



# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

**Análisis de los Resultados del Trasplante Hepático  
con Injertos Procedentes de Donación en Asistolia  
Controlada.**

**D. Felipe Alconchel Gago**

**2020**



Análisis de la donación en asistolia controlada en los resultados del Trasplante Hepático

Directores: Dr. Pablo Ramírez Romero y Dr. Pedro Antonio Cascales Campos

Tutor: Dr. Pablo Ramírez Romero

Opta al título de Doctor con Mención Internacional: D Felipe Alconchel Gago

Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Murcia (EIDUM)

*“A problem might be achievable,  
but only with great risk to yourself,  
risk of failure and professional disgrace.”*

**Thomas E. Starzl (1982)**

*“Al fin y al cabo,  
somos lo que hacemos  
para cambiar lo que somos.”*

**Eduardo Galeano (El Libro de los Abrazos, 1989)**

Análisis de la donación en asistolia controlada en los resultados del Trasplante Hepático

*A mis padres*

*A Tati*



## **AGRADECIMIENTOS**

***A mis maestros.***

A Pablo Ramírez, por su confianza, empuje y *estímulo* constante; por brindarme la oportunidad de trabajar junto a él y empaparme de su pasión por el trasplante. A Pedro Cascales, por su dirección y amistad; por ser el *maestro*, en la cirugía y en la vida, que todos querrían tener. A Javier Briceño, por esa clase en la Facultad en la que me contagié *el mal*. A Rubén, por tu amistad, por tu apoyo infinito; porque *de mayor* quiero ser como tú. A don Pedro, a Antonio, por enseñarme que *la vida es actitud*.

***A mi familia.***

A mis padres y a mis hermanos, por su apoyo incondicional y sacrificio sobrehumano; por educarme e inculcarme en la ley del esfuerzo y la perseverancia. A mis amigos, porque soy un *cachito* de cada uno de vosotros.



## ÍNDICE

<b>AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>- 7 -</b>
<b>ÍNDICE .....</b>	<b>- 10 -</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS.....</b>	<b>- 14 -</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS .....</b>	<b>- 19 -</b>
<b>ABREVIATURAS .....</b>	<b>- 23 -</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>- 27 -</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>- 32 -</b>
<b>HIPÓTESIS DE TRABAJO Y ANÁLISIS DE OBJETIVOS.....</b>	<b>- 36 -</b>
<b>JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....</b>	<b>- 38 -</b>
<b>HIPÓTESIS DE TRABAJO.....</b>	<b>- 40 -</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>- 40 -</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>- 42 -</b>
<b>ANTECEDENTES HISTÓRICOS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO .....</b>	<b>- 45 -</b>
<b>DONACIÓN HEPÁTICA .....</b>	<b>- 46 -</b>
<b>DONACIÓN EN MUERTE ENCEFÁLICA.....</b>	<b>- 47 -</b>
<b>DONACIÓN EN ASISTOLIA .....</b>	<b>- 52 -</b>
<b>TRASPLANTE HEPÁTICO CON DONANTES DE EDAD AVANZADA .....</b>	<b>- 73 -</b>
<b>SITUACIÓN ACTUAL DEL TRASPLANTE HEPÁTICO EN ESPAÑA.....</b>	<b>- 75 -</b>
<b>INDICACIÓN DE TRASPLANTE Y LISTA DE ESPERA .....</b>	<b>- 78 -</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>- 83 -</b>
<b>POBLACIÓN A ESTUDIO Y ELECCIÓN DE LA MUESTRA DEL GRUPO ESTUDIO Y DEL GRUPO CONTROL.....</b>	<b>- 85 -</b>

<b>TÉCNICA QUIRÚRGICA Y PROCESO DE DONACIÓN EN ASISTOLIA CONTROLADA CON EXTRACCIÓN SÚPERRÁPIDA.....</b>	<b>- 87 -</b>
<b>VARIABLES.....</b>	<b>- 90 -</b>
<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....</b>	<b>- 93 -</b>
<b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....</b>	<b>- 93 -</b>
<b>SEGUIMIENTO .....</b>	<b>- 93 -</b>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</b>	<b>- 94 -</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>- 97 -</b>
<b>DCD vs DBD.....</b>	<b>- 99 -</b>
<b>DCD ≥ 70 AÑOS vs DCD &lt; 70 AÑOS .....</b>	<b>- 106 -</b>
<b>PÉRDIDAS INJERTO Y EXITUS.....</b>	<b>- 112 -</b>
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>- 116 -</b>
<b>IMPACTO DE LA DONACIÓN EN ASISTOLIA CONTROLADA SOBRE LA LISTA DE ESPERA PARA TRASPLANTE HEPÁTICO. ....</b>	<b>- 125 -</b>
<b>CONSIDERACIONES FINALES.....</b>	<b>- 128 -</b>
<b>LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....</b>	<b>- 130 -</b>
<b>CONCLUSIONES<sup>91,92</sup> .....</b>	<b>- 133 -</b>
<b>CONCLUSIONS<sup>91,92</sup> .....</b>	<b>- 137 -</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>- 141 -</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>- 154 -</b>
<b>ANEXO 1 – PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA TESIS DOCTORAL.....</b>	<b>- 156 -</b>
<b>ANEXO 2 – COMUNICACIONES A CONGRESOS DERIVADAS DE LA TESIS DOCTORAL .....</b>	<b>- 159 -</b>



## **ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1. Número total y tasa anual (pmp) de donantes de órganos según el tipo de donante. España 1993-2018. ....	- 44 -
Figura 2. Descripción gráfica de los tiempos durante el proceso de donación en asistolia controlada en el contexto de un trasplante hepático. ....	- 57 -
Figura 3. Protocolo de donación hepática en asistolia controlada con extracción súperrápida...	- 60 -
Figura 4. Esquema temporal del proceso de trasplante hepático con injerto procedente de donante en asistolia controlada y extracción súperrápida. El tiempo de canulación (en magenta) antes de la perfusión fría (en azul) añade tiempo extra de isquemia caliente funcional, con las consecuencias descritas. ....	- 62 -
Figura 5. Esquema del proceso de perfusión regional normotérmica. Tomado y modificado de Hessheimer AJ et al. Normothermic regional perfusion vs. super-rapid recovery in controlled donation after circulatory death liver transplantation. J Hepatol. 2019;70:658-665.....	- 63 -
Figura 6. Comparación según canulación pre-mortem o no en las diferentes técnicas de preservación de los donantes en asistolia tipo III. España 2012- 2017. ....	- 65 -
Figura 7. Tiempo de isquemia abdominal funcional según tipo de preservación y Canulación pre/post-mortem. Asistolia tipo III. España 2012-2017. PAN: perfusión regional normotérmica; ESR: extracción súperrápida.....	- 66 -
Figura 8. Esquema del procedimiento de donación hepática en asistolia controlada con extracción súperrápida y canulación pre-mortem. ....	- 67 -
Figura 9. Evolución anual del número de trasplantes hepáticos realizados en España en el período 1989-2018 (Barras verdes). Tasa de trasplante hepático por millón de habitantes (línea).....	- 75 -
Figura 10. Trasplante hepático en diferentes países (2012-2017) <sup>71</sup> . USA: Estados Unidos; AUSTL: Australia; GRE: Grecia; ITA: Italia; AUS: Austria; BEL: Bélgica; GER: Alemania; DEN: Dinamarca; SWE: Suecia; SWI: Suiza; UK: Reino Unido; FRA: Francia; POR: Portugal; SPA: España. ....	- 76 -
Figura 11. Evolución de la distribución de los grupos de edad de los donantes hepáticos. España 2009- 2018.....	- 77 -
Figura 12. Evolución del número de donantes hepáticos y porcentaje de utilización (donantes utilizados/donantes hepáticos) en función del tipo de donante (donantes generados en España). España 2009-2018.....	- 78 -
Figura 13. Evolución grupos de edad de los pacientes trasplantados hepáticos. España 2009-2018.....	- 79 -

- Figura 14. Evolución del porcentaje de pacientes trasplantados en lista de espera para trasplante hepático. España 2009-2018. .... - 80 -
- Figura 15. Evolución del número de pacientes fallecidos y excluidos por contraindicación/ empeoramiento en lista de espera para trasplante hepático. España 2009-2018..... - 81 -
- Figura 16. Protocolo y técnica quirúrgica de la extracción súper rápida (grupo estudio). .... - 87 -
- Figura 17. Corte histológico de biopsia intraoperatoria con tinción Sudán III/IV para la evaluación de la esteatosis macrovesicular en el donante..... - 89 -
- Figura 18. Corte histológico de biopsia intraoperatoria con tinción rápida de azul de anilina/cromotrolo 2R para la evaluación de fibrosis en el donante. .... - 89 -
- Figura 19. Supervivencia global de los receptores (A) y los injertos(B) tras el trasplante hepático. Grupo control (DBD) en color verde. Grupo a estudio (DCD) en azul. Se expresan los pacientes y los injertos en riesgo en la línea inferior. .... - 105 -
- Figura 20. Supervivencia global de los receptores (A) y los injertos (B) tras el trasplante hepático. Subgrupo DCD < 70 años en color rojo. Subgrupo DCD ≥ 70 años en azul. Se expresan los pacientes y los injertos en riesgo en la línea inferior. .... - 112 -
- Figura 21. Análisis de supervivencia (Kaplan-Meier) de los receptores (izquierda) e injertos (derecha) trasplantados con donantes en muerte encefálica ≥ 70 años (línea verde) vs con donantes en asistolia controlada ≥ 70 años (línea azul). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las supervivencias de los injertos y los receptores de ambos grupos. El grupo de 32 donantes en asistolia controlada ≥ 70 años se ha comparado con los 32 donantes en muerte encefálica ≥ 70 años que formaban parte del grupo control original..... - 124 -
- Figura 22. Proporción de pacientes en lista de espera para trasplante hepático en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca que han sido trasplantados, excluidos de la lista de espera o han fallecido en espera de un trasplante hepático durante los años 2010 a 2019. En azul se muestra el porcentaje de pacientes en lista de cada año que se trasplantaron, en amarillo el porcentaje de pacientes excluidos de la lista cada año, y en rojo el porcentaje de fallecidos en lista de espera a lo largo de cada año. .... - 126 -
- Figura 23. Número absoluto de pacientes trasplantados (en azul), excluidos de lista de espera (amarillo) y fallecidos en lista de espera durante cada año. En verde se muestra la evolución de la probabilidad de trasplante hepático (%) en cada año del estudio. .... - 127 -
- Figura 24. Número de trasplantes hepáticos por millón de habitantes (pmh) realizados en cada comunidad autónoma española durante el año 2019. En azul aquellas comunidades donde se realizaron menos de 25 trasplantes hepáticos pmh, en verde aquellas comunidades en

Análisis de la donación en asistolia controlada en los resultados del Trasplante Hepático

las que se realizó entre 25 y 45 trasplantes pmh, y en rojo Murcia, con 47,7 trasplantes hepáticos realizados pmh.....	- 127 -
Figura 25. Las 4 "E" del concepto de <i>Transplant Oncology</i> <sup>90</sup> . .....	- 129 -



## **ÍNDICE DE TABLAS**

Tabla 1. Clasificación de Maastricht modificada (Madrid 2011). .....	- 54 -
Tabla 2. Comparativa de los principales componentes en cada solución de preservación. ..	- 71 -
Tabla 3. Composición en milimoles (mmol) de cada litro de Celsior. ....	- 88 -
Tabla 4. Características de los donantes. Grupo control (DBD) vs grupo estudio (DCD). *Media ± DE. DCD: donación en asistolia controlada; DBD: donación en muerte encefálica; IMC: índice de masa corporal; TCE: traumatismo craneoencefálico; UCI: unidad de cuidados intensivos; AST: aspartato transaminasa; ALT: alanina transaminasa; TP: actividad de protrombina. ....	- 100 -
Tabla 5. Características de los receptores. DBD vs DCD. *Media ± DE. DCD: donación en asistolia controlada; DBD: donación en muerte encefálica; TH: trasplante hepático; HCC: hepatocarcinoma; HCV: virus de la hepatitis C; MELD: Model for End-Stage Liver Disease; IMC: índice de masa corporal; AST: aspartato transaminasa; ALT: alanine transaminasa; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gamma-glutamyl transferase; TP: actividad de protrombina; UCI: unidad de cuidados intensivos. ....	- 102 -
Tabla 6. Complicaciones durante el postrasplante inmediato y durante el seguimiento de los pacientes de este estudio. DBD vs DCD. DCD: donación en asistolia controlada; DBD: donación en muerte encefálica; TH: trasplante hepático; FHF: fallo hepático fulminante; HBV: virus de la hepatitis B, HCV: virus de la hepatitis C.....	- 103 -
Tabla 7. Características de los donantes. DCD ≥ 70 años vs DCD <70 años. *Media ± DE. DCD: donación en asistolia controlada; DBD: donación en muerte encefálica; IMC: índice de masa corporal; TCE: traumatismo craneoencefálico; UCI: unidad de cuidados intensivos; AST: aspartate transaminasa; ALT: alanine transaminasa; TP: actividad de protrombina. .	- 107 -
Tabla 8. Características de los receptores. DCD ≥ 70 años vs DCD < 70 años. *Media± DE. DCD: donación en asistolia controlada; DBD: donación en muerte encefálica; IMC: índice de masa corporal; TH: trasplante hepático; HCC: hepatocarcinoma; HCV: virus de la hepatitis C; MELD: Model for End-Stage Liver Disease; AST: aspartate transaminasa; ALT: alanine transaminasa; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gamma-glutamyl transferasa; TP: actividad de protrombina; UCI: unidad de cuidados intensivos. ....	- 109 -
Tabla 9. Complicaciones durante el postrasplante inmediato y durante el seguimiento de los pacientes de este subanálisis. DCD ≥ 70 años vs DCD < 70 años. DCD: donación en asistolia controlada; DBD: donación en muerte encefálica; TH: trasplante hepático; FHF: fallo hepático fulminante; HCV: virus de la hepatitis C; HBV: virus de la hepatitis B. ....	- 111 -
Tabla 10. Causas de pérdida de injerto y de muerte en el subgrupo de trasplantes hepáticos llevados a cabo con injertos DCD ≥ 70 años y supervivencia en meses. HCV: virus de la	

Análisis de la donación en asistolia controlada en los resultados del Trasplante Hepático

hepatitis C; HCC: hepatocarcinoma; IR: insuficiencia renal; TAH: trombosis de la arteria hepática; TH: trasplante hepático; FHF: fallo hepático fulminante; TVH: trombosis de las venas hepáticas; CC: cirrosis criptogénica; HY: hepaticoyeyunostomía en Y de Roux; HBV: infección por virus de la hepatitis B ..... - 113 -

Tabla 11. Causas de pérdida de injerto y de muerte en el subgrupo de trasplantes hepáticos llevados a cabo con injertos DCD < 70 años y supervivencia en meses. TH: trasplante hepático; HCC: hepatocarcinoma; CI: colangiopatía isquémica; HCV: virus de la hepatitis C; FHF: fallo hepático fulminante; HBV: virus de la hepatitis B; TAH: trombosis de la arteria hepática; TP: trombosis portal; HY: hepaticoyeyunostomía en Y de Roux; DPI: disfunción primaria del injerto..... - 114 -



## **ABREVIATURAS**



**ALT:** alanino-aminotransferasa

**AST:** aspartato-aminotransferasa

**cDCD:** donante en asistolia controlada

**CPRE:** colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

**CS:** Celsior®

**DBD:** donante en muerte encefálica

**DCD:** donante en asistolia

**FA:** fosfatasa alcalina

**GGT:** gamma-glutamil transferasa

**HTK:** solución de histidina-triptófano-ketoglutarato o solución de Bretschneider o Celsior®

**IGL-1:** solución de Institut Georges Lopez

**IMC:** Índice de masa corporal

**LTSV:** limitación del soporte vital

**MELD:** Model for End-Stage Liver Disease

**ONT:** Organización Nacional de Trasplantes

**PCR:** Parada Cardiorrespiratoria

**PRN:** Perfusión Regional Normotérmica

**RCP:** Reanimación Cardiopulmonar

**ucDCD:** donante en asistolia no controlada

**UCI:** unidad de cuidados intensivos

**UW:** Universidad de Wisconsin



## **RESUMEN**



**Objetivos:** El objetivo principal la presente tesis doctoral es comparar los resultados del trasplante hepático entre la donación hepática en asistolia controlada con extracción súpperrápida (tipo III de la clasificación de Maastricht modificada), y la donación en muerte encefálica en nuestro hospital. Y dentro del grupo de donación en asistolia controlada, analizar la influencia de la edad en los resultados obtenidos con este tipo de donantes con edades superiores a los setenta años.

**Metodología:** Todos los trasplantes hepáticos realizados con injertos procedentes de donantes en asistolia controlada entre noviembre de 2014 y diciembre de 2018 en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca fueron analizados prospectivamente. Los resultados de los trasplantes realizados con donantes en asistolia controlada (grupo a estudio), se compararon con aquellos de un grupo control que se trasplantaron con donantes en muerte encefálica inmediatamente después de cada trasplante del grupo a estudio. Posteriormente se analizaron los resultados obtenidos, dentro del grupo de trasplantes hepáticos realizados con donantes en asistolia controlada, según la edad de los donantes, considerando 2 subgrupos con un punto de corte en los setenta años de edad.

**Resultados:** Se estudiaron un total de setenta y siete trasplantes hepáticos con injertos procedentes de donación en asistolia controlada. Al comparar las complicaciones postrasplantes entre los trasplantes con donantes en asistolia controlada frente a aquellos del grupo control (trasplantes hepáticos con donantes en muerte encefálica), no hubo diferencias en cuanto a las tasas de disfunción primaria del injerto (1,3% donantes en asistolia vs 2,6% donantes en muerte encefálica), trombosis

de la arteria hepática y retrasplante hepático precoz entre los dos grupos. En cuanto a las complicaciones biliares y la colangiopatía isquémica, a pesar del mayor porcentaje en el grupo de trasplantes realizados con donantes en asistolia controlada, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Tras una mediana de seguimiento de 15 meses, la supervivencia global de los injertos y de los receptores al año fue similar entre el grupo estudio (donantes en asistolia controlada) y el grupo control (donantes en muerte encefálica). Al comparar los treinta y dos trasplantes hepáticos realizados con donantes en asistolia controlada con una edad mayor o igual a setenta años, con los restantes cuarenta y cinco donantes en asistolia controlada con una edad menor de setenta años, no hubo diferencias en cuanto a las tasas de disfunción primaria del injerto, trombosis de la arteria hepática, colangiopatía isquémica, complicaciones biliares ni de retrasplante. La supervivencia global de los pacientes y de los injertos fue similar también entre ambos subgrupos.

**Conclusión:** Los resultados de supervivencia para el trasplante hepático con donación en asistolia controlada y técnica de extracción súper rápida no fueron inferiores a los obtenidos en un grupo similar de pacientes trasplantados con injertos procedentes de donantes en muerte encefálica. Sin embargo, el precio a pagar de la donación en asistolia controlada fue una tasa más alta de complicaciones biliares, incluida la colangiopatía isquémica, aunque sin significación estadística. La edad del donante no fue un factor negativo, con resultados comparables a otras poblaciones cuando se realizaron trasplantes con donantes en asistolia controlada mayores de setenta años.



## **ABSTRACT**

**Objectives:** The main objective of this doctoral thesis is to compare the results of liver transplantation between controlled donation after circulatory death and super-rapid recovery (type III of the modified Maastricht classification), and donation after brainstem death in our hospital. Within the group of controlled donation after circulatory death, the influence of age on the outcomes obtained with this type of donors aged over seventy years and up to eighty years was analyzed.

**Methodology:** All liver transplants carried out with grafts from controlled donation after circulatory death between November 2014 and December 2018 at the Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca were analyzed prospectively. The results of the controlled donation after circulatory death transplant group were compared with those of a control group that received a graft from donation after brainstem death immediately after each liver transplant with grafts from controlled donation after circulatory death. Subsequently, the results obtained within the group of liver transplants performed with donation after circulatory death, were analyzed according to the age of the donors, considering 2 subgroups with a cut-off point at 70 years of age.

**Results:** A total of seventy-seven liver transplants with grafts from donation after circulatory death were analyzed. When comparing post-liver transplant complications between donation after circulatory death versus those in the control group ( liver transplantation with donation after brainstem death) there was no difference in the rates of primary graft dysfunction (1.3% controlled donation after circulatory death vs. 2.6% donation after brainstem death), hepatic artery thrombosis and early liver re-

transplantation between the two groups. Regarding biliary complications and ischemic cholangiopathy, despite the higher percentage in the group of transplants performed with controlled donation after circulatory death, the differences were not statistically significant. After a median follow-up of 15 months, the overall survival of the grafts and recipients at one year was similar between the study group (controlled donation after circulatory death) and the control group (donation after brainstem death). When comparing the thirty-two liver transplants performed with controlled donation after circulatory death with an age greater than or equal to seventy years, with the remaining forty-five donors in controlled donation after circulatory death with an age less than seventy years, there was no difference in the rates of primary graft dysfunction, hepatic artery thrombosis, ischemic cholangiopathy, biliary complications, or retransplantation. Overall and graft survival was also similar between both subgroups.

**Conclusion:** Overall and graft survival rates for liver transplantation with controlled donation after circulatory death and super-rapid recovery were not inferior to those obtained in a similar group of patients transplanted with grafts obtained from donation after brainstem death. However, the cost of controlled donation after circulatory death was a higher rate of biliary complications, including ischaemic cholangiopathy, but without achieving statistical significance. The age of the donor was not a negative predictor, with outcomes that were similar to other populations when transplanted with controlled donation after circulatory death of more than seventy years.



# **HIPÓTESIS DE TRABAJO Y ANÁLISIS DE OBJETIVOS**



## JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El trasplante hepático representa actualmente el tratamiento de elección en el estadio terminal de determinadas enfermedades hepáticas y es la mejor opción de tratamiento para el hepatocarcinoma (HCC) asociado a la cirrosis hepática<sup>1</sup>.

La demanda del trasplante hepático es cada vez mayor<sup>2</sup>. La utilización de hígados de donantes en muerte encefálica (DBD) con una edad avanzada y el crecimiento de la donación en asistolia controlada (DCD) han permitido aumentar la disponibilidad de órganos para trasplante hepático, especialmente en el caso de la donación en asistolia controlada en España tras la aplicación de los cambios en la legislación realizados en 2012<sup>3-5</sup>. Estos donantes en asistolia controlada, generalmente con una patología cerebral devastadora e irreversible, pero sin cumplir criterios de muerte encefálica, se mantienen en ventilación mecánica bajo control hemodinámico hasta la limitación del esfuerzo terapéutico de forma controlada en el quirófano y la obtención de los órganos para trasplante. En España, durante los últimos 5 años, la utilización de donantes en asistolia representa ya alrededor de un tercio del total de trasplantes hepáticos realizados.

El principal problema de los donantes en asistolia controlada viene determinado por el tiempo de isquemia caliente funcional y total hasta que se realiza la perfusión del órgano. Durante este tiempo, se produce un deterioro del potencial injerto, especialmente de su componente biliar, muy sensible a la isquemia, lo que justifica la aparición de mayores tasas de disfunción primaria del injerto y complicaciones biliares

como la colangiopatía isquémica. Estas desventajas se comunicaron al inicio de los programas de donación en asistolia controlada junto con unas peores tasas de supervivencia tanto del injerto y del paciente <sup>6,7</sup>. Hoy en día, los resultados pueden ser comparables a los obtenidos con donantes en muerte encefálica<sup>8</sup>, aunque con un porcentaje de rechazos del órgano durante el proceso de evaluación y extracción del mismo que puede llegar hasta el 30-40% del total de potenciales donantes evaluados. La causa más frecuente para desestimar un injerto es el aspecto macroscópico del mismo<sup>9</sup>. Los resultados más aceptables en el trasplante hepático con injertos procedentes de asistolia controlada se han descrito con donantes jóvenes (menos de cincuenta años), con tiempos cortos de isquemia caliente total (menos de treinta minutos) y tiempos de isquemia fría limitados (menos de cinco horas). Los resultados fueron peores en receptores mayores de sesenta o sesenta y cinco años, con un fallo hepático fulminante, el uso para un retrasplante o en diálisis<sup>10</sup>, circunstancias para las que la Organización Nacional de Trasplantes Española (ONT), en su documento de consenso, no recomienda el uso de donantes en asistolia controlada<sup>11</sup>.

La experiencia con la utilización de donantes en asistolia con edades por encima de los 70 años y hasta los 80 años es escasa. Aunque en los donantes en muerte encefálica la edad ya no es un factor limitante cuando no coexisten otros factores de riesgo<sup>12-14</sup>, con los donantes en asistolia muchos grupos de trasplante limitan la selección de los donantes a aquellos menores de 60 años<sup>2,15,16</sup>.

Aunque existe un interés creciente por el uso de la perfusión regional normotérmica en la donación con asistolia controlada para el trasplante hepático, no

hay aún estudios de alto nivel de evidencia (ensayos clínicos aleatorizados, metanálisis) con resultados contundentes para decantarse por ella en detrimento de la extracción súperrápida de forma definitiva.

## **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

La donación hepática en asistolia controlada y la extracción súperrápida es una técnica que permite la ampliación del pool de donantes para trasplante hepático, con aceptables resultados de supervivencia y calidad de vida en receptores seleccionados.

El uso de donantes en asistolia controlada mayores de 70 años puede ser seguro y no ir asociado a peores resultados tras el trasplante hepático.

Para contrastar estas hipótesis, nos planteamos los siguientes objetivos:

## **OBJETIVOS**

1. Comparar los resultados del trasplante hepático entre la donación en asistolia controlada con extracción súperrápida y la donación hepática en muerte encefálica.
2. Comparar los resultados del trasplante hepático con donación en asistolia controlada con extracción súperrápida y donantes mayores de 70 años con los

Análisis de la donación en asistolia controlada en los resultados del Trasplante Hepático

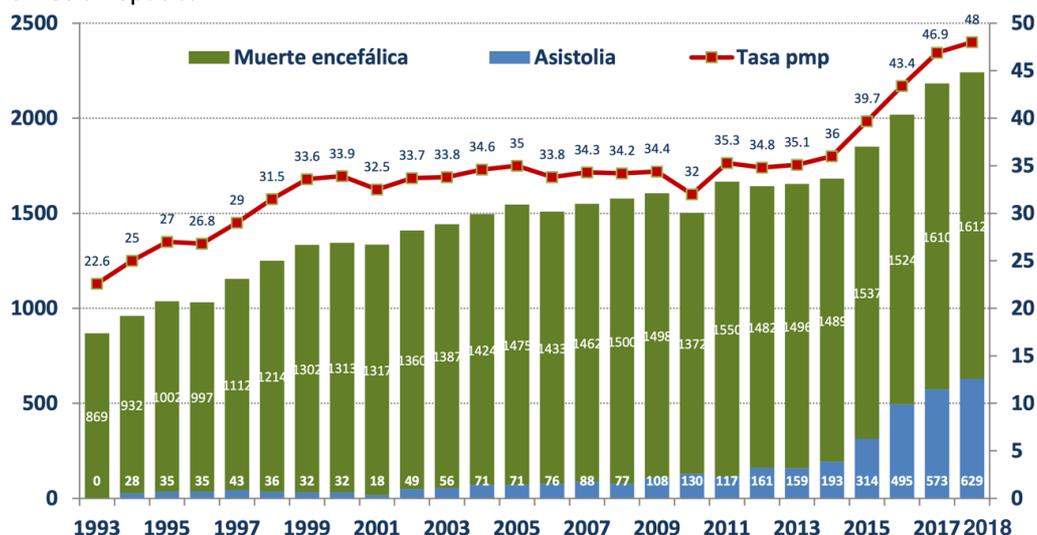
trasplantes hepáticos realizados también con donantes en asistolia controlada y extracción súperrápida menores de 70 años.

3. Analizar el impacto de la donación en asistolia controlada en relación a la incidencia de colangiopatía isquémica y de disfunción primaria del injerto, así como analizar la influencia de la edad del donante en las variables de complicaciones postrasplante hepático y en la supervivencia del paciente y del injerto hepático.
4. Analizar la influencia de la aparición de la asistolia controlada sobre la mortalidad en lista de espera para trasplante hepático en nuestro centro.

# INTRODUCCIÓN



El trasplante hepático es hoy en día una terapia establecida que mejora la calidad de vida y la supervivencia de unos 140000 pacientes al año en el mundo<sup>17</sup>. Es el *standard of care* del tratamiento en la enfermedad hepática terminal y el tratamiento que más supervivencia otorga en aquellos pacientes con hepatocarcinoma (HCC) asociado a cirrosis hepática<sup>18</sup>.



**Figura 1.** Número total y tasa anual (pmp) de donantes de órganos según el tipo de donante. España 1993-2018.

A pesar de ello, la relativa escasez de donantes para satisfacer las crecientes necesidades de trasplante es uno de los mayores obstáculos en el mayor desarrollo de esta terapia. En los últimos años se produjeron en España cambios epidemiológicos importantes que determinaron un descenso en los índices de mortalidad relevante para la donación (mortalidad por accidente de tráfico y enfermedad cerebrovascular), así como mejoras en el manejo del paciente neurocrítico. Ambos fenómenos derivaron en un objetivado descenso en el potencial de donación en muerte encefálica y en un progresivo cambio en el perfil del donante de órganos<sup>19</sup>, que a pesar de la relativa buena

tasa de donación en comparación a otros países de nuestro entorno, llevaron a un estancamiento en el número de donaciones en la década de 2000 (Figura 1).

En cambio, este escenario se transformó con el desarrollo de la donación en asistolia, sobre todo a partir de la creación del marco legal en España en el año 2012<sup>20</sup>. Se produjo entonces un incremento exponencial en el número total de donantes de órganos gracias al enorme empuje de la donación en asistolia, pasando de una tasa de donación por millón de habitantes del 34,8 en el año 2012 a 48 en el año 2018. Además, el esfuerzo de las Coordinaciones de Trasplantes del territorio nacional ha conseguido que la negativa familiar para donación de órganos se haya situado en mínimos históricos<sup>21-24</sup>.

## **ANTECEDENTES HISTÓRICOS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO**

El hígado es el órgano noble, el órgano de la vida. Entre los trasplantes de órganos sólidos, el trasplante hepático es el que requiere un equipo humano más numeroso y multidisciplinar. Se considera a Thomas Starzl como el precursor del trasplante hepático. Nacido en Iowa en 1926, comenzó a realizar trasplantes renales al inicio de la década de 1960, y fue desarrollando experimentalmente la técnica del trasplante hepático hasta la culminación el 1 de marzo de 1963, llevando a cabo el primer trasplante de hígado en humanos, aunque sin mucho éxito. Posteriormente, la técnica y el pronóstico de los pacientes fue mejorando, y entre 1963 y 1967 se fueron realizando decenas de trasplantes hepáticos en Francia (Demirleau), Reino Unido (Sir Roy Calne) y en los propios Estados Unidos. En la década de 1980 comenzaron a aparecer

diversas mejoras (quirúrgicas, anestésicas, manejo de la hemostasia, etc.). Fue el desarrollo de la inmunosupresión la que realmente permitió el despegue del trasplante hepático. En la conferencia de Bethesda de 1983, se le otorgó de forma consensuada la utilidad terapéutica de la que goza hoy en. En este marco, en 1984 los doctores Carles Margarit y Eduardo Jaurrieta realizaron en el Hospital de Bellvitge el primer trasplante hepático en España, en 1985 el Hospital Puerta del Hierro, en 1986 en el Hospital 12 de octubre y en 1988 en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia. Posteriormente en diciembre de 1990 se llevaron a cabo los primeros trasplantes hepáticos en el Clinic de Barcelona y el Hospital Reina Sofía de Córdoba, hasta conformar los 25 grupos de trasplante hepático que existen en España en la actualidad.

## **Donación Hepática**

El diagnóstico de muerte a efectos de la donación se describe en el Real Decreto 2070/1999, de 30 de diciembre<sup>25</sup>, en el que se regulan las actividades de donación y trasplante de órganos y tejidos. De acuerdo con la legislación española, el fallecimiento de una persona puede diagnosticarse por medio de la confirmación del cese irreversible de las funciones cardiorrespiratorias (muerte por parada cardiorrespiratoria [PCR] – donación en asistolia) o del cese irreversible de las funciones encefálicas (muerte encefálica).

## **Donación en Muerte Encefálica**

La donación en muerte encefálica es la forma “clásica” de donación de órganos. Históricamente, el diagnóstico de muerte del ser humano se basaba en la confirmación del cese irreversible de las funciones cardiorrespiratorias. A mediados del siglo XX, gracias al desarrollo de la ventilación mecánica y de las unidades de cuidados intensivos (UCI), se comenzó a poder mantener la actividad cardiocirculatoria de pacientes con graves lesiones neurológicas con ausencia de funciones encefálicas y de respiración espontánea<sup>26,27</sup>. Esta situación obligó entonces a redefinir el concepto de muerte. En 1968 un comité formado en la Universidad de Harvard, publicó los primeros criterios diagnósticos de muerte encefálica y la igualaron por tanto a la muerte de un ser humano<sup>28</sup>. Esta corriente llegó a su culminación con la publicación en el mismo año de la Declaración de Sidney de Muerte Humana<sup>29</sup>, momento desde que se acepta que una persona fallece cuando su cerebro muere.

En España, el diagnóstico y certificación de muerte encefálica se regula bajo los siguientes criterios<sup>25</sup>:

- 1) Condiciones diagnósticas: Coma de etiología conocida y de carácter irreversible. Debe haber evidencia clínica o por neuroimagen de lesión destructiva en el sistema nervioso central compatible con la situación de muerte encefálica.
- 2) Exploración clínica neurológica:

- a) El diagnóstico de muerte encefálica exige siempre la realización de una exploración neurológica que debe ser sistemática, completa y extremadamente rigurosa.
- b) Inmediatamente antes de iniciar la exploración clínica neurológica hay que comprobar si el paciente presenta:
  - i) Estabilidad hemodinámica.
  - ii) Oxigenación y ventilación adecuadas.
  - iii) Temperatura corporal > 32 °C.
  - iv) Ausencia de alteraciones metabólicas, sustancias o fármacos depresores del sistema nervioso central, que pudieran ser causantes del coma.
  - v) Ausencia de bloqueantes neuromusculares.
- c) Los tres hallazgos fundamentales en la exploración neurológica son los siguientes:
  - i) Coma arreactivo, sin ningún tipo de respuestas motoras o vegetativas al estímulo algésico producido en el territorio de los nervios craneales; no deben existir posturas de descerebración ni de decorticación.
  - ii) Ausencia de reflejos troncoencefálicos (reflejos, fotomotor, corneal, oculocefálicos, oculo vestibulares, nauseoso y tusígeno) y de la respuesta cardíaca a la infusión intravenosa de 0,04 mg/Kg de sulfato de atropina (**test de atropina**).
  - iii) Apnea, demostrada mediante el «test de apnea», comprobando que no existen movimientos respiratorios

torácicos ni abdominales durante el tiempo de desconexión del respirador suficiente para que la pCO<sub>2</sub> en sangre arterial sea superior a 60 mmHg.

- d) La presencia de actividad motora de origen espinal espontánea o inducida, no invalida el diagnóstico de la muerte encefálica,
  - e) Condiciones que dificultan el diagnóstico clínico de muerte encefálica.
- 3) Período de observación: El período de observación debe valorarse individualmente, teniendo en cuenta el tipo y gravedad de la lesión causante, así como las pruebas instrumentales realizadas. Siempre que el diagnóstico sea únicamente clínico, se recomienda repetir la exploración neurológica según los siguientes períodos:
- a) A las seis horas: en los casos de lesión destructiva conocida.
  - b) A las veinticuatro horas: en los casos de encefalopatía anóxica.
  - c) Si se sospecha o existe intoxicación por fármacos o sustancias depresoras del sistema nervioso central, el periodo de observación debe prolongarse, a criterio médico, de acuerdo con la vida media de los fármacos o sustancias presentes y a las condiciones biológicas generales del paciente. Los períodos de observación reseñados pueden acortarse a criterio médico, de acuerdo con las pruebas instrumentales de soporte diagnóstico realizadas.

4) Pruebas instrumentales de soporte diagnóstico: Desde un punto de vista científico no son obligatorias, excluyendo las siguientes situaciones:

- a) Las referidas en el apartado 2) e)
- b) Ausencia de lesión destructiva cerebral demostrable por evidencia clínica o por neuroimagen.
- c) Cuando la lesión causal sea primariamente infratentorial

Sin embargo, con el fin de complementar el diagnóstico y acortar el periodo de observación, sería recomendable la realización de alguna prueba instrumental. En el caso particular de que la etiología causante del coma sea de localización infratentorial, la prueba instrumental a realizar debe demostrar la existencia de lesión irreversible de los hemisferios cerebrales (electroencefalograma o prueba de flujo sanguíneo cerebral). Las pruebas instrumentales diagnósticas son de dos tipos:

- Pruebas que evalúan la función neuronal:
  - Electroencefalografía.
  - Potenciales evocados.
- Pruebas que evalúan el flujo sanguíneo cerebral:
  - Arteriografía cerebral de los 4 vasos.
  - Angiografía cerebral por sustracción digital (arterial o venosa).
  - Sonografía doppler transcraneal.

En la actualidad, la donación en muerte encefálica sigue constituyendo la mayor fuente de donantes en el Mundo. En España, en comparación con otros países, existe una baja tasa de mortalidad relevante para la donación de órganos (mortalidad por accidentes de tráfico y por enfermedad cerebrovascular). La reducción en la incidencia de estos sucesos que pueden derivar en daño cerebral catastrófico, y las mejoras en el tratamiento del paciente neurocrítico, han marcado un progresivo descenso en la incidencia de muerte encefálica en nuestro país. Si en el año 2000 se estimaba una incidencia de 65 casos de muerte encefálica por millón de población (pmp), en los últimos años dicha incidencia se ha estancado en torno a los 50 casos pmp<sup>30</sup>.

En cuanto a la técnica quirúrgica, el paso fundamental en la cirugía de extracción de cualquier órgano es la canulación del sistema circulatorio para permitir la perfusión *in situ* con líquido de preservación frío. Para ello, en el caso de la extracción hepática, el colon derecho se moviliza completamente de manera similar que en el primer paso de una hemicolectomía y levantando el duodeno hacia medial (maniobra de Cattell-Braasch), para así poder exponer la bifurcación aórtica y la vena cava inferior. Dependiendo de las preferencias de cada equipo extractor, se disecciona entonces, o la vena mesentérica (superior o inferior) o la vena porta, y se prepara para su canulación. El ligamento falciforme y el ligamento triangular se dividen para movilizar el hígado. En este momento, hay que prestar especial cuidado con las frecuentes variantes de la normalidad que presenta la arteria hepática, en especial y más frecuentemente, una arteria hepática izquierda dependiente de la arteria gástrica izquierda, presente hasta en un 25% de los casos. Se disecciona la vía biliar y se secciona a la altura del borde superior del páncreas, y se disecciona la arteria hepática hasta su origen en el tronco celíaco. Se

realiza también la disección de la arteria esplénica en su origen y de la vena porta hasta el eje esplenomesaraico, y como he señalado previamente, se prepara o no para la canulación según las preferencias de cada grupo. La aorta se busca a nivel del diafragma o alternativamente se controla a través del tórax por encima del diafragma. En este momento de la cirugía se anticoagula de manera sistemática al donante y las cánulas de perfusión se introducen en la aorta cerca de la bifurcación iliaca, y en la vena mesentérica superior o la vena porta. Se realiza también la canulación de la vena cava infrarrenal para la exanguinación y drenaje de los órganos abdominales. Una vez está todo listo, se procede al clampaje de la aorta descendente a nivel supracelíaco, momento en el que se inicia simultáneamente la perfusión a través de la cánula aórtica infrarrenal y de la vena mesentérica superior, dando comienzo al tiempo de isquemia fría. Además, se procede al enfriamiento externo de los órganos con suero frío entre 0 - 4°C (*pillet*) o hielo picado con suero frío.

## **Donación en Asistolia**

La primera reunión internacional sobre donación en asistolia tuvo lugar en Maastricht en 1995, donde se identificaron cuatro categorías de donantes en asistolia dependiendo del contexto en el que se producía el fallecimiento<sup>31</sup>. Sin embargo, en nuestro país dicha clasificación no captaba con precisión la realidad del tipo de donación en asistolia que se llevaba a cabo en España de forma mayoritaria antes de 2012 (asistolia no controlada), lo que ocasionó problemas y discordancias entre los grupos respecto a la clasificación de Maastricht original de 1995. Por todo ello, en 2011 en Madrid se consensó el adaptar y adecuar dicha clasificación a la realidad española,

surgiendo la clasificación de Maastricht modificada (Tabla 1). Fue en diciembre de 2012 cuando, con la publicación del Real Decreto 1723/2012<sup>20</sup>, cristalizó el marco legal para llevar a cabo este tipo de donación.

Como hemos comentado previamente, el diagnóstico de muerte también se establece tras la confirmación del cese irreversible de las funciones cardiorrespiratorias. En relación a la irreversibilidad del proceso, debe establecerse una diferenciación entre la donación en asistolia controlada y la no controlada (Clasificación de Maastricht Modificada, Tabla 1). En cuanto a la donación en asistolia no controlada (Maastricht I y II), la irreversibilidad viene determinada por la imposibilidad de reestablecer la función cardiorrespiratoria tras la aplicación de maniobras de reanimación avanzada (RCP), y para confirmar esta irreversibilidad se requiere respetar un periodo de observación sin aplicar maniobras de reanimación (ni ventilación) durante el cual se pueda constatar el cese de la función cardiorrespiratoria. En España, se encuentra determinado en 5 minutos<sup>11,32</sup>.

En el contexto de la donación en asistolia controlada (Maastricht III y IV) la irreversibilidad exige asimismo un tiempo de observación de 5 minutos para descartar que se produzca el fenómeno de autorresucitación. El cese de la función circulatoria viene determinado por la ausencia de contractilidad cardíaca efectiva, la cual pudiera coexistir con actividad eléctrica.

<b>DONACIÓN EN ASISTOLIA NO CONTROLADA</b>	<b>I</b>	Fallecido fuera del hospital	Incluye víctimas de una muerte súbita, traumática o no, acontecida fuera del hospital que, por razones obvias, no son resucitadas.	
	<b>II</b>	Resucitación infructuosa	<b>IIA</b> Extrahospitalaria	La PCR ocurre en el ámbito extrahospitalario y es atendida por el servicio de emergencias extrahospitalario, quien traslada al paciente al hospital con maniobras de RCP.
			<b>IIB</b> Intrahospitalaria	La PCR ocurre en el ámbito intrahospitalario, siendo presenciada por el personal sanitario, con inicio inmediato de maniobras RCP.
	<b>DONACIÓN EN ASISTOLIA CONTROLADA</b>	<b>III</b>	A la espera del paro cardíaco	Incluye pacientes a los que se aplica limitación del tratamiento de soporte vital tras el acuerdo entre el equipo sanitario y éste con los familiares o representantes del enfermo/donante.
<b>IV</b>		Paro cardíaco en muerte encefálica	Incluye pacientes que sufren una PCR mientras se establece el diagnóstico de muerte encefálica o después de haber establecido dicho diagnóstico, pero antes de que sean llevados a quirófano. Es probable que primero se trate de restablecer la actividad cardíaca, pero cuando no se consigue, puede modificarse el proceso al de donación en asistolia.	

**Tabla 1.** Clasificación de Maastricht modificada (Madrid 2011).

## **Donación en Asistolia No Controlada**

Antes de la aprobación en 2012 del marco legal que regulaba la realización de asistolia controlada (Maastricht III), en España se realizaban donantes en asistolia no controlada y en muy pocos centros. Este tipo de donación requiere un gran esfuerzo organizativo y una perfecta coordinación con los servicios de emergencias extrahospitalarios. De hecho, la intención inicial de la ONT era que, por cuestiones de rentabilidad, la donación en asistolia no controlada debía limitarse a ciudades con una población mínima 500000 habitantes<sup>32</sup>.

La Organización Nacional de Trasplantes (ONT) en su sus recomendaciones sobre donación en asistolia<sup>32</sup>, plantea la donación en asistolia no controlada en personas que han sufrido una parada cardiorrespiratoria y a las que se les ha aplicado maniobras de reanimación cardiopulmonar infructuosas y que además, cumplen los siguientes requisitos:

- Edad entre 1 y 55 años
- Cualquier tipo de Parada Cardiorrespiratoria (PCR).
- Tiempo de PCR menor de 15 minutos
- Tiempo de PCR hasta llegada al hospital menor de 2 horas
- Ausencia de aspecto externo indicativo de adicción a drogas por vía parenteral.
- Ausencia de hemorragia activa en tórax y en abdomen.

- Ausencia de infecciones sistémicas o enfermedades neoplásicas que constituyan una contraindicación para la donación de órganos.

### **Donación en Asistolia Controlada**

En la actualidad, se consideran potenciales donantes en asistolia controlada (cDCD) aquellos pacientes en los que, por su patología de ingreso y evolución posterior, se decide conjuntamente con la familia la limitación del soporte vital (LTSV) y en los que se espera que, tras la retirada de estas medidas, se produzca la PCR dentro de un periodo de tiempo que sea compatible con la donación de los órganos. La mayoría de los potenciales cDCD son pacientes con patología neurocrítica y con pronóstico funcional catastrófico, en los que la evolución hacia la muerte encefálica no es previsible. Hay otro grupo de potenciales cDCD que presentan patologías médicas respiratorias y/o cardíacas con una evolución y pronóstico desfavorable, en las que las medidas terapéuticas aplicadas han resultado ineficaces.

Para un mejor entendimiento de la presente tesis doctoral, es preciso definir los conceptos a los que se va a hacer referencia durante el texto acerca de los tiempos en la donación en asistolia controlada (Figura 2):

- **Tiempo de isquemia caliente total:** tiempo que transcurre desde la limitación del soporte vital hasta el inicio de las maniobras de preservación.

- **Tiempo de isquemia caliente funcional:** tiempo que transcurre desde el comienzo de una hipoperfusión significativa hasta el inicio de las maniobras de preservación.
  - Se define como **hipoperfusión significativa** la determinada por una Presión Arterial Sistólica  $\leq 60$  mmHg medida mediante monitorización arterial invasiva. Al contabilizar el tiempo de hipoperfusión significativa, ha de tenerse en cuenta el primer episodio de estas características.
- **Tiempo de isquemia fría:** Tiempo que transcurre desde el inicio de la perfusión fría hasta la reperfusión portal en el trasplante.
- **Tiempo de isquemia caliente del injerto:** Tiempo que transcurre entre el momento de la reperfusión portal y la reperfusión arterial en el donante.



**Figura 2.** Descripción gráfica de los tiempos durante el proceso de donación en asistolia controlada en el contexto de un trasplante hepático.

La selección del donante es uno de los factores más importantes que contribuyen al éxito del trasplante. Las especiales características de la donación

en asistolia controlada (cDCD) hacen que a los habituales criterios de selección del donante hepático en muerte encefálica se añadan otros más concretos a este tipo de donación. Además de la edad del donante, factores como un tiempo de isquemia caliente prolongado o una situación fisiológica caótica previa a la asistolia están relacionados con las complicaciones de la vía biliar tales como la colangiopatía isquémica (presente hasta en un 50% de los hígados trasplantados con cDCD) o la disfunción primaria del injerto<sup>33,34</sup>. Además de la edad, otros factores que se han asociado con mayor riesgo de mortalidad y de fallo del injerto es un índice de masa corporal (IMC)  $> 35 \text{ kg/m}^2$ ,<sup>35,36</sup> tiempos de isquemia caliente funcional  $< 30$  minutos<sup>37</sup>, y tiempos de isquemia caliente total  $< 90$  minutos.

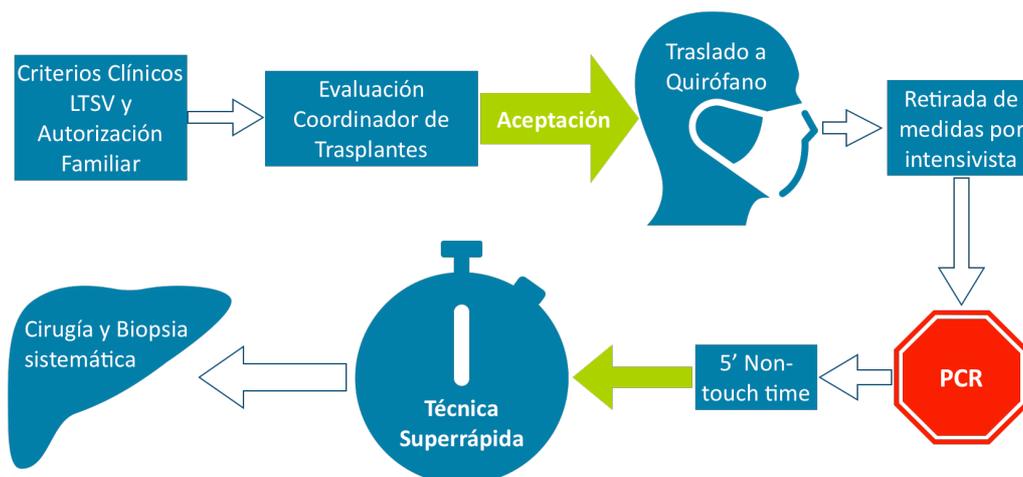
Actualmente, para la extracción hepática en el contexto de la donación en asistolia controlada, se realizan dos técnicas de preservación: la extracción súperrápida y la perfusión regional normotérmica. Inicialmente la técnica que se comenzó a usar de forma más extendida fue la extracción súperrápida<sup>38</sup>, siendo desplazada de forma progresiva por la perfusión regional normotérmica en la mayoría de centros trasplantadores.

### **Extracción Súperrápida**

En el caso de la extracción súperrápida el lugar recomendado para la retirada del soporte vital es el quirófano, ya que así se reducen de manera significativa los tiempos de preparación del donante tras la

certificación de la muerte y por lo tanto la isquemia del injerto hepático. En la extracción súperrápida, aquellos pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos y con criterios clínicos de limitación del soporte vital, con la autorización familiar, son considerados como potenciales donantes en asistolia controlada. Una vez evaluado y aceptado el caso por la coordinación de trasplante se procede a la preparación del donante en UCI. Se recomienda la administración de heparina antes del traslado a quirófano, así como el mantenimiento de la monitorización del donante, pero retirando todos los dispositivos que puedan suponer una molestia durante la extracción y no resulten necesarios.

Una vez está preparado el quirófano, el donante es trasladado y se realiza la preparación habitual para cualquier intervención quirúrgica (limpieza quirúrgica y preparación del campo). Llegado ese momento el médico intensivista retira el soporte vital, y tras los cinco minutos necesarios de observación tras la PCR, se certifica el fallecimiento del donante y se procede a la extracción súperrápida (Figura 3). Durante este proceso el equipo quirúrgico permanece preparado en el quirófano.



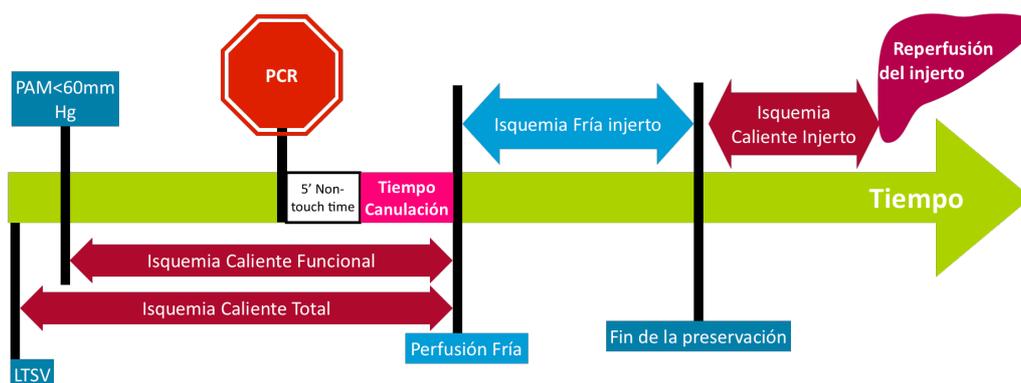
**Figura 3.** Protocolo de donación hepática en asistolia controlada con extracción súperrápida.

La técnica quirúrgica de extracción se basa en la laparotomía inmediata, con acceso y canulación directa de la aorta infrarrenal para la perfusión de líquido frío de preservación. A continuación, se procede al drenaje de la vena cava inferior y al clampaje de la aorta a nivel supra-celíaco. De forma paralela se enfría externamente el hígado con suero salino fisiológico congelado y se realiza la canulación y perfusión a través de la vena porta. Paso a paso, la técnica quirúrgica consiste en:

1. Laparotomía media amplia con bisturí frío y ampliación transversa bilateral a nivel de la línea umbilical.
2. Identificación de la aorta abdominal o de la arteria ilíaca derecha en su defecto.
3. Control de esta entre ligaduras de grueso calibre o torniquetes vasculares y canulación y perfusión de líquido frío de

preservación. Desde este momento comenzaría el tiempo de isquemia fría del injerto (Figura 4).

4. Incisión o canulación de la vena cava infrarrenal, para permitir el drenaje venoso y evitar la edematización de los órganos abdominales. Algunos grupos realizan además una incisión en la aurícula derecha para mejorar el drenaje.
5. Clampaje de la aorta supracelíaca, a nivel abdominal o torácico tras apertura del diafragma.
6. Relleno del abdomen con suero salino fisiológico frío
7. Canulación de la vena mesentérica superior por debajo de la tercera porción duodenal y perfusión de 2-3 litros de líquido de preservación. Algunos grupos prefieren la canulación a través de la vena porta, con la desventaja de que la longitud de la vena porta disponible en el momento de la anastomosis del trasplante será menor.
8. Apertura y lavado de la vesícula biliar.
9. Algunos grupos realizan una biopsia sistemática del hígado. Además, es el momento en el que el cirujano extractor valora que la perfusión del hígado sea adecuada y da la validez o no del órgano.

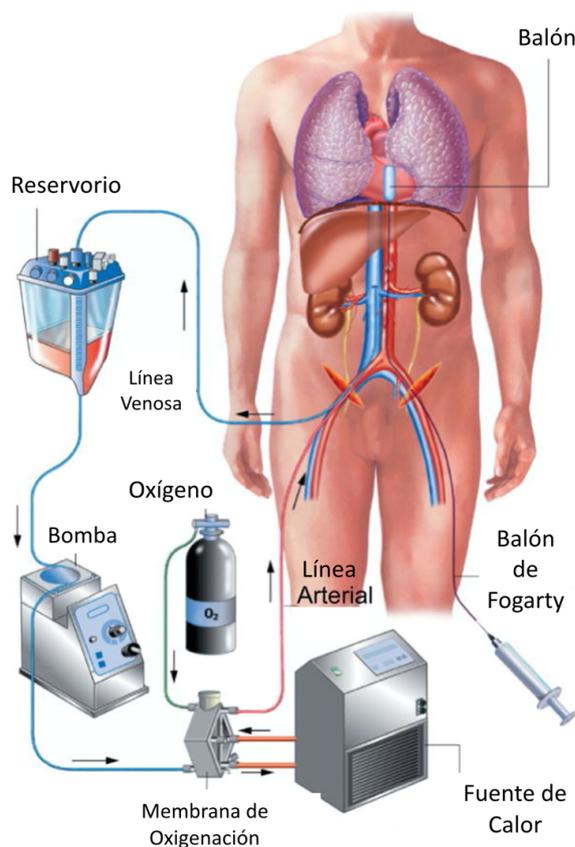


**Figura 4.** Esquema temporal del proceso de trasplante hepático con injerto procedente de donante en asistolia controlada y extracción súpperrápida. El tiempo de canulación (en magenta) antes de la perfusión fría (en azul) añade tiempo extra de isquemia caliente funcional, con las consecuencias descritas.

La técnica de extracción súpperrápida, al depender tanto de la técnica quirúrgica el tiempo de canulación aórtica y por tanto del tiempo de isquemia caliente funcional y total, requiere un equipo con una amplísima experiencia en la técnica quirúrgica de la donación de órganos.

### **Perfusión Regional Normotérmica**

La perfusión regional normotérmica (PRN) en el contexto de la donación hepática en asistolia controlada añade ventajas notables sobre la preservación fría convencional, al menos a priori. Este tipo de preservación requiere la utilización de una bomba de circulación extracorpórea con membrana de oxigenación, con acceso vascular arterial y venoso (Figura 5).



**Figura 5.** Esquema del proceso de perfusión regional normotérmica. Tomado y modificado de Hessheimer AJ et al. Normothermic regional perfusion vs. super-rapid recovery in controlled donation after circulatory death liver transplantation. J Hepatol. 2019;70:658-665

Cuando se realiza una canulación *pre-mortem* en el contexto la perfusión regional normotérmica, se administra un bolo de heparina y se realiza la canulación unilateral de los vasos femorales. La arteria femoral contralateral se canula con un balón de Fogarty desinflado, avanzando con control radiológico hasta la aorta supra-celíaca. Una vez que la canulación se ha completado, el médico intensivista procede a la LTSV y marca el inicio del tiempo de isquemia total. Al igual que en el caso de la extracción súper-rápida, en el momento en el que la presión arterial sistólica baja por debajo de los 60 mmHg, comienza el tiempo de

isquemia caliente funcional. Cinco minutos después de la parada cardiorrespiratoria, se declara la muerte del donante, se infla el balón aórtico y comienza a circular el circuito de perfusión regional normotérmica (Figura 5). Se confirma de nuevo con control radiológico que el balón supra-celíaco está correctamente colocado y que no hay flujo en el catéter arterial a nivel de la arteria radial.

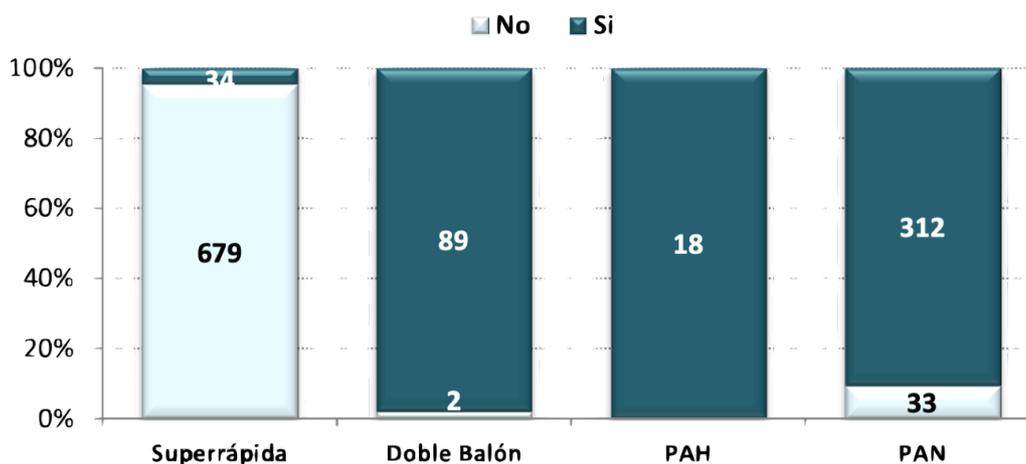
Durante la perfusión se toman muestras de sangre cada treinta minutos para determinar los parámetros bioquímicos, hematológicos y del equilibrio ácido-base relevantes. El flujo a través de la bomba se mantiene por encima de 1,7 L/min/m<sup>2</sup>, la temperatura a 37 °C, la PaO<sub>2</sub> entre 100 y 150 mmHg y el hematocrito por encima del 20%. Para que el hígado sea considerado válido, los niveles de transaminasas deben permanecer estables durante la perfusión regional normotérmica. Unos niveles de AST/ALT por encima de 3 veces su valor normal al inicio de la perfusión y/o por encima de 4 veces su valor normal al final de la PRN se consideran contraindicaciones relativas para continuar con la PRN.<sup>39,40</sup> Por lo general, la PRN dura entre una y dos horas, para permitir el adecuado reacondicionamiento de los órganos abdominales.

Teóricamente, el uso de esta técnica permite el restablecimiento rápido de unas condiciones más cercanas a las fisiológicas. El estrés isquémico y de especies reactivas del oxígeno que tiene lugar durante la fase isquemia caliente funcional conlleva alteraciones metabólicas que

ocasionan daño celular y un potencial compromiso de la viabilidad del injerto. El restablecimiento de una circulación normotérmica habría de revertir estas desviaciones metabólicas. Supuestamente, este ambiente favorecería un pre-acondicionamiento isquémico más adecuado para sobrellevar la preservación en frío y la isquemia caliente del receptor. Otro aspecto interesante de la perfusión regional normotérmica (PRN), es que ésta permite una intervención activa y valora la viabilidad y calidad del injerto durante el tiempo de perfusión.

#### **Extracción súperrápida con canulación pre-mortem**

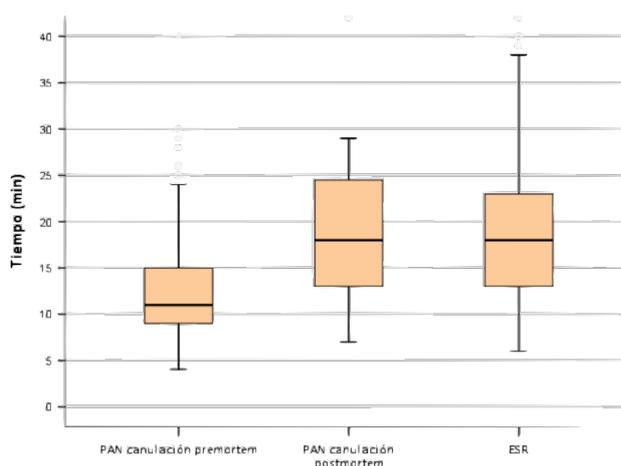
Una técnica “puente” entre la perfusión regional normotérmica y la extracción súperrápida, es la extracción súperrápida con canulación pre-mortem. Si observamos la Figura 6, tomada del informe de actividad de donación en asistolia de la ONT del año 2017<sup>41</sup>, podemos comprobar



**Figura 6.** Comparación según canulación pre-mortem o no en las diferentes técnicas de preservación de los donantes en asistolia tipo III. España 2012- 2017.

cómo en la gran mayoría de los casos en los que se realizó una extracción súperrápida, no se utilizó la canulación *pre-mortem*, en contraste con los casos realizados con perfusión regional normotérmica, donde ocurrió todo lo contrario.

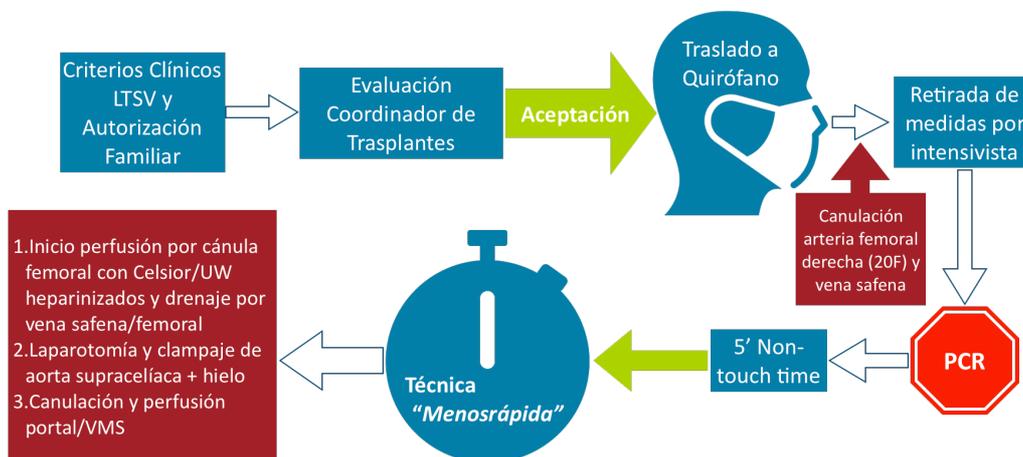
Este hecho hace que, de entrada, la extracción súperrápida “clásica” (sin canulación *pre-mortem*), parta con la desventaja de un mayor tiempo de isquemia caliente funcional dado el tiempo necesario para la canulación aórtica tras la laparotomía (Figura 7).



**Figura 7.** Tiempo de isquemia abdominal funcional según tipo de preservación y Canulación pre/post-mortem. Asistolia tipo III. España 2012-2017. PAN: perfusión regional normotérmica; ESR: extracción súperrápida.

Por tanto, para evitar un temido mayor tiempo de isquemia caliente funcional, antes de la retirada de las medidas de soporte vital en el donante, se realiza una canulación *pre-mortem* de la arteria femoral derecha y la vena safena. A continuación, y tras los cinco minutos de espera tras la parada cardiorrespiratoria se procede simultáneamente a

la perfusión fría con solución de preservación a través de las cánulas y a la laparotomía del donante (Figura 8).



**Figura 8.** Esquema del procedimiento de donación hepática en asistolia controlada con extracción súpperrápida y canulación pre-mortem.

### **Validez del Injerto hepático en la donación en asistolia controlada**

Dadas las nefastas consecuencias de trasplantar un hígado procedente de un donante en asistolia con un daño grave por isquemia-reperusión, es importante intentar predecir la viabilidad del injerto antes de su uso en el receptor. Se debe hacer una valoración global de todos los factores con impacto en la función del injerto, considerando el aspecto macroscópico del hígado y los hallazgos de la biopsia hepática intraoperatoria.

Aunque con utilidad limitada, la biopsia hepática del donante es especialmente interesante para la valoración del grado de esteatosis y fibrosis del injerto. La mayoría de los centros de trasplantes marcan el 30% de esteatosis macrovesicular como el umbral a partir del cual se rechaza un hígado para trasplante. A pesar de los avances técnicos y tecnológicos, el aspecto macroscópico pre- y post-reperfusión sigue siendo determinante en la decisión final sobre la viabilidad del injerto hepático. En cualquier caso, la decisión final de la validez o no de un injerto hepático es responsabilidad del cirujano extractor.

### **Perfusión Hepática Extracorpórea**

Tras la extracción hepática, el hígado donante debe preservarse hasta su implante en el receptor. Durante la preservación estática en frío, se produce un deterioro progresivo del injerto hepático consecuencia de la depleción de ATP, el edema celular, la sobrecarga de calcio en las mitocondrias y la sobreexpresión de las moléculas de adhesión en el endotelio del sinusoides hepático<sup>42,43</sup>. Además, en el momento de la reperfusión portal en el receptor, se produce una liberación masiva de especies reactivas del oxígeno, reclutamiento de neutrófilos, activación del complemento, etc., formando la llamada lesión por isquemia-reperfusión.

El campo de la preservación de los injertos hepáticos es cambiante y con una evolución fluctuante. La perfusión extracorpórea de injertos hepáticos ha supuesto un avance relativamente reciente y con un gran potencial para el futuro, desarrollándose

varias técnicas de perfusión extracorpórea en estudios animales durante las dos últimas décadas, incluyendo modelos de perfusión dual y pulsátil o bajo condiciones de hipo-, normo- y subnormotermia<sup>44</sup>.

La perfusión hipotérmica en máquina se basa en el concepto de que, a bajas temperaturas, la producción de energía celular puede ser mantenida con un aporte modesto de oxígeno y una relativa baja perfusión. Esto previene el colapso mitocondrial, haciendo a las células más eficaces frente a la oxidación durante la reperfusión. Logísticamente es el método más sencillo, al eliminar la necesidad de un calentador y su fuente de energía, así como tampoco necesita un transportador de oxígeno específico, ya que la demanda de oxígeno en hipotermia está muy reducida y la posibilidad de infección escasa<sup>45-48</sup>.

Cuando se realiza una perfusión normotérmica (37 °C) es necesario aportar los sustratos metabólicos y el oxígeno en condiciones fisiológicas para el buen funcionamiento de los hepatocitos. Mientras que la perfusión normotérmica es una clara mejora potencial sobre la preservación en frío estática, todavía mantiene el riesgo de un compromiso isquémico y un daño de reperfusión debido a una instauración rápida de la temperatura. Algunos grupos han planteado la posibilidad de que una revascularización gradual sea un paso intermedio y más acorde al restablecimiento metabólico del injerto<sup>49,50</sup>. Sería de esperar que una menor demanda metabólica mitocondrial en situación de subnormotermia precondicione al injerto para la situación de normotermia. Del mismo modo, se ha visto que la situación de subnormotermia podría ser beneficiosa para mantener unas pequeñas demandas metabólicas y poder

testar la viabilidad de los injertos<sup>51</sup>. Se han publicado excelentes resultados en modelos experimentales de sub-normotermia<sup>52-54</sup>, pero aún permanecen siendo estáticos y necesitan comparación con diversos modelos de sub-normotermia gradual.

A pesar de estos avances, el almacenamiento estático en frío (0-4 °C) sigue siendo en la actualidad el método estándar de preservación del injerto hepático para trasplante. Es importante mantener una temperatura adecuada desde el momento de la extracción, durante el trabajo de banco y durante el transporte. Además, hay que evitar el potencial riesgo de congelación del injerto. El período de isquemia fría hepática, especialmente en injertos con donantes procedentes de asistolia controlada, es recomendable que sea siempre el menor posible y sin superar las 8-10 horas.

## **Soluciones de preservación**

Las soluciones de preservación más usadas en la actualidad son el Celsior® y la solución de la Universidad de Wisconsin, aunque esta última presenta problemas de viscosidad a los 4 °C. Otra solución que algunos grupos usan es el HTK, que presenta la ventaja teórica de no llevar coloide y permitir un mejor lavado del árbol vascular intrahepático. Tras la revisión de los datos del registro europeo de trasplante hepático y el registro de la *United Network for Organ Sharing* (UNOS), se concluyó que el uso de HTK como líquido de preservación se relacionó con una menor supervivencia en el trasplante hepático con donantes en asistolia<sup>55-57</sup>. En países como Francia, la solución más usada es el IGL-1, que presenta la misma presión oncótica que la solución de la Universidad de Wisconsin, pero con menor viscosidad (Tabla 2).

(mmol/L)	<b>UW</b>	<b>HTK</b>	<b>CS</b>	<b>IGL-1</b>
<b>Hidroxietyl</b>	0,25	-	-	-
<b>PEG-35</b>	-	-	-	0,03
<b>Na<sup>+</sup></b>	27	15	100	120
<b>K<sup>+</sup></b>	125	10	15	25

**Tabla 2.** Comparativa de los principales componentes en cada solución de preservación.

### **Universidad de Wisconsin (UW)**

Fue la primera solución de preservación que se desarrolló (1987). Es una solución coloide intracelular con concentraciones elevadas de potasio y bajas de sodio, que inhibe la actividad de la Na-K-adenosina trifosfatasa, con la consecuente depleción en el almacenamiento de adenosina trifosfato. En cambio, la concentración baja de sodio promueve la acumulación de calcio durante la isquemia, promoviendo una disfunción endotelial calcio-dependiente durante la reperfusión (sobre todo en el glomérulo renal y en la vía biliar). Además, la concentración elevada de potasio tiene el peligro de poder ocasionar cardioplejia durante la reperfusión por lo que obliga a la perfusión previa con suero fisiológico o albúmina previa a la reperfusión portal. Además, el almacenamiento en frío puede provocar la precipitación de cristales de adenosina.

### **Solución de Bretschneider (HTK) (Custodiol®)**

Usado sobre todo en Alemania. Destaca por su baja viscosidad, dado su tampón de histidina con triptófano y ketoglutarato. La baja viscosidad permite un enfriamiento más rápido y teóricamente mejora el lavado de restos sanguíneos del donante<sup>58-60</sup>.

### **Celsior (CS)**

Se desarrolló en primer lugar para el trasplante cardíaco y difundió posteriormente al resto de órganos. Destaca por presentar una concentración alta de sodio y baja en potasio, por lo que se desarrolló con el objetivo de limitar la sobrecarga de calcio. Además, contiene glutatión reducido, manitol e histidina con el fin de prevenir el daño por la producción de especies reactivas del oxígeno. Al igual que HTK, es de baja viscosidad y por lo tanto con los mismos beneficios derivados de ello que el HTK. Se considera particularmente adecuado para la perfusión del injerto hepático.

### **Institut Georges Lopez (IGL-1)**

También conocida como solución UW-PEG, Combina una concentración baja de potasio con el politetinoglicol (PEG). Dicha composición, teóricamente mejora los cambios en la microcirculación hepática y disminuyen el daño por isquemia-reperfusión. No hay aún metanálisis

que comparen IGL-1 frente al resto de soluciones de preservación. Un estudio retrospectivo no aleatorizado sugiere que es mejor que el resto de soluciones de preservación en el caso de hígados esteatósicos, diferencias que no se hallaron en un ensayo clínico posterior.

## **Trasplante Hepático con donantes de edad avanzada**

En 1999, la media de edad de las personas fallecidas en muerte encefálica era de 52 años frente a los 61 años de media en el año 2018. Si en 1999 el 50% de los donantes de órganos en muerte encefálica fallecieron por enfermedad cerebrovascular y el 22% por un accidente de tráfico, en cambio en 2018 los porcentajes fueron del 71% y del 5% respectivamente. A pesar de estos cambios, el inestable equilibrio entre el número de donantes y la lista de espera para trasplante se mantuvo estable entre otros motivos gracias a la expansión progresiva de los criterios clínicos aceptados para la donación de órganos, como por ejemplo, la expansión de la edad del donante.

Según las propias recomendaciones de la ONT, no hay un límite de edad absoluto para la donación en asistolia controlada, pero se tiende a ser más restrictivo que con el donante en muerte encefálica. En dichas recomendaciones de la ONT del año 2012<sup>32</sup>, se establecía un límite de 65 años para los cDCD, aunque abría la puerta a reevaluar dicho límite con la acumulación de experiencia en este tipo de donación. Tal es así, que en el año 2012, el 21% de los cDCD en España tenían entre 30 y 44 años, el 50% entre 45 y 59 años, y el 29% > 60 años; mientras que ya en el año 2018 el 37% tenía entre 60 y 69 años; el 22% > 70 años y un pequeño porcentaje incluso  $\geq 80$  años. Al observar la

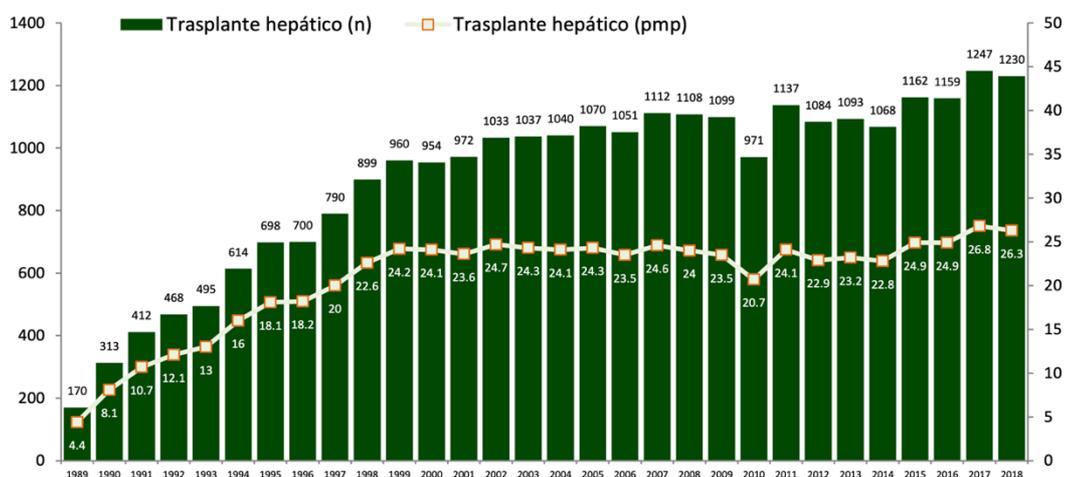
efectividad de la donación por grupos de edad durante el año 2018 en España<sup>19</sup>, es de reseñar que mientras el 96% de los donantes < 60 años son efectivos, los porcentajes de efectividad bajan hasta el 74% cuando los donantes tienen  $\geq 70$  años.

El efecto de la edad del donante sobre la función y la supervivencia del injerto puede sumarse al de la isquemia caliente funcional y total, por lo que debe valorarse junto con otros factores que se relacionan más con las complicaciones biliares y la supervivencia del injerto y del receptor. En el último protocolo de donación en asistolia de la ONT del año 2015<sup>11</sup>, se estableció como “razonable” un límite de edad de 65 años para la donación hepática en asistolia, si bien refiere dicho documento que “podría considerarse la donación hepática superado este límite de edad cuando no concurren otros factores de riesgo”, sometiendo la edad a una valoración individual de cada donante y según la experiencia de cada programa de donación en asistolia controlada.

En este contexto, en los últimos tiempos se han descrito buenos resultados con el uso de donantes en muerte encefálica mayores de 70 y 75 años<sup>61</sup>, e incluso mayores de 80 años<sup>62-65</sup>, que han terminado por revelar que la edad del donante por sí sola no debe ser una razón de rechazo de un donante. A pesar de lo dicho, la edad del donante como variable independiente, continúa relacionada como un factor de peor pronóstico, especialmente en aquellos receptores con una serología positiva para el virus de la hepatitis C<sup>66,67</sup>.

## Situación Actual Del Trasplante Hepático En España

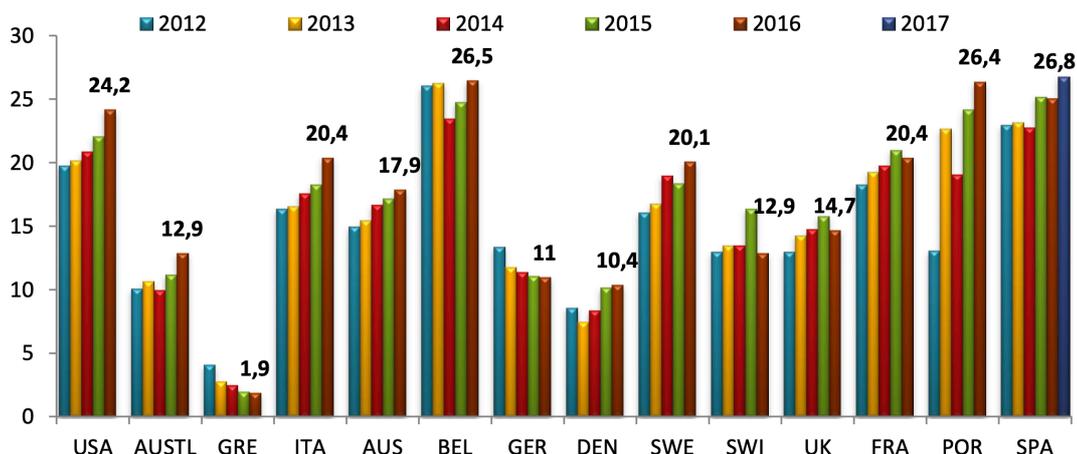
Hoy en día el trasplante de hígado es uno de los principales trasplantes que se realiza a nivel mundial, especialmente en España. Según el Registro Mundial de Trasplante<sup>68</sup>, se realizan anualmente más de 26000 trasplantes hepáticos en todo el mundo, de los cuales aproximadamente el 5% se realizan en nuestro país a pesar de representar tan sólo el 0,6% de la población mundial<sup>69</sup>.



**Figura 9.** Evolución anual del número de trasplantes hepáticos realizados en España en el período 1989-2018 (Barras verdes). Tasa de trasplante hepático por millón de habitantes (línea).

En la Figura 9 se muestran los datos de la actividad global de trasplante hepático en España desde los inicios.<sup>70</sup> En el territorio español se realizaron un total de 1247 trasplantes hepáticos durante el año 2017<sup>71</sup>, suponiendo una tasa de 26,8 trasplantes hepáticos por millón de habitantes, que si la comparamos con los internacionales disponibles (año 2017), supone la mayor tasa de trasplante hepático por millón de habitantes a nivel mundial (Figura 10).

Análisis de la donación en asistolia controlada en los resultados del Trasplante Hepático



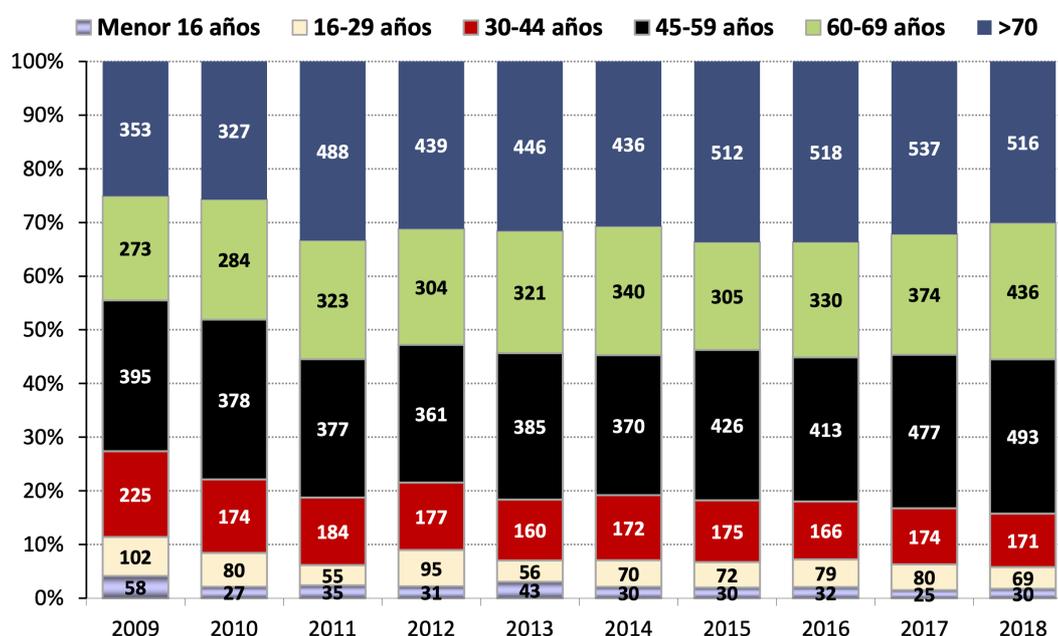
**Figura 10.** Trasplante hepático en diferentes países (2012-2017)<sup>71</sup>. USA: Estados Unidos; AUSTL: Australia; GRE: Grecia; ITA: Italia; AUS: Austria; BEL: Bélgica; GER: Alemania; DEN: Dinamarca; SWE: Suecia; SWI: Suiza; UK: Reino Unido; FRA: Francia; POR: Portugal; SPA: España.

## Donación hepática

De los donantes multiorgánicos generados en España anualmente, aproximadamente el 75% son aceptados como donantes hepáticos. El accidente cerebrovascular sigue siendo la causa más frecuente de muerte de los donantes para trasplante hepático (67,5%), seguido por los traumatismos craneoencefálicos (10%) y los accidentes de tráfico (4,1%). El grupo sanguíneo predominante de los donantes hepáticos son el grupo O (44,2%) y A (43,5%), seguidos de lejos por el grupo B (8,9%) y AB (3,4%). El sexo masculino es el más frecuente entre los donantes hepáticos (56,7%).

En cuanto a la edad de los donantes, esta ha sufrido un progresivo aumento a lo largo de los años. En la Figura 11 podemos comprobar cómo la proporción de donantes mayores de 60 y 70 años representa en la actualidad más de la mitad del número total de donantes. A pesar de los buenos datos en donación, hasta el 30% de los órganos

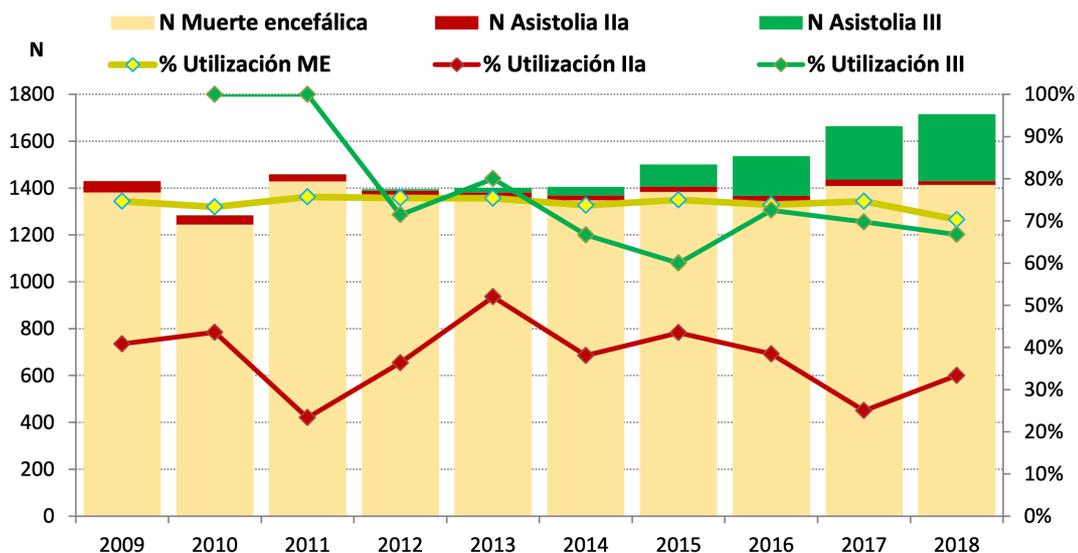
ofertados son desechados para trasplante (año 2018). En el 93% de los casos el rechazo se debe a un hígado patológico, con la esteatosis y el mal aspecto macroscópico como principales causas de no validez. Tras la realización del análisis multivariante en los datos del registro español de donación hepática, se identificó a la edad del donante (junto con la ecografía hepática patológica y el alcoholismo) como las causas con impacto real sobre la viabilidad de los injertos hepáticos extraídos.



**Figura 11.** Evolución de la distribución de los grupos de edad de los donantes hepáticos. España 2009-2018.

En cuanto al tipo de donante, desde la implementación del marco legislativo en 2012<sup>20</sup>, la donación en asistolia irrumpió como una nueva fuente de donantes hepáticos. Progresivamente se han ido realizando más trasplantes en asistolia, representando en el año 2018 el 16% del total de donantes para trasplante hepático en España (Figura 12). En concreto el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca realizó entre los años

2009 y 2018 un total de 77 trasplantes hepáticos con donantes en asistolia, representando el cuarto centro español con mayor número de trasplantes realizados con donantes de estas características.



**Figura 12.** Evolución del número de donantes hepáticos y porcentaje de utilización (donantes utilizados/donantes hepáticos) en función del tipo de donante (donantes generados en España). España 2009-2018.

## Indicación de Trasplante y Lista de Espera

En la actualidad la tasa media de indicación de trasplante hepático por millón de población (pmp) en España se sitúa en el 39,1, variando desde el 20 pmp de Aragón hasta el 69,4 pmp de Murcia. Esto hace que haya un desigual balance entre el número de pacientes en lista de espera y el número de donaciones, y por tanto una desigual probabilidad de trasplante según la comunidad autónoma. Por ejemplo, en Asturias el

84% de los pacientes en lista de espera se trasplantan durante el primer año, pero en cambio en Castilla-La Mancha tan sólo el 41%<sup>70</sup>.

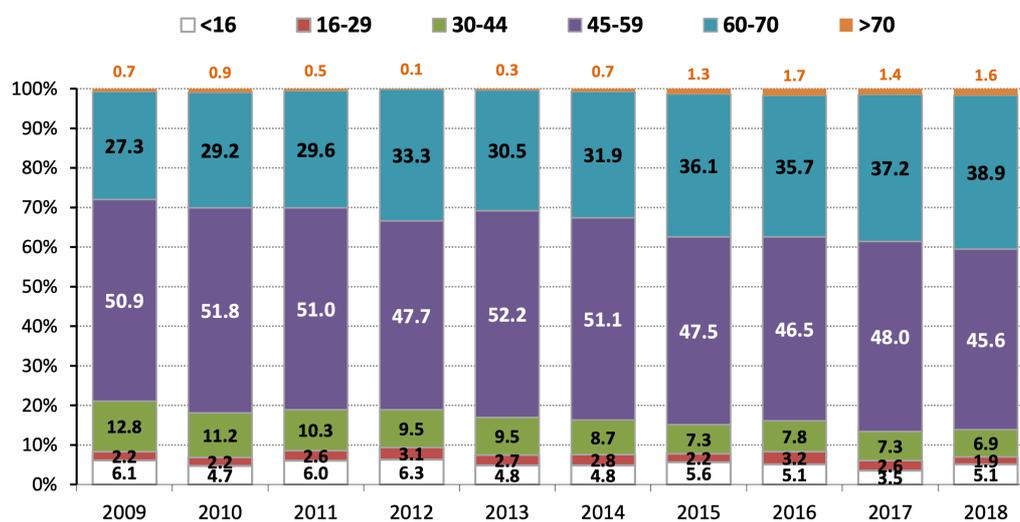


Figura 13. Evolución grupos de edad de los pacientes trasplantados hepáticos. España 2009-2018.

Al igual que en el caso de los donantes, los receptores hepáticos son cada vez de mayor edad. En el año 2009 la media de edad de los pacientes trasplantados hepáticos era de 50,5 años, mientras que en el año fue de 54,4 años, a costa de un aumento en la proporción de receptores entre los 60 y 70 años y de forma menos acentuada entre los mayores de 70 años (Figura 13).

El principal diagnóstico de inclusión en lista de espera para trasplante hepático en España es la cirrosis (52%), seguido de los tumores (23%), el retrasplante (9%), la colestasis crónica (6%), las enfermedades metabólicas (2%), el fallo hepático agudo/subagudo (2%) y otros diagnósticos (6%).

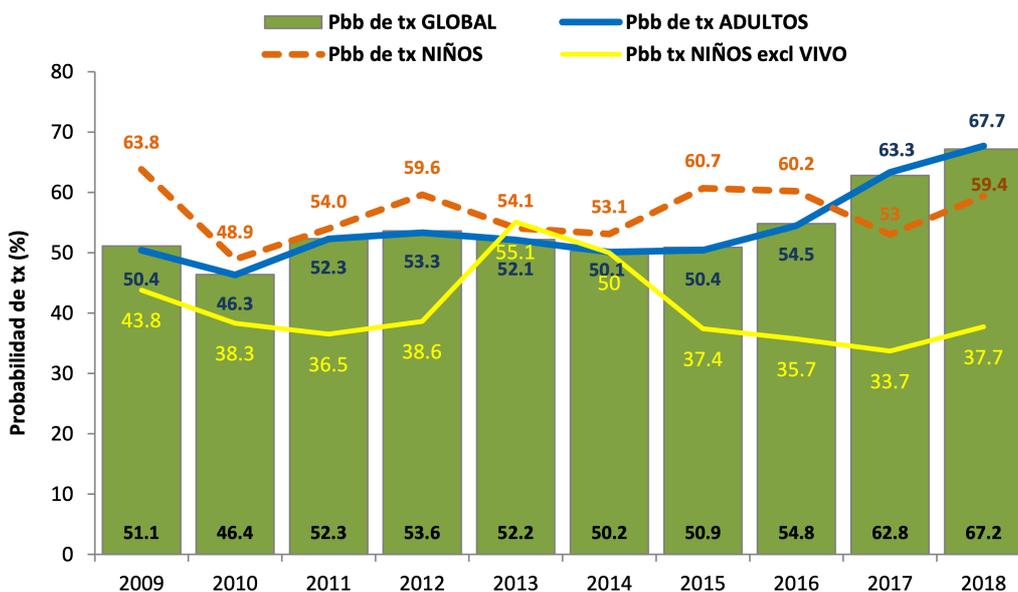
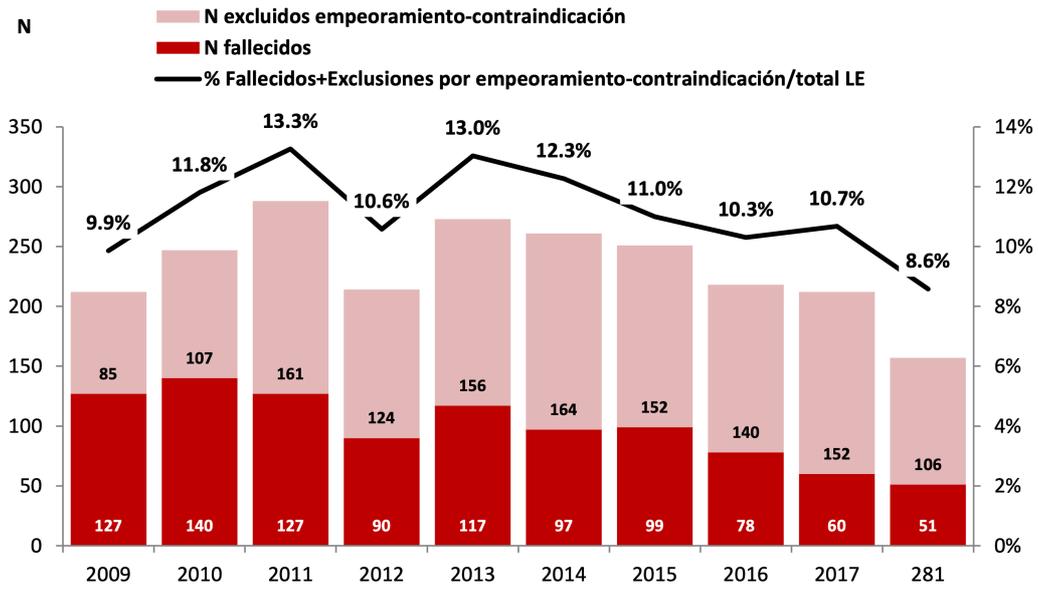


Figura 14. Evolución del porcentaje de pacientes trasplantados en lista de espera para trasplante hepático. España 2009-2018.

En este contexto, en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca en el año 2014, teníamos una mortalidad en lista de espera en torno al 25%. En los últimos años estas cifras han mejorado progresivamente hasta la actualidad, con una mortalidad en lista de espera del 6% y un 6% de exclusiones de lista de espera (año 2019). Esto está acorde con la evolución nacional de probabilidad de trasplante en adultos, que ha evolucionado desde el 50,1% en 2014 hasta el 67,7% en el año 2018 (Figura 14), así como con la evolución del número de pacientes fallecidos y excluidos por contraindicación o empeoramiento en lista de espera para trasplante hepático (Figura 15). Si superponemos esta gráfica junto con la del aumento en el uso de donantes en asistolia, podríamos atribuir en gran medida esta mejora en la probabilidad de trasplante al uso de este tipo de donantes y el consiguiente aumento del *pool* disponible.

Análisis de la donación en asistolia controlada en los resultados del Trasplante Hepático



**Figura 15.** Evolución del número de pacientes fallecidos y excluidos por contraindicación/ empeoramiento en lista de espera para trasplante hepático. España 2009-2018.



## **PACIENTES Y METODOLOGÍA**



## POBLACIÓN Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Todos los trasplantes hepáticos realizados con donantes en asistolia controlada (tipo III de la clasificación de Maastricht modificada) en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, entre noviembre de 2014 y diciembre de 2018 fueron analizados de forma prospectiva.

Para la realización del estudio, se crearon los dos siguientes grupos:

- **DCD-LT (Grupo estudio):** incluye a todos los trasplantes hepáticos realizados con **donantes en asistolia controlada** y extracción súpperrápida en el período indicado previamente.
- **DBD-LT (Grupo control):** incluye a los trasplantes hepáticos realizados con **donantes en muerte encefálica** que tuvieron lugar inmediatamente después de cada trasplante realizado en el grupo estudio.

Además, los resultados del grupo estudio (DCD-LT) se reanalizaron de acuerdo a la edad de los donantes, conformando los dos subgrupos siguientes, con una edad de corte del donante en los 70 años:

- **DCD-LT $\geq$ 70:** aquellos trasplantes hepáticos realizados con donantes en asistolia controlada y con una edad mayor o igual a setenta años.
- **DCD-LT $<$ 70:** formado por aquellos trasplantes hepáticos realizados con donantes en asistolia controlada y con una edad menor a setenta años.

La política de la Unidad de Trasplantes del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de usar injertos procedentes de donantes añosos (más de setenta años) en asistolia controlada), se justifica ante la alta presión de la lista de espera que tenía el programa de trasplante hepático en la Región de Murcia cuando comenzó la experiencia con la donación en asistolia controlada: de 2013 a 2015, la tasa de mortalidad de los pacientes en lista de espera para trasplante hepático era del 18%. Por este motivo, durante este período, los potenciales donantes en asistolia controlada mayores de setenta años no se rechazaron de forma sistemática. La segunda razón para el uso de estos injertos deriva de la experiencia previa del grupo en el trasplante hepático con donantes en muerte encefálica de edades extremas<sup>62</sup>.

El grupo de trasplantes del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca tiene la ventaja de disponer de una lista de espera única al ser el único centro de la Región de Murcia donde se realiza el trasplante hepático. Ello permite a nuestro grupo asignar a los pacientes en lista de espera con hepatocarcinoma donantes subóptimos. En estos pacientes, el sistema de priorización tradicional mediante la puntuación MELD puede asociarse con largos períodos de espera en lista, con el consecuente riesgo potencial de progresión tumoral, lo que limitaría la probabilidad de que se pudieran beneficiar de un tratamiento curativo<sup>72</sup>. Los pacientes con hepatocarcinoma se incluyeron en lista de espera para trasplante con su puntuación MELD de laboratorio, sin añadir puntos extra, tal y como se realiza en otras listas de espera a nivel nacional e internacional.

## TÉCNICA QUIRÚRGICA Y PROCESO DE DONACIÓN EN ASISTOLIA CONTROLADA CON EXTRACCIÓN SÚPERRÁPIDA

Todos los injertos hepáticos del grupo estudio se obtuvieron mediante la técnica de extracción súperrápida<sup>38</sup> por dos cirujanos expertos en extracción multiorgánica y más de quince años de experiencia en cirugía del donante (Figura 16). Tras la limitación del soporte vital por parte del equipo de intensivistas, y la posterior para cardiorrespiratoria, el equipo quirúrgico esperó durante cinco minutos sin realizar maniobra alguna. Tras este período de *non-touch* la cirugía comenzó con una amplia laparotomía, canulación aórtica y portal y perfusión con solución de preservación fría. Tanto en el grupo estudio como en el grupo control, el líquido de perfusión utilizado fue el Celsior®, cuya composición<sup>73</sup> se detalla en la Tabla 3.

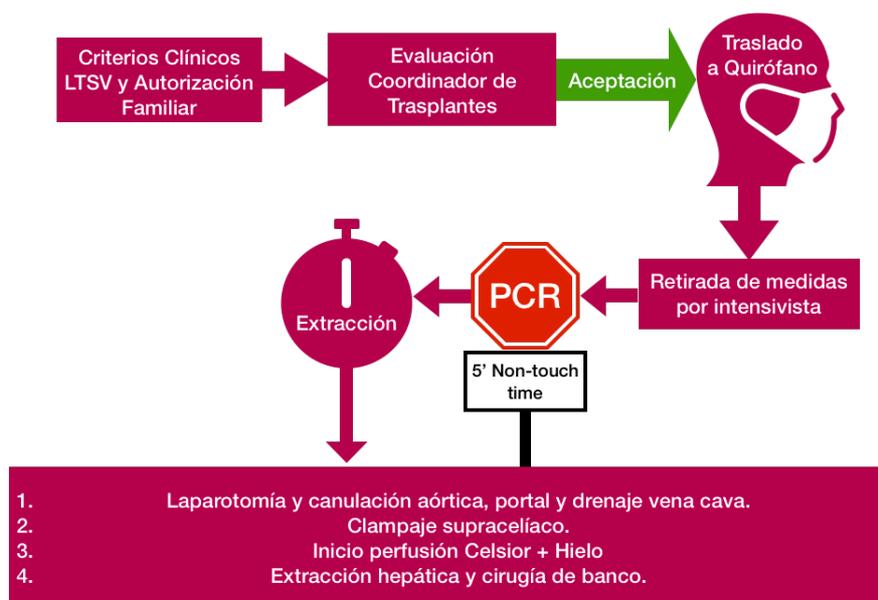


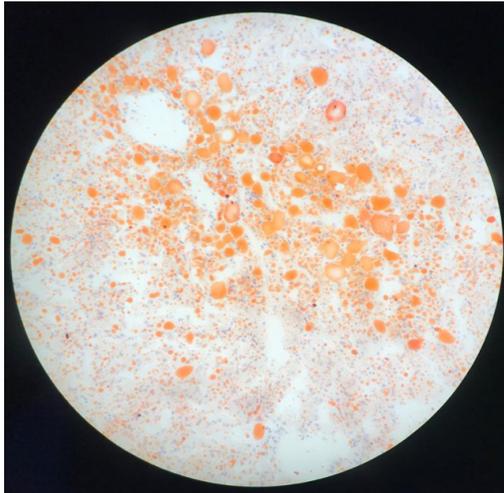
Figura 16. Protocolo y técnica quirúrgica de la extracción súperrápida (grupo estudio).

<b>Glutati3n</b>	3 mmol
<b>Manitol</b>	60 mmol
<b>Ácido lactobiónico</b>	80 mmol
<b>Ácido glutámico</b>	20 mmol
<b>Hidróxido sódico</b>	100 mmol
<b>Cloruro cálcico dihidrato</b>	0,25 mmol
<b>Cloruro potásico</b>	15 mmol
<b>Cloruro magnésico hexahidrato</b>	13 mmol
<b>Histidina</b>	30 mmol

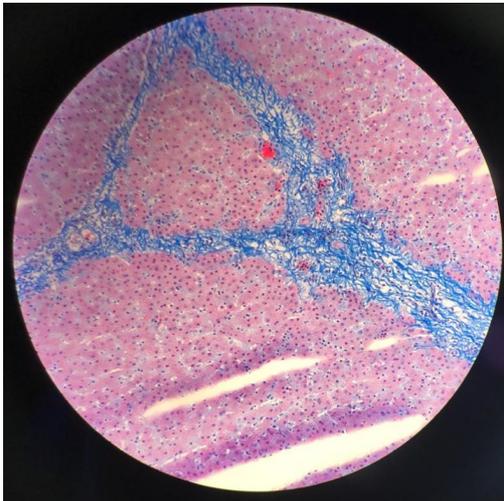
**Tabla 3.** Composición en milimoles (mmol) de cada litro de Celsior.

En todos los casos, se realizó una biopsia intraoperatoria de forma sistemática en el donante tras la perfusión fría. Aquellos injertos con una esteatosis macrovesicular mayor del treinta por ciento y/o una fibrosis mayor de uno se consideraron como no válidos. El grado de esteatosis macrovesicular del injerto tras la perfusión fría se evaluó mediante la tinción de Sudán III-IV (Figura 17) y el grado de fibrosis mediante la tinción rápida de azul de anilina/cromotrope 2R (Figura 18).

Análisis de la donación en asistolia controlada en los resultados del Trasplante Hepático



**Figura 18.** Corte histológico de biopsia intraoperatoria con tinción Sudán III/IV para la evaluación de la esteatosis macrovesicular en el donante.



**Figura 17.** Corte histológico de biopsia intraoperatoria con tinción rápida de azul de anilina/cromotopo 2R para la evaluación de fibrosis en el donante.

En el grupo control (DBD-LT) se realizó la extracción multiorgánica según la técnica habitual, con canulación a través de la aorta infrarrenal y la vena porta y perfusión con Celsior™ frío.

## VARIABLES

En el análisis de los datos, se tuvo en cuenta las siguientes variables en el **donante:**

- Edad
- Sexo
- Peso, talla e índice de masa corporal
- Causa de la muerte
- Tiempo de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)
- Necesidad de drogas vasoactivas antes y durante la extracción de órganos
- Valores analíticos antes de la extracción de órganos de aspartato-aminotransferasa (AST), alanino-aminotransferasa (ALT), bilirrubina total, gamma-glutamil transferasa (gamma-GT), la actividad de protrombina y los niveles de sodio plasmáticos.
- En el grupo de donantes en asistolia controlada (DCD), se tuvieron en cuenta el Tiempo de Isquemia Caliente total (desde la limitación del soporte vital hasta la reperfusión fría) y el tiempo de Isquemia Caliente funcional (minutos transcurridos desde una presión arterial sistólica < 60 mmHg en el donante, medida mediante monitorización arterial invasiva, hasta la perfusión fría). (Figura 4)

Análisis de la donación en asistolia controlada en los resultados del Trasplante Hepático

En cuanto a las variables del **receptor**, se incluyeron:

- El tiempo de isquemia fría
- El tiempo de isquemia caliente del injerto
- Tipo y cantidad de hemoderivados transfundidos
- Tiempo operatorio.
- Edad
- Sexo
- Peso, talla e índice de masa corporal
- Indicación para inclusión en lista de espera para trasplante hepático
- Puntuación Child-Pugh
- Puntuación MELD
- Tiempo en lista de espera de trasplante hepático
- Variables analíticas postoperatorias a las 24h y al alta hospitalaria: ALT, AST, Fosfatasa alcalina, Gamma-GT, bilirrubina total y actividad de protrombina (Quick).

Para el análisis de la evolución **postrasplante**, se estudió la incidencia de eventos adversos tales como:

- Disfunción primaria del injerto
- Necesidad de prostaglandinas durante el ingreso en UCI
- Trombosis de la arteria hepática, mediante ecografía-doppler diaria en UCI y realización de angio-TC ante duda diagnóstica.

- Complicaciones biliares. Registrando la aparición de cualquier tipo de complicación, leve o grave (incluso fugas biliares tras retirada de tubo en T de Kehr sobre la vía biliar resueltas tras drenaje percutáneo).
- Rechazo del injerto
- Necesidad de retrasplante hepático urgente
- Colangiopatía isquémica: se definió como la estenosis sintomática de la vía biliar o no anastomótica, asociada a dilatación de la vía biliar intrahepática o hilar en la ausencia de trombosis de la arteria hepática o de estenosis de esta. Se sospechó la colangiopatía isquémica ante la aparición de síntomas como la fiebre, la ictericia y el dolor abdominal y/o la asociación de alteración en los parámetros analíticos de función hepática (elevación de GGT y fosfatasa alcalina). En estos casos, el diagnóstico se confirmó entonces mediante colangio-resonancia magnética (colangioRMN) y/o colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). En pacientes asintomáticos, se realizaron ecografías y analíticas sanguíneas cada 3 meses durante los primeros doce meses postrasplante, y cada 6 meses tras el primer año postrasplante hepático.

En cuanto a la supervivencia, se calculó la tanto la de los receptores como de los injertos y se representó gráficamente con curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y los pacientes en riesgo a lo largo de los meses postrasplante.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Se incluyeron todos aquellos receptores hepáticos trasplantados durante el período de estudio con injertos procedentes de donantes en asistolia controlada (tipo III de la clasificación de Maastricht modificada), así como los sucesivos receptores de un injerto hepático procedente de un donante en muerte encefálica que se trasplantaron después de cada trasplante del grupo a estudio. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para la realización del trasplante y eran mayores de dieciocho años.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

De acuerdo con las recomendaciones de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) concernientes al uso de donantes en asistolia controlada<sup>11</sup>, aquellos pacientes en los que la indicación de trasplante era un retrasplante o un trasplante combinado hígado-riñón fueron excluidos del estudio. También se excluyeron aquellos injertos en los que el resultado de la biopsia intraoperatoria del donante reveló una esteatosis macrovesicular mayor del treinta por ciento y/o una fibrosis mayor de F1.

## **SEGUIMIENTO**

El seguimiento de los pacientes trasplantados hepáticos se llevó a cabo durante el ingreso del postrasplante inmediato mediante el pase diario de planta y la

consecuente observación clínica estrecha. Se realizaron analíticas sanguíneas rutinarias y durante el ingreso en UCI una ecografía-doppler diaria.

Una vez los pacientes fueron dados de alta a su domicilio, el seguimiento se realizó en consultas de Hepatología (Unidad de Trasplante Hepático) con ecografía-doppler y analítica cada tres meses durante los doce primeros meses postrasplante y con analítica y ecografía-doppler cada seis meses a partir del año postrasplante. Si hubo alguna complicación específica quirúrgica (complicaciones de la herida, estenosis biliar, fuga biliar, etc.) se realizó un seguimiento simultáneo en la consulta de Cirugía de Trasplantes.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables cualitativas se analizaron mediante el test de  $\chi^2$  y las variables cuantitativas mediante el test de la  $t$  de Student y/o el test de Kruskal-Wallis. Se consideraron que las diferencias fueron estadísticamente significativas cuando el valor de  $p$  fue menor o igual a 0,05. La supervivencia de los injertos y de los pacientes se analizaron mediante curvas de Kaplan-Meier con análisis de log-rank y de Breslow. Los cálculos se realizaron mediante el paquete estadístico SPSS Statistics (v24, IBM, Chicago, IL).

El cierre de la base de datos para el inicio del análisis estadístico se realizó en junio del año 2019.





## **RESULTADOS**



## **Comparativa DCD vs DBD**

Entre noviembre de 2014 y diciembre de 2018 se realizaron un total de setenta y siete trasplantes hepáticos con injertos procedentes de donantes en asistolia controlada (DCD-LT). Las características de los donantes y los receptores de ambos grupos se muestran en las Tablas 4 y 5, respectivamente.

La edad media de los donantes fue de 65,3 años (rango 22-79) en el grupo DCD y de 68,4 años en el grupo DBD (rango 29-92). La proporción de hombres y mujeres fue similar. En el grupo DBD hubo un mayor porcentaje de donantes que fallecieron a causa de un accidente cerebrovascular y los donantes en asistolia controlada estuvieron más horas ingresados en la unidad de cuidados intensivos.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de donantes en cuanto al uso de drogas vasoactivas, parámetros analíticos, biopsia intraoperatoria o presencia de comorbilidades. Los tiempos medios de isquemia caliente funcional y total fueron de 12,6 y de 18,9 minutos, respectivamente. El tiempo de isquemia fría fue menor de forma estadísticamente significativa en el grupo DCD (5,4 vs 6,7 horas,  $p = 0,002$ ). El IMC medio en el grupo DCD fue de 25,6 kg/m<sup>2</sup> (15,5-33) y de 25,4 kg/m<sup>2</sup> en el grupo DBD.

VARIABLE	DCD N = 77	DBD N = 77	p
<b>Edad (años)</b>	65.3 (22-79)	68.4 (29-92)	.778
<b>Sexo (Hombres/Mujeres) (%)</b>	61/39	55.8/44.2	.513
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25.6 (16.5-33)	25.4 (18.3-33)	.542
<b>Causa de la Muerte, n (%)</b>			<b>.000</b>
▪ Ictus	37 (48)	55 (71)	
▪ TCE	5 (6.5)	12 (16)	
▪ Otros	35 (44)	10 (13)	
<b>Estancia en UCI (horas)*</b>	169.3 ± 143.4	57 ± 68.5	<b>.000</b>
<b>Uso de drogas vasoactivas (%)</b>	33	86	<b>.000</b>
<b>Parámetros analíticos*</b>			
▪ Sodio plasmático (mmol/L)	141.7 ± 5.9	143.3 ± 8.9	<b>.000</b>
▪ AST (U/L)	66.7 ± 193.6	40.3 ± 37.1	.535
▪ ALT (U/L)	63.1 ± 137.8	26.8 ± 28.6	.401
• TP (%)	79.8 ± 15.6	77.1 ± 8.9	.609
<b>Biopsia donante</b>			
<u>Esteatosis (%)</u>	-	-	.053
• No	61.6	52.6	
• < 5%	23.3	13.2	
• 5 – 30%	15.1	34.2	
<u>Fibrosis F1 (%)</u>	10.7	2.6	.135
<b>Isquemia Caliente Funcional (minutos)</b>	12.6 ± 5.2	-	N/A
<b>Isquemia Caliente Total (minutos)</b>	18.9 ± 7.4	-	N/A
<b>Tiempo de isquemia fría (CIT, horas)</b>	5.4 ± 1.8	6.7 ± 3.1	<b>.002</b>

**Tabla 4. Características de los donantes. Grupo control (DBD) vs grupo estudio (DCD).** \*Media ± DE. DCD: donación en asistolia controlada; DBD: donación en muerte encefálica; IMC: índice de masa corporal; TCE: traumatismo craneoencefálico; UCI: unidad de cuidados intensivos; AST: aspartato transaminasa; ALT: alanina transaminasa; TP: actividad de protrombina.

Análisis de la donación en asistolia controlada en los resultados del Trasplante Hepático

VARIABLE	DCD N = 77	DBD N = 77	P
<b>Edad (años)</b>	58 (36-73)	58.1 (25-74)	.126
<b>Sexo (Hombre/Mujeres) (%)</b>	86/14	71/29	<b>.031</b>
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27.5 (19.7-35.3)	28.6 (19-33)	.539
<b>Indicación de Trasplante, n (%)</b>			.394
▪ HCC	36 (47)	27 (35)	-
▪ - HCV positivo-	18 (23)	11 (14)	-
▪ Alcohol	20 (26)	20 (26)	-
▪ HCV positivo sin HCC	3 (4)	8 (10)	-
▪ Urgencia	5 (6)	5 (6)	-
• Otros	13 (17)	17 (22)	-
<b>CHILD-PUGH (%)</b>			.692
▪ A	32.2	25	
▪ B	57.1	61.5	
• C	10.7	13.5	
<b>MELD de laboratorio (media)</b>	11.7	13	<b>.027</b>
<b>Transfusión de hemoderivados</b>			
▪ Concentrados de Hematíes (Unidades)	4.5 ± 5.2	4.6 ± 2.2	.686
▪ Plasma fresco congelado (Unidades)	1.9 ± 3.1	1.2 ± 1.8	.151
• Plaquetas (Unidades)	1.2 ± 1.5	1.2 ± 1	.376
<b>Analítica Post-TH (Picos 24 horas) *</b>			
▪ AST (U/L)	975.6 ± 869.9	559.8 ± 478.6	.314
▪ ALT (U/L)	675.8 ± 487.6	445.8 ± 314.2	.277
• TP (%)	57.2 ± 13	59.9 ± 18.5	.564
<b>Analítica Post-TH (1 semana) *</b>			
▪ AST (U/L)	60.1 ± 42.7	101.1 ± 337.8	.777
▪ ALT (U/L)	176.7 ± 107.7	166.9 ± 252.3	.777
• TP (%)	74.8 ± 11.1	80.3 ± 11.5	.112
<b>Estancia en UCI post-TH (días) *</b>	3.7 ± 2.5	3.6 ± 2	.537
<b>Estancia hospitalaria post-TH (días) *</b>	29.4 ± 35.8	28 ± 19.7	.576

VARIABLE	DCD N = 77	DBD N = 77	P
<b>Analítica Post-TH (6 meses) *</b>			
○ AST (U/L)	21 ± 2.8	37.5 ± 30.4	.525
○ ALT (U/L)	29.5 ± 17.7	31 ± 21.2	.946
○ GGT (U/L)	38 ± 9.9	32 ± 25.4	.785
○ FA (U/L)	75.5 ± 13.4	243 ± 302.6	.516
○ Bilirrubina Total (mg/dL)	0.28 ± 0.1	0.61 ± 0.36	.337
<b>Analítica post-TH (12 meses) *</b>			
○ AST (U/L)	21.5 ± 6.5	35 ± 22.6	.492
○ ALT (U/L)	23.5 ± 12	50 ± 49.5	.538
○ GGT (U/L)	56 ± 42.4	34.5 ± 31.8	.624
○ FA (U/L)	107.5 ± 37.5	89 ± 73.5	.781
○ Bilirrubina Total (mg/dL)	0.38 ± 0.1	0.43 ± 0.1	.706

**Tabla 5. Características de los receptores. DBD vs DCD.** \*Media ± DE. DCD: donación en asistolia controlada; DBD: donación en muerte encefálica; TH: trasplante hepático; HCC: hepatocarcinoma; HCV: virus de la hepatitis C; MELD: Model for End-Stage Liver Disease; IMC: índice de masa corporal; AST: aspartato transaminase; ALT: alanine transaminase; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gamma-glutamyl transferase; TP: actividad de protrombina; UCI: unidad de cuidados intensivos.

La principal indicación de trasplante hepático fue el hepatocarcinoma (47%), el cual fue más frecuente en el grupo a estudio (DCD). De hecho, hasta 17 receptores presentaron HCC por encima de los criterios de Milán, representando hasta el 22% de todos los receptores trasplantados con injertos DCD. A pesar de dicha diferencia no alcanzó significación estadística, sí se reflejó en los valores MELD, siendo significativamente menor la puntuación MELD en el grupo DCD. Tras el trasplante hepático, los valores máximos de AST/ALT durante las primeras veinticuatro horas postrasplante fueron mayores en el grupo DCD, aunque sin significación estadística.

VARIABLE	DCD n=77	DBD n=77	<i>p</i>
<b>Complicaciones postrasplante inmediato, n (%)</b>			
▪ <b>Disfunción primaria del injerto</b>	1 (1)	2 (3)	.560
▪ <b>Rechazo agudo</b>	6 (8)	7 (9)	.772
▪ <b>Retrasplante precoz (trombosis de la arteria hepática)</b>	3 (4)	4 (5)	.699
▪ <b>Complicaciones biliares</b>	7 (9)	3 (4)	.421
○ <b>Fuga biliar</b>	2 (3)	1 (1)	
○ <b>Peritonitis biliar (tras retirada de tubo en T de Kehr)</b>	5 (6)	2 (3)	
<b>Complicaciones tardías postrasplante, n (%)</b>			.316
<b>Colangiopatía isquémica</b>	5 (6)	1 (1)	.209
<b>Estenosis biliar</b>	17 (22)	12 (16)	.205
<b>Recurrencia HCV</b>	1 (1)	1 (1)	1
<b>Retrasplante (causas)</b>	5 (6)	1 (1)	.209
○ <b>Colangiopatía isquémica</b>	2 (3)	1 (1)	
○ <b>Trombosis portal</b>	1 (1)	0	
○ <b>Trombosis venas hepáticas</b>	1 (1)	0	
○ <b>FHF por HBV</b>	1 (1)	0	
<b>Rechazo crónico</b>	1 (1)	0	.316

Tabla 6. Complicaciones durante el postrasplante inmediato y durante el seguimiento de los pacientes de este estudio. DBD vs DCD. DCD: donación en asistolia controlada; DBD: donación en muerte encefálica; TH: trasplante hepático; FHF: fallo hepático fulminante; HBV: virus de la hepatitis B, HCV: virus de la hepatitis C.

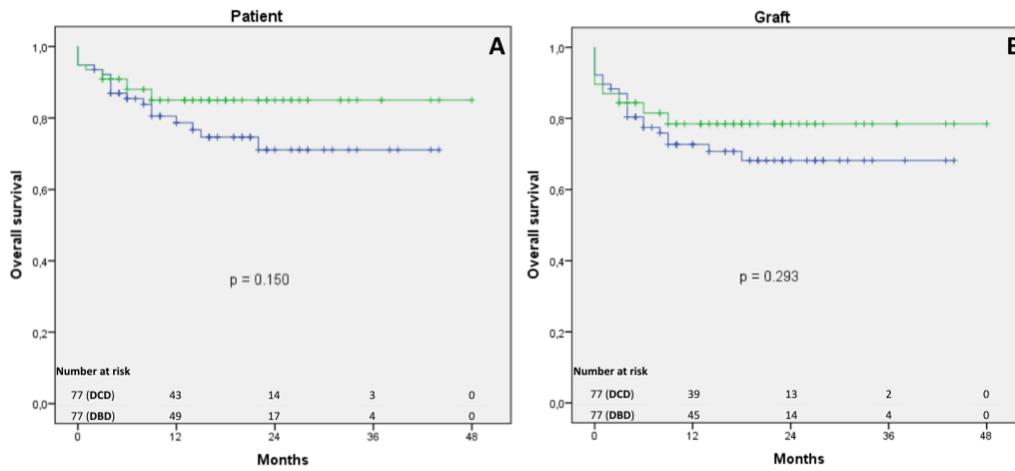
En cuanto a las complicaciones postrasplante (Tabla 6), no hubo diferencias en cuanto a la incidencia de disfunción primaria del injerto (1,3% en el grupo DCD vs 2,6% en el grupo DBD,  $p = 0,560$ ), trombosis de la arteria hepática o retrasplante precoz (primeros 7 días postrasplante) entre ambos grupos (7,8% DCD vs 9,1% DBD,  $p = 0,772$ ).

Las complicaciones biliares globales, a pesar de presentarse con un porcentaje más elevado en el grupo DCD, no llegaron a marcar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. La necesidad de retrasplante precoz/urgente se debió en todos los casos a una trombosis de la arteria hepática. Por otro lado, las causas de retrasplante tardío fueron: la colangiopatía isquémica (2 casos en el grupo DCD y 1 en el grupo DBD), trombosis de la vena porta (1 en el grupo DCD), trombosis de las venas hepáticas (una en el grupo DCD) y hepatitis fulminante por virus de la hepatitis B sobre el injerto en un paciente del grupo DCD.

De los cinco pacientes con colangiopatía isquémica en el grupo DCD, dos requirieron retrasplante (a los cuatro y a los seis meses tras el primer trasplante hepático) y dos seguían en lista de espera para retrasplante en el momento de recogida de datos para este estudio; el quinto paciente con colangiopatía isquémica falleció por una sepsis de origen biliar. La incidencia de colangiopatía isquémica fue menor, aunque sin significación estadística, en el grupo control, donde sólo se identificó un caso ( $p = 0,209$ ). En ninguno de estos cinco pacientes con colangiopatía isquémica había una trombosis o estenosis de la arteria hepática concomitante.

Durante el seguimiento no hubo ninguna pérdida. Tras una mediana de seguimiento de 15 meses, la supervivencia global de los injertos y de los receptores al año fue similar entre el grupo estudio (DCD) y el grupo control (DBD). La supervivencia de los injertos al año fue de 72,7% en el grupo DCD vs 78,5% en el grupo DBD ( $p = 0,226$ ), y la supervivencia global al año de los receptores fueron del 78,6% en el grupo DCD vs 85% en el grupo DBD ( $p = 0,244$ ). (Figura 19)

Análisis de la donación en asistolia controlada en los resultados del Trasplante Hepático



**Figura 19. Supervivencia global de los receptores (A) y los injertos(B) tras el trasplante hepático.** Grupo control (DBD) en color verde. Grupo a estudio (DCD) en azul. Se expresan los pacientes y los injertos en riesgo en la línea inferior.

## **Comparativa DCD $\geq$ 70 años vs DCD $<$ 70 años**

Con un punto de corte en los 70 años como edad del donante en el grupo DCD, se conformaron dos subgrupos, uno con 45 trasplantes hepáticos llevados a cabo con donantes en asistolia controlada con una edad menor de 70 años (DCD  $<$  70 años) y el segundo con 32 trasplantes hepáticos realizados con donantes en asistolia controlada y una edad igual o superior a 70 años (DCD  $\geq$  70 años). Las características de los donantes y los receptores de cada grupo se muestran en las tablas 7 y 8.

Por tanto, al analizar el grupo de asistolia controlada con un punto de corte en la edad del donante de 70 años, ambos grupos fueron similares en cuanto a las características de los donantes (tiempos de isquemia caliente y fría, biopsia de los donantes, parámetros analíticos en UCI, uso de drogas vasoactivas y tiempo de estancia en UCI, causa de la muerte, índice de masa corporal y sexo), excepto, evidentemente, en cuanto a la edad media de los donantes de ambos grupos.

VARIABLE	DCD ≥ 70 años N = 32	DCD < 70 años N = 45	p
Edad (años)	73.7 (70-79)	56.7 (22-69)	.000
Sexo (Hombres/Mujeres) (%)	56.3/43.8	64.4/35.6	.616
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.6 (16.5-33)	26 (23.3-32.6)	
Causa de la Muerte, n (%)			.749
Ictus	17 (53)	20 (44)	
TCE	2 (6)	3 (7)	
Otros	13 (41)	22 (49)	
Estancia en UCI (horas)*	136.5 ± 130.1	187.8 ± 146.1	.124
Uso de drogas vasoactivas (%)	28	37	.409
Parámetros analíticos*			
▪ Sodio plasmático (mmol/L)	142.4 ± 6.7	141.5 ± 6	.517
▪ AST (U/L)	44.8 ± 47.6	74.8 ± 214.7	.441
▪ ALT (U/L)	43.1 ± 57.9	69.6 ± 151	.351
▪ TP (%)	80.6 ± 16.0	79.3 ± 15.3	.718
Biopsia del donante			
▪ Esteatosis (%)	-	-	.882
▪ No	64	59.5	
▪ < 5%	23	23.8	
▪ 5 – 30%	13	16.7	
▪ Fibrosis F1 (%)	12	9.7	.780
Tiempo de isquemia caliente funcional (minutos)	12.7 ± 4.7	12.5 ± 5.6	.880
Tiempo de isquemia caliente total (minutos)	19.0 ± 5.6	18.9 ± 8.6	.982
Tiempo de isquemia fría (minutos)	5.0 ± 1.8	5.7 ± 1.8	.106

Tabla 7. Características de los donantes. DCD ≥ 70 años vs DCD <70 años. \*Media ± DE. DCD: donación en asistolia controlada; DBD: donación en muerte encefálica; IMC: índice de masa corporal; TCE: traumatismo craneoencefálico; UCI: unidad de cuidados intensivos; AST: aspartate transaminase; ALT: alanine transaminase; TP: actividad de protrombina.

Análisis de la donación en asistolia controlada en los resultados del Trasplante Hepático

VARIABLE	DCD ≥ 70 años N = 32	DCD < 70 años N = 45	p
Edad (años)	59.7 (38-72)	57.2 (36-73)	.156
Sexo (Hombre/Mujer) (%)	91/9	82/18	.299
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27.5 (20.1-34)	28 (19.6-36.4)	.588
<b>Indicación de trasplante, n (%)</b>			.931
▪ HCC	15 (47)	21 (47)	-
- HCV positivo -	8 (25)	10 (22)	-
▪ Alcohol	8 (25)	12 (27)	-
▪ HCV positivo sin HCC	1 (3)	2 (4)	-
▪ Urgencia	3 (9)	2 (4)	-
▪ Otros	5 (16)	8 (18)	-
<b>Child-Pugh (%)</b>			.882
A	10 (33)	31.3	
B	18 (60)	56.3	
C	4 (8)	12.4	
<b>MELD de laboratorio (puntos) *</b>	11.6 ± 3.7	11.6 ± 3.8	.980
<b>Transfusión de hemoderivados</b>			
▪ Concentrados de Hematíes (Unidades)	4.1 ± 3.7	5.2 ± 5.9	.367
▪ Plasma fresco congelado (Unidades)	1.8 ± 2.3	2.3 ± 3.5	.494
▪ Plaquetas (Unidades)	0.8 ± 1	1.2 ± 1.6	.980
<b>Analítica Post-TH (Picos 24 horas)</b>			
*			
▪ AST (U/L)	934.4 ± 871.4	1674 ± 2942.8	.180
▪ ALT (U/L)	641.3 ± 485.3	1141.7 ± 1882.3	.154
▪ TP (%)	54.0 ± 12.1	56.5 ± 14.6	.436

VARIABLE	DCD ≥ 70 años N = 32	DCD < 70 años N = 45	p
<b>Analítica Post-TH (1 semana) *</b>			
▪ AST (U/L)	107.7 ± 262.0	57.4 ± 39.6	.240
▪ ALT (U/L)	200.3 ± 205.7	179.3 ± 102.6	.580
▪ TP (%)	73.4 ± 13.6	77.4 ± 13.4	.216
<b>Estancia en UCI post-TH (días)*</b>	4.0 ± 2.0	3.9 ± 2.8	.874
<b>Estancia hospitalaria post-TH (días)*</b>	25.9 ± 16.8	31.4 ± 41.1	.499

**Tabla 8. Características de los receptores. DCD ≥ 70 años vs DCD < 70 años.** \*Media± DE. DCD: donación en asistolia controlada; DBD: donación en muerte encefálica; IMC: índice de masa corporal; TH: trasplante hepático; HCC: hepatocarcinoma; HCV: virus de la hepatitis C; MELD: Model for End-Stage Liver Disease; AST: aspartate transaminase; ALT: alanine transaminase; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gamma-glutamyl transferasa; TP: actividad de protrombina; UCI: unidad de cuidados intensivos.

En cuanto a las características de los receptores de ambos subgrupos, no hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables (estancia hospitalaria y en UCI, parámetros analíticos postrasplante, transfusión de hemoderivados, puntuación MELD y Child-Pugh, indicación de trasplante, IMC, sexo y edad. En ambos grupos la indicación de trasplante más frecuente fue el hepatocarcinoma, representando el 47% de los enfermos de ambos subgrupos.

En términos de complicaciones postrasplante (Tabla 9), tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos DCD ≥ 70 años y DCD < 70 años en cuanto a la incidencia de disfunción primaria del injerto, trombosis de la arteria hepática, colangiopatía isquémica, complicaciones biliares y el número de retrasplantes.

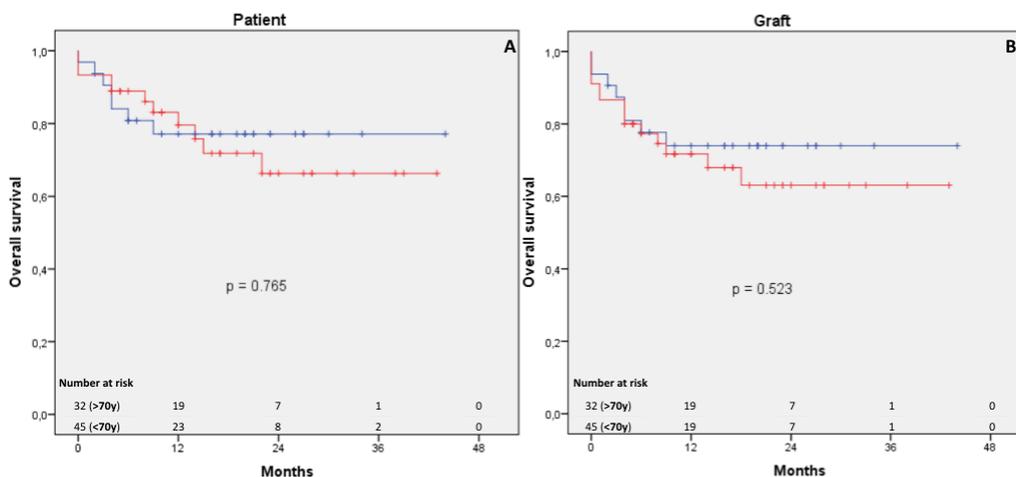
En el estudio hemos recogido rigurosamente todos los tipos y grados (leves y graves) de complicaciones biliares, incluyendo las fugas biliares autolimitadas tras retirada de tubo en T de Kehr. En el subgrupo DCD  $\geq$  70 años, de los treinta y dos pacientes, ocho de ellos presentaron estenosis biliar, cinco de los cuales se resolvieron de forma exitosa mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y los tres restantes requirieron una hepaticoyeyunostomía en Y de Roux para su resolución; en ninguno de los casos estuvo comprometida la supervivencia de estos pacientes debido a dichas complicaciones. Las dos fugas biliares tras la retirada del tubo en T de Kehr se resolvieron tras el drenaje percutáneo. Es de remarcar, además, que en esta cohorte no se registró ningún caso de colangiopatía isquémica.

VARIABLE	DCD ≥ 70 años n=32	DCD < 70 años n=45	p
Complicaciones postrasplante inmediato, n (%)			
<b>Disfunción primaria del injerto</b>	0	1 (1)	.313
<b>Rechazo agudo</b>	1 (3)	5 (11)	.554
<b>Retrasplante precoz (thrombosis arteria hepatica)</b>	2 (6)	1 (2)	.554
<b>Complicaciones biliares</b>	2 (6)	5 (11)	.554
○ <b>Fuga biliar</b>	0	2 (4)	
○ <b>Peritonitis biliar (retirada tubo en T de Kehr)</b>	2 (6)	3 (7)	
Complicaciones tardías postrasplante, n (%)			
<b>Colangiopatía isquémica</b>	1 (3)	4 (9)	.395
<b>Estenosis biliar</b>	8 (25)	9 (20)	.781
<b>Recurrencia HCV</b>	1 (3)	0	.416
<b>Retrasplante (causas)</b>	1 (3)	4 (9)	.395
○ <b>Colangiopatía isquémica</b>	0	2 (4)	
○ <b>Trombosis portal</b>	0	1 (2)	
○ <b>Trombosis venas hepáticas</b>	1 (3)	0	
○ <b>FHF por HBV</b>	0	1 (2)	
<b>Rechazo crónico</b>	1 (3)	0	.416

Tabla 9. Complicaciones durante el postrasplante inmediato y durante el seguimiento de los pacientes de este subanálisis. DCD ≥ 70 años vs DCD < 70 años. DCD: donación en asistolia controlada; DBD: donación en muerte encefálica; TH: trasplante hepático; FHF: fallo hepático fulminante; HCV: virus de la hepatitis C; HBV: virus de la hepatitis B.

Análisis de la donación en asistolia controlada en los resultados del Trasplante Hepático

La supervivencia global de los injertos y de los receptores fue similar entre ambos subgrupos (Figura 20).



**Figura 20. Supervivencia global de los receptores (A) y los injertos (B) tras el trasplante hepático.** Subgrupo DCD < 70 años en color rojo. Subgrupo DCD ≥ 70 años en azul. Se expresan los pacientes y los injertos en riesgo en la línea inferior.

## Pérdidas del injerto y *exitus* del paciente

En las tablas 10 y 11 se detallan todas las pérdidas de injertos, así como las causas de fallecimiento de los receptores del subgrupo DCD ≥ 70 años (Tabla 10) y del subgrupo DCD < 70 años (Tabla 11)

Nº (serie)	Edad Donante (años)	Edad receptor (años)	Indicación Trasplante	Re-TH	Indicación Re-TH	Supervivencia injerto (meses)	Exitus	Causa de exitus	Supervivencia receptor (meses)
20	72	67	HCV + HCC	No	-	9	Sí	Rechazo crónico + IR	9
41	75	56	HCV + HCC	Sí	TAH	<1	Sí	ReTH: Cardiopatía intraoperatoria	<1
64	76	38	FHF Autoinmune	No	-	2	Sí	Absceso hepático + sepsis	2
95	77	57	HCV + HCC	Sí	TAH	<1	No	-	16
99	73	62	Alcohol	No	-	4	Sí	Neutropenia + HY + sepsis	4
120	75	63	CC	No	-	4	Sí	IR + pancitopenia + sepsis	4
148	70	56	HCV + HCC	No	-	3	Sí	Shock hipovolémico	3
153	77	65	Alcohol	Sí	TVH	6	Sí	ReTH: shock hipovolémico	6

**Tabla 10.** Causas de pérdida de injerto y de muerte en el subgrupo de trasplantes hepáticos llevados a cabo con injertos DCD  $\geq$  70 años y supervivencia en meses. HCV: virus de la hepatitis C; HCC: hepatocarcinoma; IR: insuficiencia renal; TAH: trombosis de la arteria hepática; TH: trasplante hepático; FHF: fallo hepático fulminante; TVH: trombosis de las venas hepáticas; CC: cirrosis criptogénica; HY: hepaticoyevunostomia en Y de Roux; HBV: infección por virus de la hepatitis B

Nº serie	Edad Donante (años)	Edad receptor (años)	Indicación Trasplante	Re-TH	Indicación Re-TH	Supervivencia injerto (meses)	Exitus	Causa de exitus	Supervivencia receptor (meses)
2	64	62	Alcohol + HCC	Sí	CI	6	Sí	Shock séptico (Colangitis)	12
3	24	55	HCV + HCC	No	-	14	Sí	Recurrencia HCC (injerto, pulmón y hueso)	14
10	67	41	FHF	Sí	HBV	18	No	-	39
14	48	49	HCV	No	-	<1	Sí	TAH	<1
28	53	67	Alcohol + HCC	No	-	9	Sí	Sepsis biliar (CI)	9
39	65	63	HBV + HCC	Sí	TP	<1	Sí	Neumonía	22
46	69	65	Alcohol	No	-	4	Sí	TAH + cholangitis + sepsis	4
66	66	47	Alcohol + HCC	Sí	CI	4	Sí	Recurrencia HCC (injerto y pulmón)	15
79	61	51	Alcohol	No	-	<1	Sí	Sepsis biliar post HY	<1
84	68	73	FHF	No	-	4	Sí	Arritmia	4
100	62	49	Alcohol	No	-	8	Sí	TAH + perforación + sepsis	8
139	22	66	Alcohol	Sí	TAH	<1	No	-	5
146	46	58	HBV + Alcohol	Sí	DPI	<1	No	-	4

**Tabla 11.** Causas de pérdida de injerto y de muerte en el subgrupo de trasplantes hepáticos llevados a cabo con injertos DCD < 70 años y supervivencia en meses. TH: trasplante hepático; HCC: hepatocarcinoma; CI: colangiopatía isquémica; HCV: virus de la hepatitis C; FHF: fallo hepático fulminante; HBV: virus de la hepatitis B; TAH: trombosis de la arteria hepática; TP: trombosis portal; HY: hepaticoyeyunostomía en Y de Roux; DPI: disfunción primaria del injerto.



## **DISCUSIÓN**



En el grupo de pacientes presentados, las complicaciones y las supervivencias postrasplante del grupo DCD y el grupo DBD fueron similares. Esto ha hecho posible ampliar el número disponible de donantes para trasplante hepático en los últimos años. Concretamente en nuestro Hospital, desde el inicio del programa de asistolia controlada, el número de trasplantes que se llevan a cabo anualmente se ha visto incrementado en hasta el 30%, lo que ha permitido disminuir la mortalidad en lista de espera del 18% que sufríamos en el período entre los años 2013-2015, hasta el 9% en el año 2018<sup>3-5,74</sup>.

Recientes metanálisis<sup>6,75</sup>, han confirmado la principal limitación al usar este tipo de donantes en asistolia: el desarrollo de un mayor número de complicaciones biliares en relación a problemas de preservación, como consecuencia del daño del epitelio biliar durante el período de isquemia caliente. Debido a estos problemas de preservación, se describe también en estos receptores una mayor incidencia de disfunción primaria del injerto. A pesar de que estas complicaciones no fueron más frecuentes en el grupo a estudio de la presente tesis, sí encontramos valores “pico” más altos de AST y ALT al día y a los siete días tras el trasplante hepático en el grupo DCD, una manifestación del daño que se produce durante el período de isquemia caliente.

Los mecanismos por los que se produce esta colangiopatía isquémica no están bien establecidos. Parece que el daño directo del epitelio biliar derivado de la isquemia fría y caliente no es tan relevante como propio el daño a las estructuras peri-biliares, en concreto el de las pequeñas arteriolas, las cuales junto con la liberación de especies reactivas del oxígeno y niveles bajos de antioxidantes endógenos parecen ser

responsables del daño que aparece típicamente unos meses tras el trasplante en los pacientes que desarrollan la colangiopatía isquémica.

En estos pacientes tiene lugar una característica colestasis clínica y analítica, pero sin estenosis a nivel anastomótico ni trombosis ni estenosis a nivel de la arteria hepática. Típicamente aparecen en la colangiorresonancia magnética estenosis irregulares y multisegmentarias en el árbol biliar proximal, con afectación de la bifurcación de la vía biliar izquierda y derecha<sup>76-78</sup>. En algunos pacientes, puede aparecer también una forma subclínica de colangiopatía isquémica en la que no están presentes dichas complicaciones y los pacientes llevan una vida dentro de la normalidad<sup>79</sup>. A pesar de todo ello, una vez que se ha establecido, la colangiopatía isquémica no es reversible de modo alguno<sup>80</sup>.

En nuestros hallazgos, la incidencia de colangiopatía isquémica fue mayor en el grupo DCD (6%) que en el grupo DBD (1%), tal y como se ha descrito previamente con el uso de este tipo de donantes<sup>81</sup>. Además, la incidencia global de complicaciones biliares en el grupo DCD fue del 37%<sup>82</sup>. En el metanálisis de O'Neill et al.<sup>6</sup>, la incidencia estimada de complicaciones biliares y colangiopatía isquémica fue del 26% y del 16%, respectivamente, en los pacientes trasplantados hepáticos con injertos procedentes de donantes en asistolia controlada. Los tiempos de medios de isquemia caliente funcional y total que hemos descrito en nuestra serie, son menores en comparación con otros grupos, lo que podría justificar la menor incidencia de colangiopatía isquémica en el grupo a estudio (DCD) así como los valores pico de citólisis relativamente bajos a las 24h tras el trasplante hepático.

En la presente tesis, todos los tipos de complicaciones biliares fueron registrados; incluso aquellos que no requirieron tratamiento invasivo alguno para su resolución, tales como las fugas biliares autolimitadas.

Como hemos comentado en la introducción, una técnica alternativa a la extracción súperrápida, para la obtención y preservación de los injertos procedentes de donantes en asistolia controlada, es la perfusión regional normotérmica. En la perfusión regional normotérmica, la circulación continua del órgano permite mantenerlo mediante condiciones similares a la normalidad, permitiendo además la realización de pruebas *in situ* como la determinación de las transaminasas que produce el injerto, o la capacidad de este de mantener el equilibrio ácido-base (producción de lactato, por ejemplo) durante la perfusión. Estas determinaciones pretenden evaluar la funcionalidad del injerto más allá del aspecto macroscópico o microscópico (biopsia intraoperatoria) durante la cirugía del donante. A pesar de estas teóricas ventajas, aún no hay ensayos clínicos aleatorizados que demuestren la superioridad en cuanto a resultados postrasplante de la perfusión regional normotérmica frente a la extracción súperrápida.

Concerniente a esa disyuntiva, se ha publicado recientemente la experiencia británica comparando la perfusión regional normotérmica frente a la extracción súperrápida<sup>83</sup>. En su análisis retrospectivo, y no aleatorizado, la perfusión regional normotérmica solo se realizó cuando el personal cualificado estaba disponible. De un total de doscientos treinta trasplantes hepáticos realizados con donantes en asistolia controlada (cuarenta y tres con perfusión regional normotérmica), mostraron una

superioridad de la perfusión regional normotérmica sobre la extracción súper rápida en cuanto a la incidencia de colangiopatía isquémica (0% vs 27%), disfunción primaria del injerto (12% vs 32%), y el número de estenosis biliares anastomóticas (7% vs 27%).

Los hallazgos iniciales de la experiencia española con la asistolia controlada, publicada por Hessheimer et al.<sup>9</sup> han mostrado también unos mejores resultados de la perfusión regional normotérmica en detrimento de la extracción súper rápida. Aunque en nuestra opinión estos resultados podrían reflejar una experiencia inicial, que, en el caso de la extracción súper rápida, podría mejorar con el tiempo y la experiencia acumulada (mejora de tiempos de isquemia caliente, etc.).

La canulación *pre-mortem* en los donantes en asistolia controlada, permitida por la ley en España, no ha terminado de implementarse definitivamente en el contexto de la extracción súper rápida, y podría suponer una forma de mejorar los resultados al acortar los tiempos de isquemia caliente aún más, al iniciar la perfusión fría desde el mismo momento del inicio de la cirugía en el donante. Aunque este método se está instaurando en nuestro centro de forma paralela a la perfusión regional normotérmica, no será capaz de discernir de manera definitiva cual es la mejor opción para la recuperación de los donantes en asistolia, si la perfusión regional normotérmica o la extracción súper rápida.

El uso de donantes añosos para el trasplante hepático es otra cuestión en debate en el campo de la donación en asistolia<sup>84,85</sup>, cuando en el caso de la donación en muerte encefálica la edad ya no es un criterio para rechazar injertos para trasplante hepático,

especialmente cuando no otros factores de mal pronóstico coexisten en el donante<sup>61,65</sup>. Schlegel et al.<sup>86</sup> proponen por ejemplo modificar la edad de corte para estos donantes en asistolia, comunicando resultados postrasplante comparables en donantes mayores de 60 años y con un límite de hasta 71 años. Otros autores<sup>16,87</sup> también han publicado buenos resultados con donantes en asistolia mayores de 70 años.

En este contexto, el hecho de que en nuestro hospital la mortalidad en lista de espera fuera del 18% en el período 2013-2015, llevó a considerar como potenciales donantes en asistolia controlada a aquellos incluso mayores de 70 años, dándole preferencia en la asignación de estos donantes subóptimos para los receptores cuya indicación de trasplante era el hepatocarcinoma. La priorización de los receptores con hepatocarcinoma con injertos subóptimos hace posible acortar los tiempos en lista de espera para trasplante y, por tanto, así evitar la temida progresión tumoral que podría contraindicar la única posibilidad de supervivencia a largo plazo de estos pacientes. Estos receptores además, con una puntuación MELD menor que los enfermos puramente cirróticos y la mayoría de ellos con un mejor estado basal, pueden tolerar mejor estos injertos subóptimos<sup>72</sup>. Es de reseñar, además, que en nuestra serie de setenta y siete trasplantados hepáticos con donantes en asistolia controlada, treinta y seis de ellos (47%) se incluyeron en lista de espera con el hepatocarcinoma como indicación de trasplante. Es más, en hasta diecisiete de estos receptores (22%) el hepatocarcinoma estaba por encima de los criterios de Milán. Hay que tener en cuenta que además el trasplante con injertos procedentes de donación en asistolia controlada a receptores con hepatocarcinoma, se encuentra considerado como de alto riesgo y peores resultados de supervivencia del injerto y los receptores<sup>88</sup>.

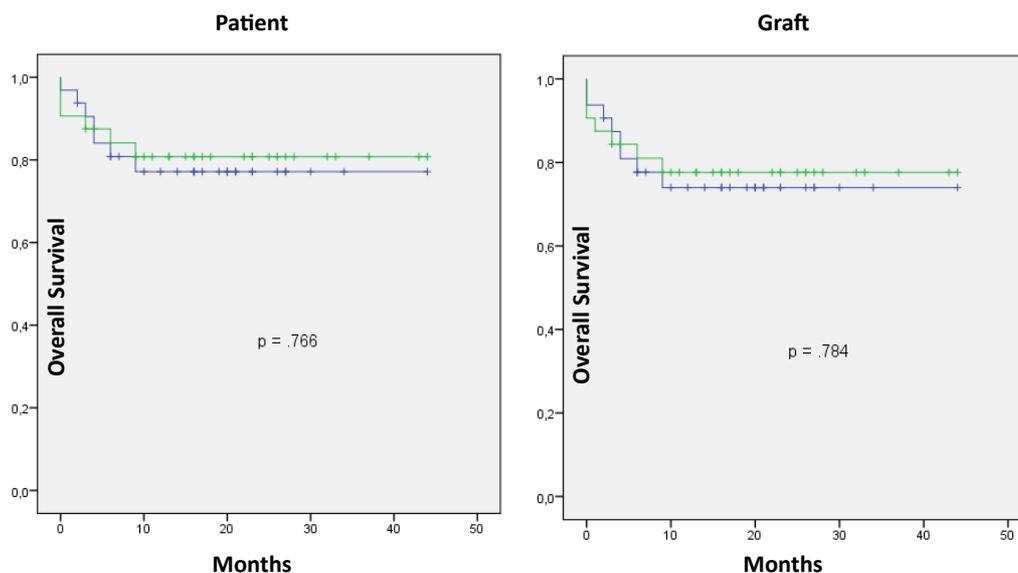
Prevenir el desarrollo de otros factores pronóstico, evitables o al menos “suavizables”, como por ejemplo la reducción del tiempo de isquemia fría, debe ser un objetivo primordial para evitar el deterioro de los injertos. En nuestra serie de casos, tal y como se muestra en los resultados, hemos sido especialmente sensibles en el caso de la donación en asistolia controlada, con significativamente menores tiempos de isquemia en el grupo DCD frente al grupo DBD.

En la actualidad, el grupo de trasplante hepático del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca no considera la edad elevada como una contraindicación para la donación en asistolia controlada. De hecho, tal y como he mostrado previamente, hasta el 42% de los donantes en asistolia de nuestra serie son mayores de 70 años. Además, podemos confirmar que los resultados en cuanto a complicaciones biliares, supervivencia del injerto y supervivencia de los receptores, no fueron diferentes entre los donantes en asistolia controlada mayores de setenta años y los donantes en asistolia controlada menores de setenta. Estos resultados son similares a los descritos previamente en la literatura con la población de donantes en asistolia controlada<sup>6,89</sup>, con datos de retrasplante y mortalidad no peores que aquellos obtenidos con donantes en muerte encefálica, por lo que estos resultados pueden ser considerados aceptables y así poder optimizar el tiempo en lista de espera para trasplante<sup>86</sup>.

En la serie descrita, el coste de usar donantes ancianos en asistolia controlada no fue muy elevado. Como hemos remarcado, la supervivencia de los pacientes no fue diferente, y no se pagó un mayor precio en cuanto a complicaciones biliares. De hecho,

sólo una de las cinco colangiopatías isquémicas que tuvieron lugar en el grupo a estudio, ocurrieron en el subgrupo de donantes en asistolia  $\geq$  de 70 años.

Al comparar el grupo de treinta y dos trasplantados hepáticos con donantes en asistolia controlada con una edad mayor o igual a setenta años con los treinta y dos trasplantes hepáticos realizados con donantes en muerte encefálica que formaban parte del grupo control original, tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a complicaciones biliares postrasplante ni en cuanto a supervivencia de los injertos y los receptores (Figura 21).



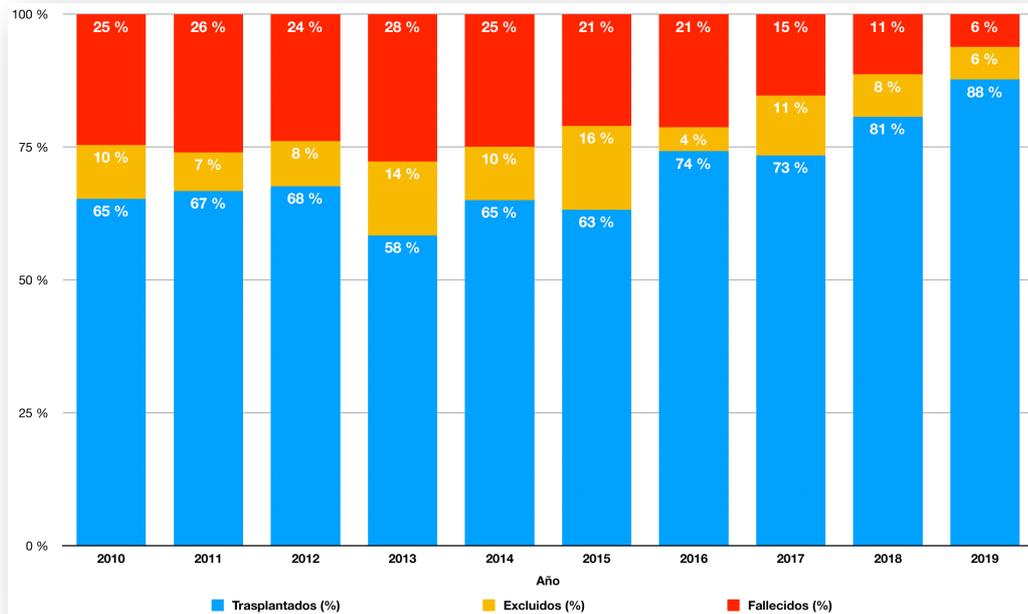
**Figura 21.** Análisis de supervivencia (Kaplan-Meier) de los receptores (izquierda) e injertos (derecha) trasplantados con donantes en muerte encefálica  $\geq$  70 años (línea verde) vs con donantes en asistolia controlada  $\geq$  70 años (línea azul). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las supervivencias de los injertos y los receptores de ambos grupos. El grupo de 32 donantes en asistolia controlada  $\geq$  70 años se ha comparado con los 32 donantes en muerte encefálica  $\geq$  70 años que formaban parte del grupo control original.

## **IMPACTO DE LA DONACIÓN EN ASISTOLIA CONTROLADA SOBRE LA LISTA DE ESPERA PARA TRASPLANTE HEPÁTICO.**

Al analizar de forma retrospectiva los datos de donación y trasplante hepático en nuestro centro durante los últimos 10 años (de 2010 a 2019), a través de nuestros propios registros y los de la Organización Nacional de Trasplantes, podemos evaluar el impacto que la donación en asistolia controlada ha tenido sobre la dinámica de la lista de espera para trasplante hepático en nuestro Hospital.

En la Figura 22, se muestran los porcentajes de pacientes en lista de espera para trasplante hepático que se trasplantaron, se excluyeron de lista o fallecieron en lista de espera durante los últimos 10 años (2010-2019). Destaca que en el periodo pre-asistolia (antes del año 2014) la mortalidad en lista se encontraba por encima del 20%. Sin embargo, en la era de la asistolia controlada (a partir del año 2014 inclusive) dicho porcentaje ha disminuido hasta el 6% del año 2019. En cuanto a la probabilidad de trasplante hepático al año (Figura 23), ha permanecido en progresivo ascenso a pesar de la alta tasa de indicación de trasplante de nuestro grupo (69,4 por millón de población, en el año 2018), la mayor de España.

## Análisis de la donación en asistolia controlada en los resultados del Trasplante Hepático



**Figura 22. Proporción de pacientes en lista de espera para trasplante hepático en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca que han sido trasplantados, excluidos de la lista de espera o han fallecido en espera de un trasplante hepático durante los años 2010 a 2019.** En azul se muestra el porcentaje de pacientes en lista de cada año que se trasplantaron, en amarillo el porcentaje de pacientes excluidos de la lista cada año, y en rojo el porcentaje de fallecidos en lista de espera a lo largo de cada año.

Por tanto, la implementación del programa de donación en asistolia controlada en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca ha conseguido disminuir la mortalidad en lista de espera para trasplante hepático de forma muy significativa (un 19% en tan sólo 5 años), mientras que la probabilidad de trasplante hepático al año se ha incrementado hasta en un 20% (Figuras 23 y 24).

Análisis de la donación en asistolia controlada en los resultados del Trasplante Hepático

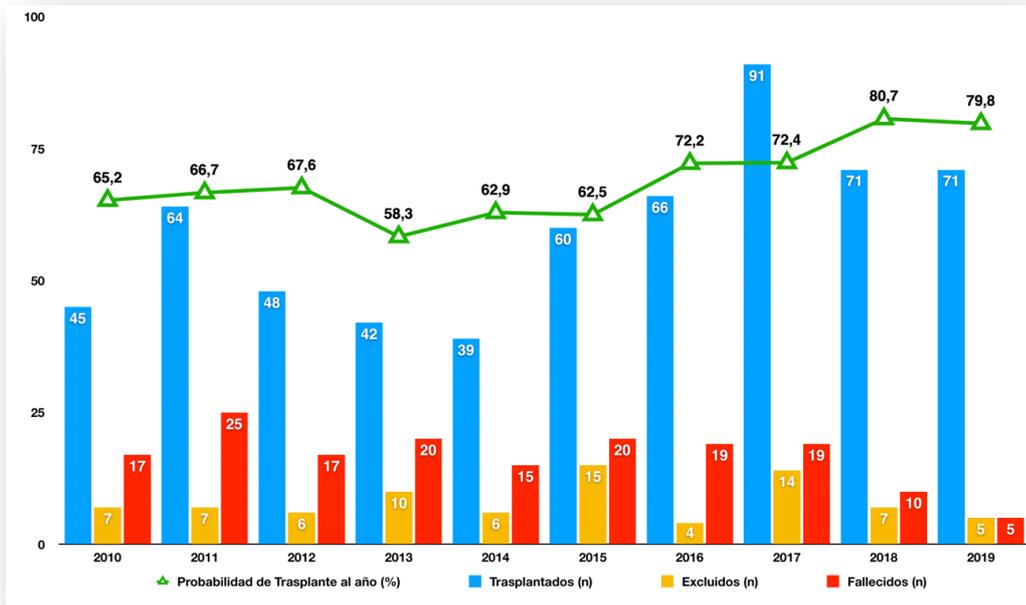


Figura 23. Número absoluto de pacientes trasplantados (en azul), excluidos de lista de espera (amarillo) y fallecidos en lista de espera durante cada año. En verde se muestra la evolución de la probabilidad de trasplante hepático (%) en cada año del estudio.

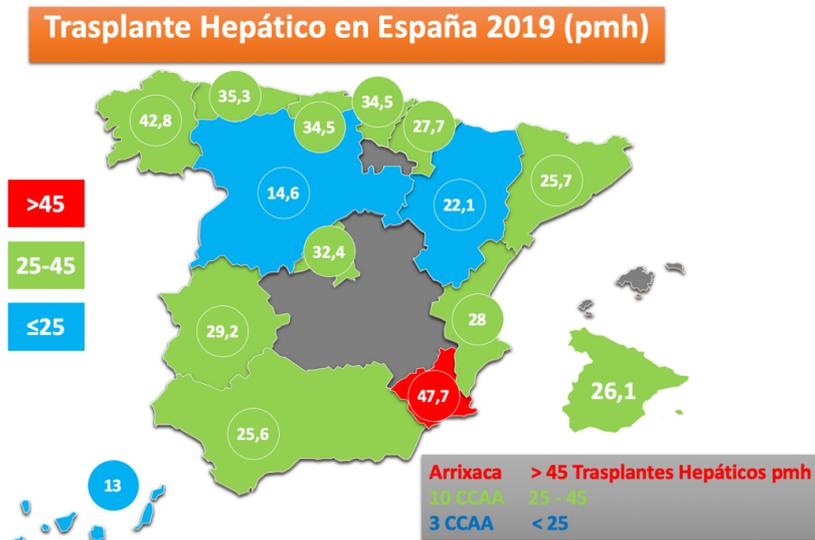


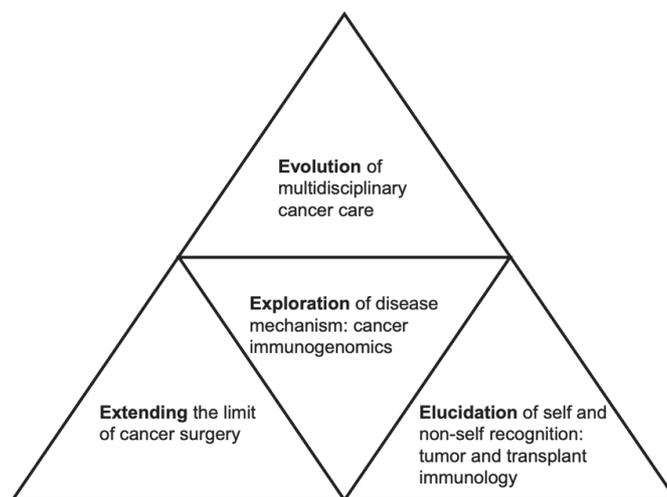
Figura 24. Número de trasplantes hepáticos por millón de habitantes (pmh) realizados en cada comunidad autónoma española durante el año 2019. En azul aquellas comunidades donde se realizaron menos de 25 trasplantes hepáticos pmh, en verde aquellas comunidades en las que se realizó entre 25 y 45 trasplantes pmh, y en rojo Murcia, con 47,7 trasplantes hepáticos realizados pmh.

## CONSIDERACIONES FINALES

Este exponencial aumento en el número de donantes disponibles para trasplante hepático, además de la mencionada disminución de la mortalidad en la lista de espera y el aumento de la probabilidad de trasplante al año nos expande el abanico de indicaciones terapéuticas del trasplante hepático. Además, el tratamiento con antivirales de acción directa en los pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C logra una curación por encima del 90% de los casos. Ello ha supuesto una gran disminución en la indicación de trasplante hepático por cirrosis hepática secundaria a la infección crónica por el virus de la hepatitis C en la mayoría de listas de espera europeas y especialmente de España.

En este contexto, los avances en la caracterización y tratamiento del cáncer colorrectal y del colangiocarcinoma perihiliar e intrahepático han permitido plantear al trasplante hepático como una alternativa terapéutica a ciertos pacientes con enfermedad hepática irreseccable, logrando resultados más que aceptables en cuanto a supervivencia e intervalo libre de enfermedad. En la actualidad hay varios protocolos y ensayos clínicos en marcha con el fin de explorar definitivamente estas indicaciones. Destaca la experiencia francesa liderada por el grupo del Paul Brousse y la nórdica con el grupo del Dr P-D Line (Oslo) a la cabeza. Esta expansión de las indicaciones oncológicas, ha dado lugar en los últimos años al concepto de *Transplant Oncology*<sup>90</sup>, el cual abarca a todas las especialidades que forman parte del mundo del trasplante. El trasplante hepático como tratamiento de las neoplasias hepatobiliares constituye tan sólo una parte de este concepto, que también pretende explorar la inmunología del tumor y del trasplante, la radioterapia, la quimioterapia, etc. con el objetivo final de

maximizar el cuidado y las probabilidades de curación de los pacientes con tumores hepatobiliares (Figura 25).



**Figura 25.** Las 4 "E" del concepto de Transplant Oncology90.

Otro aspecto que queda por dilucidar es cual es la mejor técnica de preservación para estos injertos con criterios extendidos, y así minimizar las complicaciones derivadas de su uso con respecto a los donantes en muerte encefálica. En cuanto a la técnica de recuperación tras la asistolia controlada, parece ser que la perfusión regional normotérmica es la que aporta mejores resultados en cuanto a complicaciones biliares y tasas de disfunción del injerto. En nuestro centro, desde el año 2019 se ha implementado esta técnica, por lo que en el futuro podremos confirmar este aspecto.

Las máquinas de perfusión extracorpórea, tanto en normotermia, en hipotermia o en subnormotermia, siguen buscando establecer su sitio en el campo de la donación en asistolia. La perfusión de los injertos hepáticos con estas máquinas tiene, entre otros objetivos, estudiar la viabilidad de los hígados antes de su trasplante, intentar recuperar

hígados no viables para trasplante de entrada y aumentar el tiempo de preservación de los órganos.

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Esta tesis tiene varias limitaciones. Quizás la más importante de todas es la naturaleza retrospectiva del estudio, así como la inclusión un grupo control no aleatorizado. Por desgracia, esta es una limitación difícil de superar dado que la disponibilidad de órganos para trasplante haría este tipo de estudios (prospectivos, aleatorizados) muy complicados de realizar desde un punto de vista bioético. Para intentar sobrellevar dicha limitación, en el diseño del y de los grupos y subgrupos que lo conforman, decidimos considerar todos los trasplantes realizados con donantes en asistolia controlada, y como control, cada trasplante hepático realizado con un donante en muerte encefálica inmediatamente posterior. Por tanto, este grupo control podría no ser un buen reflejo del conjunto de trasplantes hepáticos realizados con donantes en muerte encefálica en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, con el consiguiente riesgo de incurrir en un sesgo de selección del grupo control. A pesar de ellos, ambos grupos de donantes y receptores fueron similares y sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto a variables pretrasplante se refiere.

Otra limitación importante de esta tesis es el relativamente corto período de seguimiento (mediana de seguimiento de 15 meses), sobre todo en el subgrupo de los trasplantes realizados con donantes en asistolia controlada  $\geq 70$  años. En cualquier caso,

Análisis de la donación en asistolia controlada en los resultados del Trasplante Hepático

la recogida de datos se cerró para el análisis nueve meses después de que el último paciente fuera incluido, tiempo que consideramos suficiente como para detectar problemas funcionales del injerto y el desarrollo de colangiopatía isquémica.



## **CONCLUSIONES**



Podemos concluir, por tanto, que:

1. La supervivencia de los pacientes trasplantados hepáticos con injertos procedentes de donantes en asistolia controlada y extracción súperrápida es similar a la obtenida en un grupo de pacientes trasplantados con injertos procedentes de donantes en muerte encefálica.
2. La edad del donante en asistolia controlada por encima de los 70 años no fue un factor predisponente para un mayor número de complicaciones postrasplante ni para una peor supervivencia del injerto hepático ni de los receptores. Por tanto, es seguro el uso de donantes mayores de setenta años.
3. Existió una tendencia mayor de complicaciones biliares y de colangiopatía isquémica en el grupo de trasplantes hepáticos realizados con donantes en asistolia controlada respecto a los donantes en muerte encefálica, aunque sin llegar a la significación estadística.
4. La donación en asistolia controlada ha permitido disminuir de forma muy significativa la mortalidad en lista de espera para trasplante hepático.



## **CONCLUSIONS**



Therefore, we can conclude that:

1. The Survival of liver transplant patients using grafts from donation after circulatory death and super-rapid recovery was not worse than in a similar group of liver transplant patients using grafts from donation after brainstem dead.
2. The age of the donor in controlled donation after circulatory death was not a factor predicting a greater number of post-transplant complications or a worse survival of the graft or recipients, being the use of donation after circulatory death over seventy years of age safe.
3. The rate of biliary complications and ischemic cholangiopathy was higher in the group of liver transplants performed with donation after circulatory death when compared to donation after brainstem death, although this was not statistically significant.
4. Controlled donation after circulatory death has significantly reduced mortality on the waiting list for liver transplantation.



## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Abbass AA, Abouljoud M, Yoshida A, Kim DY, Slater R, Hundley J, et al. Biliary Complications After Orthotopic Liver Transplantation From Donors After Cardiac Death: Broad Spectrum of Disease. *TPS*. 2010;42:3392-8.
2. Durand F, Renz JF, Alkofer B, Burra P, Clavien P-A, Porte RJ, et al. Report of the Paris consensus meeting on expanded criteria donors in liver transplantation. *Liver Transplant*. 2008;14:1694-707.
3. Meurisse N, Bussche S Vanden, Jochmans I, Francois J, Desschans B, Laleman W, et al. Outcomes of Liver Transplantations Using Donations After Circulatory Death: A Single-Center Experience 2012.
4. Reich DJ, Hong JC. Current status of donation after cardiac death liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010;15:316-21.
5. Broomhead RH, Patel S, Fernando B, O'Beirne J, Mallett S. Resource implications of expanding the use of donation after circulatory determination of death in liver transplantation. *Liver Transplant*. 2012;18:771-8.
6. O'Neill S, Roebuck A, Khoo E, Wigmore SJ, Harrison EM. A meta-analysis and meta-regression of outcomes including biliary complications in donation after cardiac death liver transplantation. *Transpl Int*. 2014;27:1159-74.
7. de Haan JE, Kalisvaart M, Wijnhoven BPL, de Jonge J, IJzermans JNM, Metselaar HJ, et al. Comparison of Postoperative Outcomes Between Donation After Circulatory Death and Donation After Brain Death Liver Transplantation Using the Comprehensive Complication Index. *Ann Surg*. 2017;266:772-8.
8. Dubbeld J, Hoekstra H, Farid W, Ringers J, Porte RJ, Metselaar HJ, et al. Similar liver transplantation survival with selected cardiac death donors and brain death donors. *Br J Surg*. 2010;97:744-53.

9. Hessheimer AJ, Coll E, Domínguez-Gil B, Turrión S, Fondevila C. Normothermic regional perfusion vs. super-rapid recovery in controlled donation after circulatory death liver transplantation. *J Hepatol.* 2019;70:658-65.
10. Majella Doyle M, Collins K, Vachharajani N, Lowell JA, Shenoy S, Nalbantoglu Ilk, et al. Outcomes Using Grafts from Donors after Cardiac Death s. f.
11. Organización Nacional de Trasplantes. Protocolo Nacional de Donación y Trasplante Hepático en Donación en Asistolia Controlada. 2015.
12. Chapman WC, Vachharajani N, Collins KM, Garonzik-Wang J, Park Y, Wellen JR, et al. Donor Age-Based Analysis of Liver Transplantation Outcomes: Short-and Long-Term Outcomes Are Similar Regardless of Donor Age s. f.
13. Barbier L, Cesaretti M, Dondero F, Cauchy F, Khoy-Ear L, Aoyagi T, et al. Liver Transplantation With Older Donors. *Transplantation.* 2016;100:2410-5.
14. Darius T, Monbaliu D, Jochmans I, Meurisse N, Desschans B, Coosemans W, et al. Septuagenarian and Octogenarian Donors Provide Excellent Liver Grafts for Transplantation. *TPS.* 2012;44:2861-7.
15. Harring TR, Thao N, Nguyen T, Cotton RT, Guiteau JJ, Salas De Armas IA, et al. Liver transplantation with donation after cardiac death donors: A comprehensive update 2012.
16. Detry O, Deroover A, Meurisse N, Hans MF, Delwaide J, Lauwick S, et al. Donor age as a risk factor in donation after circulatory death liver transplantation in a controlled withdrawal protocol programme. *Br J Surg.* 2014;101:784-92.
17. WHO-ONT Global Observatory on Donation and Transplantation s. f.
18. Yao FY. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Beyond the Milan Criteria. *Am J Transplant.* 2008;8:1982-9.

19. Organización Nacional de Trasplantes. MEMORIA ACTIVIDAD DE DONACIÓN Y TRASPLANTE ESPAÑA 2018 Organización Nacional de Trasplantes. 2019.
20. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1723/2018 de 28 de diciembre. Disposición 15715 del BOE núm. 313 de 2012. 2012.
21. Febrero B, Almela JJ, Ramírez PP, Pérez-Sánchez BB, Ríos AA, Gómez BB, et al. Attitude Toward Living Liver Donation after an Audiovisual Educational Intervention on Teenagers. *Transplantation*. 2018;102.
22. Ríos A, Cascales P, Martínez L, Sánchez J, Jarvis N, Parrilla P, et al. Emigration from the British Isles to southeastern Spain: a study of attitudes toward organ donation. *Am J Transplant*. 2007;7:2020-30.
23. Ríos Zambudio A, Ramírez P, Rodríguez MM, Martínez L, Rodríguez JM, Gallindo PJ, et al. Attitude of hospital personnel faced with living liver donation in a Spanish Center with a living donor liver transplant program. *Liver Transplant*. 2007;13:1049-56.
24. Ríos Zambudio A. Proyecto colaborativo internacional donante. *Cir Esp*. 2018;96:69-75.
25. Ministerio de la Presidencia BO del E. REAL DECRETO 2070/1999, de 30 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención y utilización clínica de órganos humanos y la coordinación territorial en materia de donación y trasplante de órganos y tejidos. 2000.
26. MOLLARET P, GOULON M. [The depassed coma (preliminary memoir)]. *Rev Neurol (Paris)*. 1959;101:3-15.
27. Shemie SD, Doig C, Dickens B, Byrne P, Wheelock B, Rocker G, et al. Severe brain injury to neurological determination of death: Canadian forum

- recommendations. CMAJ. 2006.
28. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. JAMA. 1968;205:337-40.
  29. Gilder SS. Twenty-second World Medical Assembly. Br Med J. 1968;3:493-4.
  30. de la Rosa G, Domínguez-Gil B, Matesanz R, Ramón S, Alonso-Álvarez J, Araiz J, et al. Continuously Evaluating Performance in Deceased Donation: The Spanish Quality Assurance Program. Am J Transplant. 2012;12:2507-13.
  31. Kootstra G, Daemen J, Oomen A. Categories of non-heart-beating donors. Transpl Proc. 1995;27:2983-2894.
  32. Organización Nacional de Trasplantes. Donación en Asistolia en España: Situación Actual y Recomendaciones. 2012.
  33. Wigmore SJ. Current challenges in liver transplantation following donation after cardiac death. Transplantation. 2010;90:1048-9.
  34. Woodside KJ. Donation after cardiac death and liver transplantation. J Surg Res. 2013;184:800-1.
  35. Mathur AK, Heimbach J, Steffick DE, Sonnenday CJ, Goodrich NP, Merion RM. Donation after cardiac death liver transplantation: Predictors of outcome. Am J Transplant. 2010;10:2512-9.
  36. Chan EY, Olson LC, Kisthard JA, Perkins JD, Bakthavatsalam R, Halldorson JB, et al. Ischemic cholangiopathy following liver transplantation from donation after cardiac death donors. Liver Transplant. 2008;14:604-10.
  37. Hong JC, Yersiz H, Kositamongkol P, Xia VW, Kaldas FM, Petrowsky H, et al. Liver transplantation using organ donation after cardiac death: A clinical predictive

- index for graft failure-free survival. Arch Surg. 2011;146:1017-23.
38. Casavilla A, Ramirez C, Shapiro R, Nghiem D, Miracle K, Bronsther O, et al. EXPERIENCE WITH LIVER AND KIDNEY ALLOGRAFTS FROM NON-HEART-BEATING DONORS 1. vol. 59. 1995.
  39. Fondevila C, Hessheimer AJ, Ruiz A, Calatayud D, Ferrer J, Charco R, et al. Liver Transplant Using Donors After Unexpected Cardiac Death: Novel Preservation Protocol and Acceptance Criteria. Am J Transplant. 2007;7:1849-55.
  40. Fondevila C, Hessheimer AJ, Flores E, Ruiz A, Mestres N, Calatayud D, et al. Applicability and Results of Maastricht Type 2 Donation After Cardiac Death Liver Transplantation. Am J Transplant. 2012;12:162-70.
  41. Organización Nacional de Trasplantes (ONT). INFORME DE ACTIVIDAD DE DONACIÓN Y TRASPLANTE DE DONANTES EN ASISTOLIA. 2017.
  42. Tsuchihashi S, Fondevila C, Shaw GD, Lorenz M, Marquette K, Benard S, et al. Molecular Characterization of Rat Leukocyte P-Selectin Glycoprotein Ligand-1 and Effect of Its Blockade: Protection from Ischemia-Reperfusion Injury in Liver Transplantation. J Immunol. 2006.
  43. Fondevila C, Shen X-D, Duarte S, Busuttil RW, Coito AJ. Cytoprotective Effects of a Cyclic RGD Peptide in Steatotic Liver Cold Ischemia and Reperfusion Injury. Am J Transplant. 2009;9:2240-50.
  44. Vairetti M, Ferrigno A, Rizzo V, Boncompagni E, Carraro A, Gringeri E, et al. Correlation between the liver temperature employed during machine perfusion and reperfusion damage: Role of Ca<sup>2+</sup>. Liver Transplant. 2008;14:494-503.
  45. Dutkowsky P, Furrer K, Tian Y, Graf R, Clavien PA. Novel short-term hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) system prevents injury in rat liver graft from non-

heart beating donor. *Ann Surg.* 2006.

46. Schlegel A, Graf R, Clavien PA, Dutkowski P. Hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) protects from biliary injury in a rodent model of DCD liver transplantation. *J Hepatol.* 2013;59:984-91.
47. Bae C, Henry SD, Guarrera J V. Is extracorporeal hypothermic machine perfusion of the liver better than the 'good old icebox'? *Curr Opin Organ Transplant.* 2012;17:137-42.
48. Henry SD, Guarrera J V. Protective effects of hypothermic ex vivo perfusion on ischemia/reperfusion injury and transplant outcomes. *Transplant Rev.* 2012;26:163-75.
49. Shigeta T, Matsuno N, Obara H, Mizunuma H, Kanazawa H, Tanaka H, et al. Functional recovery of donation after cardiac death liver graft by continuous machine perfusion preservation in pigs. *Transplant Proc.* 2012;44:946-7.
50. Minor T, Efferz P, Fox M, Wohlschlaeger J, Lüer B. Controlled oxygenated rewarming of cold stored liver grafts by thermally graduated machine perfusion prior to reperfusion. *Am J Transplant.* 2013;13:1450-60.
51. Berendsen TA, Bruinsma BG, Lee J, D'Andrea V, Liu Q, Izamis M-L, et al. A simplified subnormothermic machine perfusion system restores ischemically damaged liver grafts in a rat model of orthotopic liver transplantation. *Transplant Res.* 2012;1:6.
52. Bruinsma BG, Yeh H, Özer S, Martins PN, Farmer A, Wu W, et al. Subnormothermic machine perfusion for ex vivo preservation and recovery of the human liver for transplantation. *Am J Transplant.* 2014;14:1400-9.
53. Tolboom H, Izamis ML, Sharma N, Milwid JM, Uygun B, Berthiaume F, et al.

Subnormothermic machine perfusion at both 20°C and 30°C recovers ischemic rat livers for successful transplantation. *J Surg Res.* 2012;175:149-56.

54. Ciria R, Ayllon-Teran MD, González-Rubio S, Gómez-Luque I, Ferrín G, Moreno A, et al. Rescue of Discarded Grafts for Liver Transplantation by Ex Vivo Subnormothermic and Normothermic Oxygenated Machine Perfusion: First Experience in Spain. *Transplant Proc.* 2019.
55. Adam R, Delvart V, Karam V, Ducerf C, Navarro F, Letoublon C, et al. Compared efficacy of preservation solutions in liver transplantation: A long-term graft outcome study from the european liver transplant registry. *Am J Transplant.* 2015.
56. Adam R, Delvart D, Karam V, Boillot O, Navarro F, Letoublon C, et al. Compared Efficacy of UW, HTK, Celsior and IGL-1 Solutions in Liver Transplantation. *Liver Transplant.* 2013.
57. Stewart ZA, Cameron AM, Singer AL, Montgomery RA, Segev DL. Histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) is associated with reduced graft survival in deceased donor livers, especially those donated after cardiac death. *Am J Transplant.* 2009.
58. Szilágyi ÁL, Mátrai P, Hegyi P, Tuboly E, Pécz D, Garami A, et al. Compared efficacy of preservation solutions on the outcome of liver transplantation: Meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2018.
59. Rao F, Yang J, Gong C, Huang R, Wang Q, Shen J. Systematic review of preservation solutions for allografts for liver transplantation based on a network meta-analysis. *Int J Surg.* 2018.
60. O'Callaghan JM, Morgan RD, Knight SR, Morris PJ. The effect of preservation

solutions for storage of liver allografts on transplant outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2014.

61. Campos PC, Ramírez P, Gonzalez R, Domingo J, Frutos IM, Bueno FS, et al. Results of Liver Transplantation from Donors Over 75 Years: Case Control Study 2011.
62. Cascales-Campos PA, Ramírez P, González-Sánchez MR, Alconchel F, Martínez-Insfran LA, Sánchez-Bueno F, et al. Orthotopic Liver Transplantation With Elderly Donors (Over 80 Years of Age): A Prospective Evaluation. *Transplant Proc.* 2018;50:3594-600.
63. Cescon M, Grazi GL, Ercolani G, Nardo B, Ravaioli M, Gardini A, et al. Long-term survival of recipients of liver grafts from donors older than 80 years: Is it achievable? *Liver Transplant.* 2003.
64. Nardo B, Masetti M, Urbani L, Caraceni P, Montalti R, Filipponi F, et al. Liver transplantation from donors aged 80 years and over: Pushing the limit. *Am J Transplant.* 2004.
65. Ghinolfi D, Marti J, De Simone P, Lai Q, Pezzati D, Coletti L, et al. Use of octogenarian donors for liver transplantation: a survival analysis. *Am J Transplant.* 2014;14:2062-71.
66. Weismüller TJ, Fikatas P, Schmidt J, Barreiros AP, Otto G, Beckebaum S, et al. Multicentric evaluation of model for end-stage liver disease-based allocation and survival after liver transplantation in Germany - Limitations of the 'sickest first'-concept. *Transpl Int.* 2011.
67. Berenguer M, Prieto M, San Juan F, Rayón JM, Martinez F, Carrasco D, et al. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology.* 2002;36:202-10.

68. International Registry in Organ Donation and Transplantation 2018  
www.irodat.org. 2019.
69. World Bank Open Data | Data s. f.
70. Organización Nacional de Trasplantes. ACTIVIDAD DE DONACIÓN Y TRASPLANTE HEPÁTICO ESPAÑA 2018. 2018.
71. Organización Nacional de Trasplantes. Memoria de Actividad Trasplante hepático 2017 ONT. 2018.
72. Martinez-Insfran LA, Ramirez P, Cascales P, Alconchel F, Ferreras D, Febrero B, et al. Early Outcomes of Liver Transplantation Using Donors After Circulatory Death in Patients With Hepatocellular Carcinoma: A Comparative Study. *Transplant Proc.* 2019.
73. Ficha técnica Celsior solución para la conservación de órganos. s. f.
74. Witjes M, Kotsopoulos AMM, Otterspoor L, Herold IHF, Simons KS, Woittiez K, et al. The implementation of a multidisciplinary approach for potential organ donors in the emergency department. *Transplantation.* 2019;1.
75. Vivalda S, Zhengbin H, Xiong Y, Liu Z, Wang Z, Ye Q. Vascular and Biliary Complications Following Deceased Donor Liver Transplantation: A Meta-analysis. *Transplant Proc.* 2019;51:823-32.
76. Hansen T, Hollemann D, Pitton MB, Heise M, Hoppe-Lotichius M, Schuchmann M, et al. Histological examination and evaluation of donor bile ducts received during orthotopic liver transplantation-a morphological clue to ischemic-type biliary lesion? s. f.
77. Brunner SM, Junger H, Ruemmele P, Schnitzbauer AA, Doenecke A, Kirchner GI, et al. Bile duct damage after cold storage of deceased donor livers predicts biliary

complications after liver transplantation s. f.

78. Hessheimer AJ, Cárdenas A, García-Valdecasas JC, Fondevila C. Can we prevent ischemic-type biliary lesions in donation after circulatory determination of death liver transplantation? *Liver Transplant.* 2016;22:1025-33.
79. Sherlock S, Dooley J. *Sclerosing cholangitis. Dis. liver biliary Syst.* 11th ed. ed., Blackwell Publishing, editor; 2002, p. 255-65.
80. Mourad MM, Algarni A, Lioussis C, Bramhall SR, Lios-Sis C. Aetiology and risk factors of ischaemic cholangiopathy after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2014;20.
81. Jay CL, Lyuksemburg V, Ladner DP, Wang E, Caicedo JC, Holl JL, et al. Ischemic cholangiopathy after controlled donation after cardiac death liver transplantation: A meta-analysis. *Ann Surg.* 2011;253:259-64.
82. Foley DP, Fernandez LA, Levenson G, Anderson M, Mezrich J, Sollinger HW, et al. Biliary Complications after Liver Transplantation from Donation after Cardiac Death Donors: An Analysis of Risk Factors and Long Term Outcomes from a Single Center s. f.
83. Watson CJEE, Hunt F, Messer S, Currie I, Large S, Sutherland A, et al. In situ normothermic perfusion of livers in controlled circulatory death donation may prevent ischemic cholangiopathy and improve graft survival. *Am J Transplant.* 2019.
84. Gilbo N, Jochmans I, Sainz-Barriga M, Nevens F, van der Merwe S, Laleman W, et al. Age Matching of Elderly Liver Grafts With Elderly Recipients Does Not Have a Synergistic Effect on Long-term Outcomes When Both Are Carefully Selected. *Transplant Direct.* 2019;5:e342.

85. Croome KP, Mathur AK, Lee DD, Moss AA, Rosen CB, Heimbach JK, et al. Outcomes of Donation After Circulatory Death Liver Grafts From Donors 50 Years or Older: A Multicenter Analysis. *Transplantation*. 2018;102:1108-14.
86. Schlegel A, Scalera I, Perera MTPR, Kalisvaart M, Mergental H, Mirza DF, et al. Impact of donor age in donation after circulatory death liver transplantation: Is the cutoff "60" still of relevance? *Liver Transplant*. 2018;24:352-62.
87. Haugen CE, Bowring MG, Holscher CM, Jackson KR, Garonzik-Wang J, Cameron AM, et al. Survival benefit of accepting livers from deceased donors over 70 years old. *Am J Transplant*. 2019.
88. Khorsandi SE, Giorgakis E, Vilca-Melendez H, O'Grady J, Heneghan M, Aluvihare V, et al. Developing a donation after cardiac death risk index for adult and pediatric liver transplantation. *World J Transplant*. 2017;7:203-12.
89. Le Dinh H, de Roover A, Kaba A, Lauwick S, Joris J, Delwaide J, et al. Donation after cardio-circulatory death liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2012;18:4491-506.
90. Hibi T, Sapisochin G. What is transplant oncology? *Surgery*. 2018;165:281-5.
91. Cascales-Campos PA, Ferreras D, Alconchel F, Febrero B, Royo-Villanova M, Martínez M, et al. Controlled donation after circulatory death up to 80 years for liver transplantation: Pushing the limit again. *Am J Transplant*. 2020;20:204-12.
92. Cascales-Campos PA, Ferreras D, Alconchel F, Febrero B, Royo-Villanova M, Martínez M, et al. Response to «Controlled donation after circulatory death up to 80 years for liver transplantation: Pushing the limit again». *Am J Transplant*. 2019.



## **ANEXOS**



## **ANEXO 1 – PUBLICACIONES DERIVADAS DEL TRABAJO DE LA TESIS DOCTORAL**

- Cascales-Campos PA, Ferreras D, **Alconchel F**, Febrero B, Royo-Villanova M, Martínez M, Rodríguez JM, Fernández-Hernández JÁ, Ríos A, Pons JA, Sánchez-Bueno F, Robles R, Martínez-Barba E, Martínez-Alarcón L, Parrilla P, Ramírez P. Controlled donation after circulatory death up to 80 years for liver transplantation: Pushing the limit again. *Am J Transplant* 2020; **20**:204–12 [DOI: 10.1111/ajt.15537]
- Cascales-Campos PA, Ferreras D, **Alconchel F**, et al. Response to “Controlled donation after circulatory death up to 80 years for liver transplantation: Pushing the limit again”. *Am J Transplant*. October 2019. doi:10.1111/ajt.15666
- Cascales-Campos PA, Ramírez P, González-Sánchez MR, **Alconchel F**, Martínez-Insfran LA, Sánchez-Bueno F, Robles R, Pons JA, Vargas Á, Sanmartín J, Royo-Villanova M, Parrilla P. Orthotopic Liver Transplantation With Elderly Donors (Over 80 Years of Age): A Prospective Evaluation. *Transplant Proc* 2018; **50**:3594–600 [PMID: 30577243 DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.08.005]
- Martínez-Insfran LA, Ramírez P, Cascales P, **Alconchel F**, Ferreras D, Febrero B, Martínez M, González MR, Sánchez-Bueno F, Robles R, Parrilla P. Early Outcomes of Liver Transplantation Using Donors After Circulatory Death in Patients With Hepatocellular Carcinoma: A Comparative Study. *Transplant Proc* 2019;**51**:359–64 [PMID: 30879541 DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.10.021]
- **Alconchel F**, Martínez-Alarcón L, Nicolás-López T, Khiri F, Febrero B, Cascales-Campos PA, Martínez-Insfran LA, Ríos A, Fernández-Hernández JA, Rodríguez JM,

Análisis de la donación en asistolia controlada en los resultados del Trasplante Hepático

López-López V, Sánchez-Bueno F, Robles-Campos R, Parrilla P, Ramírez P. Psoas muscle index does not predict post-transplant outcomes: a series of 57 Liver Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2020. *Article In Press.*

- Alconchel F, Martínez-Insfran LA, Cascales-Campos PA, Febrero B, Martínez-Alarcón L, Ríos A, Fernández-Hernández JA, Rodríguez JM, Ruiz-Merino G, Royo-Villanova M, Pons JA, Robles-Campos R, Sánchez-Bueno F, Ramírez P, Parrilla P. Impact of hepatic artery thrombosis on the success of a liver transplantation by hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc.* 2020. *Article In Press.*



## **ANEXO 2 – COMUNICACIONES A CONGRESOS DERIVADAS DE LA TESIS DOCTORAL**

- International Liver Transplantation Society (ILTS) 26th Annual International Congress.
  - Estambul (Turquía), 6 de mayo de 2020.
  - Comunicación: “Controlled donation after circulatory death with super-rapid recovery up to 80 years for liver transplantation”
  - Comunicación aceptada en la fecha de depósito de la tesis.
- 6º Congreso de la Sociedad Española de Trasplantes (SET 2020).
  - Málaga (España), 10 de mayo de 2020.
  - Comunicación: “Impacto de la donación en asistolia controlada sobre la mortalidad en lista de espera en los últimos 10 años: La experiencia Arrixaca.”
  - Comunicación aceptada en la fecha de depósito de la tesis.
- 32nd Meeting of Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery
  - Tokyo (Japón), 12-14 de junio de 2020.
  - Comunicación: “Controlled donation after circulatory death (cDCD) with super-rapid recovery up to 80 years for liver transplantation”
    - Comunicación aceptada en la fecha de depósito de la tesis.
  - Comunicación: “Impact of controlled donation after circulatory death (cDCD) on waiting list mortality for liver transplantation in the last 10 years: The Spanish experience.”

- Comunicación aceptada en la fecha de depósito de la tesis.
- 14th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association (IHPBA).
  - Melbourne (Australia), 21-24 septiembre 2020.
  - Comunicación: "Influence of controlled donation after circulatory death (cDCD) on waiting list mortality for liver transplantation in the last 10 years".
  - Comunicación aceptada en la fecha de depósito de la tesis.
- 27º Congreso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH)
  - Sevilla (España), 17 de septiembre de 2019
  - Comunicación: "Donación Hepática En Asistolia Controlada Y Técnica Súper-Rápida Con Donantes Mayores De 70 Años".
  - Seleccionada entre las mejores comunicaciones presentadas por un médico residente.
- XXXIV Congreso Nacional de Coordinadores de Trasplantes (Organización Nacional de Trasplantes)
  - Murcia (España), 26 de septiembre de 2019
  - Comunicación: "Donación hepática en asistolia controlada con donantes mayores de 70 años. ¿Dónde está el límite?".
- 19th Congress of the European Society for Organ Transplantation (ESOT 2019)
  - Copenhague (Dinamarca), 17 de septiembre de 2019
  - Comunicación: "Controlled donation after circulatory death up to 80 years for liver transplantation".
- XI Congreso de la Sociedad Andaluza de Trasplante de Órganos y Tejidos (SATOT)

Análisis de la donación en asistolia controlada en los resultados del Trasplante Hepático

- Granada (España), 5 de junio de 2019
- Comunicación: "Trasplante Hepático con Donantes en Asistolia Controlada mayores de 70 años".
- International Liver Transplantation Society (ILTS) 25th Annual International Congress
  - Toronto (Canadá), 16 de mayo de 2019
  - Comunicación: "Controlled donation after circulatory death up to 80 years for liver transplantation".
- XXXII Congreso Nacional de Cirugía de la Asociación Española de Cirujanos
  - Madrid (España), 14 de noviembre de 2019
  - Comunicación: "Resultados del trasplante hepático con donantes maastricht III mediante técnica de extracción ultrarrápida. Serie unicéntrica de 52 casos".
- XXXII Congreso Nacional de Cirugía de la Asociación Española de Cirujanos
  - Madrid (España), 15 de noviembre de 2019
  - Comunicación: "Donación tipo maastricht III con donantes mayores de 70 años: ¿Una opción válida para ampliar el pool de donantes?"

