepática segura. El tiempo medio de isquemia caliente funcional de los injertos de DAC analizados en este trabajo fue corto, de 12 minutos. El límite de tiempo de isquemia caliente funcional para la donación hepática es de 30 minutos en la mayoría de centros y también en el nuestro. Este límite debe ser especialmente estricto para los órganos extraídos con cirugía súper rápida. Sin embargo, según las recomendaciones de la SETH, se puede considerar incrementar el límite de tiempo de isquemia caliente permitido para aquellos órganos preservados con PRN en los que tanto los marcadores bioquímicos seriados como el aspecto macroscópico sean adecuados (Hessheimer et al., 2020).

El tiempo medio de perfusión del injerto con ECMO fue de 101 minutos. La duración óptima de la PRN con ECMO tampoco se ha determinado con claridad. En general en la mayoría de estudios se mantiene la perfusión con

ECMO un mínimo de 1 hora y un máximo de 4 horas. La recomendación de la ONT, que se sigue en el protocolo de nuestro centro, es mantener el soporte con ECMO durante 90-120 minutos. Este parecer ser un tiempo suficiente para permitir la restitución de los sustratos energéticos y también la valoración cuidadosa del órgano mediante los niveles seriados de enzimas de citolisis y el aspecto macroscópico. Otros grupos han adoptado un tiempo de referencia de 60 minutos de ECMO con buenos resultados. Estudios experimentales han demostrado que incluso tiempos de solo 30 minutos permiten la recuperación de los sustratos energéticos del hígado (Net et al., 2005).

Una gran ventaja de la PRN es que permite monitorizar la función hepática previamente a la extracción y así identificar aquellos hígados que han sufrido un daño isquémico irreversible. Los criterios utilizados para esta evaluación son arbitrarios, no están validados y varían entre los diferentes grupos de investigación. Son necesarios estudios dirigidos a determinar qué biomarcadores pueden predecir con mayor fiabilidad el estado funcional del injerto, pero este no es el objetivo de esta Tesis. Mientras se avanza en este campo, los marcadores más utilizados en la actualidad son las transaminasas y el lactato.

En nuestro estudio, los valores de transaminasas en el donante tras una hora de PRN, así como la seriación posterior de enzimas de citolisis y colestasis en los receptores al ingreso, al primer día post trasplante, a la semana y a los tres meses fueron bajos y sin diferencias respecto a los encontrados en donantes en ME.

Las transaminasas son el marcador más frecuentemente medido, pero el momento de las mediciones y los valores considerados aceptables son muy variables. El protocolo de Milan (De Carlis et al, 2016) admite un nivel de ALT inferior a 1000 UI/L al final de la PRN. El francés (Savier et al., 2020), un nivel de ALT y AST inferior a 200 UI/L durante la PRN. El protocolo español (Fondevila et al, 2007) considera aceptables niveles inferiores a tres veces el límite superior de la normalidad al inicio de la NRP e inferiores a cuatro veces el límite superior de la normalidad al final de la NRP, siempre

que la apariencia macroscópica sea aceptable. Estos últimos son los valores de referencia que se han aplicado en nuestro centro. En el presente estudio, los valores medios de transaminasas de los hígados de DAC trasplantados fueron muy inferiores a esos límites aceptados.

Los niveles de lactato también se han empleado como marcador bioquímico. El metabolismo del lactato tiene lugar en la zona 1 del lóbulo hepático, que es la zona más resistente a la isquemia. Por tanto, un aclaramiento de lactato alterado durante la PRN podría ser un signo de isquemia panlobular. Además el lactato puede elevarse también en presencia de hipoperfusión y no es un marcador específico de daño hepático. El descenso del lactato durante la PRN es un buen indicador de una perfusión adecuada, pero no forma parte de los criterios necesarios para la aceptación del órgano en la mayoría de protocolos.

La PRN permite reducir el descarte masivo de hígados de DAC y aumentar de forma segura los injertos disponibles para trasplante. Se necesitan más estudios para valorar el impacto que puede tener el empleo de PRN en cuanto a los límites de edad, tiempo de isquemia caliente funcional o duración de la perfusión con ECMO que pueden ser admitidos sin afectar a los buenos resultados de la donación.

#### **7.4.6 Dispositivos de perfusión *ex vivo*.**

Otra cuestión objeto de investigación actualmente es la pertinencia del uso de máquinas de perfusión *ex vivo* entre la extracción y el implante del injerto. En nuestra serie estos dispositivos no han sido empleados. Las máquinas de perfusión *ex vivo* tienen un coste muy elevado y la evidencia de que su empleo mejore los resultados obtenidos con hígados de DAC es insuficiente. La SETH en su documento de consenso de 2020 no realizaba ninguna recomendación en cuanto al uso de dispositivos *ex vivo* en el trasplante hepático, dada la escasa experiencia en España y la ausencia de evidencia

de alta calidad hasta el momento. Sin embargo, algunos trabajos recientes sugieren que la perfusión *ex vivo* podría aportar beneficios.

En Italia la legislación exige un periodo “no touch” de 20 minutos, lo cual implica la prolongación del tiempo de isquemia caliente. En este país han sido varios los grupos que han publicado buenas experiencias con la aplicación secuencial de NRP y dispositivos de perfusión *ex vivo* (De Carlis et al., 2021, Ghinolfi et al., 2021).

El estudio multicéntrico controlado y aleatorizado de van Rijn et al. (2021) analizó 160 trasplante hepáticos procedentes de DAC extraídos con cirugía súper rápida, con un grupo aleatorizado a la preservación con dispositivos de perfusión *ex vivo* hipotérmica y un grupo control que recibió preservación convencional en frío. La incidencia de colangiopatía isquémica (estenosis biliares no anastomóticas) fue dos tercios inferior en el grupo que recibió perfusión *ex vivo* (6 vs. 18%). Esta disminución de la incidencia de colangiopatía fue significativa tanto estadística como clínicamente y se tradujo en una necesidad de intervenciones terapéuticas percutáneas y de uso de antibióticos por colangitis cuatro veces inferior en el grupo que recibió perfusión *ex vivo*. En este estudio no se detectaron diferencias en la supervivencia del injerto ni del receptor entre los dos grupos, pero dada la baja incidencia de pérdida del injerto en el trasplante hepático, serían necesarios estudios con una tamaño muestral mucho mayor para detectar diferencias en la supervivencia.

La perfusión *ex vivo* es un método para reducir la magnitud del daño por isquemia-reperfusión y su empleo podría ser ventajoso para aquellos órganos con mayor riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con la isquemia, como aquellos obtenidos de DAC. Sin embargo, la perfusión *ex vivo* no permite evaluar la viabilidad del órgano previamente al trasplante, como sí hace posible la PRN. Van Rijn et al. defienden que la PRN y la perfusión *ex vivo* tienen objetivos diferentes y por ello no son técnicas de preservación que compitan entre sí, sino que podrían aplicarse secuencialmente para obtener beneficios complementarios.

El estudio de la gran serie de Hessheimer et al. (2022) observó que el tiempo de isquemia fría era un factor predictivo independiente de pérdida del injerto entre los injertos preservados con PRN y los autores indicaban que el uso complementario de máquinas *ex vivo* podría jugar un papel para mejorar los resultados de los injertos con tiempos de isquemia fría prolongados.

## **7.5 TRASPLANTE PANCREÁTICO**

El trasplante de páncreas es una opción para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo I, puesto que permite mantener un estado de normoglucemia sin dependencia de la administración de insulina exógena a largo plazo y evitar la lesión de órganos diana. La indicación más frecuente es la de pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica avanzada. La inmensa mayoría de trasplantes pancreáticos se realiza como trasplante simultáneo páncreas-riñón.

Se trata de un procedimiento complejo y la tasa de descarte del páncreas como órgano trasplantable es mucho mayor que la de otros órganos. Al inicio de los programas los resultados no fueron buenos y han ido mejorando a lo largo de los años a costa de una selección muy rigurosa de los donantes. La experiencia en el trasplante de páncreas de DAC es todavía limitada a nivel mundial.

El daño isquémico que sufre el páncreas durante la fase de isquemia caliente en DAC podría asociarse a un mayor riesgo de trombosis aguda del injerto. Esta complicación se relaciona con la complejidad de las anastomosis vasculares que requiere el implante, con el edema pancreático y con alteraciones de la microcirculación. Es la causa no inmunológica más frecuente de pérdida del injerto y puede dar lugar a complicaciones graves como un síndrome tóxico asociado a coagulación intravascular diseminada. La mortalidad es muy alta si no se realiza una trasplantectomía inmediata.

El Hospital Universitario Marqués de Valdecilla fue el primer centro de España en realizar un trasplante pancreático con injerto procedente de DAC preservado con PRN. Se trató de un trasplante simultáneo páncreas-riñón a una paciente diabética tipo I que se realizó en 2015. Sólo se han realizado 2 trasplantes DAC en nuestro centro durante el periodo analizado en esta tesis, por lo que no disponemos de casuística suficiente para hacer ningún tipo de análisis en este momento.

En el conjunto del territorio nacional, entre aquel primer trasplante en 2015 y el año 2021, se han realizado 24 trasplantes de páncreas de DAC en 10 hospitales. El trasplante pancreático de DAC representa todavía menos del 10% de todos los trasplantes de páncreas efectuados. La donación pancreática en asistolia controlada sigue siendo anecdótica y se realiza en menos del 5% de los donantes en asistolia tipo III.

Según el metaanálisis de Shahrestani et al. (2017) se han publicado varios estudios que analizan los resultados obtenidos con páncreas de DAC, con limitaciones importantes, periodos de seguimiento cortos y donantes muy jóvenes. La experiencia en donación pancreática de DAC con PRN es casi inexistente en la literatura a día de hoy y todas las grandes series incluidas emplean la cirugía súper rápida. En este metaanálisis los injertos pancreáticos de DAC tenían un riesgo aumentado de presentar trombosis con respecto a los procedentes de ME. Sin embargo, el análisis de subgrupos demostró que no había diferencias entre la incidencia de trombosis entre los injertos de DAC en los que se realizaba heparinización *premortem* y los injertos de ME. Pese a que la incidencia global de trombosis fue mayor en DAC, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a supervivencia de injerto y receptor con respecto a ME.

Tras los buenos resultados obtenidos con el trasplante de otros órganos de DAC con PRN es necesario continuar la investigación para esclarecer si el trasplante pancreático podría beneficiarse también de esta técnica.

## **7.6 TRASPLANTE PULMONAR**

### **7.6.1 Complejidad de la extracción simultánea de pulmón y órganos abdominales.**

La escasez de injertos óptimos para trasplante es un problema especialmente acusado en el caso de pulmón. Muchos donantes en ME, el actual patrón oro, no cumplen los requisitos necesarios para la donación pulmonar. En no pocos casos los pulmones han sufrido daño derivado de diferentes patologías que caracterizan al paciente neurocrítico y politraumatizado, como la neumonía secundaria a broncoaspiración, la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVIM), el edema pulmonar neurogénico o el traumatismo torácico. Además el propio proceso de muerte encefálica tiene efectos deletéreos en el pulmón; la liberación catecolaminérgica, hormonal y de mediadores inflamatorios puede dar lugar a edema pulmonar que afecte de forma grave al intercambio gaseoso.

Los pulmones todavía se extraen en un porcentaje muy bajo de los donantes en asistolia controlada, muy inferior al porcentaje en el que se extraen riñones o hígado. Esto se debe a diversas razones, que incluyen la menor experiencia en general con los procedimientos de donación en asistolia y el manejo en ocasiones subóptimo del potencial donante de pulmón en las áreas de críticos.

En EEUU, los injertos pulmonares procedentes de DAC representan menos del 5% del total y la utilización de los potenciales donantes en asistolia controlada para la donación pulmonar continúa siendo muy baja.

En Europa los datos son algo mejores. En Países Bajos en torno a un tercio de los injertos pulmonares proceden de DAC. En España, según el Registro Español de Trasplante Pulmonar, en 2020 el 28,4% de los donantes de pulmón fueron donantes en asistolia, y los datos muestran un ascenso claro en los últimos años. Según la última memoria de actividad en DAC de la ONT, entre 2009 y 2019, únicamente el 11% de los donantes en asistolia

controlada fueron donantes pulmonares, aunque los datos han mejorado en los últimos años, aumentando de un 7% en 2015 a un 14% en 2019.

El pulmón, por sus características únicas, se beneficia de la preservación en condiciones de hipotermia y la extracción mediante cirugía súper rápida, que ha sido el procedimiento empleado en la mayoría de series publicadas.

La expansión de la PRN como método de preservación de los órganos abdominales motivó que algunos equipos de trasplante se plantearan combinar la extracción torácica en hipotermia con la PRN abdominal. Esto fue todo un reto y planteaba varios problemas. Por un lado, la normotermia en el abdomen puede transmitirse a través del diafragma al tórax y afectar negativamente a los pulmones y viceversa; la aplicación de frío en el tórax puede impedir alcanzar una normotermia adecuada en el abdomen. Por otro lado, la extracción combinada supone un incremento considerable de la complejidad técnica de todo el proceso y el trabajo simultáneo de varios equipos quirúrgicos.

La mayoría de los programas de donación en asistolia (inicialmente de DANC) se centraron en la extracción de órganos abdominales y consideraron la extracción pulmonar muy ocasionalmente.

### **7.6.2 Experiencia inicial de extracción simultánea.**

La experiencia española en DANC demostró que la preservación con temperatura dual era posible (Gámez et al., 2012). Sin embargo, los tiempos de isquemia caliente se veían incrementados porque en primer lugar se extraían los órganos abdominales preservados mediante PRN y solo posteriormente se procedía a la extracción pulmonar. Además durante todo el tiempo que duraba la PRN la cavidad torácica se encontraba llena de solución de preservación fría que circulaba por una bomba paralela y esto podía comprometer la normotermia en el abdomen.

Oniscu et al. (2014), pioneros en aplicar la PRN abdominal en DAC, describieron un método que permitía una extracción rápida de los pulmones produciendo mucho menos enfriamiento del hígado y permitiendo un periodo de PRN prolongado. Se trató del primer modelo de extracción combinada en DAC. Tras el inicio de la PRN el donante era reintubado. Se realizaba una esternotomía, el clampaje de la aorta y la canulación de la arteria pulmonar, a través de la cual se infundía solución de preservación fría Perfadex® (Medisan, Uppsala, Suecia). Se reiniciaba la ventilación mecánica, se abrían las pleuras y se procedía también al enfriamiento tóxico con abundante suero salino a 4°C. Después se ligaba la vena cava superior, se clampaba la vena cava inferior y se extraía el bloque cardiopulmonar. La PRN proseguía en el abdomen hasta completar 120 minutos de perfusión. Tras este tiempo los órganos se perfundían con solución fría y se extraían de la misma forma que en la donación en ME.

Este grupo (Oniscu et al., 2014) describió en otro artículo la extracción exitosa de pulmón en hipotermia en tres donantes en asistolia controlada tipo III con PRN abdominal. Con estos órganos se realizaron 3 trasplantes bipulmonares exitosos. Los autores demostraban que la extracción pulmonar en hipotermia y la PRN abdominal podían realizarse simultáneamente y de forma segura, con buenos resultados tanto para los órganos torácicos como para los abdominales.

Tras la experiencia británica, Miñambres et al. describieron en 2017 la extracción de pulmones en 6 casos de DAC que permitieron 6 trasplante bipulmonares exitosos en nuestro centro. El procedimiento fue similar al empleado por Oniscu et al., pero la diferencia principal fue que la heparinización y canulación *premortem* (legal en España pero no en Reino Unido) permitía acortar el tiempo de isquemia caliente funcional en 10-15 minutos. Gracias a este tiempo más corto, el enfriamiento tóxico de los pulmones se llevaba a cabo de manera suficiente solo con un litro de suero salino frío, lo cual minimizaba el riesgo de enfriamiento transdiafragmático del abdomen. Este es el método que se aplica actualmente en nuestro

centro y que ha sido descrito en mayor detalle en el apartado Protocolo en la sección Material y métodos de esta Tesis.

En 2020 se publicaron los resultados de un estudio realizado en dos centros españoles (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander y Hospital Universitario de Cruces de Bilbao) en el que se analizaron 21 trasplante pulmonares de DAC realizados combinando la PRN abdominal y la extracción súper rápida de pulmones. Los resultados en cuanto a complicaciones y a supervivencia al año y a los dos años fueron excelentes tanto para los pulmones como para los órganos abdominales y resultaron comparables a los obtenidos con injertos de ME (Miñambres et al., 2020).

El metaanálisis sobre trasplante de órganos sólidos de DAC con PRN de De Beule et al. (2021) ponía de manifiesto que la experiencia en extracción de órganos torácicos era todavía limitada y se necesitaban datos adicionales para establecer conclusiones. Este metaanálisis, que se basaba en una revisión sistemática de los artículos publicados hasta 2020, solo pudo incluir 5 estudios que reportaban datos sobre 29 trasplantes de pulmón de DAC realizados con PRN abdominal simultánea. La gran mayoría de estos casos (21 de 29) eran aportados por el trabajo de Miñambres et al. (2020), que era además el único que comparaba los resultados de DAC con un grupo control de trasplantes de pulmón procedentes de de ME y ofrecía datos sobre la relación  $PaO_2/FiO_2$ , la incidencia de DPI, los días de ventilación mecánica, los días de estancia en UCI y en el hospital y la supervivencia de injerto y receptor.

En 2021 el equipo del Hospital Puerta de Hierro de Madrid (Tanaka et al., 2021) realizó un estudio para comprobar si los resultados de los injertos pulmonares estaban influidos por la técnica de preservación de los órganos abdominales. Se estudiaron 28 trasplantes pulmonares entre 2013 y 2019. En 14 casos se empleó la cirugía súper rápida para la extracción abdominal y en otros 14 se aplicó PRN. No hubo diferencias en el resto de características de ambos grupos. No se encontraron diferencias en los resultados en términos de complicaciones y supervivencia en función de la

preservación abdominal aplicada. Este grupo concluía que la PRN para el beneficio de los órganos abdominales podía ser combinada de forma segura con la extracción súper rápida de los pulmones, sin perjuicio de estos últimos.

### **7.6.3 Complicaciones.**

Al igual que ocurre con el resto de órganos procedentes de DAC existe preocupación sobre los posibles efectos deletéreos de la isquemia caliente. En el caso del pulmón se ha temido que la isquemia caliente prolongada pudiera aumentar el riesgo de disfunción primaria del injerto (DPI), bronquiolitis obliterante (principal causa de pérdida del injerto post trasplante) o complicaciones la vía aérea, debido a la posible hipoperfusión de los bronquios principales. Sin embargo, el pulmón es un órgano con características únicas; no depende tanto de la perfusión para la respiración celular porque la mayoría de las células están expuestas al aire. El pulmón no perfundido, insuflado y con enfriamiento tópico es capaz de aguantar tiempos largos de isquemia sin que su función se vea afectada.

La DPI fue infrecuente en nuestra serie y se detectó en el 14,5% de todos los casos. En los receptores de injertos de DAC la tasa de DPI global (26,9%) y de DPI grado 3 (15,4%) fue baja pero mayor que en los receptores de pulmones de ME, en los que se detectó DPI (7%) y DPI grado 3 (2,3%) en un porcentaje excepcionalmente bajo.

Los primeros resultados con injertos de DAC se limitaron a series de casos de tamaño reducido, pero desde el inicio los resultados en términos de supervivencia e incidencia de complicaciones con injertos de DAC fueron buenos, a diferencia de lo ocurrido con otros órganos, posiblemente por la resistencia intrínseca a la isquemia caliente que caracteriza al pulmón.

Los estudios que han encontrado mayor incidencia de complicaciones con pulmones de DAC hasta la fecha son muy escasos.

El grupo estadounidense de Puri et al. (2009) analizó 11 trasplantes bilaterales de DAC realizados en su centro entre 2008 y 2013 y los comparó con los resultados de casi 300 injertos de ME. Encontraron una mayor incidencia de DPI grado 3 en el grupo de DAC respecto al de ME (36% vs. 18%). Destaca que este porcentaje de DPI es muy superior al de otras series de mayor tamaño que no encontraron diferencias. Se trataba de un estudio con un tamaño muestral muy pequeño, la experiencia era por tanto escasa en ese momento y además no se registraron los tiempos de isquemia caliente, aunque la hipótesis era que esta aumentaba el riesgo de DPI.

De Oliveira et al. (2010) de la Universidad de Wisconsin revisaron los resultados de 18 trasplantes de DAC entre 1993 y 2009. La supervivencia, la incidencia de DPI y la supervivencia libre de síndrome de bronquiolitis obliterante fueron similares entre DAC y donación en ME. Sin embargo la incidencia de complicaciones de la anastomosis de la vía aérea en el grupo de DAC fue del 27,8%, más alta que otras series, y mayor en el grupo de DAC respecto al de ME. La mayoría de estas complicaciones fueron menores y en general no parecían tener un efecto significativo en la supervivencia. El pequeño tamaño de la serie no permitía establecer una relación directa entre las complicaciones anastomóticas de la vía aérea y el tiempo de isquemia caliente en DAC. Además, esta complicación puede deberse también a fallos técnicos durante la cirugía o infecciones, especialmente fúngicas, que se describieron en algunos casos en este estudio.

En 2016 Sabashnikov et al. de Reino Unido compararon los resultados de 60 donantes en asistolia (tipos III y IV) entre 2007 y 2013 con los resultados de los injertos de ME utilizando pareamiento por puntaje de propensión. Encontraron que los injertos de DAC presentaban un peor intercambio gaseoso medido como una  $PaO_2/FiO_2$  menor y una mayor incidencia inicial de DPI grado 3, de hasta el 27% en los injertos de DAC, pero estos hallazgos se limitaban a las primeras 24 horas de postoperatorio. A partir de las 48 horas los resultados en cuanto a oxigenación mejoraban y se equiparaban a los de ME. Asimismo, la supervivencia libre de bronquiolitis

obliterante fue inferior durante el seguimiento para los injertos de DAC a partir del tercer año. Tal vez estos resultados inferiores podrían estar en relación con un tiempo prolongado entre la LTSV y la PCR aceptado en Reino Unido (120 minutos vs. 90 o 60 minutos en otras series). Pese a estas diferencias, la duración de la ventilación mecánica, la estancia en UCI y en el hospital y la supervivencia del receptor al año y a los 3 años fueron equiparables entre DAC y ME. Los autores concluían que la donación pulmonar procedente de DAC era tan segura y efectiva como la donación en ME.

A excepción de estas tres series principales que han relacionado el trasplante pulmonar de DAC con algunas complicaciones, la inmensa mayoría de la bibliografía disponible ha constatado los buenos resultados con injertos pulmonares de DAC.

En 2012 Levvey et al. publicaron un estudio multicéntrico realizado en Australia en el que se analizaban los resultados de 72 trasplantes pulmonares de DAC (70 bipulmonares y 2 unipulmonares) llevados a cabo entre 2006 y 2011. La única diferencia entre los donantes en asistolia controlada y el grupo control en ME fue que, como era esperable, los primeros registraban tiempos de ventilación mecánica más prolongados. La edad media de los donantes en asistolia controlada fue de 42,6 años. El grupo aceptó un límite de tiempo de 90 minutos entre la LTSV y la PCR. A las 24 horas la incidencia de DPI grado 3 fue baja, del 8,5%, y sin diferencias respecto al grupo control en ME. La incidencia de bronquiolitis obliterante fue también baja, del 5%. Solo se detectó un caso de complicación moderada a nivel de la anastomosis de la vía aérea. No apareció ninguna otra complicación potencialmente relacionada con la DAC y el tiempo de estancia en UCI y en el hospital fue similar. Los autores explicaban que a la baja incidencia de complicaciones como la DPI y la bronquiolitis obliterante en injertos de DAC podría contribuir la ausencia del daño tisular inflamatorio que ocurre durante la ME y que en el caso de la DAC no se produce.

Van Suylen et al. (2017) en su estudio multicéntrico en tres centros de Países Bajos analizaban 130 receptores de injertos en DAC comparados con

130 receptores de injertos en ME emparejados por puntaje de propensión. La media de edad de los donantes en asistolia controlada fue de 49 años, ligeramente mayor que en otras series. El tiempo medio entre la LTSV y la PCR fue de 20 minutos. La DPI grado 3 se detectó en el 8% de los casos, tanto en injertos de DAC como de ME. La disfunción crónica del injerto apareció en el 14% de los injertos de DAC y el 20% de los injertos de ME, sin diferencias significativas. La incidencia de disfunción crónica del injerto fue baja y similar (13,6%) y la supervivencia libre de disfunción crónica a los 5 años fue también superponible.

Se han publicado dos revisiones sistemáticas y metaanálisis relativas al trasplante de pulmón. El primero, llevado a cabo por Krutsinger et al. (2015) incluyó 6 estudios y no encontró diferencias entre los injertos de DAC en donación en ME respecto a la incidencia de DPI, la incidencia de rechazo agudo ni la supervivencia. El más reciente de Palleschi et al. (2020) incluyó 9 trabajos publicados hasta 2018, que representaban 2973 pacientes, 403 de los cuales recibieron injertos de DAC. La incidencia de DPI grados 2 y 3 fue similar entre los dos grupos. La incidencia de complicaciones de vía aérea fue mayor en el grupo de injertos de DAC. Sin embargo, la diferencia dejaba de ser estadísticamente significativa al omitir el estudio de Oliveira et al, comentado previamente.

El último metaanálisis sobre DAC con PRN de De Beule et al. (2021) reflejó que la información acerca de las complicaciones post trasplante en el trasplante de pulmón de DAC es todavía muy escasa. Entre los estudios analizados, solo nuestro grupo (Miñambres et al., 2020) aportaba datos sobre valores de oxigenación y tasa de DPI.

El reciente trabajo de Tanaka et al. (2021) comparó los resultados del trasplante pulmonar cuando se empleaba PRN o cirugía súper rápida para la extracción abdominal. Los donantes de DAC con PRN tuvieron una media de edad de 59 años, mucho mayor que las series publicadas en años anteriores. En ambos grupos se detectó el mismo porcentaje de DPI grado 3 a las 72 horas, del 21%.

La prevalencia de DPI detectada en los injertos de DAC de nuestro estudio ha sido muy reducida con donantes añosos, incluso inferior a la reportada por otras experiencias similares. La prevalencia de DPI en los injertos procedentes de ME ha sido extraordinariamente baja en nuestra serie.

### **7.6.4 Supervivencia.**

La supervivencia de los receptores de injertos de DAC fue excepcional. La supervivencia del receptor de pulmón de DAC al año fue del 96,1%, del 92,1% a los dos años y del 87,8% a los 5 años, ligeramente superior a la de los receptores de injertos de ME, aunque sin alcanzar la significación estadística.

Estos buenos datos de supervivencia se han conseguido incluso con donantes añosos, con una mayor estancia en UCI de los donantes de DAC y con un tiempo de isquemia mayor que para los injertos de ME. En nuestro estudio ni el tipo de donante, ni el tiempo de isquemia ni la aparición de DPI se han relacionado con la mortalidad.

La supervivencia tras el trasplante pulmón, tanto con injertos de DAC como de donación en ME, es en general inferior a la que se ha conseguido con otros órganos y se sitúa en torno al 60% a los 5 años en las diferentes series. El pulmón precisa una inmunosupresión más agresiva que otros órganos y además está expuesto constantemente al medio exterior y a los agentes tóxicos e infecciosos que en él puedan encontrarse.

Los resultados de supervivencia con injertos de DAC han sido buenos desde el inicio y no inferiores a los obtenidos con injertos de ME.

En 2011 el grupo belga de DeVleeschauwer et al. estudió 21 casos de trasplantes pulmonares procedentes de DAC, sin diferencias en la supervivencia a los 3 años y similar incidencia de DPI y bronquiolitis obliterante con respecto a los injertos de ME. También en 2011, Van De Wauwer et al. de Países Bajos encontraron una supervivencia similar en los

dos grupos. Mason et al. (2012) en EEUU, con 32 casos, y Zych et al. (2012) en Reino Unido, con 26, describieron supervivencias similares entre DAC y ME sin mayor incidencia de complicaciones.

En el estudio de Levvey et al. (2012) anteriormente comentado fue sorprendente y muy destacable que la supervivencia de los injertos de DAC al año y a los 5 años no solo fue no inferior a la de los procedentes de ME, si no que fue incluso superior (97% vs. 90% al año y 90% vs. 61% a los 5 años). Los autores concluían que los injertos pulmonares de DAC no debían seguir considerándose injertos marginales y que los resultados obtenidos con ellos eran excepcionales.

En 2015 el grupo canadiense de Machuca et al. reportaron los resultados de sus 62 trasplantes pulmonares con injertos de DAC entre 2007 y 2013. La media de tiempo desde la LTSV hasta la asistolia fue de 22,5 minutos, el tiempo de isquemia caliente funcional de 21 minutos y la edad media, de 42 años. No hubo diferencias entre los dos grupos en cuanto a requerimientos de ventilación mecánica, estancia en UCI ni estancia en el hospital. La supervivencia de ambos tipos de injertos fue similar; 85% al año y 54% a los 5 años para DAC vs. 86% y 62% para ME.

También en 2015 se publicó el estudio multicéntrico de la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar (Cypel et al., 2015) que incluía datos sobre 306 trasplantes pulmonares realizados con injertos procedentes de donación en asistolia (casi el 95% de DAC) en un periodo de 10 años (de 2003 a 2013) en 10 centros de Norte América, Europa y Australia. La edad media de los donantes fue de 44 años, la media de tiempo entre la LTSV y la PCR fue de 15 minutos y el tiempo de isquemia caliente total, de 33 minutos. La supervivencia entre ambos grupos fue similar, del 89% al año y 61% a los 5 años. En este estudio no se recogieron datos sobre la incidencia de DPI, la duración de la ventilación mecánica o la disfunción crónica del injerto.

En el estudio multicéntrico neerlandés de Van Suylen et al. (2017) la supervivencia a los 6 años de seguimiento fue buena y similar en ambos

grupos, del 67% para los receptores de órganos de DAC y de 65% para los de ME. La experiencia de belga de Ruttens et al. (2017) con 59 casos en un periodo de 6 años no encontró diferencias en la supervivencia entre los grupos de DAC y ME. La supervivencia en el grupo de DAC fue del 87,3% al año, del 75,7% a los 3 años y del 70,9% a los 5 años, frente al 90,9%, 83,2% y 78,0% respectivamente en el grupo de ME. Tampoco en este trabajo se detectaron diferencias en cuanto a DPI, tiempo de ventilación mecánica, estancia hospitalaria o disfunción crónica del injerto.

Inci et al. (2018) analizaron 21 trasplantes con injertos de DAC realizados en un centro suizo durante 5 años. La edad media fue de 49 años y el límite de edad de los donantes admitido en su protocolo fue de 70 años. El 53% de los donantes en asistolia controlada presentaban criterios expandidos. El tiempo entre la LTSV y la PCR fue de 17 minutos y el tiempo de isquemia caliente total, de 31. La tasa de complicaciones fue baja y similar. La supervivencia de los receptores de injertos de DAC fue del 100% al año y del 80% a los 3 años, sin diferencias significativas, pero con una tendencia a una mejor supervivencia respecto a los injertos de ME, que fue del 85% al año y del 69% a los 3 años.

En Cambridge, el grupo del hospital de Papworth (Barbero et al., 2019) publicó los resultados de 23 trasplantes realizados con injertos de DAC en un periodo de 6 años. El tiempo permitido entre la LTSV y la PCR fue de 120 minutos. La edad media de los donantes en asistolia controlada fue de 40,7 años. No se encontraron diferencias entre DAC y ME respecto a las principales complicaciones ni respecto a la supervivencia al año y a los 5 años, que fue del 75% y 51% en el caso de DAC y del 82% y 61% en el caso de injertos de ME, sin diferencias significativas.

El metaanálisis de Paleschi et al. (2020) sobre trasplante pulmonar de DAC analizó la bibliografía disponible hasta el año 2018. La supervivencia al año del trasplante fue similar para los grupos de DAC y ME. Sin embargo, la supervivencia los 5 años fue inferior en el grupo de DAC. Según los propios autores, la interpretación de este dato era problemática porque la selección de los donantes, la gravedad de los receptores a los que se decidía

trasplantar injertos de DAC, la definición de complicación de la vía aérea, así como los tiempos permitidos entre la LTSV y la PCR o los protocolos de extracción eran muy heterogéneos entre los diferentes estudios y centros. Animaban a todos los centros trasplantadores a continuar publicando su experiencia en trasplante pulmonar con injertos de DAC para alcanzar una evidencia de mayor calidad.

La serie más larga publicada hasta la fecha es la de Van Raemdonck et al. (2019) que recoge los datos del registro de la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar y amplía el análisis realizado por Cypel et al. (2015) tanto en número de pacientes, como en tiempo de seguimiento y número de centros participantes. Se recogen datos sobre un total de 11.516 trasplantes pulmonares, de los cuales 1.090 (el 9,5%) proceden de donantes en asistolia controlada, el 94,1% de ellos de asistolia tipo III. Estos trasplantes se llevaron a cabo entre 2003 y 2017 en 22 centros experimentados de Norte América, Europa y Australia. La edad media de los donantes fue de 46 años, el tiempo entre la LTSV y la PCR de 15 minutos y el tiempo total de isquemia caliente, de 32 minutos. La supervivencia a los 5 años fue similar, del 63% en el caso de injertos de DAC y del 61% con injertos de ME. La edad del donante y del receptor, la enfermedad de base del receptor (fibrosis pulmonar) y el trasplante unipulmonar se relacionaron con una supervivencia inferior. El tipo de donante (DAC o ME) no se relacionó con la supervivencia en este estudio. Es de destacar que estos buenos resultados se han registrado en centros muy especializados y experimentados en trasplante pulmonar, por lo que probablemente no sean extrapolables a cualquier centro.

Respecto a los resultados en nuestro centro, el estudio de Arlabán (2019) que analizó los 3 primeros años de experiencia en DAC en el HUMV recogió datos sobre 12 trasplantes pulmonares de DAC realizados durante ese periodo. Ya en aquel momento, la supervivencia al año fue discretamente mayor en el grupo de DAC (91%) en comparación con el grupo control en ME (83%), sin alcanzar la significación estadística. Estos datos estaban en consonancia con los publicados por Levvey et al. (2012) o Inci et al. (2018),

que encontraron una tendencia hacia una mejor supervivencia de los injertos de DAC.

El actual trabajo, con un tamaño muestral y un periodo de seguimiento mayor, ha permitido constatar que esos buenos resultados se mantienen también en la supervivencia a largo plazo. Los resultados de supervivencia a corto y largo plazo de nuestro grupo con pulmones de DAC son excepcionales, con una supervivencia superior a la descrita en la mayoría de estudios, y son incluso ligeramente mejores a los obtenidos con injertos de ME.

### **7.6.5 Características de los donantes.**

El presente trabajo se estudiaron los 26 trasplantes pulmonares de DAC en los 7 primeros años del programa en nuestro centro. La edad media de los donantes pulmonares en DAC fue de 56,5 años, alta y superior a la de mayoría de experiencias publicadas, como ya se ha detallado. La  $PaO_2/FiO_2$  media fue de 442, similar a la media de los pulmones procedentes de ME.

En el caso del pulmón, habitualmente se considera donantes marginales a aquellos que cumplen las siguientes características: edad mayor de 55 años, historia de tabaquismo mayor de 20 paquetes-año, infiltrados en la radiografía de tórax, secreciones purulentas en la broncoscopia y relación  $PaO_2/FiO_2$  menor de 300 mmHg.

A diferencia de otros estudios, no se hizo ningún tipo de selección de los receptores de pulmones procedentes de DAC, que tuvieron una edad media similar (57 años) y una distribución por patologías también superponible (EPID en torno al 50% de los casos).

El tiempo de isquemia ha sido mayor para los injertos de DAC que para los de ME (352 vs. 270 minutos), probablemente porque en este trabajo se han analizado también los injertos de DAC que se generaron en nuestro centro

pero que fueron enviados para trasplante en otros hospitales a cientos de kilómetros.

Junto a la preocupación por los efectos deletéreos de la isquemia caliente y la posterior isquemia fría, otro motivo del elevado descarte de pulmones de DAC es la mayor estancia en UCI de estos donantes, debido al tiempo necesario hasta la constatación de la futilidad de las terapias de soporte vital y su retirada. Durante este tiempo, los pulmones se ven expuestos a diversos riesgos, como el desarrollo de NAVM, la lesión inducida por el ventilador o lesiones yatrogénicas. La preservación de los pulmones en condiciones óptimas es todo un reto para el intensivista y se debe optimizar el manejo del potencial donante mediante la aplicación estricta de las medidas generales para prevenir la NAVM, el rastreo microbiológico y la antibioterapia anticipada, la realización de fibrobronoscopias de limpieza y toma de muestras y maniobras de reclutamiento cuando estén indicadas.

La estancia en UCI de nuestros donantes pulmonares en DAC fue de 7 días, frente a los 2 días de media para los donantes en ME. La estancia en UCI más prolongada en DAC es una diferencia respecto a los donantes en ME que se observa en la mayoría de los estudios citados y también en el nuestro, pero que no se ha relacionado con peores resultados.

#### **7.6.6 Dispositivos de perfusión *ex vivo*.**

Los dispositivos *ex vivo* no fueron usados de rutina para los trasplantes de DAC en nuestra serie.

Los dispositivos de perfusión *ex vivo* (*ex vivo* lung perfusion, EVLP) para el pulmón fueron empleados por primera vez en 2001 en Lund, Suecia (Steen et al.). Permitían una mejor evaluación de la funcionalidad del injerto previamente al trasplante pero inicialmente solo era posible un tiempo máximo de preservación estable de 60 minutos. El grupo de Toronto (Cypel et al., 2011) consiguió extender el periodo de perfusión a 12 horas y realizar diferentes maniobras que permitían un reacondicionamiento de los

pulmones. En la actualidad existen tres protocolos de EVLP; el de Lund, el de Toronto y un tercero, el Organ Care System Lung (Warnecke et al., 2012) que introduce el uso de un dispositivo portátil. La perfusión *ex vivo* es parte de la práctica clínica en Norte América, Europa y Australia y el protocolo más empleado a día de hoy es el de Toronto.

El circuito permite perfundir y ventilar los injertos pulmonares fuera del organismo y para ello incluye una bomba centrífuga, un oxigenador de membrana y un ventilador, entre otros componentes. Los pulmones son habitualmente perfundidos y ventilados durante 4-6 horas y durante este periodo es posible realizar tanto un reacondicionamiento como una valoración funcional de los injertos. De forma rutinaria se realizan radiografías de tórax y fibrobroncoscopias y se pueden realizar maniobras de reclutamiento en caso de existir atelectasias. Además, la EVLP permite administrar una gran variedad de tratamientos específicos, como antibióticos, fibrinolíticos, fármacos antiinflamatorios, terapias celulares o génicas e incluso la aplicación de radiación ultravioleta para la inactivación de virus (Watanabe et al., 2021). La perfusión *ex vivo* normotérmica, a diferencia de la preservación estática en frío, mantiene la actividad metabólica del injerto y hace posible realizar valoraciones funcionales mediante la seriación de gasometrías arteriales. Actualmente diferentes marcadores de inflamación y de muerte celular atribuidos únicamente a la actividad pulmonar se encuentra en estudio y se cree que podrían relacionarse con los resultados post trasplante.

La EVLP está indicada en casos de oxigenación subóptima ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  inferior a 300 mmHg), edema pulmonar en la radiografía de tórax o durante la valoración clínica, baja compliancia, historia clínica con factores de riesgo, donantes marginales o tiempos de isquemia caliente largos (Machuca et al., 2015, Watanabe et al., 2021).

El empleo de la EVLP se ha relacionado con una disminución de la incidencia de DPI, históricamente superior en los injertos procedentes de donantes marginales como los procedentes de DA (Cypel et al., 2011).La

perfusión *ex vivo* es muy útil y de gran importancia en la evaluación de los injertos procedentes de DANC. Respecto a su uso en DAC la mayoría de estudios han obtenido excelentes resultados en DAC incluso sin el empleo de estos sistemas.

El grupo de Machuca et al. (2015) utilizó los dispositivos de perfusión *ex vivo* para extender el límite temporal permitido entre la LTSV y la PCR hasta los 120 minutos, con buenos resultados. Defendían que el uso selectivo de dispositivos *ex vivo* podía permitir la utilización de injertos con criterios expandidos y mejorar la valoración de los órganos pretrasplante, pero animaban a los diferentes centros a comenzar la actividad en donación pulmonar en asistolia controlada incluso si no disponían de dispositivos *ex vivo*, puesto que los resultados sin ellos eran muy positivos.

En el estudio multicéntrico de la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar (Cypel et al., 2015) los dispositivos *ex vivo* se emplearon solo en el 12% de los casos de DAC y los resultados fueron buenos incluso sin su utilización, al contrario de lo observado con los donantes en asistolia no controlada, donde los resultados sí son subóptimos sin soporte *ex vivo*. Asimismo, en el trabajo de Van Suylen et al. (2017) solo se emplearon dispositivos *ex vivo* en el 1% de los injertos de DAC, en casos de PaO<sub>2</sub> inesperadamente bajo o edema pulmonar. Los autores defendían la no utilización rutinaria y recomendaban emplearlos cuando el tiempo entre la LTSV y la PCR superara los 90 minutos aceptados habitualmente en su protocolo. Inci et al. (2018) también utilizaron la EVLP solo de forma selectiva para los injertos con PaO<sub>2</sub> inferior a 300 mmHg, baja compliancia, pulmones pesados a la palpación (edematosos), transfusión masiva o sospecha de aspiración u otra infección respiratoria.

El metaanálisis de Luo et al. (2019) evaluó el impacto del uso de la EVLP a corto y medio plazo en comparación con la preservación estática en frío convencional. Se analizaron 20 estudios entre 2011 y 2018 que incluían a más de 2500 donantes tanto en ME como en DAC y DANC. No hubo diferencias en la edad, sexo y tiempo de ventilación mecánica pero, como

era esperable, los injertos en los que se utilizó EVLP tuvieron más anomalías radiológicas y una cociente  $PaO_2/FiO_2$  inferior. No hubo diferencias en las características de los receptores. Se detectó que la  $PaO_2/FiO_2$  tras la perfusión *ex vivo* mejoraba significativamente en comparación con la  $PaO_2/FiO_2$  antes de la misma. El grupo en el que se aplicó EVLP mostró una incidencia de DPI grado 3 significativamente inferior. No hubo diferencias en la  $PaO_2/FiO_2$  post trasplante, la necesidad de ECMO post operatoria, el tiempo hasta la extubación o la estancia hospitalaria. La supervivencia a los 30 días, 90 días y 1 año fue también similar.

Una gran ventaja de la EVLP es que permite prolongar de forma segura el tiempo de preservación incluso durante más de 12 horas, lo cual facilita la logística hospitalaria y el transporte de órganos a otros centros. El principal inconveniente a su expansión es alto coste de los dispositivos, que oscilan entre los 10.000 y los 250.000 \$, a los que hay que sumar el precio de los fungibles. Cada trasplante en el que se emplea la EVLP cuesta aproximadamente entre 40.000 y 50.000 \$ más que un trasplante en el que no se emplean estos sistemas (Ahmad et al., 2022). Una posibilidad es la centralización de la EVLP en centros especializados a los que se puedan derivar los injertos extraídos en centros sin esta dotación.

En nuestro centro la política habitual es usar los dispositivos *ex vivo* siempre en el caso de DANC y solo de forma selectiva en DAC y ME: únicamente si la  $PaO_2$  es inesperadamente baja en presencia de edema pulmonar o si hay dudas sobre la calidad del órgano tras la extracción.

### **7.6.7 Perfusión regional normotérmica tóraco-abdominal (PRN-TA). Donación cardiaca.**

La escasez de corazones para trasplante en relación al elevado número de pacientes con insuficiencia cardiaca terminal en lista de espera hizo que algunos equipos australianos y británicos planteasen la posibilidad de que los donantes en asistolia controlada pudiesen ser también donantes cardiacos.

Inicialmente se consideraba que el corazón que había sufrido el periodo de isquemia caliente, la parada cardiaca y el periodo de observación “no-touch” posterior para certificar la muerte no toleraría la isquemia fría posterior y sufriría daños irreversibles que lo descartarían para trasplante.

En un primer momento, estos problemas intentaron resolverse seleccionando pacientes muy jóvenes y con tiempos de isquemia muy cortos. El grupo de Sidney (Dhital et al., 2015) publicó su experiencia con buenos resultados. Se analizaron 3 donantes menores de 40 años y con tiempos de isquemia inferiores a 30 minutos. La extracción se llevo a cabo mediante cirugía súper rápida y los órganos fueron trasladados con dispositivos de perfusión *ex vivo* a los centros donde finalmente se implantaron. Sin embargo, estos criterios de selección tan estrictos cuando se utilizaba la cirugía súper rápida hacían que se desestimases potenciales donantes. Se hacía necesario el desarrollo de una nueva técnica para optimizar la donación cardiaca en DAC.

El grupo de Messer et al. (2016, 2017) comenzó a extender la perfusión regional normotérmica al tórax para restablecer el flujo coronario y así disminuir el tiempo de isquemia y permitir la recuperación del órgano. Esta técnica convierte la extracción en un procedimiento técnicamente similar a la donación en ME y además posibilita una monitorización funcional del órgano que permite descartar para trasplante los corazones que persisten con una función subóptima. Además no precisa la utilización posterior de dispositivos *ex vivo* para la perfusión cardiaca, de precio muy elevado y disponibilidad

limitada en la mayoría de los centros. Se estima que incorporando la donación cardiaca procedente de DAC se conseguiría aumentar hasta en un 50% el número de injertos cardiacos disponibles (Messer et al., 2019).

El procedimiento añade cierta dificultad técnica por tratarse de una perfusión regional normotérmica extendida al tórax. Tras certificar el fallecimiento se inicia el soporte con ECMO y la perfusión de inotrópicos o vasopresores según sean requeridos. El flujo coronario se restablece y el corazón comienza a latir en segundos. A medida que el corazón se recupera de la isquemia y el gasto cardiaco propio comienza a aumentar, se disminuye el flujo aportado por la ECMO hasta la retirada del soporte. La función cardiaca se monitoriza de forma continua y se comprueba que se cumplen los criterios de aceptación para la donación. El resto de órganos son perfundidos por el gasto cardiaco propio y pueden validarse y extraerse de la forma habitual.

La extensión de la PRN al tórax para posibilitar la donación cardiaca plantea dudas sobre si esta PRN-TA puede tener un impacto negativo sobre la calidad de los injertos pulmonares.

Por un lado la PRN-TA ofrece algunas ventajas teóricas también para el pulmón. La PRN mantiene la perfusión de sangre oxigenada a los pulmones a través de las arterias bronquiales (ramas de la aorta torácica), puede minimizar los efectos de la isquemia caliente y permitir la evaluación funcional mediante gasometrías arteriales durante un tiempo más prolongado.

Por otro lado, los pulmones son órganos resistentes a la isquemia incluso sin ser perfundidos y la PRN-TA podría ocasionar un perjuicio al que contribuirían diversos factores como el daño por isquemia-reperfusión, la transfusión de hemoderivados o la descompresión insuficiente del ventrículo izquierdo durante el soporte con ECMO (Urban et al., 2022). La necesidad de acceder quirúrgicamente al tórax de la forma más rápida posible junto a la anticoagulación requerida durante la PRN puede conllevar un sangrado profuso y la transfusión de grandes cantidades de hemoderivados, lo cual se

ha relacionado con una mayor incidencia de DPI y mortalidad precoz (Borders et al., 2017). Además, el incremento de la postcarga del ventrículo izquierdo que produce la ECMO puede traducirse en una descarga inadecuada del ventrículo izquierdo y consecuentemente en un aumento de las presiones pulmonares que se traduzca en congestión y edema pulmonar. A todo esto hay que añadir el alto grado de complejidad de todo el procedimiento y la necesidad de disponer de equipos muy especializados y expertos.

Las primeras experiencias publicadas se limitan a casos individuales, pero sugieren que la extracción cardiaca y pulmonar combinada en DAC es factible.

Messer et al. (2020), pioneros en trasplante cardiaco de DAC, publicaron un primer caso de trasplante combinado corazón-pulmón exitoso. El receptor fue un varón de 24 años afectado de una cardiopatía congénita reparada quirúrgicamente en la infancia pero con persistencia de insuficiencia cardiaca e hipertensión pulmonar severa que precisó un trasplante combinado urgente. El donante fue un varón de 29 años en el que se decidió LTSV tras daño cerebral catastrófico secundario a un politraumatismo. En este caso no se utilizó PRN-TA, sino que el corazón y los pulmones se extrajeron en bloque y se preservaron mediante un dispositivo de perfusión *ex vivo*.

Urban et al. (2022) describieron el primer caso de trasplante bipulmonar de DAC con PRN-TA mediante bypass cardiopulmonar, el cual, a diferencia de la ECMO, solventaba el problema de la descarga insuficiente del ventrículo izquierdo que puede perjudicar a los pulmones. El donante fue un varón en la veintena fallecido tras LTSV por encefalopatía anóxica grave. El receptor, un paciente con fibrosis pulmonar postinflamatoria tras síndrome de distress respiratorio agudo. No se observó DPI y el receptor pudo ser extubado sin incidencias al quinto día postoperatorio y dado de alta a domicilio al vigésimo día. El corazón, el hígado y ambos riñones de este donante también fueron trasplantados con éxito.

Boelhouwer et al. (2022) reportaron dos casos de trasplante pulmonar con PRN-TA. Los donantes fueron un varón de 60 años y una mujer de 52. Los receptores fueron un hombre de 60 años con enfisema pulmonar como enfermedad de base y otro varón de 64 años con fibrosis pulmonar. Para la PRN-TA se utilizó la ECMO V-A periférica femoro-femoral y en el segundo caso se añadió una cánula central de descarga del ventrículo izquierdo para una mejor protección pulmonar. En el primer caso se detectó DPI grado 3 a las 48 horas de postoperatorio, el paciente hubo de ser reintubado al séptimo día debido a encefalopatía secundaria a intoxicación por tacrolimus y finalmente falleció a los 16 meses a consecuencia de una espondilodiscitis fúngica. En el segundo caso la evolución fue favorable; se detectó DPI grado 2 a las 72 horas pero el paciente pudo ser dado de alta a planta al décimo día postoperatorio y continúa vivo 11 meses tras el trasplante.

Aunque la donación pulmonar con PRN-TA todavía es escasa debido a los problemas descritos, la donación cardíaca de DAC con PRN-TA se encuentra en expansión tras la experiencia inicial de Reino Unido en 2015 y se ha implantado ya en Bélgica, Estados Unidos, Australia y España.

El grupo belga de Lieja (Tchana-Sato et al.) publicó en 2019 los resultados de los dos primeros casos de donación cardíaca en asistolia controlada con perfusión regional normotérmica tóraco-abdominal (PRN-TA) y medidas *premortem*. Se trató de dos donantes locales de 24 y 48 años. En ambos casos se recuperó latido cardíaco en 1 minuto y la función cardíaca post operatoria fue excelente.

En 2021 se publicó la experiencia estadounidense de Tennessee (Hoffman et al.), que representa la serie más larga hasta la fecha de donación cardíaca con PRN tóraco-abdominal seguida de preservación en frío. Se analizaron los 15 trasplantes cardíacos realizados entre octubre de 2020 y marzo de 2021. La edad media de los donantes fue muy baja, de solo 23 años. Las extracciones se llevaron a cabo en centros distantes de la institución trasplantadora de referencia, a una distancia media de 690 Km. Los resultados fueron muy positivos tanto en términos de función cardíaca como de supervivencia a corto plazo. Asimismo, se trasplantaron con éxito 13

hígados, 15 riñones y 3 pulmones procedentes de esos donantes. Este estudio demostró los buenos resultados a corto plazo en la donación cardiaca de DAC con PRN-TA con tiempos prolongados de isquemia, lo cual permitió el transporte de órganos entre hospitales sin necesidad de costosos dispositivos *ex vivo*.

En España el primer caso de donación cardiaca en DAC con PRN-TA fue descrito por Pérez-Redondo et al. (2020) en el hospital Puerta de Hierro de Madrid. La donante fue una mujer asmática de 34 años que falleció a consecuencia de una encefalopatía anóxica severa. El tiempo de isquemia caliente funcional fue de 16 minutos y el latido cardiaco se recuperó tras 1 minuto de PRN. El receptor fue un varón de 60 años afectado de una miocardiopatía amiloide. Preciso vasopresores e inotrópicos a dosis bajas durante las primeras horas de postoperatorio y pudo ser extubado a las 36 horas. La función biventricular durante el seguimiento fue normal y pudo reincorporarse a su vida habitual 5 meses tras el trasplante.

Tras el caso exitoso de Pérez et al., la donación cardiaca de DAC fue extendiéndose a otros hospitales de nuestro país. Miñambres et al. (2020) analizaron los 4 primeros trasplantes cardiacos de DAC realizados durante 2020 en 3 hospitales españoles (Hospital Puerta de Hierro de Madrid, Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia y Hospital Marqués de Valdecilla de Santander) utilizando la PRN-TA seguida de preservación en frío sin dispositivos *ex vivo*. Para estas primeras experiencias se seleccionaron donantes locales muy jóvenes, con una media de edad de 36 años (rango entre 28 y 43 años). Los tiempos de isquemia funcional variaron entre 8 y 16 minutos. En todos los casos el corazón recuperó ritmo sinusal en el primer minuto tras el inicio de la PRN y el flujo de la ECMO pudo reducirse hasta menos de 1L/min en los primeros 25 minutos. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo a los 60 minutos se situó en todos los casos entre el 60 y el 70%, similar a que se objetivó al alta del hospital. Ningún receptor precisó soporte hemodinámico mecánico y todos fueron extubados de forma precoz y dados de alta al domicilio tras una estancia media de 21 días.

Además, se trasplantaron también 4 hígados, 8 riñones y 2 páncreas. En esta serie ningún pulmón fue considerado válido para trasplante.

El programa de donación cardiaca con perfusión regional normotérmica extendida al tórax se inició en nuestro hospital en 2020. El primer caso en nuestro centro, al que alude la publicación de Miñambres et al. (2020), es el recogido en el presente trabajo. Se trató de una mujer de 28 años en la que se decidió LTSV tras daño neurológico catastrófico secundario a traumatismo craneoencefálico. El tiempo de isquemia caliente funcional fue de 13 minutos. El tiempo desde el inicio de ECMO hasta el inicio del latido cardiaco fue de 1 minuto. A los 60 minutos, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue del 60%. Los resultados tanto del trasplante cardiaco como del resto de órganos fueron excelentes (Nistal et al, 2021).

Al cierre de esta Tesis en 2022 nuestro centro ha realizado ya 4 procedimientos de estas características; 3 de los injertos se han trasplantado en nuestro hospital y un cuarto ha sido enviado a otro centro receptor.

A la luz de todo ello cabe concluir que la donación cardiaca en DAC con PRN-TA y preservación en frío posterior es factible, permite la valoración del órgano antes de la extracción y además no tiene un impacto negativo en la preservación de los órganos abdominales. Además facilita la donación a nivel logístico y económico al eliminar la necesidad de máquinas de perfusión *ex vivo* y la haría posible en otros países y entornos.

Este tipo de donación es ya una realidad en expansión en España y a nivel internacional pero son necesarios más estudios para confirmar estos buenos resultados, definir los tiempos de isquemia aceptables, valorar la repercusión de la PRN-TA sobre otros órganos, especialmente los pulmones, y analizar la evolución a largo plazo.

## **7.7 CONFLICTOS ÉTICOS**

El procedimiento de la DAC planteó diferentes cuestiones éticas que condicionaron inicialmente la expansión de este tipo de donación. Tras un intenso diálogo y la búsqueda de soluciones y consenso entre los profesionales, actualmente estas cuestiones han sido solventadas en su mayor parte.

En primer lugar, la DAC tiene lugar tras la decisión de LTSV. La posibilidad de planear deliberadamente la retirada de estas medidas de soporte y determinar el momento del fallecimiento del paciente que posteriormente será potencial donante puede ser la primera fuente de problemas éticos. Sin embargo, la LTSV cuando el tratamiento es considerado fútil es una práctica habitual en las Unidades de Cuidados Intensivos y está considerada por las sociedades científicas como una buena práctica médica, en favor del mejor interés del paciente y que evita el sufrimiento asociado al encarnizamiento terapéutico. En cualquier caso, es totalmente necesario disponer de un protocolo claro en cuanto a las prácticas de LTSV en cada unidad de críticos antes de poner en marcha cualquier programa de DAC. Además, es indispensable que la decisión de la LTSV sea tomada de manera independiente por el equipo responsable del paciente, que en ningún caso debe tener relación con el equipo de donación y trasplante de órganos, para evitar cualquier tipo de conflicto de intereses. Asimismo, la posibilidad de la donación de órganos nunca deberá plantearse a la familia antes de que la decisión de LTSV haya sido tomada, con el fin de evitar un eventual condicionamiento.

Es importante en cualquier caso no confundir el concepto de LTSV con el concepto de eutanasia, legal en España desde 2021 y regulada por la Ley Orgánica 3/2021, de 24 de marzo. La donación en asistolia tipo V, tras la aplicación la eutanasia, no es el tema de esta Tesis y es objeto de consideraciones éticas similares pero ligeramente diferentes, que no se discutirán aquí.

Otro conflicto que puede plantearse es el relativo a los Cuidados Intensivos Orientados a la Donación (CIOD). Según el documento de recomendaciones en materia de CIOD redactado en 2017 por el grupo de trabajo conjunto de la SEMICYUC y la ONT, los CIOD se definen como “el inicio o la continuación de cuidados intensivos en pacientes con daño cerebral catastrófico en los que se ha desestimado tratamiento con finalidad curativa por criterios de futilidad y que son considerados posibles donantes, con el objetivo de incorporar la opción de la donación de órganos en ME como parte de sus cuidados al final de la vida”. A día de hoy se acepta también el ingreso de pacientes con un daño cerebral catastrófico pero en los que no se espera su evolución a ME o de pacientes que se encuentran en la fase final de enfermedades neurodegenerativas o respiratorias. Esto permite plantear la opción de la donación en personas que van a fallecer tras una limitación de tratamiento de soporte vital (LTSV), en concreto tras una retirada del soporte ventilatorio, decidida por haberse alcanzado una situación de futilidad terapéutica o por rechazo de tratamiento.

La primera referencia sobre este tipo de ingreso en UCI se remonta al año 1990 en Reino Unido. En España el Hospital Gregorio Marañón de Madrid fue pionero iniciando este protocolo en 2003.

Cabe preguntarse si es ético el ingreso de un paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos y la aplicación de medidas que no van a ser terapéuticas si no con el único fin de permitir la donación de órganos, teniendo en cuenta además el empleo de recursos y el coste asociado que ello conlleva.

En concordancia con las recomendaciones la ONT y la SEMICYUC y con el respaldo de numerosos comités de bioética, la donación ha de formar parte integral de los cuidados integrales al final de la vida y los CIOD se ajustan al respeto al principio de autonomía. Los CIOD permiten respetar los valores morales y el proyecto de vida del paciente al permitirle ejercer su derecho a ser donante si ese era su deseo. Por supuesto debe asegurarse que en ningún momento del proceso se incurre en la maleficencia, asegurando el respeto al donante y la ausencia de sufrimiento y el confort de este. Además,

en virtud de los principios de beneficencia y justicia, el profesional sanitario tiene la responsabilidad de facilitar la donación de órganos y el acceso de los pacientes a la terapia del trasplante. La comunicación con el paciente y sus familiares en relación a los CIOD debe ser en todo momento clara y honesta, explicando con detalle qué se va a hacer y para qué.

Respecto al uso de los recursos de UCI, es en este lugar donde se puede ofrecer al potencial donante o a su familia la posibilidad de la donación y el cumplimiento de su voluntad. Es en la UCI donde puede ofrecerse el soporte ventilatorio y hemodinámico necesario y el manejo de los sistemas de PRN es complejo y requiere personal entrenado, con conocimientos y experiencia suficientes. El consumo de recursos que genera este ingreso está justificado por los beneficios clínicos derivados del trasplante y también en términos económicos por su contribución a la sostenibilidad del sistema sanitario, al ser el trasplante un procedimiento coste-efectivo.

En situación de falta de camas de UCI el ingreso para CIOD jamás debe entrar en conflicto con el ingreso en UCI para tratamiento, como es evidente. Sin embargo, el ingreso para CIOD no debe considerarse una opción marginal a la que renunciar ante cualquier dificultad, si no que deben buscarse alternativas, aunque no sean óptimas, como el ingreso transitorio en otras unidades o áreas del hospital con capacidad para ofrecer soporte con ventilación mecánica.

Por otra parte, y una vez aclarados los principales problemas en relación a los conceptos de LTSV y CIOD, la aplicación de dispositivos de PRN a la DAC ha sido objeto de controversia y ha planteado dilemas éticos específicos. La posibilidad teórica de resucitación del potencial donante tras la declaración de la muerte limitó el uso de la PRN en sus inicios.

Según Dalle Ave et al. (2016) la DAC con PRN plantea varios problemas éticos. Por un lado, el restaurar la circulación sistémica, existe riesgo de que se invalide la declaración de la muerte si no se excluye de forma adecuada la circulación cerebral y cardíaca. Por otro lado, la implementación de medidas *premortem* para instaurar la PRN con ECMO podría interferir con

los cuidados al final de la vida y dañar la integridad corporal del potencial donante. Los autores argumentaban además que no existía evidencia de la que la PRN mejorara los resultados del trasplante de órganos en DAC. Por estos motivos defendían que otras técnicas como la cirugía súper rápida o la perfusión fría *in situ* con catéter de doble balón, que no planteaban estos conflictos éticos, eran preferibles.

En primer lugar, numerosas experiencias publicadas en el transcurso de los últimos años sí avalan los mejores resultados obtenidos con PRN frente a otros métodos de preservación, con resultados comparables a la donación en ME y situando a la DAC con PRN como una valiosa fuente para incrementar el número de injertos disponible para trasplante, como se ha desarrollado ampliamente en epígrafes previos.

Respecto a la exclusión eficaz de la circulación cardiaca y cerebral, en la experiencia de los equipos de donación y trasplante, esta cuestión se trata más de un problema técnico que ético. Está claro que la reperfusión cerebral con la consecuente resucitación del paciente es inaceptable desde el punto de vista ético, pero ésta se puede evitar de forma segura mediante el clampaje aórtico directo o mediante la colocación e inflado correctos de un balón de oclusión aórtico supradiaphragmático. El balón intraaórtico tiene la ventaja de permitir el inicio de la PRN inmediatamente después del fallecimiento, mientras que el clampaje aórtico precisa la realización de esternotomía y por tanto alarga el tiempo de isquemia caliente.

Nuestro grupo (Miñambres et al., 2017) describió un sistema sencillo para monitorizar la posición e inflado correctos del balón en todo momento. En primer lugar, la posición del balón se comprueba con una radiografía de tórax antes de retirar las medidas de soporte vital. Además se dispone de dos líneas arteriales, una femoral y otra radial izquierda, que permitirán comprobar el bloqueo de la aorta torácica. Antes de la asistolia se insufla momentáneamente el balón (unos 4 segundos son suficientes) y se comprueba que desaparece la onda de pulso en la arteria femoral mientras que se mantiene en la radial, lo que asegura que se ha conseguido el bloqueo adecuado de la aorta torácica. Tras el fallecimiento, una vez inflado

el balón e iniciada la PRN limitada al abdomen, desaparecerá la presión en la arteria radial y existirá una presión no pulsátil generada por el flujo de la ECMO en la arteria femoral. Si en cualquier momento del proceso hubiera signos de reperfusión cerebral o cardiaca, la ECMO se detendría inmediatamente y se procedería a recolocar el balón correctamente o, de no ser esto posible, a la extracción orgánica mediante cirugía súper rápida.

Este método fue aplicado y validado en un estudio multicéntrico en el que participaron 4 hospitales españoles y se analizaron 78 procedimientos de donación en asistolia controlada (Pérez-Villares et al., 2017). No hubo ningún caso de resucitación cardiaca o cerebral. En 4 casos, justo después del inicio de la PRN abdominal se detectó presión no pulsátil en la arteria radial izquierda. Inmediatamente se detuvo el sistema ECMO, se comprobó el balón de oclusión aórtica (habitualmente el balón precisaba mayor volumen de inflado), se esperó de nuevo otros 5 minutos de periodo “no touch” y tras el mismo se reinició la PRN sin incidencias.

En el caso de la PRN extendida al tórax cuando se contempla la donación cardiaca no existiría clampaje de la aorta descendente, si no que se claman individualmente las arterias con origen en el arco aórtico para impedir la circulación cerebral pero permitir la reperfusión cardiaca. Sin embargo, podría existir circulación colateral a través de arterias torácicas que restableciera cierto grado de perfusión cerebral, lo cual sería éticamente inaceptable. Para evitar este fenómeno, grupos de trabajo de Reino Unido y Canadá (Manara et al., 2020) han propuesto permitir el drenaje directo de la sangre de los troncos supraaórticos a presión atmosférica o a un circuito con presión negativa para evitar que la sangre circule por las eventuales colaterales que pueden existir a través de anastomosis con la circulación arterial torácica (arterias intercostales, arteria mamaria interna, arteria espinal anterior o incluso el sistema vertebrobasilar). En caso de existir esta circulación colateral, la sangre sería drenada hacia el circuito de menor presión o hacia el exterior a presión atmosférica en lugar de continuar su ascenso para perfundir las estructuras encefálicas. Con este sistema no se ha documentado ningún caso de resucitación. (Figura 7.1.).

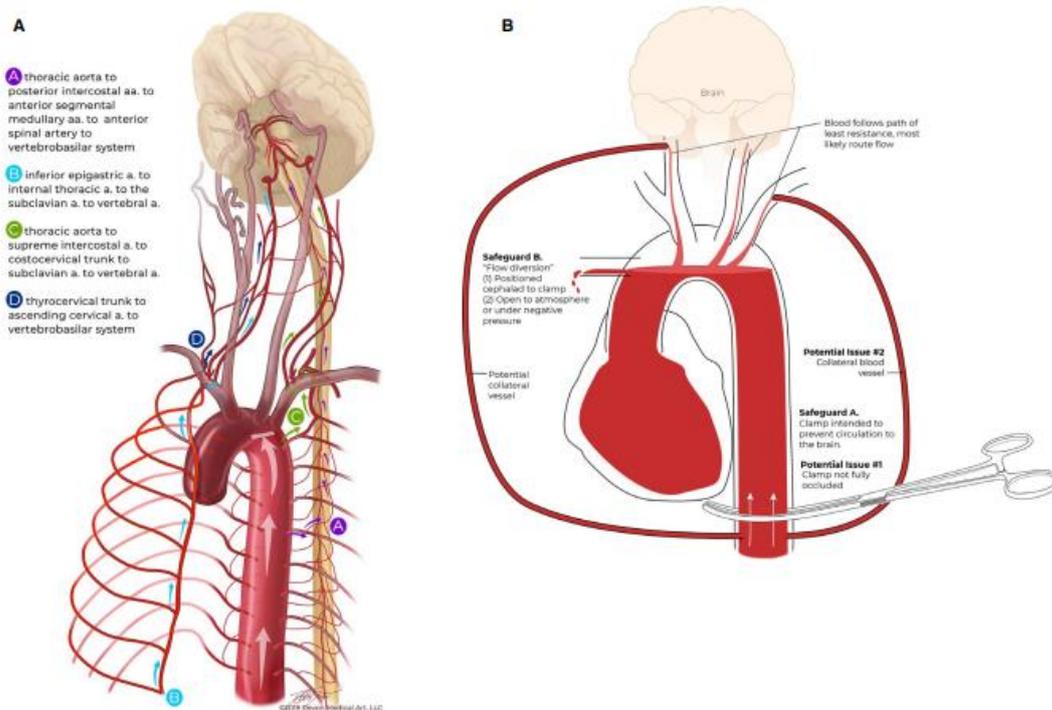


Figura 7.1. Potencial circulación colateral que podría restaurar el flujo cerebral y solución propuesta para derivar el flujo mediante drenaje de la aorta ascendente o de las arterias con origen en el arco aórtico de manera individual. *Manara et al., 2020.*

En cuanto a la canulación y heparinización *premortem*, no permitida por ley en algunos países, existe preocupación sobre si estos procedimientos modifican la atención adecuada a los pacientes al final de la vida. La canulación *premortem* podría producir dolor, dañar la integridad corporal, producir complicaciones locales como hemorragias que aceleren la muerte, perforación o disección vascular o isquemia de miembros, e incumplir las voluntades del paciente que fallecería conectado a un dispositivo de soporte en una situación que podría no haber deseado.

Sin embargo, la aplicación de medias *premortem* permite restaurar la circulación desde el primer momento tras el periodo "no touch" y la certificación del fallecimiento, acortando al máximo el periodo de isquemia caliente (unos 10-15 minutos según las series respecto a la canulación *post mortem*) y por tanto el daño potencial de la isquemia sobre los órganos

potencialmente trasplantables. Además, el procedimiento de canulación es más sencillo cuando aún hay circulación y pulso palpable y visible y esto disminuye el riesgo de complicaciones respecto a una canulación a ciegas en situación de parada cardiorrespiratoria.

La heparinización y canulación *premortem* se realiza siempre tras obtener un consentimiento expreso e independiente del consentimiento para la donación por parte de los familiares, que son informados de forma clara y transparente de la finalidad del procedimiento y los riesgos del mismo. La canulación se realiza siempre bajo sedoanalgesia adecuada, preservando la dignidad y asegurando en todo momento el confort del todavía paciente y futuro potencial donante. Es cierto que estas medidas podrían no representar estrictamente el mejor interés del paciente, pero entendemos que, frente a una concepción paternalista del proceso de donación, debe primar el respeto a la autonomía del paciente, respetando su último deseo de ayudar a un tercero donando sus órganos en las mejores condiciones posibles, que en vista de nuestros resultados y de la revisión de la literatura científica, es mediante el empleo de PRN y si es posible con medidas *premortem*. No respetar el deseo del paciente de ser donante de órganos en las condiciones óptimas también podría entenderse como contrario al mejor interés del paciente. Además, en ocasiones los pacientes asumen acciones sanitarias que no repercuten directamente en su salud o bienestar si no en el de otros y que incluso suponen un riesgo o malestar para ellos mismos, como por ejemplo la donación de componentes sanguíneos, de médula ósea o la donación renal o hepática de donante vivo.

Otra pregunta es si la administración de sedoanalgesia durante la LTSV y la DAC acorta la vida del potencial donante. La sedoanalgesia se administra para asegurar el confort del paciente y prevenir su sufrimiento, pero también podría producir un acortamiento del periodo agónico y por tanto disminuir el tiempo de isquemia caliente, que a su vez potencialmente resultaría en una mejor calidad de los órganos trasplantados. El grupo belga de Ledoux et al. realizó un estudio en 2014 que se centraba en esta cuestión. Compararon el tiempo entre la decisión de LTSV y la muerte entre los pacientes que fueron

donantes en asistolia controlada y los que no (porque la donación no era su deseo, porque había contraindicaciones médicas o porque la DAC no podía llevarse a cabo por razones logísticas). No hubo diferencias en el tiempo entre la LTSV y la PCR entre los dos grupos. Ningún paciente del grupo de los no donantes sobrevivió. El tiempo entre el ingreso en UCI y la decisión de LTSV fue el mismo independientemente de que el paciente fuera finalmente donante de órganos o no.

Dalle Ave et al. expresaban también en su artículo que la LTSV, la administración de sedoanalgesia, la aplicación de una medida habitualmente de soporte vital como la ECMO con el único objetivo de la donación, los cambios visibles en la perfusión craneal a la oclusión aórtica (con cianosis cefálica, de extremidades superiores y parte alta del tórax y mantenimiento de una buena perfusión en el resto del cuerpo) podrían ser elementos que produjeran estrés emocional y dilemas morales en el equipo sanitario que atiende al paciente al final de la vida.

Creemos que estos posibles conflictos se resuelven fácilmente mediante la información y la formación específica a todos los profesionales implicados. En nuestra opinión y en la de otros autores (Ledoux et al., 2014), el mejor lugar para llevar a cabo la LTSV es la UCI, puesto que los profesionales de estas áreas, a diferencia del personal de quirófano o los equipos trasplantadores, están familiarizados con los cuidados al final de la vida y con las terapias de soporte vital. Cuando estas terapias son fútiles y prolongan la vida del paciente de forma artificial, habitualmente su retirada conlleva la muerte del paciente en un periodo de tiempo muy corto y el personal de la UCI es consciente de ello.

Se ha de asegurar que todo el equipo entiende con claridad que la adecuación de los tratamientos de soporte vital es una buena práctica clínica en el mejor interés del paciente y que una vez certificada la muerte conforme a la legalidad y siempre con el mayor respeto al donante, el esfuerzo se dirige a la extracción orgánica en las mejores condiciones posibles para mejorar la supervivencia y calidad de vida de otra persona, el receptor, que aunque no está presente en ese momento, no debe olvidarse.

## 7.8 COSTE

El análisis de la DAC con PRN en términos económicos no es el objetivo de esta Tesis. Asimismo, la medicina no es en general un proceso rentable ni se espera que lo sea. Sin embargo, con el fin de asegurar la sostenibilidad del sistema sanitario y poder seguir ofreciendo el mejor tratamiento a los pacientes, es necesario conocer las implicaciones económicas de nuestra actividad.

Cabe preguntarse cuál es el impacto del gasto que supone el uso de los dispositivos ECMO para la DAC con PRN en comparación con otras técnicas de preservación más sencillas técnicamente como la extracción súper rápida y en comparación con la donación en ME, que no precisa ninguna infraestructura adicional. Aunque múltiples estudios han comprobado la seguridad y la eficacia de la DAC con PRN, no existe ninguno que analice específicamente los costes y la rentabilidad de estos programas.

Por una parte la PRN precisa una inversión en medios humanos y técnicos. El uso de dispositivos de circulación extracorpórea requiere personal especializado y entrenado (cirujanos cardiovasculares, enfermeras perfusionistas y médicos intensivistas, entre otros). El precio de una bomba de circulación extracorpórea se sitúa en unos 40000 euros. En centros como el nuestro, que ya dispone de bombas que se emplean en cirugía cardíaca o para soporte cardiorrespiratorio independientemente de los programas de donación, solo habría que añadir el precio del fungible, que es de aproximadamente 1000 euros por donante. Este coste es asumible, especialmente si se compara frente al coste del uso de dispositivos de preservación *ex vivo*, de precio muy elevado. Se calcula que en España el incremento de coste por procedimiento de la DAC con PRN respecto a la DAC con extracción súper rápida o la donación en ME es de entre 2500 y 5000 euros (Boteon et al., 2021).

Por otra parte, la PRN puede permitir aumentar el número de trasplantes exitosos y optimizar los resultados de los mismos. Está claro que disponer

de más injertos y de mejor calidad implica un beneficio social y económico. En términos generales, el uso de la PRN en DAC resulta en un incremento de hasta casi el 40% en las tasas de utilización de los injertos en comparación con la cirugía de extracción súper rápida. En la mayoría de ocasiones es posible extraer varios órganos por cada donante. La PRN permitiría acondicionar hasta 5 órganos: dos riñones, un hígado, un páncreas y un corazón. La mayor disponibilidad de injertos podría permitir que el tiempo en lista de espera se redujera y con él el deterioro clínico de los potenciales receptores, el coste de sus tratamientos crónicos, el del tratamiento de las complicaciones de su enfermedad y de sus ingresos hospitalarios. Además, la disminución de las complicaciones post trasplante con injertos de DAC con PRN en comparación con los injertos extraídos con cirugía súper rápida también podría asociarse con una disminución del gasto sanitario respecto a la extracción súper rápida.

El gasto que supone la realización de un trasplante renal se amortiza el primer año por el ahorro en el tratamiento con diálisis crónica, que además de costosa y se asocia a comorbilidades y a disminución de la calidad de vida de los pacientes. La donación renal de DAC con PRN se asocia a menor incidencia de FRI, por lo que conllevaría un menor gasto en diálisis también en el periodo post operatorio.

Uno de los pocos estudios publicados que evalúan los costes de la DAC es el de Cavallo et al. (2014). Este grupo realizó un análisis de coste-efectividad (teniendo en cuenta los años de vida ganados) y de coste-utilidad (valorando los años de vida ganados ajustados por calidad) y concluyó que potenciar la donación renal de asistolia controlada era una política coste-efectiva en comparación con el tratamiento con diálisis crónica para los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada.

En lo relativo al trasplante hepático la evaluación de los costes de un tratamiento crónico es más compleja, puesto que no es posible una comparación directa con un tratamiento sustitutivo como la diálisis, sino que existe una amplia diversidad de patologías y tratamientos. Por ejemplo, en el caso de las hepatopatías de causa viral podría analizarse el coste de los

tratamientos antivirales específicos, pero esto no es así en el caso de la hepatopatía alcohólica o de la esteatohepatitis no alcohólica, cada vez más prevalente en nuestro entorno. Una mayor disponibilidad de órganos podría evitar el deterioro clínico en lista de espera y reducir las puntuaciones de la escala MELD con las que los receptores llegan al trasplante. La donación hepática con PRN permitiría reducir las complicaciones biliares y el gasto en tratamientos endoscópicos o percutáneos que se derivan de ellas.

Por lo que respecta al trasplante pancreático, amentar la disponibilidad de injertos para trasplante permitiría curar la diabetes mellitus tipo I y evitar las múltiples comorbilidades derivadas de ella en pacientes muy jóvenes, que de otra forma supondrían un elevado coste a largo plazo para el sistema e incluso una pérdida de productividad laboral considerable.

En cuanto a la donación cardiaca en asistolia controlada, el impacto económico está todavía más claro. El coste de la PRN es muy inferior al de los dispositivos de perfusión *ex vivo* y representa una forma más coste-efectiva de valorar la viabilidad de los injertos para trasplante.

En nuestra opinión y la de otros grupos (Boteon et al., 2021), a falta de estudios especialmente dirigidos a esclarecer el impacto económico, el sobrecoste que supone el empleo de la PRN está justificado. Por un lado el incremento de coste asociado a los recursos materiales y humanos es asumible, al menos en hospitales de tercer nivel que ya dispongan de dispositivos de perfusión extracorpórea para otros fines. Por otro lado, creemos que la capacidad de la PRN para aumentar el número de injertos válidos para trasplante y los buenos resultados obtenidos a corto y largo plazo con estos órganos probablemente hagan de la DAC con PRN un procedimiento rentable. Además, es esperable que conforme la PRN se expanda y aumente la competencia entre los fabricantes y distribuidores los costes puedan reducirse.

## **7.9 APLICABILIDAD**

Los casi 9 años de experiencia en nuestro centro con el programa de DAC con PRN avalan que este modelo es factible y uno de los objetivos del presente trabajo es precisamente auditar los resultados de su aplicación. Este programa nos ha permitido aumentar el número de injertos disponibles para trasplante con unos resultados no inferiores a los injertos procedentes de donación en ME y esto se ha traducido de forma directa en una mejora de la esperanza y calidad de vida de los pacientes en lista de espera de trasplante.

Sin embargo, la PRN exige disponibilidad de dispositivos ECMO y conocimiento y experiencia en su manejo, algo con lo que habitualmente se cuenta en hospitales de tercer nivel con cirugía cardíaca como el nuestro, pero que no se puede garantizar en todos los hospitales autorizados para la extracción de órganos. Por lo general los hospitales de primer y segundo nivel no cuentan con las infraestructuras ni el personal necesarios para llevar a cabo la PRN. En estos casos, o bien se opta por la extracción con cirugía súper rápida, con resultados inferiores, o en el peor de los casos los potenciales donantes que fallecen en estos centros se desestiman por carecer de los recursos necesarios para llevar a cabo la DAC con PRN, con la consiguiente pérdida de injertos válidos que podría evitarse.

Una opción para facilitar la DAC es el establecimiento de equipos móviles con ECMO portátiles y personal entrenado que se desplazan al centro sanitario donde se encuentra el potencial donante en asistolia controlada. Actualmente existen programas de este tipo en Andalucía, Madrid, Cataluña, Comunidad Valenciana y Castilla y León.

En el Complejo Hospitalario Universitario de Granada se puso en marcha en el programa de DAC con PRN en 2013 y en 2015 se apostó por crear un equipo de ECMO portátil constituido por intensivista y enfermera de la Coordinación de Trasplantes, cirujano cardiovascular para llevar a cabo la canulación de la ECMO y cirujano responsable de la extracción (urólogo,

cirujano general, etc.). Hasta 2018 se habían llevado a cabo 11 traslados del equipo hasta hospitales a una distancia de casi 140 Km del centro de referencia. Esto permitió realizar 21 trasplantes renales, 3 trasplantes hepáticos, 10 corneales y extracción de tejidos vasculares y osteotendinosos en varios casos (Sevilla Martínez et al., 2019).

Por su parte la Comunidad Autónoma de Madrid puso en marcha en 2017 un programa de ECMO portátil para dar cobertura a los 27 hospitales públicos de la autonomía. Entre 2016 y 2017 se llevaron a cabo cursos de entrenamiento basados en simulación clínica para los profesionales interesados en formar parte del equipo, que está constituido por intensivista, cirujano cardiovascular y enfermera perfusionista, además del sistema ECMO y los materiales necesarios para la canulación. La extracción de los órganos es realizada por los equipos quirúrgicos locales. En los primeros 18 meses de actividad se realizaron 33 procedimientos en 9 hospitales diferentes. Estos 33 casos representaron el 72% de las donaciones en asistolia realizadas con PRN en Madrid en ese periodo. La PRN se pudo aplicar con éxito en 29 de los 33 casos; en el resto no fue posible por problemas en la canulación o flujo de ECMO insuficiente. Se realizaron con éxito 39 trasplantes renales, 12 trasplantes hepáticos y 5 trasplantes pulmonares bilaterales. Ningún hígado fue descartado por elevación de transaminasas durante la PRN. Esta iniciativa ayudó a conseguir uno de los principales objetivos del proyecto; que se pusieran en marcha nuevos programas de DAC en diferentes hospitales y así aumentar el número de injertos disponibles (Pérez Redondo et al., 2019).

Fuera de nuestro país se están comenzando a poner en marcha sistemas similares. En Italia ya existía una distribución del territorio en áreas geográficas asignadas a cada uno de los centros de referencia en ECMO (10 centros inicialmente, 14 en la actualidad) desde la pandemia de gripe A H1N1 de 2009. Los pacientes que ingresaban en hospitales sin la infraestructura necesaria pero que precisaban ECMO para soporte respiratorio eran transferidos al centro de referencia correspondiente. Recientemente se ha propuesto utilizar también esta distribución para enviar

equipos móviles de ECMO para facilitar la DAC con PRN en los hospitales del área de influencia. En 2019 se realizó la primera donación hepática y renal de asistolia controlada en un hospital italiano de segundo nivel con el apoyo de un equipo de ECMO portátil transferido desde el hospital de referencia a 37 Km (Figini et al., 2020).

La ONT en su plan estratégico en donación y trasplante de órganos 2018-2022 animó a establecer los acuerdos de cooperación pertinentes entre cada hospital con programa de DAC y sus hospitales de referencia, a establecer equipos de perfusión móviles con dispositivos ECMO y a llevar a cabo actividades de formación continuada en DAC con un abordaje integral de los aspectos éticos, logísticos y técnicos incluyendo el manejo de dispositivos ECMO.

Cabe preguntarse también qué profesionales médicos son los más adecuados para liderar la coordinación del complejo proceso que supone la DAC con PRN.

Se ha demostrado que la intervención de un intensivista experto en el manejo del potencial donante en ME incrementa el número de órganos trasplantables (Singbartl et al., 2011). Probablemente esto sea incluso más aplicable al contexto de la DAC. El intensivista está habituado a valorar el pronóstico de los pacientes críticos, a evitar la obstinación terapéutica, a tomar decisiones de LTSV y valorar la posibilidad de DAC en cada caso y además tiene formación y experiencia en el manejo de ECMO y otros dispositivos de soporte vital.

## **7.10 LIMITACIONES**

Esta Tesis se basa en un estudio prospectivo unicéntrico no aleatorizado que compara los resultados de la donación en ME con los de la DAC con PRN.

Para demostrar con alto grado de evidencia la superioridad de la DAC con PRN respecto a la DAC con cirugía súper rápida deberían diseñarse estudios aleatorizados controlados y ciegos. Nuestro estudio no lo es y no existen estudios de este tipo en la literatura. Por un lado comparar la preservación con PRN con la cirugía súper rápida exigiría aleatorizar a los donantes y por lo tanto a los órganos en un momento en el que todavía no han sido aceptados para trasplante; esto introduciría un sesgo de selección porque podría condicionar que los órganos se aceptaran o no teniendo en cuenta entre otros factores cual va a ser el método de preservación. Es imposible que el estudio sea ciego para los cirujanos que se encargan de la extracción y por ejemplo estos podrían tener mayor tendencia a aceptar órganos a priori subóptimos si van a ser preservados con PRN, porque esta técnica permitiría cierto grado de recuperación de la isquemia y además una valoración funcional del órgano antes de la extracción. Si la aleatorización se realizara tras la aceptación de los órganos, algunos de ellos podrían ser rechazados sin permitir una recuperación de la isquemia y una valoración suficientes y esto conllevaría una pérdida de órganos potencialmente trasplantables que sería inaceptable. Asimismo, es muy probable que nunca se lleguen a realizar estudios aleatorizados que comparen la PRN con la cirugía de extracción súper rápida porque los buenos resultados obtenidos con PRN están llevando a la generalización de este método de preservación. En nuestro centro los casos de extracción con cirugía súper rápida son anecdóticos desde hace años.

Otra limitación es el tamaño muestral relativamente reducido de 95 donantes en asistolia controlada, pero que hemos logrado incrementar en más del doble respecto al trabajo previo de Arlabán et al. (2019) que analizó 44 donantes en asistolia controlada. Además, nuestro tamaño muestral sigue

siendo superior al de muchos estudios en esta materia. Especialmente son escasos los casos de trasplante pancreático, bajos en general a nivel nacional y mundial, y los de trasplante cardiaco, en incipiente desarrollo actualmente.

El seguimiento de 7 años es el más largo publicado por nuestro grupo de trabajo, es superior al de la mayoría de las series en la literatura y además es prolongado teniendo en cuenta que la DAC es un procedimiento reciente. Consideramos que este periodo es suficiente para extraer conclusiones relativas a la supervivencia de injerto y receptor, a diferencia de los periodos de estudio más cortos de otras series publicadas hasta la fecha. Sin embargo, solo se ha podido realizar un seguimiento tan largo en el caso de los primeros trasplantes realizados durante el periodo y será necesario seguir evaluando los resultados en futuros estudios.

En el futuro esperamos poder seguir ampliando tanto la casuística como el periodo de análisis para evaluar continuamente los resultados de nuestro centro y confirmar nuestros resultados.

El siguiente paso sería la participación en estudios multicéntricos sobre DAC con PRN a nivel tanto nacional como internacional, para así comparar los resultados de nuestro programa con otros, identificar oportunidades de mejora, generar nuevas líneas de investigación y proporcionar evidencia de mejor calidad.

Asimismo, sería interesante poder llegar a realizar un análisis de coste-efectividad y coste-utilidad que respalde todavía más nuestra apuesta por la PRN en un momento en el que el desarrollo tecnológico ofrece posibilidades prometedoras, la demanda de la sociedad sobre la sanidad es creciente y la gestión de los recursos cobra especial relevancia.

## 8 CONCLUSIONES

- La donación en asistolia controlada ha permitido aumentar de forma eficaz y segura los injertos disponibles para trasplante en un contexto de disponibilidad insuficiente para la demanda creciente.
- La perfusión regional normotérmica con sistemas ECMO permite teóricamente contrarrestar los efectos deletéreos de la isquemia caliente que caracteriza a la donación en asistolia, evaluar funcionalmente los órganos antes del trasplante y minimizar el riesgo de iatrogenia de la cirugía súper rápida.
- Los resultados obtenidos con injertos procedentes de donación en asistolia son equiparables a los obtenidos con injertos procedentes de muerte encefálica en cuanto a función del injerto y supervivencia global del receptor.
- La perfusión regional normotérmica debería ser el método de preservación de elección en la donación en asistolia controlada.
- La extracción simultánea de órganos abdominales con perfusión regional normotérmica y extracción pulmonar en hipotermia es factible y segura.
- La perfusión regional normotérmica extendida al tórax es factible y posibilita la donación cardiaca en asistolia controlada.



## 9 BIBLIOGRAFÍA

Global Observatory on Donation and Transplantation. 2018 International Activities Report. Disponible en: <http://www.transplant-observatory.org/global-report-2018/>

Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Memoria de actividad de donación y trasplante España 2021. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/ACTIVIDAD%20DE%20DONACI%C3%93N%20Y%20TRASPLANTE%20ESPA%C3%91A%202021.pdf>

Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Plan estratégico en donación y trasplante de órganos 2018-2022. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Documents/PLAN%20ESTRAT%C3%89GICO%20ONACI%C3%93N%20Y%20TRASPLANTE%20DE%20%C3%93RGANOS%202018-2022.pdf>

National Health Service (NHS) Organ and Tissue Donation and Transplantation Activity Report 2020/21. Disponible en: <https://nhsbtdbe.blob.core.windows.net/umbraco-assets-corp/27107/activity-report-2021-2022.pdf>

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

Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Donación en asistolia en España: situación actual y recomendaciones. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/DONACI%C3%93N%20EN%20ASISTOLIA%20EN%20ESPA%C3%91A.%20SITUACI%C3%93N%20ACTUAL%20Y%20RECOMENDACIONES.pdf>

Del Rio F, Andrés A, Padilla M et al. Kidney transplantation from donors after uncontrolled circulatory death: the Spanish experience. *Kidney Int.* 2019; 95: 420-428.

Miñambres E, Rodrigo E, Suberviola B et al. Strict selection criteria in uncontrolled donation after circulatory death provide excellent long-term kidney graft survival. *Clin Transplant.* 2020; 34:e14010.

Gómez de Antonio D, Campo-Cañaveral JL, Crowley S et al. Clinical lung transplantation from uncontrolled non-heart-beating donors revisited. *J Heart Lung Transplant.* 2012; 31: 349-53.

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

Estella A, Saralegui I, Rubio Sanchiz O et al. Puesta al día y recomendaciones en la toma de decisiones de limitación de tratamientos de soporte vital. *Med Intensiva.* 2020; 44: 101-112.

Domínguez-Gil B, Ascher N, Capron AM et al. Expanding controlled donation after the circulatory determination of death: statement from an international collaborative. *Intensive Care Med.* 2021; 47: 265-281.

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: 2165-2172.

Pérez-Villares JM, Rubio JJ, Del Río F et al. Validation of a new proposal to avoid donor resuscitation in controlled donation after circulatory death with normothermic regional perfusion. *Resuscitation* 2017; 117: 46-49.

Muller X, Rossignol G, Damotte S et al. Graft utilization after normothermic regional perfusion in controlled donation after circulatory death-a single-center perspective from France. *Transpl Int.* 2021; 34:1656-1666.

Hessheimer AJ, De la Rosa G, Gastaka M et al. Abdominal normothermic regional perfusion in controlled donation after circulatory determination of death liver transplantation: Outcomes and risk factors for graft loss. *Am J Transplant.* 2022; 22:1169-1181.

Jochmans I, Hessheimer AJ, Neyrinck AP et al. Consensus statement on normothermic regional perfusion in donation after circulatory death: Report from the European Society for Organ Transplantation's transplant learning journey. *Transpl Int.* 2021 34:2019-2030.

Dalle Ave AL, Shaw DM, Bernat JL et al. Ethical issues in the use of extracorporeal membrane oxygenation in controlled donation after circulatory determination of death. *Am J Transplant.* 2016; 16: 2293-2299.

Rubio Muñoz JJ, Domínguez-Gil B, Miñambres E et al. Papel de la perfusión regional normotérmica con oxigenación de membrana extracorpórea en la donación en asistolia controlada en España. *Med Intensiva.* 2020; 46: 31-41.

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

Lomero M, Gardiner D, Coll E et al. Donation after circulatory death today: an updated overview of the European landscape. *Transpl Int.* 2020; 33: 76-88.

Nishikido M, Noguchi M, Koga S et al. Kidney transplantation from non-heart-beating donors: analysis of organ procurement and outcome. *Transplant Proc.* 2004; 36:1888-1890.

Farney AC, Singh RP, Hines MH et al. Experience in renal and extrarenal transplantation with donation after cardiac death donors with selective use of extracorporeal support. *J Am Coll Surg.* 2008; 206:1028-1037.

Snøeijs MGJ, Winkens B, Heemskerk MBA et al. Kidney transplantation from donors after cardiac death: a 25-year experience. *Transplantation.* 2010;90:1106-1112.

Bellingham JM, Santhanakrishnan C, Neidlinger N et al. Donation after cardiac death: a 29-year experience. *Surgery.* 2011;150:692-702.

Abt P, Crawford M, Desai N et al. Liver transplantation from controlled non-heart-beating donors: an increased incidence of biliary complications. *Transplantation.* 2003; 75 :1659-1663.

Magliocca J, Magee JC, Rowe SA et al. Extracorporeal support for organ donation after cardiac death effectively expands the donor pool. *J Trauma.* 2005; 58:1095-1101.

Lee CY, Tsai MK, Ko WJ et al. Expanding the donor pool: use of renal transplants from non-heart-beating donors supported with extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Transplant.* 2005; 19:383-390.

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

Oniscu GC, Randle LV, Muiesan P et al. In situ normothermic regional perfusion for controlled donation after circulatory death. The United Kingdom experience. *Am J Transplant.* 2014; 14: 2846-2854.

De Beule J, Vandendriessche K, Pengel L et al. A systematic review and meta-analyses of regional perfusion in donation after circulatory death solid organ transplantation. *Transpl Int.* 2021; 34:2046-2060.

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

Global Observatory on Donation and Transplantation. 2020 International Activities Report. Disponible en: <http://www.transplant-observatory.org/2020-international-activities-report/>

Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Informe de actividad de donación y trasplante de donantes en asistolia controlada 2021. Disponible en:

<http://www.ont.es/infesp/Memorias/Informe%20de%20Donaci%C3%B3n%20y%20Trasplante%20en%20Asistolia%20Controlada%202021.pdf>

Ballesteros MA, Suberviola B, Miñambres E. Donación en asistolia controlada: extracción combinada abdominal y torácica. En: Martín Villen L, Egea-Guerrero JJ. Actualización en el proceso de donación y trasplantes 2016. Sevilla: Lumen gráfica; 2017. 669-679.

Arlabán M. (2019). Uso de dispositivos con membrana de oxigenación aplicables a un programa de donación en asistolia controlada. (Tesis doctoral. Universidad de Cantabria).

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

Croome KP, Lee DD, Perry DK et al. 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.

Jochmans I, Darius T, Kuypers D et al. Kidney donation after circulatory death in a country with a high number of brain death donors: 10-year experience in Belgium. *Transpl Int.* 2012; 25:857-866.

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

Padilla M, Coll E, Fernández-Pérez C et al. Improved short-term outcomes of kidney transplants in controlled donation after the circulatory determination of death with the use of normothermic regional perfusion. *Am J Transplant.* 2021; 21:3618-3628.

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.

Scalea JR, Redfield RR, Arpali E et al. 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.

Gill J, Rose C, Lesage J et al. Use and outcomes of kidney from donation after circulatory death donors in the United States. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28:3647-3657.

Escalante-Cobo JL, Del Río Gallegos F. Preservación de órganos. *Med intensiva.* 2009; 33: 282-292.

Moers C, Smits JM, Maathuis MHJ et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2009; 360:7-19.

Cannon RM, Brock GN, Garrison RN et al. To pump or not to pump: a comparison of machine perfusion vs cold storage for deceased donor kidney transplantation. *J Am Coll Surg.* 2013; 216:625-633.

O'Callaghan JM, Morgan RD, Knight SR et al. Systematic review and meta-analysis of hypothermic machine perfusion versus static cold storage of kidney allografts on transplant outcomes. *Br J Surg.* 2013; 100: 991-1001.

Tingle SJ, Figueiredo RS, Ag Moir J et al. Hypothermic machine perfusion is superior to static cold storage in deceased donor kidney transplantation: A metaanalysis. *Clin Transplant.* 2020; 34:e13814.

Schlegel A, Dutkowski P. Impact of machine perfusión on biliary complications after liver transplantation. *Int J Mol Sci.* 2018; 19:3567.

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

Doyle MB, Collins K, Vachharajani N et al. Outcomes using grafts from donors after cardiac death. *J Am Coll Surg.* 2015; 221: 142-152.

Kubal C, Magnus R, Fridell J et al. Optimization of perioperative conditions to prevent ischemic colangiopathy in donation after circulatory death donor liver transplantation. *Transplantation.* 2016; 100: 1699-1704.

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

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

Hagness M, Foss S, Sorensen DW et al. Liver transplant after normothermic regional perfusion from controlled donors after circulatory death: the Norwegian experience. *Transplant Proc.* 2019; 51: 475-478.

Savier E, Lim C, Rayar M et al. Favorable outcomes of liver transplantation from controlled circulatory death donor using normothermic regional perfusion compared to brain death donors. *Transplantation.* 2020; 104: 1943-1951.

Ruiz P, Valdivieso A, Palomares I et al. Similar Results in Liver Transplantation From Controlled Donation After Circulatory Death Donors With Normothermic Regional Perfusion and Donation After Brain Death Donors: A Case-Matched Single-Center Study. *Liver Transpl.* 2021; 27:1747-1757.

Melandro F, Basta G, Torri F et al. Normothermic regional perfusion in liver transplantation from donation after cardiocirculatory death: technical, biochemical and regulatory aspects and review of literature. *Artif Organs.* 2022; 46:1727-1740.

Hessheimer AJ, Gastaca M, Miñambres E et al. Donation after circulatory death liver transplantation: consensus statements from the Spanish Liver Transplantation Society. *Transpl Int.* 2020; 33:902-916.

Croome KP, Mathur AK, Lee DD et al. Outcomes of donation after circulatory death liver grafts from donors 50 years or older: A Multicenter Analysis. *Transplantation.* 2018; 102: 1108-1114.

Schlegel A, Scalera I, Perera MT et al. 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.

Net M, Valero R, Almenara R et al. The effect of normothermic recirculation is mediated by ischemic preconditioning in NHBD liver transplantation. *Am J Transplant.* 2005;5:2385-92.

De Carlis R, Schlegel A, Frassoni S et al. How to preserve liver grafts from circulatory death with long warm ischemia? A retrospective Italian cohort study with normothermic regional perfusion and hypothermic oxygenated perfusion. *Transplantation.* 2021; 105:2385-2396.

Ghinolfi D, Dondossola D, Rreka E et al. Sequential use of normothermic regional and ex situ machine perfusion in donation after circulatory death liver transplant. *Liver Transpl.* 2021; 27:385-402.

Van Rijn R, Schurink IJ, de Vries Y et al. Hypothermic Machine Perfusion in Liver Transplantation - A Randomized Trial. *N Engl J Med.* 2021; 384: 1391-1401.

Shahrestani S, Webster AC, To Lam VW et al. Outcomes from pancreatic transplantation in donation after cardiac death: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation.* 2017; 101:122-130.

Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Registro Español de Trasplante Pulmonar (RETP). Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Documents/MEMORIA%20ANUAL%20RETP%202001-2020.pdf>

Gámez P, Díaz-Hellín V, Marrón C et al. Development of a non-heart-beating lung donor program with “bithermia preservation” and results after one year of clinical experience. *Arch Bronconeumol.* 2012; 48:338-341.

Oniscu GC, Siddique A, Dark J. Dual temperature multi-organ recovery from a Maastricht category III donor after circulatory death. *Am J Transplant.* 2014; 14:2181-2186.

Miñambres E, Ruiz P, Ballesteros MA et al. Combined lung and liver procurement in controlled donation after circulatory death using normothermic abdominal perfusion. Initial experience in two Spanish centers. *Am J Transplant*. 2020; 20:231-240.

Tanaka S, Campo-Cañaverl de la Cruz JL, Crowley-Carrasco S et al. Effect on the donor lungs of using abdominal normothermic regional perfusion in controlled donation after circulatory death. *Eur J Cardiothorac Surg* 2021;59: 359-66.

Puri V, Scavuzzo M, Guthrie T et al. Lung transplantation and donation after cardiac death: a single center experience. *Ann Thorac Surg*. 2009; 88:1609-1614.

De Oliveira NC, Osaki S, Maloney JD et al. Lung transplantation with donation after cardiac death donors: long-term follow-up in a single center. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 139; 1306-1315.

Sabashnikov A, Patil N, Popov AF et al. Long-term results after lung transplantation using organs from circulatory death donors: a propensity score-matched analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016; 49:46-53.

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

Van Suylen V, Luijk B, Hoek RAS et al. 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.

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

Palleschi A, Rosso L, Musso V et al. Lung transplantation from donation after controlled cardiocirculatory death. Systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev (Orlando)*. 2020; 34:100513.

DeVleeschauwer SI, Wauters S, Dupont LJ et al. Medium-term outcome after lung transplantation is comparable between brain-dead and cardiac-dead donors. *J Heart Lung Transplant*. 2011; 30: 975-981.

Van De Wauwer C, Verschuuren EAM, van der Bij, W et al. The use of non-heart-beating lung donors category III can increase the donor pool. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011; 39: e175-e180.

Zych B, Popov AF, Amrani M et al. Lungs from donation after circulatory death donors: an alternative source to brain-dead donors? Midterm results at a single institution. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012; 42: 542-549.

Machuca TN, Mercier, Collaud S et al. Lung transplantation with donation after circulatory determination of death donors and the impact of ex vivo lung perfusión. *Am J Transplant*. 2015; 15:993-1002.

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

Ruttens D, Martens A, Ordies S et al. Short- and long-term outcome after lung transplantation from circulatory-dead donors: a single-center experience. *Transplantation*. 2017; 101:2691-2694.

Inci I, Hillinger S, Schneiter D et al. Lung transplantation with controlled donation after circulatory death donors. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2018; 24:296-302.

Barbero C, Messer S, Ali A et al. Lung donation after circulatory determined death: a single-center experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019 Feb 1;55(2):309-315.

Van Raemdonck D, Keshavjee S, Levvey B et al. Donation after circulatory death in lung transplantation – five-year follow-up from ISHLT Registry. *J Heart Lung Transplant.* 2019; 38:1235-1245.

Steen S, Sjöberg T, Pierre L et al. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. *Lancet.* 2001; 357: 825-9.

Cypel M, Yeung JC, Liu M et al. Normothermic *ex vivo* lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1431-40.

Warnecke G, Moradiellos J, Tudorache I et al. Normothermic perfusion of donor lungs for preservation and assessment with the Organ Care System Lung before bilateral transplantation: a pilot study of 12 patients. *Lancet.* 2012; 380: 1851-8.

Watanabe T, Cypel M, Keshavjee S. *Ex vivo* lung perfusion. *J Thorac Dis.* 2021; 13: 6602-17.

Luo Q, Zhu L, Wang Y et al. The Conversional Efficacy of *Ex Vivo* Lung Perfusion and Clinical Outcomes in Patients Undergoing Transplantation of Donor Lungs by *Ex Vivo* Lung Perfusion: A Meta-Analysis. *Ann Transplant.* 2019; 24: 647-660.

Ahmad K, Pluhacek J, Brown AW. *Ex Vivo* Lung Perfusion: A Review of Current and Future Application in Lung Transplantation. *Pulm Ther.* 2022; 8: 149-165.

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

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

Messer S, Page A, Axell R et al. Outcome after heart transplantation from donation after circulatory-determined death donors. *J Heart Lung Transplant*. 2017; 36:1311-1318.

Messer S, Page A, Rushton S et al. The potential of heart transplantation from donation after circulatory death donors within the United Kingdom. *J Heart Lung Transplant*. 2019; 38:872-874.

Urban M, Castleberry AW, Markin NW et al. Successful lung transplantation with graft recovered after thoracoabdominal normothermic perfusion from donor after circulatory death. *Am J Transplant*. 2022; 22: 294-298.

Borders CF, Suzuki Y, Lasky J et al. Massive donor transfusion potentially increases recipient mortality after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017; 153: 1197-1203.e2.

Messer S, Abu-Omar Y, Large R et al. Combined heart–lung transplantation from a donation after circulatory death donor. *J Heart Lung Transplant*. 2020; 39:1366-1371.

Boelhouwer C, Vandendriessche K, Van Raemdonck D et al. Lung transplantation following donation after thoraco-abdominal normothermic regional perfusion (TA-NRP): A feasibility case study. *J Heart Lung Transplant*. 2022; S1053-2498(22)02135-0.

Tchana-Sato V, Ledoux D, Detry O et al. Successful clinical transplantation of hearts donated after circulatory death using normothermic regional perfusion. *J Heart Lung Transplant*. 2019; 38:593-598.

Hoffman J, McMaster W, Rali A et al. Early US experience with cardiac donation after circulatory death (DCD) using normothermic regional perfusion. *J Heart Lung Transplant*. 2021; 40:1408-1418.

Pérez-Redondo M, Alcántara-Carmona S, Villar García S et al. Transplantation of a heart donated after circulatory death via thoraco-abdominal normothermic regional perfusion and results from the first Spanish case. *J Cardiothorac Surg*. 2020;15:333.

Miñambres E, Royo-Villanova M, Pérez-Redondo M et al. Spanish experience with heart transplants from controlled donation after the circulatory determination of death using thoraco-abdominal normothermic regional perfusion and cold storage. *Am J Transplant*. 2021; 21:1597-1602.

Nistal JF, Cobo M, Larraz E et al. Heart transplantation from controlled donation after circulatory death using thoracoabdominal normothermic regional perfusion and cold storage. *J Card Surg*. 2021; 36:3421-3424.

Manara A, Shemie S, Large S et al. Maintaining the permanence principle for death during in situ normothermic regional perfusion for donation after circulatory death organ recovery: a United Kingdom and Canadian proposal. *Am J Transplant*. 2020; 20:2017-2025.

Ledoux D, Delbouille MH, Deroover A et al. Does comfort therapy during controlled donation after circulatory death shorten the life of potential donors? *Clin Transplant*. 2014; 28:47-51.

Boteon Y, Hessheimer AJ, Brüggewirth I et al. The economic impact of machine perfusion technology in liver transplantation. *Artif Organs*. 2022; 46:191-200.

Cavallo MC, Sepe V, Conte F et al. Cost-effectiveness of kidney transplantation from DCD in Italy. *Transplant Proc.* 2014; 46:3289-3296.

Sevilla Martínez M, Iglesias Santiago A, Rosales L et al. Interhospital transfers of a mobile extracorporeal membrane oxygenation team for Maastricht III donations. *Transplant Proc.* 2019; 51:3042-3043.

Pérez Redondo M, Alcántara Carmona S, Fernández Simón I et al. Implementation of a mobile team to provide normothermic regional perfusion in controlled donation after circulatory death: Pilot study and first results. *Clin Transplant.* 2020; 34:e13899.

Figini MA, Paredes-Zapata D, Juan EO et al. Mobile extracorporeal membrane oxygenation teams for organ donation after circulatory death. *Transplant Proc.* 2020; 52:1528-1535.

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



## **10. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA**

Publicaciones científicas y comunicaciones a congresos derivadas de este trabajo.



**16º Congreso**

DE LA **SOCIETAT CATALANA  
DE TRASPLANTAMENT**

11-13 mayo **2021**



# **CERTIFICADO DE PRESENTACIÓN POSTER**

16º Congreso de la Societat Catalana de Trasplantament ONLINE  
celebrado del 11 al 13 de mayo de 2021

El trabajo:

**Análisis y rentabilidad de un programa de donación en asistolia controlada**

y autores

Marlene Feo, Servicio Medicina Intensiva. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.  
Eduardo Miñambres, Servicio Medicina Intensiva. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.  
Borja Suberviola, Servicio Medicina Intensiva. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.  
Nuria Lavid, Servicio Medicina Intensiva. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.  
Sandra Campos, Servicio Medicina Intensiva. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.  
Juncal Sánchez, Servicio Medicina Intensiva. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.  
M<sup>ª</sup> José Domínguez, Servicio Medicina Intensiva. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.  
M<sup>ª</sup> Ángeles Ballesteros, Servicio Medicina Intensiva. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

ha sido presentado como poster durante este Congreso.

Barcelona, 13 de mayo del 2021

**Dr. Francesc J. Moreso**

Presidente

Fundació Catalana de Trasplantament  
Societat Catalana de Trasplantament



# Controlled Donation After Circulatory Death Program: Analysis and Results at a Tertiary Care Hospital

Marlene Feo<sup>a</sup>, Eduardo Miñambres<sup>a,b,c</sup>, Borja Suberviola<sup>a,b</sup>, Sandra Campos-Fernández<sup>a</sup>, Juncal Sánchez-Arguiano<sup>a</sup>, Maria Kislikova<sup>d</sup>, and María A. Ballesteros<sup>a,b\*</sup>

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

## ABSTRACT

**Background.** The objective of the study was to evaluate the impact in organs obtained and transplanted from controlled donation after circulatory death (cDCD).

**Methods.** Transplants from cDCD donors performed at the Hospital Universitario Marqués de Valdecilla from the beginning of the program (December 2013) to December 2020 were evaluated. All procedures were performed with normothermic regional perfusion. Donors after brain death (DBDs) during the same period were used as a control group.

**Results.** A total of 95 donors after cardiac death and 152 DBDs were included. Age was similar in both groups (60 years [IQR, 53-68 years vs 62 years {IQR, 51-79 years};  $P = .390$ ). The number of organs recovered per donor was higher in the DBD group (4 [IQR, 3-5] vs 3 [IQR, 2-4],  $P < .001$ ), as well as the number of transplanted organs (4 [IQR, 2-4] vs 2 [IQR, 2-4];  $P = .002$ ). However, the number of noneffective donors was similar. DBDs presented a higher rate of liver donation (30.5% vs 46.7%;  $P = .012$ ), lung donation (25.3% vs 38.2%;  $P = .036$ ), and cardiac donation (1.1% vs 21.7%;  $P < .001$ ) with respect to the donors after cardiac death group, but kidney and pancreatic donation were similar.

**Conclusions.** The cDCD with normothermic regional perfusion program is fully established in our center. The age of the cDCD donor has increased with experience and it is currently identical to the control group (DBD). After overcoming the learning curve, cDCD is a multiorgan donation that presents an excellent profitability in the number of organs extracted and transplanted.

**B**RAIN death is the common source of organs for transplant, but the imbalance between demand and supply has conditioned the development of strategies such as controlled donation after circulatory death (cDCD). The cDCD has been implemented heterogeneously because of ethical and legal conditions but also because it requires technical expertise and organizational capabilities [1]. The cDCD was initiated in our country in 2009 to 2010 and since then, cDCD has exponentially increased. There are specific requirements to initiate a cDCD program in a Spanish hospital. Among others, hospitals must have implemented an agreed on protocol on the withdrawal of life-sustaining therapy, the institution's ethics committee must have approved a cDCD protocol, and finally the regional authority must give authorization for the program. One of the

critical steps is the ischemia related with the procedure. The Spanish experience shows that normothermic regional perfusion (nRP) relates to improved survival compared with other recovery approaches, and these findings explain the progressively greater application of nRP for donation after cardiac death donor maintenance [2]. We aim to evaluate the impact and results after the implementation of a cDCD program in our hospital.

\*Address correspondence to María A. Ballesteros, Service of Intensive Care & Transplant Coordination Unit, University Hospital Marqués de Valdecilla-IDIVAL, Avda Valdecilla s/n, 39008 Santander, Spain. Tel: +34 646 603 742; Fax: +34 942 203543. E-mail: [gelesballesteros@yahoo.com](mailto:gelesballesteros@yahoo.com)

## MATERIALS AND METHODS

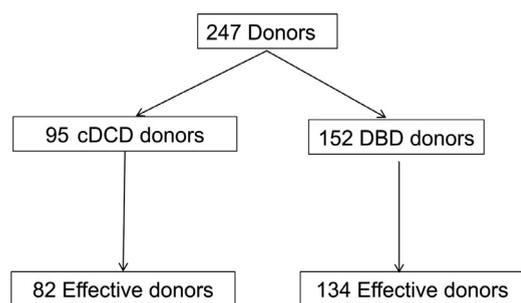
A retrospective cohort study was carried out. All cDCD donors from 2014 to 2019 in the University Hospital Marqués de Valdecilla were included. Donors after brain death (DBD) from the same period were the control group. A cDCD program was implemented in our hospital in 2014. Our protocol uses extracorporeal membrane oxygenation as nRP and antemortem heparinization and cannulation. Outcome variables were the donation rate and the number of valid grafts for transplant. Short-term results in recipients (1-year survival rate) were also analyzed. These data were obtained through the transplant database in University Hospital Marqués de Valdecilla.

### Statistical Analysis

Categorical variables are displayed as absolute value and percentage, using  $\chi^2$  or Pearson test for comparison. Quantitative variables are expressed as median and IQR. Mann-Whitney *U* test was used to compare quantitative variables.

## RESULTS

There were 247 donors (97 cDCDs) (Fig 1). Age was similar in both groups (Table 1), and the length of intensive care unit stay was shorter in the DBD group (2 days [IQR, 1-4] vs 6 days [IQR, 5-11];  $P < .001$ ). The proportion of noneffective donors (no organ was finally transplanted) was similar in both cohorts (13 donors [13.7%] vs 18 donors [11.8%],  $P = .671$ ). The median of grafts retrieved per DBD was higher (4 vs 3;  $P = .001$ ) at the expense of thoracic and liver grafts. Kidney and pancreatic donation were identical in both groups (Table 1). The number of transplanted organs per donor in DBD group



**Fig 1.** Donors included. cDCD, controlled donation after cardiac death; DBD, donation after brain death.

was higher (4 [IQR, 2-4] vs 2 [IQR, 2-3];  $P = 0.002$ ). One-year survival in liver recipients was similar between donor after cardiac death [DCD] (93.3%) and DBD (93.7%) groups ( $P = .474$ ). No significant differences were observed in 1-year lung recipient survival (DCD 96.1% vs DBD 90.6%;  $P = .240$ ). One-year kidney graft survival was similar in both cohorts (DCD 89.4% vs DBD 95.5%;  $P = .640$ ).

## DISCUSSION

cDCD implies organizational and technical aspects that have limited its extension [2]. In our hospital, the cDCD program with nRP has been fully implemented and undoubtedly contributes to our donor pool because 1 in 4 donors are of this type. Our donation rate was 89.7 donors per million habitants (in Spain 49 per million population) in 2019 and our cDCD rate was 41.4 per million population [3]. During the last decades, the organ recovery rate from cDCD was considered inferior to those obtained with DBDs. However, almost 90% of the cDCD donors in our series are kidney donors, similar to the DBD group, and lung donation from cDCD has been fully incorporated in our series (25% of cDCD are lung donors). Liver donation was lower in the cDCD group, similar to international series [4], because of the risk of ischemic damage to the bile duct. In cDCD, the effects of warm ischemia during the hypotensive phase after the withdrawal of life-sustaining therapy and after circulatory arrest are further increased during the later period of cold ischemia. This ischemic damage is associated with the incidence of ischemic-type biliary lesions and graft loss in liver transplant recipients. The prolonged ischemia of cDCD organs is better understood, and a higher level of competence in preservation and assessment techniques are being implemented. Spanish teams were the first proposing the use of extracorporeal membrane oxygenation devices for the preservation of abdominal organs with oxygenated blood as the ideal approach for the practice of donation after cardiac death. This technique allows restoration of cellular energy substrates and turns an urgent into an elective organ recovery surgery. In this context, it is possible to evaluate macroscopic appearance and assess the viability of abdominal grafts prior to transplant. These advances have allowed liver recipients to have equivalent outcomes to those who undergo transplant through DBD [3,5] by increasing age of donors [2] and including thoracic donation in cDCD [6,7]. Lung transplant using cDCD grafts has been initiated, with outcomes similar to grafts from DBDs [6]. The

**Table 1. Donation Baseline Characteristics**

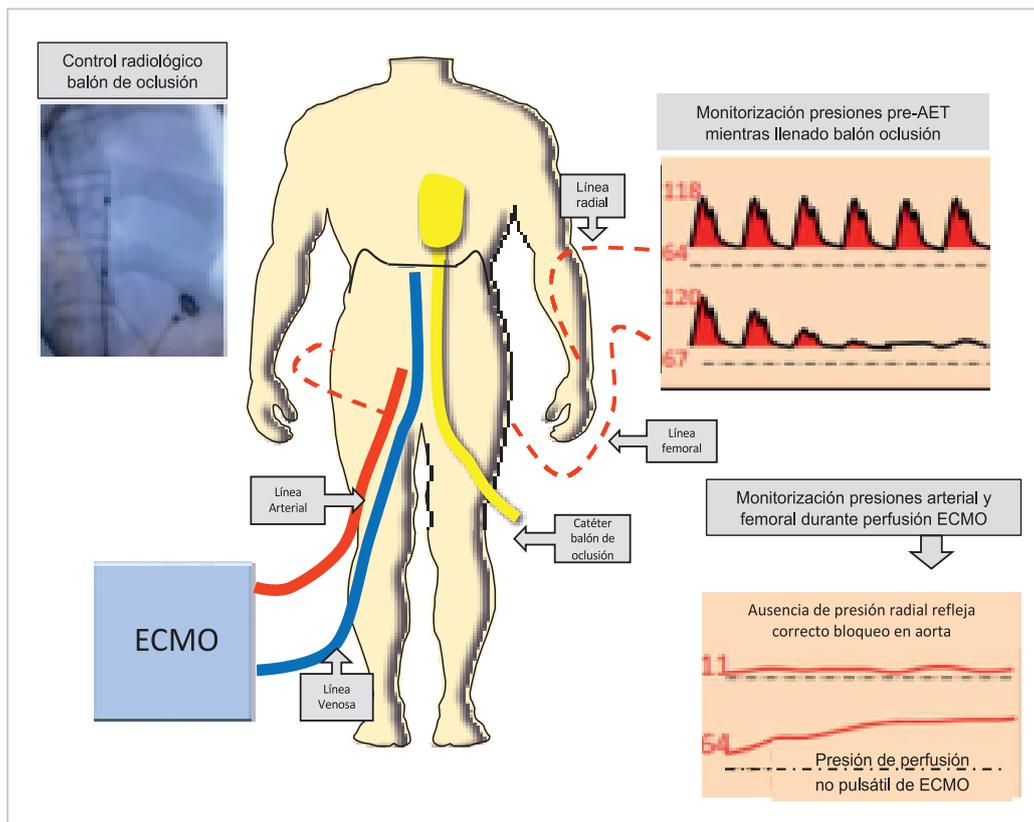
Characteristic	Controlled Donation After Circulatory Death (n = 95)	Donation After Brain Death (n = 152)	P Value
Age, y (IQR)	60 (53-68)	62 (51-79)	.390
Intensive care unit stay, d (IQR)	6 (5-11)	2 (1-4)	< .001
Organs retrieved per donor (IQR)	3 (2-4)	4 (3-5)	.001
Organs transplanted per donor (IQR)	2 (2-3)	4 (2-4)	.002
No effective donor (no organ transplanted), n (%)	13 (13.7)	18 (11.8)	.671
Kidney donation, n (%)	74 (77.9)	123 (80.9)	.565
Liver donation, n (%)	29 (30.5)	71 (46.7)	.012
Lung donation, n (%)	24 (25.3)	58 (38.2)	.036
Heart donation, n (%)	1 (1.1)	33 (21.7)	< .001

recovery of lung grafts in cDCD is performed using a rapid recovery technique decreasing the lung temperature with topical cooling as quickly as possible. This method, combined with the use of abdominal nRP for liver and kidney recovery, is safe for grafts. The cDCD lung transplant has become part of standard practice of care. Thus, although the heart was traditionally discarded, there are already worldwide experiences [8], including cases from our series, in which the heart has been successfully extracted and transplanted. In our center, the cDCD is a multiorgan donation, comparable with donation after brain death in terms of effectiveness and results. We consider that donation after cardiac death has an excellent profitability in the number of organs extracted and transplanted, and that although it implies a complexity of techniques, collaborations between centers have to be established to facilitate this type of donation, which is undoubtedly contributing to increase the pool of valid grafts for transplant.

## REFERENCES

- [1] Domínguez-Gil B, Haase-Kromwijk B, Van Leiden H, et al. Current situation of donation after circulatory death in European countries. *Transpl Int* 2011;24:676–86.
- [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] National Transplant Organization. Donation and transplant activity Spain 2019, <http://www.ont.es/infesp/Memorias/ACTIVIDAD%20DE%20DONACION%20Y%20TRASPLANTE%20ESPAÑA%202019.pdf>; 2019 [accessed 12.07.21].
- [4] Oniscu GC, Randle LV, Muiesan P, et al. In situ normothermic regional perfusion for controlled donation after circulatory death: the United Kingdom experience. *Am J Transplant* 2014;14:2846–54.
- [5] 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.
- [6] Miñambres E, Ruiz P, Ballesteros MA, et al. Combined lung and liver procurement in controlled donation after circulatory death using normothermic abdominal perfusion. Initial experience in two Spanish centers. *Am J Transplant* 2020;20:231–40.
- [7] Tsui SSL, Oniscu GC. Extending normothermic regional perfusion to the thorax in donors after circulatory death. *Curr Opin Organ Transplant* 2017;22:245–50.
- [8] Miñambres E, Royo-Villanova M, Pérez-Redondo M, et al. Spanish experience with heart transplants from controlled donation after the circulatory determination of death using thoraco-abdominal normothermic regional perfusion and cold storage. *Am J Transplant* 2021;21:1597–602.





El trasplante de órganos es la única alternativa de tratamiento para muchos pacientes. La disponibilidad de injertos para trasplante es escasa y es necesario desarrollar nuevas vías de obtención de órganos además de la donación en muerte encefálica. La donación en asistolia controlada es una fuente eficaz de injertos, pero estos están sometidos a un mayor daño isquémico que se ha relacionado con peores resultados del trasplante. La preservación mediante perfusión regional normotérmica con sistemas de oxigenación extracorpórea puede mitigar los efectos deletéreos de la isquemia. La evaluación de los resultados de los primeros siete años de implantación del programa de donación en asistolia controlada en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla demuestra resultados excelentes en términos de complicaciones y supervivencia a largo plazo, lo cual contribuye directamente a mejorar la esperanza y calidad de vida de los pacientes en lista de espera de trasplante.

Organ transplantation is the only possible therapy for many patients with an irreversible organ failure. The shortage of grafts for transplant makes it vital to develop new sources of usable organs, apart from donation after brain death. Controlled donation after circulatory death has increased the donor pool, but it has been associated with worse outcomes. The use of normothermic regional perfusion by extracorporeal membrane oxygenation is able to relieve ischemic injury. The assessment of the first seven years of the controlled donation after circulatory death program at our institution (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla) shows excellent outcomes in terms of transplant complications and long-term survival. This translates into an improvement of the expectancy and quality of life of the patients on the transplantation waiting list.