



PROTOCOLO NACIONAL DE DONACIÓN Y TRASPLANTE HEPÁTICO EN DONACIÓN EN ASISTOLIA CONTROLADA

Fecha de publicación: Agosto, 2015

GRUPO DE TRABAJO

Equipos de Trasplante Hepático

Manuel Abradelo de Usera (Hospital Doce de Octubre, Madrid)
Annabel Blasi Ibáñez (Servicio de Anestesia, Hospital Clinic, Barcelona)
Yilian Fundora Suárez (Hospital Virgen de las Nieves, Granada)
Constantino Fondevila Campo (Hospital Clínic, Barcelona)
Manuel Gómez Gutiérrez (Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña)
Víctor Sánchez Turrión (Hospital Puerta de Hierro, Madrid)

Coordinación de Trasplante

Esther Corral Lozano (Hospital de Santiago, Vitoria)
Antón Fernández García (Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña)
José Miguel Pérez Villares (Hospital Virgen de las Nieves, Granada)
Francisco del Río Gallegos (Hospital Clínico San Carlos, Madrid)
Juan José Rubio Muñoz (Hospital Puerta de Hierro, Madrid)

Organización Nacional de Trasplantes

Elisabeth Coll Torres
Beatriz Domínguez-Gil González
Lola Perojo Vega
Cristina Vidal Tobar
Rafael Matesanz Acedos



TABLA DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	4
2. DONACIÓN HEPÁTICA	7
2.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL DONANTE	7
2.1.1. Criterios previos a la retirada del soporte ventilatorio	8
2.1.2. Tiempos de isquemia caliente.....	8
2.2. ACTIVACIÓN DE LA DONACIÓN HEPÁTICA	9
3. PROCEDIMIENTO DE PRESERVACIÓN <i>IN SITU</i>-EXTRACCIÓN	13
3.1. EXTRACCIÓN SÚPER-RÁPIDA	15
3.1.1. Preparación del donante.....	15
3.1.2. Técnica quirúrgica de extracción	16
3.2. PERFUSIÓN REGIONAL NORMOTÉRMICA	18
3.2.1. Preparación del donante.....	20
3.2.2. Técnica de Perfusión Regional Normotérmica.....	21
3.2.3. Evaluación y preservación hepática durante la Perfusión Regional Normotérmica	24
3.2.4. Técnica quirúrgica de extracción	25
4. EVALUACIÓN FINAL HEPÁTICA EN LA EXTRACCIÓN.....	27
4.1. ASPECTO MACROSCÓPICO DEL HÍGADO	28
4.2. VALOR DE LA BIOPSIA HEPÁTICA.....	28
5. PRESERVACIÓN <i>EX SITU</i> Y TRANSPORTE	30
5.1. PRESERVACIÓN <i>EX SITU</i> ESTÁTICA EN FRÍO Y TRANSPORTE DE INJERTOS DE DONACIÓN EN ASISTOLIA CONTROLADA	31
5.2. PRESERVACIÓN <i>EX SITU</i> CON MÁQUINAS DE PERFUSIÓN	31
5.2.1. Perfusión Extracorpórea Hipotérmica.....	32
5.2.2. Perfusión Extracorpórea Normotérmica.....	33
6. SELECCIÓN DEL RECEPTOR	37
6.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL RECEPTOR	37
6.2. INFORMACIÓN AL RECEPTOR. CONSENTIMIENTO INFORMADO	39
7. MANEJO PERIOPERATORIO DEL RECEPTOR.....	41
8. SEGUIMIENTO DEL RECEPTOR HEPÁTICO DE DONANTES EN ASISTOLIA CONTROLADA.....	47
8.1. COMPLICACIONES	48
8.2. SEGUIMIENTO DE LOS RECEPTORES HEPÁTICOS DE DONANTES EN ASISTOLIA CONTROLADA...	50
8.3. MANEJO DE LA COLANGIOPATÍA ISQUÉMICA	50



LISTADO DE ABREVIATURAS

DAC: Donación en Asistolia Controlada.

DANC: Donación en Asistolia No Controlada.

LTSV: Limitación de Tratamiento de Soporte Vital.

ONT: Organización Nacional de Trasplantes.

PAM: Presión Arterial Media.

PHM: Perfusión Hipotérmica en Máquina.

PNM: Perfusión Normotérmica en Máquina.

PRN: Perfusión Regional Normotérmica.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

VHC: Virus de la Hepatitis C.



1. INTRODUCCIÓN

La donación en asistolia tipo III de la clasificación Maastricht o donación en asistolia controlada (DAC) hace referencia a la donación de órganos que acontece a partir de personas en las que el diagnóstico de fallecimiento se ha establecido por criterios circulatorios y respiratorios tras una limitación de tratamiento de soporte vital, decidida conjuntamente por el equipo a cargo del paciente y sus familiares por encontrarse el paciente en una situación clínica en la que cualquier terapia ulterior se considera fútil, o en el contexto de un rechazo de tratamiento [1]. Este tipo de donación, desarrollada de manera extraordinaria en diferentes países de nuestro entorno en los últimos años (Australia, Bélgica, Canadá, Estados Unidos, Holanda y Reino Unido), no se había considerado abordar en España hasta muy recientemente [2].

En el año 2012, se publicó una actualización del *Documento de Consenso Nacional sobre Donación en Asistolia* que apostaba por el desarrollo de la DAC en nuestro país [3]. Ese mismo año se publicó el *Real Decreto 1723/2012* que regula la actividad de donación y trasplante de órganos en España y que constituye el primer documento legal con referencia específica a este tipo de donación [4]. Las novedades regulatorias mencionadas responden a la firme convicción de que la donación ha de formar parte integral de los cuidados al final de la vida, y a la necesidad de ampliar la disponibilidad de órganos para progresar hacia el logro de la autosuficiencia en trasplante. En este contexto, han emergido sucesivamente nuevos programas de DAC en todo el territorio nacional, implementándose según una serie de recomendaciones comunes especificadas en el *Documento de Consenso*, pero con falta de homogeneidad en el abordaje logístico del proceso de donación y extracción de órganos.

En su desarrollo inicial en nuestro país, los procesos de DAC se han enfocado hacia la extracción y utilización renal, siendo aún limitados los casos en los que se ha considerado la donación de otros órganos en general y la donación hepática en particular. En las ocasiones en las que se ha planteado la donación y el trasplante hepático, el abordaje ha sido heterogéneo con respecto a los criterios de selección del donante, la organización logística del proceso, la técnica de preservación *in situ* y extracción utilizada, o los criterios de selección y el manejo peritrasplante del receptor. También han sido variables los resultados obtenidos con el trasplante hepático de estos donantes. En términos generales, el trasplante hepático en la DAC proporciona resultados inferiores a los obtenidos con el trasplante hepático de donantes en muerte encefálica, en cuanto a supervivencia postrasplante, disfunción y fallo primario del injerto, e incidencia de complicaciones biliares y colangiopatía isquémica [5-8]. Con el fin de mejorar estos resultados, esclarecer qué aspectos del donante y del proceso de donación pueden ser determinantes de estos resultados constituye un reto para todos los países que han desarrollado este tipo de donación. La evidencia que puede generar España en este sentido es extraordinaria. Por poner un ejemplo, la amplia utilización de la perfusión regional normotérmica como técnica de preservación *in situ* en la donación en asistolia no controlada en España, con excelentes resultados, ha despertado el interés por su utilización en la DAC, existiendo experiencias preliminares publicadas por grupos americanos y británicos, con resultados alentadores [9,10]. En España ya se está utilizando esta técnica en la DAC,



encontrándose nuestro sistema en situación de evaluar las ventajas de esta estrategia de preservación en comparación con la extracción súper-rápida de órganos abdominales.

Con una actividad de DAC emergente en España, pero en aumento exponencial y con interrogantes por resolver a muchos niveles, particularmente en el ámbito de la donación y el trasplante hepático, surge la necesidad de armonizar prácticas a nivel nacional mediante la elaboración de un protocolo común de actuación. Dicho protocolo derivará en una mayor y mejor utilización de injertos hepáticos procedentes de este tipo de donantes. Por otro lado, al reducirse la variabilidad en la práctica clínica, aumentará la capacidad de nuestro sistema para generar evidencia sobre aquellos factores dependientes del donante y del proceso que pueden influir en la efectividad hepática y en los resultados después del trasplante.

Con estos objetivos, en marzo de 2014 la Organización Nacional de Trasplantes inició un proceso para la elaboración de un protocolo nacional en el que se abordaran y unificaran todos los aspectos relativos a la donación, extracción y trasplante de hígados de donantes en asistolia controlada. Para ello, constituyó un grupo de trabajo integrado por miembros de los equipos de trasplante hepático y de los equipos de coordinación de trasplante con más experiencia en este ámbito. El presente protocolo es el resultado de un trabajo coordinado y sustentado en la evidencia disponible en la literatura, la experiencia de los equipos representados en el grupo de trabajo y el consenso. Cada sección del documento fue coordinada por un integrante del grupo (*Donación hepática – Esther Corral Lozano; Extracción súper-rápida – Manuel Gómez Gutiérrez; Perfusión Regional Normotérmica – Manuel Abradelo de Usera; Evaluación final hepática en la extracción - Yilian Fundora Suárez, Preservación ex situ y transporte – Constantino Fondevila Campo; Selección del receptor – Manuel Abradelo de Usera; Manejo perioperatorio del receptor – Constantino Fondevila Campo; Seguimiento del Receptor – Víctor Sánchez Turrión*). Todos los miembros del grupo de trabajo contribuyeron a la elaboración detallada y discusión de cada una de las secciones en las que se estructuró el documento.

Una vez finalizada la primera versión del protocolo, el documento fue abierto a consulta pública, incluyendo a toda la red de coordinación y trasplante, así como a las siguientes sociedades científicas: Sociedad Española de Trasplante (SET), Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH), Asociación Española de Urología (AEU), Sociedad Española de Nefrología (SEN), Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Atendidas sus sugerencias, el protocolo fue avalado por las sociedades científicas mencionadas, así como por la Comisión Permanente de Trasplantes del Consejo Interterritorial de Salud.

Aunque el protocolo resultante de este proceso se centra en la donación y el trasplante hepático, no se pretende con ello obviar la importancia de otros órganos abdominales y torácicos. Todos los profesionales implicados en un proceso de DAC han de trabajar de manera coordinada y consensuada y colaborar con el objetivo común de aumentar la efectividad del proceso, minimizando posibles interferencias durante la extracción y respetando la indemnidad anatómica y funcional de todos los órganos potencialmente donables.

Bibliografía

1. Kootstra G, Daemen JH, Oomen A. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 1995; 27: 2983-2894.
2. Domínguez-Gil B, Haase-Kromwijk B, Van Leiden H, Neuberger J, Coene L, Morel P, et al. Current situation of donation after circulatory death in European countries. *Transpl Int* 2011; 24(7): 676-686.
3. Donación en Asistolia en España: Situación actual y Recomendaciones. Documento de Consenso 2012. Página web Organización Nacional de Trasplantes. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/DONACIÓN%20EN%20ASISTOLIA%20EN%20ESPAÑA.%20SITUACIÓN%20ACTUAL%20Y%20RECOMENDACIONES.pdf>. Último acceso: Agosto 2015.
4. Real Decreto 1723/2012, de 28 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención, utilización clínica y coordinación territorial de los órganos humanos destinados al trasplante y se establecen requisitos de calidad y seguridad. Página web Organización Nacional de Trasplantes. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Legislacin/BOERD1723-2012.pdf>. Último acceso: Agosto 2015.
5. Jay C, Ladner D, Wang E, Lyuksemburg V, Kang R, Chang Y, et al. A comprehensive risk assessment of mortality following donation after cardiac death liver transplant – An analysis of the national registry. *J Hepatol* 2011; 55(4): 808–813.
6. 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(2):259-264.
7. Callaghan CJ, Charman SC, Muiesan P, Powell JJ, Gimson AE, Van der Meulen J, on behalf of the UK Liver Transplant Audit. Outcomes of transplantation of livers from donation after circulatory death donors in the UK: a cohort study. *BMJ Open* 2013; 3: e003287.
8. 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(11):1159-1174.
9. Butler AJ, Randle LV, Watson CJ. Normothermic regional perfusion for donation after circulatory death without prior heparinization. *Transplantation* 2014; 97(12): 1272-1278.
10. Rojas-Peña A, Sall LE, Gravel MT, Cooley EG, Pelletier SJ, Bartlett RH, Punch JD. Donation after circulatory determination of death: the University of Michigan experience with extracorporeal support. *Transplantation* 2014; 98(3): 328-334.



2. DONACIÓN HEPÁTICA

2.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL DONANTE

CRITERIOS ORIENTATIVOS DE SELECCIÓN DEL DONANTE HEPÁTICO EN ASISTOLIA CONTROLADA

Ante cualquier potencial donante en asistolia controlada, siempre debe considerarse la donación hepática.

Criterios de selección previos a la retirada del soporte ventilatorio:

- Ausencia de contraindicaciones absolutas a la donación
- Ausencia de patología que contraindique la donación hepática
- Otros factores a valorar*:
 - Edad < 65 años
 - Índice de Masa Corporal < 35 Kg/m²

Tiempos de isquemia caliente*:

- Tiempo de isquemia caliente funcional (desde tensión arterial sistólica < 60 mmHg hasta inicio de preservación) < 30 minutos
- Tiempo de isquemia caliente total (desde retirada del soporte ventilatorio hasta inicio de preservación) < 90 minutos

**Factores relacionados con resultados postrasplante hepático de donantes en asistolia controlada. Estos criterios son orientativos y en ningún caso han de derivar en la no consideración de la donación hepática (oferta hepática). El equipo de trasplante hepático ha de valorar estos factores en su conjunto y en cada caso individualmente considerado.*

La selección del donante es uno de los factores más importantes que contribuye al éxito del trasplante [1,2]. Las características especiales de la donación en asistolia controlada (DAC) hacen que, a los criterios de selección del donante hepático en muerte encefálica, se añadan otros que pueden ser determinantes de los resultados obtenidos. Además de la edad de donante, factores como un tiempo de isquemia caliente prolongado o una situación fisiológica caótica previa a la asistolia están estrechamente relacionados con las complicaciones de la vía biliar, como la colangiopatía isquémica, que se puede objetivar hasta en un 50% de hígados trasplantados [3,4]. En esta sección, se revisan los criterios de selección del donante hepático en asistolia controlada, clasificados en aquellos a considerar antes de la retirada del soporte ventilatorio y aquellos referidos a los tiempos de isquemia caliente.



2.1.1. Criterios previos a la retirada del soporte ventilatorio

Ante cualquier potencial donante en asistolia controlada, siempre debe considerarse la donación hepática. Al igual que con la donación en muerte encefálica, deben tenerse en consideración las **contraindicaciones absolutas** a la donación en general y a la donación hepática en particular.

Además, se deberán valorar **otros factores del donante** que se han relacionado con los resultados del trasplante hepático en este tipo de donación [5]. **Dichos factores no deben determinar por sí solos la decisión final sobre la utilización del órgano, sino que han de valorarse en su conjunto y en cada caso individualmente considerado:**

- **Edad < 65 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 tendrá que valorarse junto con otros factores que se relacionan más con las complicaciones biliares y la supervivencia del injerto y del receptor [6-10].

De forma similar a lo ocurrido con otros programas de donación, la edad de los donantes varía a medida que se consigue minimizar el impacto de la hipoxia y la microtrombosis y se optimizan las técnicas de mantenimiento y perfusión de los órganos.

En general, se puede establecer como razonable un límite de edad de 65 años para la donación hepática, si bien podría considerarse la donación del hígado superado este límite de edad, cuando no concurren otros factores de riesgo. Por tanto, la edad se debe someter a valoración individual, pudiendo reconsiderarse a medida que se desarrollen los distintos programas de DAC en nuestro país.

- **Índice de Masa Corporal (IMC) < 35 Kg/m²**

Un IMC elevado se asocia con un mayor riesgo de mortalidad y de fallo del injerto [11,12]. Este factor también ha de valorarse de manera individualizada, sin determinar por sí solo la no oferta de un hígado para trasplante.

2.1.2. Tiempos de isquemia caliente

- **Tiempo de isquemia caliente funcional**

Se recomienda que, en caso de considerarse la donación hepática, el tiempo de isquemia caliente funcional no supere los **30 minutos** [13].

El tiempo de isquemia caliente funcional se inicia en el momento de hipoperfusión tisular y hepática, establecido por el **primer episodio de tensión arterial sistólica < 60 mmHg**. Si bien en el *Documento de Consenso Nacional sobre Donación en Asistolia* también se consideraba que dicho periodo de tiempo podía iniciarse en el momento en el que se alcanzaba una $\text{SatO}_2 < 80\%$, tal aproximación no se considera apropiada



en el momento actual por el escaso valor de la SatO₂ por pulsioximetría en el contexto de una hipotensión arterial marcada [14]. El tiempo de isquemia caliente funcional **finaliza en el momento en el que se inician las medidas de preservación.**

▪ **Tiempo de isquemia caliente total**

Se recomienda que, en caso de considerar la donación hepática, este tiempo no supere los **90 minutos.**

El tiempo de isquemia caliente total es el periodo que se extiende **desde la retirada del soporte ventilatorio hasta el comienzo de las maniobras de preservación.**

Probablemente a medida que se pueda influir en factores que contribuyan a evitar la lesión por isquemia-reperfusión, disminuyendo por tanto la incidencia de la temida colangiopatía isquémica, este tiempo sea susceptible de prolongación [15,16]. En un futuro, con la información aportada por estudios ya en marcha, se podrán definir dichos factores. Por ejemplo, resulta lógico y atractivo pensar que el estudio del perfil hemodinámico durante el periodo de isquemia caliente total permita evaluar la viabilidad de estos injertos [17].

2.2. ACTIVACIÓN DE LA DONACIÓN HEPÁTICA

ACTIVACIÓN DE LA DONACIÓN HEPÁTICA EN LA DONACIÓN EN ASISTOLIA CONTROLADA

- Identificado un potencial donante hepático en asistolia controlada, se activará dicha donación si concurren las siguientes circunstancias:
 - Se cuenta con consentimiento familiar para la donación
 - Se ha tomado una decisión sobre el momento y el lugar de realización de la retirada del soporte ventilatorio
- Se contactará con el equipo hepático local o de referencia con el máximo tiempo de aviso previo posible. De no ser aceptada la oferta hepática por dicho equipo, se contactará con otro equipo de trasplante hepático a través de la Organización Nacional de Trasplantes. La oferta se realizará a los centros que aceptan hígados de donantes en asistolia controlada, por orden geográfico y de turno.
- La oferta implicará la transmisión de la información habitual sobre las características del potencial donante hepático y el órgano ofertado. Adicionalmente, se proporcionará información sobre:
 - La situación clínica-patología que ha llevado a la decisión de limitación de tratamiento de soporte vital



- El momento y el lugar propuesto para la retirada del soporte ventilatorio
- La técnica habitual de preservación *in situ*-extracción en el hospital donante
- Las variables clínicas que permiten predecir la probabilidad de parada circulatoria en un tiempo compatible con la donación de órganos y la donación hepática (ej. escala de Wisconsin)
- La decisión sobre la técnica de preservación *in situ* y extracción a realizar se tomará de manera conjunta entre los diferentes equipos extractores implicados (equipo hepático y de otros órganos) y el equipo de coordinación de trasplantes del hospital donante. También se acordará quién será el equipo responsable de la extracción renal, cuando fuera de aplicación.

Identificado un potencial donante hepático en asistolia controlada tras un adecuado screening, únicamente se activará dicha donación si concurren las siguientes circunstancias:

- Se cuenta con consentimiento familiar para la donación.
- Se ha tomado una decisión sobre el momento y el lugar de realización de la retirada del soporte ventilatorio.

Una vez acordada la decisión de limitación de tratamiento de soporte vital, se contactará con el equipo hepático local o de referencia con el máximo tiempo de aviso posible. De no ser aceptado el órgano por el equipo de trasplante hepático local o de referencia, el equipo de coordinación de trasplantes del hospital donante realizará la oferta a la Organización Nacional de Trasplantes (ONT). La ONT realizará la oferta a los centros que aceptan hígados de donantes en asistolia controlada por orden geográfico y de turno. En el momento actual, no se dispone de evidencia suficiente que avale la utilización de hígados procedentes de estos donantes para el turno nacional de urgencias hepáticas. Queda a decisión de cada equipo de trasplante hepático al que le llegue una oferta de estas características el utilizarlo para un paciente en urgencia o en electivo.

En todos los casos, se realizará la oferta con un margen de tiempo suficiente antes de la retirada del soporte ventilatorio, de modo que se pueda organizar el desplazamiento del equipo correspondiente y planificar mejor todos los aspectos logísticos del proceso.

Tanto al equipo hepático local o de referencia como a la ONT se le informará sobre las **características del donante y del órgano:**

- Patología que ha llevado a tomar la decisión de limitación de tratamiento de soporte vital (LTSV).
- Variables clínicas que permitan estimar la probabilidad de que la parada circulatoria y respiratoria se produzca en un tiempo compatible con la donación hepática, pudiendo utilizarse por ejemplo la escala de Wisconsin como predictor de fallecimiento precoz.
- Datos habituales para la caracterización del donante y del hígado (pruebas de imagen, analítica, pruebas de función hepática y serologías oportunas).



La coordinación de trasplantes del hospital donante comunicará al equipo extractor y a la ONT el procedimiento local de donación-extracción seguido habitualmente por el centro. **Será necesario acordar el procedimiento particular a seguir en el proceso de donación-extracción entre el hospital donante y todos los equipos extractores implicados antes del desplazamiento de estos últimos.**

El equipo que acepte la oferta hepática de un potencial donante en asistolia controlada se comprometerá a estar presente en el centro donante con suficiente antelación antes de la retirada del soporte ventilatorio.

En caso de que la parada circulatoria no se produzca en un tiempo compatible con la donación hepática, pero sí con la renal, el equipo colaborará en la extracción renal, salvo que se acuerde lo contrario con el equipo extractor local.

Si se trata de un caso clínico que requiera de autorización judicial para la extracción, el equipo de coordinación de trasplante del hospital donante deberá contactar con el juzgado de guardia con tiempo suficiente para notificarle que se va a proceder a una LTSV en un potencial donante y aportar al juzgado la documentación que este considere para poder continuar con el protocolo de donación.

Bibliografía

1. Reich DJ, Hong JC. Current status of donation after cardiac death liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2010; 15: 316-321.
2. Dubbeld J, Hoekstra H, Farid W, Ringers J, Porte RJ, Metelaar HJ, et al. Similar liver transplantation survival with selected cardiac death donors and brain death donors. *Br J Surg* 2010; 97(5): 744-753.
3. Woodside KJ. Donation after cardiac death and liver transplantation. *Surg Res* 2013; 184(2): 800-801.
4. Wigmore SJ. Current Challenges in Liver Transplantation Following Donation After Cardiac Death. *Transplantation* 2010; 90: 1048-1049.
5. Ho KJ, Owens CD, Johnson SR, Khwaja K, Curry MO, Pavlakis M, et al. Donor postextubation hypotension and age correlate with outcome after donation after cardiac death transplantation. *Transplantation* 2008; 85: 1588-1594.
6. Fukumori T, Kato T, Levi D, Olson L, Nishida S, Ganz S, et al. Use of older controlled non-heart-beating donors for liver transplantation. *Transplantation* 2003; 75(8): 1171-1174.
7. 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 (7): 784-792.
8. Mateo R, Cho Y, Singh G, Stapfer M, Donovan J, Kahn J, et al. Risk factors for graft survival after liver transplantation from donation after cardiac death donors: an analysis of OPTN/UNOS data. *Am J Transplant* 2006; 6: 791-796.
9. Lee KW, Simpkins CE, Montgomery RA, Locke JE, Segev DL, Maley WR. Factors affecting graft survival after liver transplantation from donation after cardiac death donors. *Transplantation* 2006; 82: 1683-1688.



10. Jay C, Ladner D, Wang E, Lyuksemburg V, Kang R, Chang Y, et al. A comprehensive risk assessment of mortality following donation after cardiac death liver transplant - an analysis of the national registry. *J Hepatol* 2011; 55: 808-813.
11. 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 Transpl* 2008; 14: 604-610.
12. 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: 2512-2519.
13. Hong JC, Yersiz H, Kositemongkol P, Xis VW, Kaldas FM, Petrowsky H, et al. Liver Transplantation using organ donation after cardiac death. *Arch Surg* 2011; 146(9): 1017-1023.
14. Bradley JA, Pettigrew GJ, Watson CW. Time to death after withdrawal of treatment in donation after circulatory death (DCD) donors. *Curr Opin Organ Transplant* 2013; 18 (2): 133-139.
15. Grewal HP, Willingham DL, Nguyen J, Hewitt WR, Taner BC, Cornell D, et al. Liver transplantation using controlled donation after cardiac death donors: an analysis of a large single-center experience. *Liver Transpl* 2009; 15: 1028-1035.
16. Reddy A, Zilvetti M, Brockmann J, McLaren A, Friend P. Liver transplantation from Non- heart – Beating Donors: Current Status and Future Prospects. *Liver Transpl* 2004; 10: 1223-1232.
17. Abt PL, Praestgaard J, West S, Hasz R. Donor hemodynamic profile presages graft survival in donation after cardiac death liver transplantation. *Liver Transpl* 2014; 20(2): 165-172.

3. PROCEDIMIENTO DE PRESERVACIÓN *IN SITU*-EXTRACCIÓN

En la actualidad se realizan dos técnicas de preservación *in situ*-extracción hepática en la donación en asistolia controlada (DAC): la extracción súper-rápida y la perfusión regional normotérmica (PRN). La preservación *in situ* en frío con técnica de doble balón, utilizada en algunos centros cuando se realiza extracción renal aislada, no se considera una técnica adecuada de preservación *in situ* – extracción hepática, motivo por el que no se detalla en el presente protocolo.

La técnica actualmente más utilizada para la extracción de injertos hepáticos procedentes de donantes en asistolia controlada es la súper-rápida, descrita por el grupo de Pittsburgh en 1995 [1]. La alternativa a la actualmente considerada como técnica estándar de perfusión fría rápida es la PRN (Figura 1), ampliamente consolidada en los centros de mayor experiencia en donación en asistolia no controlada (DANC) [2,3]. Este tipo de preservación requiere la utilización de una bomba de circulación extracorpórea con membrana de oxigenación, con acceso vascular arterial y venoso.

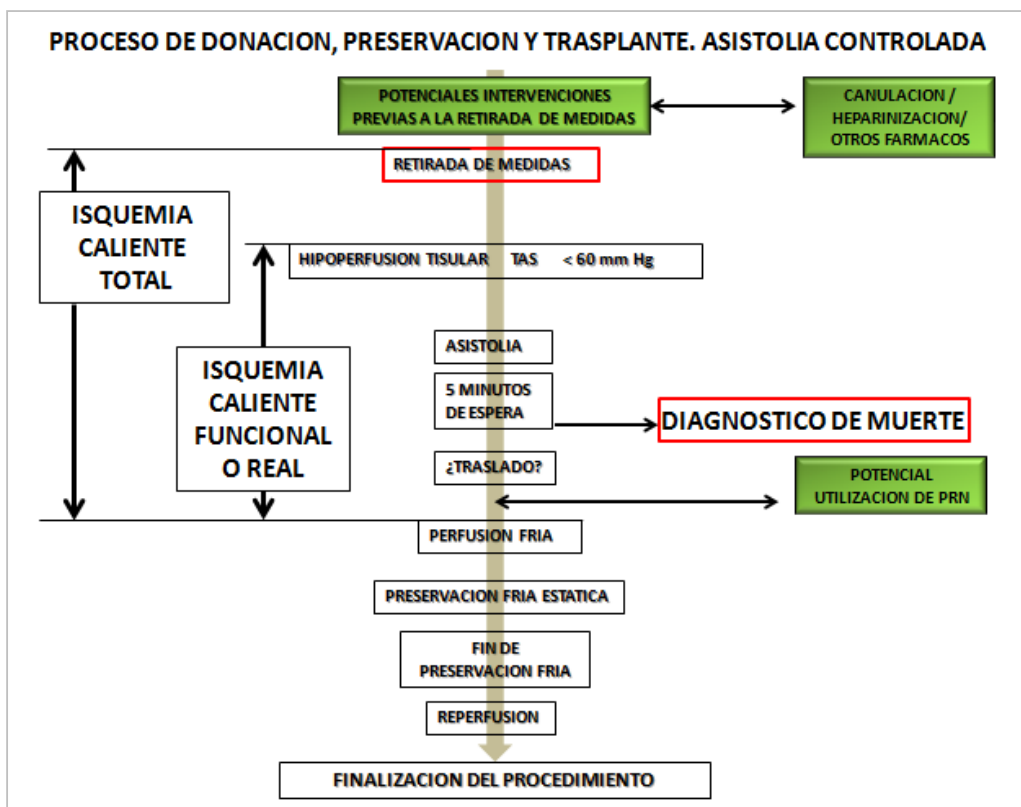


Figura 1: Esquema general del procedimiento de preservación y donación en asistolia controlada. PRN: Perfusión Regional Normotérmica; TAS: Tensión arterial sistólica



Desde la perspectiva hepática, la PRN en este tipo de donación añade ventajas notables sobre la preservación fría convencional, al menos desde un punto de vista teórico [4]. En primer lugar, el mantenimiento del donante mediante esta técnica permite el restablecimiento rápido de unas condiciones más cercanas a las fisiológicas. El estrés isquémico de mayor o menor intensidad que tiene lugar durante la fase agónica conlleva serias alteraciones metabólicas que resultan en un daño celular de intensidad variable, con un potencial compromiso de la viabilidad del injerto. El restablecimiento de una recirculación normotérmica habría de revertir estas desviaciones metabólicas. Esto permitiría una recuperación después de una profunda depleción energética celular y también el aclaramiento de los metabolitos resultantes de las alteraciones que supone una intensa isquemia. Estas circunstancias favorecerían un pre-acondicionamiento isquémico más adecuado para soportar primero la preservación en frío y posteriormente la isquemia caliente en el receptor. Por otro lado, este tiempo de recirculación permite la intervención activa sobre el ambiente de preservación del injerto y, finalmente, añade la posibilidad de realizar determinaciones de marcadores de viabilidad y calidad del injerto durante el tiempo de mantenimiento.

Todo ello ha determinado un interés creciente por utilizar la PRN en la DAC. No obstante, en ausencia de trabajos controlados que aporten una evidencia robusta, no es posible establecer aún de manera definitiva la superioridad de este procedimiento en comparación con la extracción súper-rápida en términos de viabilidad de órganos y supervivencia post trasplante en este tipo particular de donación. Por tanto, en el momento actual no se puede recomendar de modo general el uso de una u otra técnica.

El interés por utilizar la PRN en el contexto de la DAC también deriva de que esta aproximación permite reducir la urgencia del procedimiento quirúrgico, facilitando la logística de todo el proceso. No obstante, y para conseguir estos sí evidentes beneficios de la PRN, es fundamental que la técnica sea realizada por un equipo con un adecuado nivel de formación y experiencia.

Por todo lo anterior, la elección de la técnica de preservación *in situ*-extracción a utilizar en un determinado centro de manera habitual dependerá por una parte de los recursos disponibles y por otro lado de la experiencia y preferencias de los equipos implicados a nivel local. También las preferencias de la familia con respecto al lugar de retirada del soporte ventilatorio y su consentimiento con respecto a la realización de intervenciones *premortem* pueden determinar la elección de una técnica u otra en cada caso particular. Finalmente, la técnica a utilizar ha de ser consensuada entre el equipo de coordinación del hospital donante y los diferentes equipos extractores implicados. Ha de colaborar con el objetivo común de minimizar interferencias durante la preservación *in situ*-extracción y de respetar la indemnidad anatómica y funcional de todos los órganos potencialmente donables.



3.1. EXTRACCIÓN SÚPER-RÁPIDA

EXTRACCIÓN SÚPER-RÁPIDA EN LA DONACIÓN EN ASISTOLIA CONTROLADA

- El lugar recomendable para la retirada del soporte ventilatorio es el quirófano.
- En la Unidad de Cuidados Intensivos se realizará la preparación del potencial donante para la intervención. Se recomienda administrar heparina en esta fase del proceso (si no existen contraindicaciones y se ha obtenido consentimiento específico para ello). Se debe facilitar el acompañamiento familiar en este momento, así como posteriormente en quirófano, si así lo desea la familia.
- Antes del traslado del potencial donante a quirófano, el Coordinador de Trasplantes se asegurará de que el quirófano y el equipo extractor están convenientemente preparados.
- En quirófano se llevará a cabo la retirada del soporte ventilatorio y se diagnosticará el fallecimiento por criterios circulatorios y respiratorios, de acuerdo con lo establecido en la legislación nacional.
- Siguiendo la realización de una laparotomía media y observada una adecuada perfusión de los órganos abdominales, se procederá a la extracción hepática (y de otros órganos abdominales) utilizando la técnica de preferencia por parte del equipo extractor.

3.1.1. Preparación del donante

En este procedimiento, el lugar recomendado para la retirada del soporte ventilatorio es el quirófano ya que se reducen de manera significativa los tiempos de preparación del donante tras la certificación del fallecimiento y, por tanto, se minimiza la isquemia de los órganos. Excepcionalmente se puede realizar la retirada del soporte ventilatorio en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) si se puede garantizar un traslado rápido al quirófano.

Existen tres fases diferenciadas:

- **En la Unidad de Cuidados Intensivos**

Los potenciales donantes serán preparados para una intervención quirúrgica, incluyendo el rasurado tóraco-abdominal.

Se considerará la administración de fármacos que puedan tener efecto protector sobre los órganos. Si bien el uso de heparina es útil en cualquier fase de la preservación [5,6], se recomienda administrarla antes del traslado a quirófano (a dosis de 500 - 1000



UI/kg, según criterio del médico responsable). La utilización de heparina se evitará en caso de lesiones hemorrágicas activas. Su uso *premortem* requiere de consentimiento informado específico.

Se mantendrá la monitorización del donante, pero se retirarán todos los dispositivos que puedan suponer una molestia durante la extracción y no resulten necesarios (ej. alimentación enteral, bombas de perfusión no imprescindibles).

Se ofrecerá a la familia del potencial donante la posibilidad de acompañarle el mayor tiempo posible durante esta fase. En algunas ocasiones, los familiares pueden demandar estar presentes en quirófano durante la retirada del soporte ventilatorio y hasta la parada circulatoria, debiéndose facilitar esta posibilidad.

▪ **Traslado del paciente**

Antes de proceder al traslado, el Coordinador de Trasplantes comprobará que el quirófano y el equipo de extracción están preparados y en condiciones de iniciar el procedimiento.

Se mantendrá la monitorización durante el transporte a quirófano. La responsabilidad corresponde al médico de la UCI.

▪ **En el quirófano**

El potencial donante se colocará en la mesa de quirófano y se procederá a la limpieza quirúrgica y a la preparación del campo en situación de esterilidad.

Una vez el médico de la UCI retira el soporte ventilatorio y certifica el fallecimiento (tras los cinco minutos de observación después de la parada circulatoria y respiratoria establecidos en la legislación), se podrá proceder a la extracción.

Se recomienda que el equipo quirúrgico permanezca preparado en el quirófano durante este tiempo. En los casos en los que la familia haya solicitado estar presente en este periodo, se les permitirá y acompañará por parte del Coordinador de Trasplantes, permaneciendo el equipo quirúrgico en el antequirófano hasta la parada circulatoria.

Ante la posibilidad de que la parada circulatoria no se produzca en un tiempo que permita la utilización de los órganos para trasplante, el Coordinador de Trasplantes y el médico de la UCI tendrán dispuesta una alternativa para el traslado del paciente, adoptando las medidas de confort y sedación necesarias y facilitando el acompañamiento familiar.

3.1.2. Técnica quirúrgica de extracción

Esta técnica se basa en el acceso laparotómico inmediato, una vez declarado el fallecimiento, a la arteria aorta infra-renal para la introducción directa de la solución fría de preservación heparinizada. A esta maniobra sucederá a continuación el drenaje de la vena cava inferior y el cierre aórtico supra-celíaco (a nivel intra-torácico o abdominal) con el fin de seleccionar el



territorio de perfusión. Paralelamente, se procederá al enfriamiento externo de los órganos abdominales con suero helado y a la perfusión portal, también con solución heparinizada.

El procedimiento se describe en detalle a continuación. Una vez certificada la muerte del paciente, según los requisitos que la ley establece:

- Realización de laparotomía media.
- Identificación de la aorta abdominal o arteria ílica derecha.
- Control de la misma entre torniquetes vasculares o sedas del número 1 y colocación de cánula de perfusión del más ancho calibre posible en función del tamaño de la aorta y de su posible ateromatosis, e inicio de perfusión de líquido de preservación frío. Hasta aquí este procedimiento no debe durar más de 10 minutos para no prolongar el tiempo de isquemia caliente. A partir de este momento, se considera que se inicia el periodo de isquemia fría.
- Identificación de la vena cava infra-renal e incisión de la misma o canulación según preferencias del equipo quirúrgico. Esto permite el drenaje venoso e impide la edematización de las vísceras abdominales.
- Incisión de aurícula derecha para mejorar el drenaje venoso.
- Incisión de diafragma izquierdo y control de aorta a nivel intra-torácico cerrándola con un clamp vascular, para limitar la perfusión de líquidos fríos a los órganos intra-abdominales.
- Relleno del abdomen con líquido frío.

Una vez realizados estos pasos, se considera que se inicia la preservación de los órganos y se toma la decisión de qué órganos parecen viables:

- Si solo se consideran viables los riñones, se perfunden con 1 litro de líquido de perfusión seguido por 2-3 litros de solución de perfusión, por la cánula aortica.
- Si se considera que también el hígado es viable, se coloca además otra cánula en vena mesentérica superior inmediatamente por debajo de la 3ª porción duodenal y se perfunde con otros 2-3 litros de solución de perfusión. Se abre y lava con suero salino frío la vesícula biliar.
- Si además el páncreas se considerase útil, se puede colocar o no en función de las preferencias una cánula en vena mesentérica inferior para perfundir unos 2 litros de solución de perfusión, evitando colocar una cánula y altos volúmenes de perfusión a nivel de la vena mesentérica superior.

Cuando se observa que la perfusión de los órganos es la adecuada, se realiza la técnica de extracción considerada en base a la experiencia del equipo extractor.

Una vez disecados los diferentes órganos, es cuando se decide qué órganos pueden ser viables, se reperfunden con solución de preservación y se empaquetan de forma individual en recipientes estériles para su posterior traslado.



Esta técnica permite obtener órganos de buena calidad en medios hospitalarios con relativamente escasos medios y personal, siempre que sea realizada por un equipo con un adecuado nivel de formación y experiencia.

3.2. PERFUSIÓN REGIONAL NORMOTÉRMICA

PERFUSIÓN REGIONAL NORMOTÉRMICA EN LA DONACIÓN EN ASISTOLIA CONTROLADA

Preparación del donante

- La retirada de medidas en el potencial donante puede realizarse en la Unidad de Cuidados Intensivos o en quirófano, ofreciendo cada escenario ventajas e inconvenientes. Cada centro definirá en su protocolo el lugar habitual de retirada de medidas en potenciales donantes.
- La canulación y la heparinización del potencial donante previamente a la retirada del soporte ventilatorio requieren de consentimiento informado específico. La canulación femoral se podrá realizar mediante disección inguinal o mediante punción percutánea. La opción alternativa es la canulación después del *exitus*.

Técnica de Perfusión Regional Normotérmica

- Si la canulación se ha realizado *premortem*, el circuito de recirculación normotérmica se pondrá en marcha una vez que se haya declarado la muerte del potencial donante (tras 5 minutos de observación del cese de la circulación y respiración). De modo simultáneo, se realizará la oclusión de la aorta supracelíaca mediante balón de oclusión (ej. tipo Fogarty), introducido por los vasos femorales del lado opuesto a la canulación realizada para implantar las cánulas de perfusión arterial y drenaje venoso femorales.
- Si la canulación no se hubiera realizado *premortem*, se realizará después del diagnóstico de muerte bien a través de los vasos femorales, o directamente con acceso a los grandes vasos retroperitoneales a través de laparotomía.
- Es fundamental asegurar el adecuado inflado del balón y la correcta colocación del catéter de oclusión aórtico. Para una adecuada colocación del catéter, se recomienda utilizar guía metálica, realizar control radiológico previo a la retirada del soporte circulatorio, fijar el catéter a piel y monitorizar invasivamente la presión en arteria radial izquierda desde el inicio de la Perfusión Regional Normotérmica.
- La duración de la Perfusión Regional Normotérmica en la donación en asistolia controlada no está dilucidada y se ha decidido empíricamente por los diferentes



grupos. El tiempo medio recogido en las experiencias nacionales e internacionales se encuentra próximo a los 90 minutos.

- Se recomienda el lavado precoz de la vía biliar, pues puede desempeñar un papel relevante en la preservación adecuada de este tipo de injertos.
- De procederse a la donación pulmonar, se dejará a criterio del equipo extractor la opción de realizar una extracción pulmonar súper-rápida mientras se mantiene la Perfusión Regional Normotérmica o la de instaurar dos circuitos de preservación independientes: un sistema de enfriamiento pulmonar y otro de Perfusión Regional Normotérmica abdominal. En ambos casos, se intentará minimizar el intercambio térmico entre tórax y abdomen, para lo que puede contemplarse la aplicación de un material aislante a nivel infra-diafragmático.

Evaluación y preservación hepática durante la Perfusión Regional Normotérmica

- Basándose en la experiencia adquirida en la donación en asistolia no controlada, se recomienda que se monitoricen cada 20 ó 30 minutos los siguientes parámetros de preservación y se corrijan para asegurar unas condiciones fisiológicas de mantenimiento de los órganos abdominales:
 - Flujo de bomba de recirculación > 1,7 l/min con catéter de oclusión en la aorta supra-celíaca
 - Temperatura del circuito: 37 °C
 - pH: 7,35-7,45
 - PaO₂: 100-150 mmHg
 - Hematocrito > 20%
 - Sodio, potasio, glucosa y lactato, dentro del rango de laboratorio
- La Perfusión Regional Normotérmica facilita una validación adicional del potencial donante hepático, basándose en el comportamiento de las transaminasas durante el procedimiento. Se sugieren valores de AST/ALT iniciales < 3 veces el límite superior de la normalidad y valores de AST/ALT finales < 4 veces el límite superior de la normalidad.
- La realización de laparotomía manteniendo la Perfusión Regional Normotérmica permite obtener información adicional precoz a través de la inspección y palpación de los órganos abdominales. Se debe valorar el hígado, evaluando el aspecto macroscópico, así como la vesícula y la vía biliar, y del resto de vísceras abdominales.

Técnica quirúrgica de extracción

- Una técnica rápida es el procedimiento de elección, sin diferencias relevantes respecto a la técnica utilizada en el donante en muerte encefálica.



3.2.1. Preparación del donante

Lugar de retirada del soporte ventilatorio

Las opciones alternativas para la realización de la retirada del soporte ventilatorio son bien el quirófano, bien la UCI donde se encuentra el paciente que se ha identificado como potencial donante.

La retirada del soporte ventilatorio en la UCI donde se encuentra el potencial donante presenta como ventaja la opción de poder ofrecer la asistencia de los familiares al proceso final, si es que estos lo solicitan, en un entorno menos hostil. Por otro lado, es bien conocido el hecho de que un número variable de donantes fallece sobrepasando los tiempos recomendables después de la retirada del soporte ventilatorio para permitir una utilización segura de sus órganos [7]. En el caso de que se haya realizado la retirada en la UCI, si estos tiempos son rebasados y se decide abortar la donación, se procederá a mantener los cuidados del potencial donante hasta que definitivamente fallezca, sin que esto haya de suponer alteraciones sustanciales en la dinámica de la asistencia al paciente. En el caso de que se aborte la donación después de un traslado a quirófano, el potencial donante habrá de volver a la unidad de procedencia, lo que creará una situación más compleja, tanto para los familiares como para el personal de la UCI.

Por su parte, la retirada del soporte ventilatorio en quirófano puede ahorrar un valioso tiempo cuando es necesario instaurar la PRN en este último espacio, tiempo que de otro modo se emplearía en el traslado del donante una vez fallecido y establecido el diagnóstico de muerte.

El protocolo de cada centro puede considerar ambas opciones en cuanto al lugar de la retirada de la ventilación, considerando un circuito u otro en función de los requerimientos familiares, la probabilidad de fallecimiento en tiempo adecuado tras la extubación y sus posibilidades organizativas.

Canulación de vasos femorales y heparinización *premortem*

La canulación de vasos femorales *premortem* tiene como objeto disminuir el tiempo hasta el comienzo de la preservación mediante recirculación normotérmica y la heparinización tiene como finalidad evitar fenómenos tromboembólicos durante la fase agónica y de preservación.

No existe ningún impedimento legal para la realización de canulación y/o heparinización del potencial donante como medida previa a la retirada de medidas de soporte vital, siempre y cuando se realicen con el consentimiento oportuno. Este punto se define detalladamente en el *Documento de Consenso sobre Donación en Asistolia* elaborado por la ONT en el año 2012 [8]. Estas medidas se realizan también en centros de Estados Unidos de modo protocolizado [9].

La canulación femoral se podrá realizar mediante disección inguinal o mediante punción percutánea.

El espacio en el que se realizará la canulación también se ha de definir en el protocolo de cada centro. Un punto trascendente a considerar está en relación con las maniobras de canulación femoral que potencialmente puede provocar isquemia en el miembro inferior. Para evitar



dicha eventualidad, es posible realizar la disección de los vasos femorales y su referencia, sin practicar ligadura alguna *premortem*. Una vez diagnosticada la muerte, se realiza la canulación de los mismos, permitiendo así ahorrar gran parte del tiempo del procedimiento.

La dosis inicial de heparina sódica recomendada para establecer la PRN es de 300 UI/Kg en bolo IV, a lo que se añadiría una dosis de 1000 UI para el cebado del sistema. Puede ser necesaria la reheparinización periódica del sistema.

En el momento de la conexión al sistema de PRN pueden administrarse 40 mg (1 vial) de Pantoprazol o Esomeprazol, que se puede continuar de una perfusión de 8 mg/h como profilaxis de hemorragia digestiva. No obstante, la mayoría de los potenciales donantes en asistolia controlada, por su estancia previa en UCI, suelen estar tratados con este tipo de fármacos basalmente, por lo que la profilaxis específica puede no ser necesaria.

3.2.2. Técnica de Perfusión Regional Normotérmica

Técnica y duración de la preservación

La técnica de preservación no presenta diferencias de la descrita para los donantes en asistolia no controlada [10]. En el caso de que la canulación se haya realizado de modo *premortem*, el circuito de recirculación normotérmica se pondrá en marcha una vez que se haya declarado la muerte del potencial donante (después de 5 minutos de constatación del cese de la circulación y la respiración). De modo simultáneo, se realizará la oclusión de la aorta supracelíaca mediante balón de oclusión (ej. tipo Fogarty), introducido por los vasos femorales del lado opuesto a la canulación realizada para implantar las cánulas de perfusión arterial y drenaje venoso femorales.

En el caso de que la canulación no se hubiera realizado de modo *premortem*, se realizará después del diagnóstico de muerte bien a través de los vasos femorales, o directamente con acceso a los grandes vasos retroperitoneales a través de laparotomía.

El adecuado inflado del balón y la correcta colocación del catéter de oclusión aórtico son fundamentales para asegurar la adecuada perfusión de los órganos y restringir la preservación al territorio abdominal. El balón debe hincharse con un volumen de líquido suficiente para bloquear el flujo aórtico. Un método sencillo para confirmar un hinchado adecuado es determinar la presión de oclusión aórtica mediante la monitorización invasiva de presión arterial a nivel de arteria femoral.

El balón ha de encontrarse por encima del diafragma y distal a la salida de la arteria subclavia izquierda. Las siguientes medidas permiten asegurar su correcta colocación:

- **Utilización de guía metálica para la colocación del balón aórtico**, lo que dificulta al máximo la torsión del balón producida por el latido cardiaco antes del fallecimiento. También permite la recolocación ascendente o descendente del balón si fuera preciso tras el control radiológico (ver a continuación).



- **Comprobación radiológica de posición del balón antes de la retirada del soporte ventilatorio** y, si es posible, después del inflado completo tras la puesta en marcha de la PRN.
- **Fijación del catéter a piel** a efectos de evitar la migración descendente del balón por navegación del catéter en el flujo aórtico antes de la parada circulatoria, y cuando está en marcha la PRN, por flujo retrógrado en aorta.
- **Monitorización invasiva de presión arterial en arteria radial izquierda desde el inicio de la PRN**, para identificar inmediatamente flujo aórtico retrógrado a nivel de vasos supraaórticos.

En el caso de no poder garantizar una oclusión aórtica segura con el balón de oclusión transfemoral, se puede realizar un clampaje aórtico supracelíaco (a nivel de hiato diafragmático) translaparotómico rápido, una vez diagnosticada la muerte del donante y antes de comenzar la PRN.

La duración del tiempo de preservación en recirculación normotérmica es un punto trascendente aún no dilucidado. No existe un tiempo mínimo útil establecido para alcanzar la recuperación celular deseada y la duración del mantenimiento de estos donantes se ha decidido por los diferentes grupos de modo empírico. Un tiempo demasiado corto conduciría a una recuperación celular incompleta después del estrés isquémico y a una posible evaluación insuficiente del injerto. Por el contrario, tiempos demasiado prolongados llevarían a una inestabilización del sistema y a la recirculación prolongada de elementos nocivos. El tiempo medio recogido en las experiencias nacionales e internacionales [5,9] se encuentra **próximo a los 90-120 minutos**, información detallada en la **Tabla 1**.

Tabla 1: Experiencias en trasplante hepático con donantes después de muerte cardiocirculatoria controlada en cuya preservación se ha utilizado Perfusión Regional Normotérmica.

CENTRO	EXPERIENCIA	TIEMPO
Michigan [9]	13 hepáticos / 48 renales	86' +/- 5
H. Doce de Octubre, Madrid	3 hepáticos / 6 renales	75' (55-85)
H. Virgen de las Nieves, Granada	5 hepáticos / 3 renales	44' (34-54)
Cambridge [5]	3 hepáticos / 14 renales	122' (34-156)
H. Clínic, Barcelona	3 hepáticos / 15 renales	139' (120-174)

La cuestión de si todos los donantes precisan un mismo tiempo de PRN supone una incógnita adicional. Tal vez aquellos que sufren tiempos de isquemia caliente mayores o los injertos de pacientes más añosos o de otras características precisen una recirculación más prolongada para alcanzar una recuperación celular óptima. Estas variables han de ser objeto de investigación.



Lavado de la vía biliar

El **lavado precoz de la vía biliar** puede desempeñar un papel relevante en la preservación adecuada de este tipo de injertos por lo que esta maniobra se considera recomendable.

Solución de preservación

No existe una solución de preservación óptima recomendable en este tipo de preservación, pero sí es pertinente reseñar que **la solución HTK ha presentado peores resultados en cuanto a supervivencia de injertos hepáticos en el contexto de la DAC [11].**

Donación pulmonar y Perfusión Regional Normotérmica

La donación pulmonar ha de ser también considerada dentro del ámbito de la DAC [12]. El aprovechamiento de un número máximo de órganos viables de un donante es un objetivo prioritario. La preservación pulmonar hipotérmica en el caso de la DAC no debe interferir con la preservación normotérmica de los órganos abdominales. La extracción pulmonar súper-rápida es factible mientras se mantiene la PRN abdominal, en cuyo caso debe minimizarse el impacto del intercambio térmico entre tórax y abdomen [13]. Si se opta por el enfriamiento pleural con el establecimiento de dos circuitos independientes mediante un sistema de enfriamiento pulmonar (perfusión intrapleural) y otro sistema de recirculación normotérmica regional (limitado a la aorta descendente proximalmente clampada mediante balón de oclusión y distalmente a nivel ilíaco) también se debe intentar minimizar la posibilidad de enfriamiento hepático o calentamiento pulmonar. Dado que estas maniobras se realizan de modo prácticamente simultáneo y que cuando se inician existe permiso para realizar laparotomía (a diferencia del contexto de la DANC), se ha de intentar atenuar el intercambio térmico a nivel diafragmático contemplando la aplicación de un **material aislante a nivel infradiafragmático**, tan pronto como sea posible. En cualquier caso, no existe suficiente experiencia con la estrategia de preservación bitérmica, que además resulta compleja. **De procederse a la donación pulmonar, se dejará a criterio del equipo extractor si optar por la bitermia o por una extracción pulmonar rápida mientras se mantiene la PRN.**

Dispositivos portátiles

Los resultados obtenidos en trasplante hepático tanto en la DANC como en la DAC avalan la validez de la preservación mediante recirculación normotérmica, aunque en este último caso la experiencia sea más limitada. Sólo futuras investigaciones esclarecerán si este tipo de procedimiento es superior a la preservación fría.

El número de centros con experiencia en PRN para este tipo de donantes es limitado y el consumo de recursos materiales y humanos precisos para mantener un protocolo de PRN en cualquier centro donante sería elevado. En este contexto, una opción futura a investigar contemplaría que los centros expertos desplazaran a sus equipos acompañados de dispositivos portátiles para reproducir el procedimiento de preservación normotérmica descrito.



Dificultades técnicas

Una de las dificultades técnicas más frecuentes en el procedimiento de canulación estriba en la canalización correcta de la vena cava inferior, para la ubicación de su extremo a nivel de la cava infradiafragmática, próxima a la desembocadura de las venas hepáticas, o como prefieren algunos grupos, a nivel de aurícula derecha. Esta ubicación permite obtener flujos de retorno óptimos. En caso de que no se consiga progresar dicha cánula venosa más allá de los vasos femorales o ilíacos, es sumamente útil introducir una larga guía a través del orificio diseñado para tal fin, que se encuentra en el centro del fiador de la cánula. Una vez progresada esta guía, el fiador y la cánula se dirigen sin dificultad hasta el nivel deseado.

Los flujos de retorno también se pueden ver afectados por la circulación pleural hipotérmica establecida para el enfriamiento de pulmones si se realizara preservación bitérmica. Un llenado pleural excesivo puede disminuir los flujos de retorno en la cava inferior y esta eventualidad debe ser vigilada.

3.2.3. Evaluación y preservación hepática durante la Perfusión Regional Normotérmica

La evaluación de este tipo de injertos no varía ostensiblemente respecto a la realizada para el procedimiento en el caso de la DANC [4]. En este caso, **se exige que se cumplan los siguientes parámetros de preservación:**

- Flujo de bomba de recirculación > 1,7 l/min con catéter de oclusión en la aorta supra-celíaca
- Temperatura del circuito: 37 °C
- pH: 7,35-7,45
- PaO₂: 100-150 mmHg
- Hematocrito > 20%
- Sodio, potasio, glucosa, lactato dentro del rango de laboratorio

Es conveniente la utilización de tablas de registro de todas estas variables, testadas de modo periódico **cada 20 ó 30 minutos**, y realizar las correcciones adecuadas en cuanto a reposición de volumen, sangre, bicarbonato y para el mantenimiento de la normalidad de otros parámetros (sodio, potasio, glucosa, lactato), con el fin de disponer de la información más completa posible sobre la calidad de la preservación.

La PRN facilita una validación adicional del potencial donante hepático, basándose en el comportamiento de las transaminasas durante el procedimiento. **Se sugieren valores de AST/ALT iniciales < 3 veces el límite superior de la normalidad y valores de AST/ALT finales < 4 veces el límite superior de la normalidad.**

A diferencia de la DANC (en la que una vez establecida la PRN se esperan permisos familiar y judicial), en la DAC existe la opción de la realización de laparotomía precoz, aun manteniendo la recirculación normotérmica durante el tiempo establecido de preservación. Este acceso

permite obtener información adicional precoz a través de la inspección y palpación de órganos abdominales.

El aspecto final normal del hígado, vía biliar y vesícula biliar se consideran de suma importancia para la aceptación de estos injertos, tanto antes como después de la perfusión fría. Si bien es cierto que la biopsia hepática del injerto no sirve de ayuda para la toma de decisiones respecto al daño isquémico (ante sospecha de otras patologías concomitantes, se debería realizar con el mismo criterio utilizado en la muerte encefálica), es útil disponer de estas muestras con fines de investigaciones futuras.

3.2.4. Técnica quirúrgica de extracción

Una técnica rápida será el procedimiento de elección, sin diferencias relevantes respecto a la técnica utilizada por un donante en muerte encefálica. El tiempo de preservación en recirculación normotérmica permite disecar elementos anatómicos de referencia hasta comenzar la perfusión fría. La misma cánula arterial utilizada para la recirculación normotérmica se emplea para iniciar la preservación fría, siendo únicamente necesario canular la vena porta.

Bibliografía

1. Casavilla A, Ramírez C, Shapiro R, Nghiem D, Miracle K, Bronster O, et al. Experience with liver and kidney allografts from non-heart-beating donors. *Transplantation* 1995; 59 (2):197-203.
2. 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(1): 162-70.
3. Jiménez-Galanes S, Meneu-Diaz MJ, Elola-Olaso AM, Pérez-Saborido B, Yiliam FS, Calvo AG, et al. Liver transplantation using uncontrolled non-heart-beating donors under normothermic extracorporeal membrane oxygenation. *Liver Transpl* 2009; 15(9): 1110-1118.
4. Abradelo M, Jiménez C, Loinaz C, Moreno E. Trasplante hepático con injerto procedente de donación después de muerte cardiocirculatoria controlada. Situación actual. *Cirugía Española* 2013; 91(9): 554-562.
5. Butler AJ, Randle LV, Watson CJ. Normothermic regional perfusion for donation after circulatory death without prior heparinization. *Transplantation* 2014; 97(12): 1272-1278.
6. Patel S, Martin J, Marino P. Donation after circulatory death: a national survey of current practice in England in 2012. *Crit Care Med* 2014; 42(10): 2219-2224.
7. Manara A R, Murphy P, O'Callaghan G. Donation after circulatory death. *Br J Anesth* 2012; 108(S1): 108-121.
8. Documento Nacional de Consenso 2012. Donación en Asistolia en España: Situación Actual y Recomendaciones. 1.5.6 Recomendaciones relativas a la preservación, extracción y estudio de la viabilidad de los órganos. Disponible en: <http://www.ont.es>. Último acceso: Agosto 2015.
9. Rojas-Peña A, Sall LE, Gravel MT, Cooley EG, Pelletier SJ, Bartlett RH, Punch JD. Donation after circulatory determination of death: the University of Michigan experience with extracorporeal support. *Transplantation* 2014; 98(3): 328-334.



10. 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(7): 1849-1855.
11. 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; 9: 286–293.
12. Gámez P, Díaz-Hellín V, Marrón C, Meneses JC, de Pablo A, Martín de Nicolás JL. Development of a non-heart-beating lung donor program with «Bithermia Preservation», and results after one year of clinical experience. *Arch Bronconeumol* 2012; 48(9): 338-341.
13. Oniscu GC, Siddique A, Dark J. Dual temperature multi-organ recovery from a Maastricht category III donor after circulatory death. *Am J Transplant* 2014; 14: 2181–2186.



4. EVALUACIÓN FINAL HEPÁTICA EN LA EXTRACCIÓN

EVALUACIÓN FINAL HEPÁTICA EN LA EXTRACCIÓN

En la evaluación final del órgano, es importante hacer una valoración global de todos los factores con impacto en la función del injerto. En la decisión final sobre la viabilidad del injerto, el cirujano extractor debe considerar el aspecto macroscópico del hígado y los hallazgos de la biopsia hepática.

Aspecto macroscópico en la extracción

- Sigue siendo determinante en la decisión final de la viabilidad del hígado el aspecto macroscópico pre y post-perfusión, basado en la experiencia del cirujano extractor y limitado por la subjetividad del procedimiento.
- Es importante valorar el estado de perfusión del resto de las vísceras abdominales, así como el aspecto de la mucosa de la vesícula biliar y la vía biliar extrahepática. La isquemia grave contraindica el uso del órgano.

Biopsia hepática

- La utilidad de la biopsia hepática en la decisión final de la utilización del hígado es limitada, si bien es útil para la valoración de la esteatosis. La mayoría de los grupos coincide en utilizar hígados con esteatosis macrovesicular < 30% (una esteatosis macrovesicular > 25% predispone a complicaciones biliares).
- No obstante, se recomienda por motivos académicos la realización sistemática de una biopsia cuando se va a iniciar la preservación fría.

Dada las graves consecuencias de trasplantar un hígado procedente de un donante en asistolia con un daño grave por isquemia-reperfusión (no función primaria del injerto, retrasplante e incluso muerte del receptor) se impone determinar los factores bioquímicos e histológicos que pueden ser determinantes de la viabilidad de este tipo de órganos. La técnica de canulación y extracción súper-rápida sigue siendo el *gold standard* en este procedimiento. Tal vez el beneficio más importante de la perfusión regional normotérmica (PRN) en la donación en asistolia controlada (DAC) es la capacidad de mejorar y evaluar la situación de los órganos, particularmente el hígado, antes de decidir utilizarlos. Se supone lógico aplicar la experiencia acumulada en nuestro país con los injertos procedentes de donantes en asistolia Maastricht tipo II a la DAC [1-3]. No obstante, la complejidad de la aplicabilidad de este procedimiento dificulta su uso fuera de los centros hospitalarios que disponen de esta técnica.



Asumiendo que se ha realizado una selección estricta del donante y una vez iniciado el proceso de la extracción, es recomendable la valoración final del injerto teniendo en cuenta el aspecto macroscópico del hígado. Se recomienda realizar biopsia urgente en los casos de hígados con aspecto esteatósico.

4.1. ASPECTO MACROSCÓPICO DEL HÍGADO

Sigue siendo determinante en la decisión final de la viabilidad del hígado el aspecto macroscópico pre y post-reperusión. Obviamente, se basa en la experiencia del equipo extractor y está limitado por la subjetividad del procedimiento, por lo que se recomienda la toma de decisiones por un cirujano experto.

Es importante valorar el estado de perfusión del resto de las vísceras abdominales, ya que nos permite estimar el probable daño producido por la isquemia-reperusión. Es necesario explorar el aspecto de la mucosa de la vesícula biliar y la vía biliar extrahepática. La isquemia grave contraindicaría el uso del órgano. Nuevamente, se basa en los hallazgos macroscópicos basados en la experiencia del cirujano.

4.2. VALOR DE LA BIOPSIA HEPÁTICA

La utilidad de la biopsia hepática en la decisión final de la utilización del hígado es limitada. Si bien los hallazgos histológicos de daño hepatocelular y biliar son inespecíficos, la valoración de la esteatosis puede ser útil. La Sociedad Británica de Trasplante considera dentro de los criterios de injerto hepático óptimo la presencia de esteatosis < 10% [4]. **La mayoría de los grupos coincide en utilizar hígados con esteatosis macrovesicular < 30%** [5,6]. La presencia de esteatosis macrovesicular > 25% predispone a complicaciones biliares [7]. No obstante lo anterior, **se recomienda por motivos académicos la realización sistemática de una biopsia cuando se va a iniciar la preservación fría.**

Bibliografía

1. 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(7): 1849-1855.
2. 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(1): 162-170.
3. Jiménez-Galanes S, Meneu-Díaz MJ, Elola-Olaso AM, Pérez-Saborido B, Yiliam FS, Calvo AG, et al. Liver transplantation using uncontrolled non-heart-beating donors under normothermic extracorporeal membrane oxygenation. *Liver Transpl* 2009; 15(9): 1110-1118.
4. Donation after circulatory death. Report of a Consensus Meeting- 2013. British Transplant Society and Intensive Care Society. Disponible en:



- <https://www.bts.org.uk/Documents/Guidelines/Active/DCD%20for%20BTS%20and%20ICS%20FINAL.pdf>. Último acceso: Agosto 2015.
5. Model Elements for controlled DCD Recovery Protocols. UNOS by laws Attachment III, 2007. Disponible en: http://www.unos.org/docs/Appendix_B_AttachIII.pdf. Último acceso: Agosto 2015.
 6. Bernat JL, Capron AM, Bleck TP, Blosser S, Bratton SL, Childress JF, et al. The circulatory-respiratory determination of death in organ donation. *Crit Care Med* 2010; 38: 963 -970.
 7. Baccarani U, Isola M, Adani GL, Avellini C, Lorenzin D, Rossetto A, et al. Steatosis of the hepatic graft as a risk factor for post-transplant biliary complications. *Clin Transplant* 2010; 24(5): 631-635.



5. PRESERVACIÓN *EX SITU* Y TRANSPORTE

PRESERVACIÓN *EX SITU* Y TRANSPORTE

- El almacenamiento en frío (0-4 °C) es en la actualidad el método estándar de preservación del injerto hepático para trasplante. Es importante el mantenimiento adecuado de esta temperatura desde el momento de la extracción, durante el trabajo de banco y el transporte del injerto, evitando además el riesgo potencial de congelación del órgano.
- El periodo de isquemia fría hepática, especialmente en injertos de donantes en asistolia controlada, nunca debería superar las 8-10 horas.
- Actualmente se utilizan diferentes soluciones de preservación. La solución HTK se ha relacionado con peores resultados en el trasplante hepático de donantes en asistolia.
- Los avances tecnológicos recientes permiten realizar la perfusión *ex situ* de estos injertos con máquinas de preservación. La perfusión extracorpórea hepática puede ser particularmente relevante para la preservación de injertos de mala calidad, y en estos deben centrarse los estudios clínicos y experimentales con máquinas de perfusión. Cuando la perfusión es normotérmica (37 °C), es necesario proporcionar sustratos metabólicos y oxígeno de forma adecuada en condiciones fisiológicas. Esta parece ser la mejor opción para reparar el daño tisular y mejorar la calidad de los injertos subóptimos. Sin embargo, en espera de resultados de ensayos clínicos, no existe todavía evidencia que permita recomendar la utilización de dicho sistema de preservación.

El sistema tradicional de preservación de órganos para trasplante se basa en la disminución de su temperatura hasta los 0-4 °C con el fin de enlentecer los procesos metabólicos y, de esta forma, incrementar el tiempo en el que se pueden mantener *ex situ* sin perder su viabilidad. Dicho tiempo, sin embargo, es muy limitado, porque la calidad del órgano va empeorando hasta un punto en el que no es aconsejable realizar el trasplante por el elevado riesgo de fallo primario (10-12 horas para el injerto hepático). **Aunque la preservación hepática *ex situ* con máquinas de preservación podría convertirse en un futuro en la técnica de elección para la preservación de hígados de donantes en asistolia controlada, la preservación estática en hipotermia es la técnica de elección en la actualidad a la espera de nuevos datos clínicos que permitan recomendar el empleo de máquinas de perfusión. La utilización de máquinas de perfusión hepática como procedimiento de preservación *ex situ* sólo debe hacerse en el contexto de estudios controlados.**



5.1. PRESERVACIÓN *EX SITU* ESTÁTICA EN FRÍO Y TRANSPORTE DE INJERTOS DE DONACIÓN EN ASISTOLIA CONTROLADA

El procedimiento de preservación *ex situ* se inicia una vez que el injerto hepático ha sido extraído del donante, tras ser **perfundido con una solución de preservación SIEMPRE a 4 °C y colocando hielo molido en el abdomen de donante para enfriar más rápidamente los injertos.**

Actualmente se utilizan diferentes soluciones de preservación. La más frecuentemente utilizada es la solución de Wisconsin, si bien presenta problemas de viscosidad a 4 °C. Otro líquido utilizado es el HTK, cuya ventaja teórica es la de no llevar coloide y permitir un mejor lavado del árbol vascular intrahepático; sin embargo, un estudio retrospectivo realizado con datos de registro de la *United Network for Organ Sharing* [1] concluía que el uso de HTK como líquido de preservación se relacionaba con una menor supervivencia en el trasplante hepático de donantes en asistolia, resultado posteriormente confirmado con datos del Registro Europeo de Trasplante Hepático [2]. De más reciente utilización es el IGL-1, con estudios publicados en experimentación animal, que presenta la misma presión oncótica que la solución de Wisconsin, pero menor viscosidad.

Tras la extracción del hígado, este se coloca en una bolsa estéril que contiene la misma solución de preservación y esta, a su vez, se coloca en otra bolsa con hielo molido. De esta forma se puede completar el trabajo de banco para preparar el injerto para su implantación, en el hospital donde se produce la donación o, después del transporte, en el del implante.

Es muy importante, como con cualquier injerto, que durante el trabajo de banco se mantenga una correcta hipotermia del injerto, siendo deseable que éste no supere los 4 °C.

Una vez finalizada la preparación del injerto, se cierran las bolsas que lo contienen de forma estanca y se colocan en una nevera de transporte para mantener el proceso de hipotermia en todo momento.

Es importante que la solución de preservación, cuyo punto de congelación se sitúa por debajo de los 0 °C, rodee completamente el injerto para evitar la posibilidad de congelación parcial del mismo.

El transporte del órgano ha de considerar los tiempos de llegada al hospital donde se producirá el implante del órgano ya que el tiempo de isquemia fría en la donación en asistolia ha de ser el mínimo posible, nunca superando las 8-10 horas. El tiempo de isquemia fría se inicia en el momento del inicio de la perfusión de líquido de preservación en caso de extracción súper-rápida y en el momento de clampar y detener el sistema de circulación extracorpórea en el caso de la Perfusión Regional Normotérmica (PRN).

5.2. PRESERVACIÓN *EX SITU* CON MÁQUINAS DE PERFUSIÓN

Los eventos que se producen durante el almacenamiento en frío y que provocan el deterioro progresivo del órgano son la depleción de ATP, la aparición de edema celular, la sobrecarga de



calcio mitocondrial y la sobreexpresión de moléculas de adhesión en el endotelio sinusoidal hepático [3,4]. Como consecuencia, tras la reperfusión en el momento del trasplante, se producen otros procesos (producción de radicales libres de oxígeno, reclutamiento de neutrófilos, activación del complemento, etc.) que causan un daño adicional en el órgano [5-7].

Por todo lo anterior, el almacenamiento en frío no es el método más adecuado de mantenimiento de injertos de características subóptimas, como pueden ser los injertos procedentes de donantes en asistolia o de donantes añosos o los hígados esteatóticos. En ellos, el riesgo de aparición de: 1) un fallo primario del injerto, para el cual no existe tratamiento sustitutivo sino el retrasplante inmediato; 2) una colangiopatía isquémica, que en la mayoría de los casos requerirá un retrasplante diferido; 3) una disfunción primaria, cuyo impacto negativo en los resultados del trasplante a medio y largo plazo está demostrada, es mucho mayor. Sin embargo, dado que la demanda de órganos para trasplante sigue creciendo, la utilización de injertos subóptimos es una necesidad en el momento actual.

La alternativa a la preservación estática en frío es la perfusión extracorpórea del órgano. La esencia de la perfusión extracorpórea es la de proveer al injerto de sustratos metabólicos y oxígeno y eliminar los productos metabólicos de desecho. Esto debería ayudar a revertir la lesión existente antes de la extracción, permitiría obtener información de viabilidad y aumentar el tiempo de preservación. La manera específica en la cual los órganos deben ser perfundidos es motivo de controversia. La perfusión extracorpórea en frío es más simple logísticamente y parece ser adecuada para los riñones. Sin embargo, por las especiales características del parénquima hepático, y sobre todo si se utilizan injertos subóptimos, la perfusión normotérmica puede ser más útil.

5.2.1. Perfusión Extracorpórea Hipotérmica

La perfusión hipotérmica en máquina (PHM) 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. Durante la PHM, la generación del ATP puede ser utilizada para restaurar la homeostasis celular y prevenir el colapso mitocondrial [8]. La mejora del estado mitocondrial se valora como clave en el beneficio de la PHM ya que las células serán capaces de hacer frente más eficazmente a la incrementada oxidación durante la reperfusión.

Logísticamente la PHM es más sencilla que la perfusión normotérmica. El intercambiador de temperatura en la PHM puede ser tan simple como hielo molido, eliminando la necesidad de un calentador y la fuente de energía consecuente. Además no hay necesidad de un transportador de oxígeno específico en la solución de perfusión, ya que la demanda de oxígeno en condiciones de hipotermia es muy reducida. Por último, entre 0-4 °C de temperatura, la posibilidad de infección del injerto es escasa.

Mientras que hay poca discusión acerca del beneficio de la PHM en el caso del trasplante renal [9,10], el futuro de la misma en el trasplante hepático es incierto debido a las específicas características anatómicas del hígado, por su aporte sanguíneo dual, arterial y portal, y por su

microarquitectura tisular. Los sinusoides hepáticos están alineados por un delicado endotelio, cuyas células son muy sensibles al estrés por alteraciones en el flujo portal, especialmente a temperaturas bajas [11-14]. Las células de Kupffer, macrófagos residentes en el hígado, son también susceptibles de activarse y lesionarse con el frío [15-17].

En el contexto clínico, se ha comparado la PHM con el almacenamiento en frío de hígados no subóptimos para trasplante [18]. Su uso deriva en la mejoría de diversos parámetros de viabilidad y una reducción de la estancia hospitalaria de los pacientes postrasplante pero no hay mejoras en resultados como malfunción primaria del injerto, disfunción, supervivencia del injerto y del paciente o complicaciones vasculares y biliares. Parece claro que los injertos normales toleran bien periodos limitados de preservación fría, sea isquémica u oxigenada. Sin embargo, los injertos subóptimos, como son los de donantes en asistolia, que han sufrido un periodo de isquemia caliente antes de la extracción, se comportan de manera muy diferente.

Los estudios experimentales que han comparado el almacenamiento en frío y la PHM de hígados procedentes de donantes en asistolia sometidos a largos periodos de isquemia caliente, han demostrado que la PHM reduce las tasas de fallo primario del injerto, pero este beneficio es limitado por la activación que produce de las células de Kupffer y por la destrucción parcial de las células sinusoidales, lo que provoca finalmente un fallo hepático retardado [19]. Aunque la realización de la PHM con flujos y presiones muy bajas puede ser una opción para reducir este daño tisular, puede también provocar una perfusión subóptima del injerto [20,21]. Sin embargo, otros investigadores han demostrado que la PHM puede proteger hígados gravemente dañados transformando los fallos primarios del injerto en disfunción, pero la cuestión estriba en si esto es suficiente [22]. El mismo grupo ha realizado un estudio clínico con 8 hígados procedentes de DAC a los que aplicaba 1-2 horas de PHM (HOPE) después de un periodo inicial de isquemia fría y transporte con buenos resultados clínicos y sin complicaciones biliares después de 8,5 meses de seguimiento. Sin embargo, en dicho estudio la isquemia fría global, incluyendo la PHM, fue muy corta (3,5-5 horas) lo que de por sí ya justificaría los buenos resultados obtenidos. Además, el modo de perfusión fue únicamente a través de la vena porta y a muy baja presión (3 mmHg). Teniendo en cuenta que a esa presión es difícil perfundir de forma homogénea todo el parénquima hepático y que la vía biliar se perfunde fundamentalmente a través de la arteria hepática, que dichos resultados clínicos sean atribuibles a la PHM es controvertido [23].

5.2.2. Perfusión Extracorpórea Normotérmica

El objetivo de la perfusión normotérmica en máquina (PNM) es el de recrear el medio fisiológico normal del hígado fuera del organismo. Los estudios realizados hasta la fecha son experimentales, algunos de ellos con modelos de donación en asistolia con largos periodos de isquemia caliente antes de la extracción, y han demostrado poder mantener la función metabólica y sintética hepática durante periodos de preservación de hasta 72 horas [24-27]. Cuando se combina, de forma secuencial, la utilización de PRN *in situ* en el donante con la PNM tras la extracción, se incrementa de forma significativa la supervivencia postrasplante, al reducirse la tasa de malfunción primaria del injerto en modelos de donación en asistolia con



prolongados periodos de isquemia caliente. Parece que, mientras que la PRN puede iniciar el proceso de recarga energética y reparación celular, la PNM proporciona las condiciones fisiológicas y los sustratos necesarios para la continuada mejoría del injerto durante la preservación *ex situ* [28].

Existen, sin embargo, algunos argumentos teóricos en contra de la PNM:

- Algunos autores sugieren que la PNM es muy compleja debido a que requiere proporcionar un aporte adecuado de oxígeno y sustratos metabólicos sin provocar a su vez un aumento de los marcadores de estrés e inflamación [29]. Sin embargo, la utilización de una solución diluida, heparinizada, con un pH equilibrado, que contiene eritrocitos que proporcionan una capacidad transportadora de oxígeno excelente, nutrientes y una presión oncótica adecuada, permite prevenir el edema intersticial. De este modo, la producción de bilis es continua durante la PNM y los marcadores de estrés e inflamación aumentan poco después de la reperfusión cuando los injertos se trasplantan.
- Se ha sostenido que los beneficios de la PNM sólo pueden conseguirse en ausencia de cualquier exposición al frío [30-32]. Sin embargo, se ha demostrado en estudios experimentales que, aunque exista un periodo intermedio de preservación hipotérmica (necesaria en el ámbito clínico para el transporte de los injertos), es igualmente beneficioso sustituir unas horas de almacenamiento en frío por PNM.
- Aunque existe la preocupación de que pueda existir un crecimiento bacteriano e infección del injerto en condiciones de normotermia, la adherencia estricta a un protocolo de esterilidad y la adición de antibióticos de amplio espectro a la solución de perfusión debería minimizar dicho riesgo.

Para finalizar, otro posible beneficio de la PNM frente a la hipotérmica estaría relacionado con la mejor preservación del epitelio biliar. Los problemas biliares, incluyendo la colangiopatía isquémica, son una de las complicaciones más temidas del trasplante hepático procedente de donantes en asistolia y tienen un gran impacto en la supervivencia del injerto a medio y largo plazo [33,34]. Dada la preocupación acerca de la disminución de la fluidez de la membrana fosfolipídica y el estrés sinusoidal debido al flujo a bajas temperaturas, dichos flujos son mantenidos bajos durante la PHM para minimizar el daño celular. En normotermia, sin embargo, se mantienen flujos altos a través de la arteria hepática, lo que puede traducirse en una mejor preservación de los colangiocitos del epitelio biliar.

Bibliografía

1. 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; 9:286–93.
2. 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; 15(2): 395-406.



3. 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; 176(1): 616-624.
4. Fondevila C, Shen XD, 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(10): 2240-2250.
5. Fondevila C, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW. Hepatic ischemia/reperfusion injury--a fresh look. *Exp Mol Pathol* 2003; 74(2):86-93.
6. Fondevila C, Shen XD, Tsuchihashi S, Uchida Y, Freitas MC, Ke B, et al. The membrane attack complex (C5b-9) in liver cold ischemia and reperfusion injury. *Liver Transpl* 2008; 14(8): 1133-1141.
7. Hamada T, Fondevila C, Busuttil RW, Coito AJ. Metalloproteinase-9 deficiency protects against hepatic ischemia/reperfusion injury. *Hepatology* 2008; 47(1): 186-198.
8. Changani KK, Fuller BJ, Bryant DJ, Bell JD, la-Korpela M, Taylor-Robinson SD, et al. Non-invasive assessment of ATP regeneration potential of the preserved donor liver. A 31P MRS study in pig liver. *J Hepatol* 1997; 26(2): 336-342.
9. Moers C, Smits JM, Maathuis MH, Treckmann J, van Gelder F, Napieralski BP, et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med* 2009; 360(1): 7-19.
10. Jochmans I, Moers C, Smits JM, Leuvenink HG, Treckmann J, Paul A, et al. Machine perfusion versus cold storage for the preservation of kidneys donated after cardiac death: a multicenter, randomized, controlled trial. *Ann Surg* 2010; 252(5): 756-764.
11. Belzer FO, Ashby BS, Huang JS, Dunphy JE. Etiology of rising perfusion pressure in isolated organ perfusion. *Ann Surg* 1968; 168(3): 382-391.
12. Hansen TN, Dawson PE, Brockbank KG. Effects of hypothermia upon endothelial cells: mechanisms and clinical importance. *Cryobiology* 1994; 31(1): 101-106.
13. Xu H, Lee CY, Clemens MG, Zhang JX. Prolonged hypothermic machine perfusion preserves hepatocellular function but potentiates endothelial cell dysfunction in rat livers. *Transplantation* 2004; 77(11): 1676-1682.
14. Jain S, Xu H, Duncan H, Jones JW Jr, Zhang JX, Clemens MG, et al. *Ex-vivo* study of flow dynamics and endothelial cell structure during extended hypothermic machine perfusion preservation of livers. *Cryobiology* 2004; 48(3): 322-332.
15. Carles J, Fawaz R, Hamoudi NE, Neaud V, Balabaud C, Bioulac-Sage P. Preservation of human liver grafts in UW solution. Ultrastructural evidence for endothelial and Kupffer cell activation during cold ischemia and after ischemia-reperfusion. *Liver* 1994; 14(1): 50-56.
16. Niwano M, Arai S, Monden K, Ishiguro S, Nakamura T, Mizumoto M, et al. Amelioration of sinusoidal endothelial cell damage by Kupffer cell blockade during cold preservation of rat liver. *J Surg Res* 1997; 72(1): 36-48.
17. Lichtman SN, Lemasters JJ. Role of cytokines and cytokine-producing cells in reperfusion injury to the liver. *Semin Liver Dis* 1999; 19(2): 171-187.
18. Guarrera JV, Henry SD, Samstein B, Odeh-Ramadan R, Kinkhabwala M, Goldstein MJ, et al. Hypothermic machine preservation in human liver transplantation: the first clinical series. *Am J Transplant* 2010; 10(2): 372-381.
19. Fondevila C, Hessheimer AJ, Maathuis MH, Muñoz J, Taurá P, Calatayud D, et al. Hypothermic oxygenated machine perfusion in porcine donation after circulatory determination of death liver transplant. *Transplantation* 2012; 94(1): 22-29.



20. Van der PA, Maathuis MH, 't Hart NA, Bellekom AA, Hofker HS, van der Houwen EB, et al. The Groningen hypothermic liver perfusion pump: functional evaluation of a new machine perfusion system. *Ann Biomed Eng* 2006; 34(12): 1924-1934.
21. 't Hart NA, der van PA, Leuvenink HG, van GH, Wiersema-Buist J, Verkerke GJ, et al. Determination of an adequate perfusion pressure for continuous dual vessel hypothermic machine perfusion of the rat liver. *Transpl Int* 2007; 20(4): 343-352.
22. de RO, Breitenstein S, Leskosek B, Weber A, Graf R, Clavien PA, et al. One hour hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) protects nonviable liver allografts donated after cardiac death. *Ann Surg* 2009; 250(5): 674-683.
23. Dutkowski P, Schlegel A, de Oliveira M, Müllhaupt B, Neff F, Clavien PA. HOPE for human liver grafts obtained from donors after cardiac death. *J Hepatol* 2014; 60 (4): 765-772.
24. Schon MR, Kollmar O, Wolf S, Schrem H, Matthes M, Akkoc N, et al. Liver transplantation after organ preservation with normothermic extracorporeal perfusion. *Ann Surg* 2001; 233(1): 114-123.
25. St Peter SD, Imber CJ, Lopez I, Hughes D, Friend PJ. Extended preservation of non-heart-beating donor livers with normothermic machine perfusion. *Br J Surg* 2002; 89(5):609-616.
26. Butler AJ, Rees MA, Wight DG, Casey ND, Alexander G, White DJ, et al. Successful extracorporeal porcine liver perfusion for 72 hr. *Transplantation* 2002; 73(8): 1212-1218.
27. Brockmann J, Reddy S, Coussios C, Pigott D, Guirriero D, Hughes D, et al. Normothermic perfusion: a new paradigm for organ preservation. *Ann Surg* 2009; 250(1): 1-6.
28. Fondevila C, Hessheimer AJ, Maathuis MH, Munoz J, Taura P, Calatayud D, et al. Superior Preservation of DCD Livers With Continuous Normothermic Perfusion. *Ann Surg* 2011; 254 (6): 1000-1007.
29. Fuller BJ, Lee CY. Hypothermic perfusion preservation: the future of organ preservation revisited? *Cryobiology* 2007; 54(2): 129-145.
30. Reddy SP, Bhattacharjya S, Maniakin N, Greenwood J, Guerreiro D, Hughes D, et al. Preservation of porcine non-heart-beating donor livers by sequential cold storage and warm perfusion. *Transplantation* 2004 ; 77(9): 1328-1332.
31. Reddy S, Greenwood J, Maniakin N, Bhattacharjya S, Zilvetti M, Brockmann J, et al. Non-heart-beating donor porcine livers: the adverse effect of cooling. *Liver Transpl* 2005; 11(1): 35-38.
32. Dutkowski P, de RO, Clavien PA. Machine perfusion for 'marginal' liver grafts. *Am J Transplant* 2008; 8(5): 917-924.
33. 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. *Ann Surg* 2011; 253(4): 817-825.
34. 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(2): 259-264.



6. SELECCIÓN DEL RECEPTOR

SELECCIÓN DEL RECEPTOR

- Los grupos de trasplante nacionales que han iniciado su experiencia con el trasplante hepático de donantes en asistolia controlada han utilizado diferentes criterios para la selección de sus receptores. En la mayor parte de los casos, se ha asignado este tipo de injertos a candidatos sin factores de riesgo adicionales relevantes o a pacientes con un tiempo estimado en lista de espera prolongado.
- Por el contrario, otros grupos no realizan ningún tipo de selección específica de receptores para estos injertos, aplicando los criterios habituales de asignación de órganos y pudiendo por tanto trasplantar a pacientes en mala situación clínica e incluso en situación de urgencia.
- En el momento actual y en línea con lo anterior, no existe consenso sobre la necesidad de disponer de un consentimiento informado específico para el receptor de un trasplante hepático de donante en asistolia.

6.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL RECEPTOR

La selección del receptor para un injerto procedente de un donante con criterios expandidos es objeto de estudio y debate. No existe por el momento una recomendación clara en las guías internacionales publicadas en cuanto a la selección del receptor idóneo para trasplante hepático con órganos procedentes de donantes en asistolia controlada. Probablemente, las recomendaciones derivadas de la *Sexta Conferencia Internacional de Donación en Asistolia* celebrada en París en febrero de 2013, aún pendientes de publicación, puedan tener utilidad en un futuro.

Teóricamente, aquellos candidatos con reserva funcional más limitada pudieran afrontar una disfunción inicial del injerto con mayor dificultad, y así diferentes estudios de registro evidencian, en probable relación con esta preocupación, una significativa tendencia a trasplantar con estos órganos a candidatos con MELD más bajos o que no se encuentran en una situación especialmente comprometida [1-6]. En esta línea, algunos de estos trabajos han sugerido un impacto negativo en los candidatos con puntuaciones MELD más elevadas o peor situación clínica [2,3,5,7], si bien este aspecto es todavía materia de investigación. El hecho de que diferentes estudios hayan demostrado un mayor beneficio de supervivencia en candidatos con MELD más elevados, aumenta la complejidad de las decisiones [8,9].

Se han identificado diferentes factores pronósticos adversos dependientes del receptor en el ámbito de la donación en asistolia controlada, como la **edad** [2,3,4,7] (en esta línea, la guía del



NHS británico de 2013 [10] recomienda el trasplante con estos injertos a receptores de edades inferiores a 60 años), la utilización de un injerto hepático procedente de un donante en asistolia para un **retrotrasplante hepático** [3,5,7], el uso de **órganos compartidos con otros centros** [4] o la presencia de **hepatocarcinoma** [2,4] y/o de **insuficiencia renal** en el candidato [2,4,7]. Sin embargo, las características del receptor óptimo para este tipo de trasplante no se han definido completamente.

Se ha de considerar que los donantes en asistolia, tomados como entidad global y cumpliendo con los criterios propuestos en este documento dentro del capítulo de selección del donante, quedarán configurados por diferentes niveles de calidad del injerto, dependientes de la edad del donante, el tiempo de isquemia u otras variables. Sobre esta base, se han obtenido resultados satisfactorios con estos injertos hepáticos con una selección adecuada de donante y receptor, incluso en el caso de realizarse el trasplante a pacientes en situación crítica [11].

La **colangitis esclerosante primaria** es una entidad relativamente infrecuente en nuestro medio como causa de trasplante hepático, pero merece una consideración especial. En este caso, se evita la utilización de injertos hepáticos procedentes de donantes en asistolia dado que el diagnóstico diferencial de una posible recidiva del proceso puede plantear dificultades con el de la colangiopatía isquémica, y en el peor de los casos, la coincidencia de las dos entidades podría tener un impacto muy negativo sobre la viabilidad del injerto hepático, tal y como se ha objetivado recientemente en un análisis de datos del registro de la *United Network for Organ Sharing* [12].

La recidiva universal postrasplante en el candidato virémico, así como una relativamente elevada prevalencia de la cirrosis por **virus de la hepatitis C** (VHC) como etiología de hepatopatía terminal, han constituido tradicionalmente un problema mayor en el trasplante. La alta eficacia de los nuevos tratamientos antivirales parece hacer de la recidiva VHC postrasplante un problema controlable y, en un futuro muy próximo, habrán de revisarse algunas consideraciones que hasta ahora limitaban el uso de cierto tipo de injertos para los candidatos infectados por VHC.

La recidiva de la infección por VHC después del trasplante ocurre de modo regular en los candidatos sometidos a trasplante hepático con órganos procedentes de donantes en asistolia controlada [3]. Los escasos estudios que comparan la evolución de los candidatos infectados con VHC cuando estos son trasplantados con donantes en muerte encefálica o con donantes en asistolia tan solo observan en algún caso peor evolución de estos injertos en relación con hepatitis recurrente [13]. En el estudio de Jay et al, basado en 1.113 pacientes, se evidencia la máxima probabilidad de pérdida de injerto en el caso de trasplante de órgano procedente de donante en asistolia para candidato con infección VHC, cuando se establece un grupo de referencia de trasplantados con un órgano de donante en muerte encefálica en receptores no infectados por VHC [4]. Sin embargo, el análisis basado en el registro americano *United Network for Organ Sharing*, también soportado por un amplio tamaño muestral, concluye que la opción de trasplante con estos donantes para los candidatos VHC positivos ha de considerarse válida al no demostrarse un efecto significativamente negativo para esta población [14].



Los grupos de trasplante nacionales que han iniciado su experiencia en este tipo de trasplante hepático han utilizado diferentes criterios para la selección de sus candidatos. En la mayor parte de los casos, se ha asignado este tipo de injertos a candidatos sin factores de riesgo adicionales relevantes, evitando su utilización en receptores previamente trasplantados, o que hubieran sido sometidos a otra cirugía extensa del compartimento supramesocólico, candidatos con trombosis portal grado III o IV, pacientes obesos mórbidos y receptores añosos o en mala situación funcional con índice MELD elevado o en fallo hepático agudo. Los pacientes portadores de colangitis esclerosante primaria también han sido evitados por algunos grupos, por los problemas de diagnóstico diferencial con colangiopatía isquémica antes mencionados. También se ha optado por no utilizar estos órganos para trasplantar a receptores de los grupos sanguíneos B y AB, cuyos tiempos medios de espera en lista son habitualmente inferiores. Sin embargo, estos criterios son meramente orientativos, sin disponerse en el momento actual de suficiente evidencia para sustentar estas directrices para la selección de candidatos.

Por el contrario, otros grupos en nuestro país no realizan ningún tipo de selección específica de receptores, pudiendo trasplantar con injertos de donantes en asistolia controlada a pacientes en mala situación clínica e incluso en situación de urgencia.

6.2. INFORMACIÓN AL RECEPTOR. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Basados en sus resultados, los diferentes grupos han ofrecido a sus candidatos en lista, mediante consentimiento informado específico, o no, la opción de trasplante con injertos procedentes de donantes en asistolia. En cualquiera de los casos, se recomienda que en dicho consentimiento se especifiquen los riesgos concretos asociados a la utilización de uno de estos injertos en términos de fallo primario, colangiopatía isquémica, retrasplante o supervivencia de modo comprensible para el paciente.

En este sentido, la guía del NHS de 2013 [10] de donación en asistolia controlada del Reino Unido, reconoce el derecho de los candidatos a ser informados del riesgo adicional que puede comportar aceptar un injerto de asistolia y también el derecho a rechazar ser trasplantados con un injerto de este tipo.

Otros grupos se decantan por no tener un consentimiento específico o por detallar únicamente que el injerto proviene de un donante en asistolia, dado que el equipo quirúrgico considera que se trata de un injerto adecuado para trasplante.

Bibliografía

1. Selck FW, Grossman EB, Ratner LE, Renz JF. Utilization, outcomes, and retransplantation of liver allografts from donation after cardiac death: Implications for further expansion of the deceased-donor pool. *Ann Surg* 2008; 248: 599–607.
2. Harring TR, Nguyen NT, Cotton RT, Guiteau JJ, Salas de Armas IA, Liu H, et al. Liver transplantation with donation after cardiac death donors: A comprehensive update. *J Surg Res* 2012; 178: 502–511.



3. 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: 2512–2519.
4. Jay C, Ladner D, Wang E, Lyuksemburg V, Kang R, Chang Y. A comprehensive risk assessment of mortality following donation after cardiac death liver transplant – An analysis of the national registry. *J Hepatol* 2011; 55: 808–813.
5. Lee KW, Simpkins CE, Montgomery RA, Locke JE, Segev DL, Maley WR. Factors affecting graft survival after liver transplantation from donation after cardiac death donors. *Transplantation* 2006; 82: 1683–1688.
6. Merion RM, Pelletier SJ, Goodrich N, Englesbe MJ, Delmonico FL. Donation after cardiac death as a strategy to increase deceased donor liver availability. *Ann Surg* 2006; 244: 555–562.
7. Mateo R, Cho Y, Singh G, Stapfer M, Donovan J, Kahn J, et al. Risk factors for graft survival after liver transplantation from donation after cardiac death donors: An analysis of OPTN/UNOS data. *Am J Transplant* 2006; 6: 791–796.
8. De Vera ME, López-Solis R, Dvorchik I, Campos S, Morris W, Demetris AJ, et al. Liver transplantation using donation after cardiac death donors: long-term follow-up from a single center. *Am J Transplant* 2009; 9: 773–781.
9. Jay CL, Skaro AI, Ladner DP, Wang E, Lyuksemburg V, Chang Y, et al. Comparative effectiveness of donation after cardiac death versus donation after brain death liver transplantation: Recognizing who can benefit. *Liver Transpl* 2012; 18(6): 630-640.
10. United Kingdom Guidelines for transplantation from donors after deceased circulatory death. Disponible en: <http://www.bts.org.uk>. Último acceso: Agosto 2015.
11. Taner CB, Bulatao IG, Arasi LC, Perry DK, Willingham DL, Sibulesky L, et al. Liver transplantation in the critically ill: donation after cardiac death compared to donation after brain death grafts. *Ann Hepatol* 2012; 11: 679–685.
12. Sundaram V, Choi G, Jeon CY, Ayoub WS, Nissen NN, Klein AS, Tran TT. Donation after cardiac death liver transplantation in primary sclerosing cholangitis: proceed with caution. *Transplantation* 2015; 99: 973-978.
13. Hernández-Alejandro R, Croome KP, Quan D, Mawardi M, Chandok N, Dale C, et al. Increased risk of severe recurrence of hepatitis C virus in liver transplant recipients of donation after cardiac death allografts. *Transplantation* 2011; 92: 686–689.
14. Uemura T, Ramprasad V, Hollenbeak CS, Bezinover D, Kadry Z. Liver transplantation for hepatitis C from donation after cardiac death donors: An analysis of OPTN/UNOS data. *Am J Transpl* 2012; 12: 984–991.



7. MANEJO PERIOPERATORIO DEL RECEPTOR

MANEJO PERIOPERATORIO DEL RECEPTOR

- El manejo perioperatorio de los receptores de injertos de donantes en asistolia controlada es complejo, ya que pueden presentar una mayor inestabilidad hemodinámica y desarrollar coagulopatía después de la reperfusión, en comparación con los receptores de injertos de donantes en muerte encefálica.
- Un manejo adecuado de esta parte del proceso del trasplante es clave para garantizar el éxito del procedimiento. Es recomendable la profilaxis con antifibrinolíticos durante el procedimiento quirúrgico, así como un inicio precoz del soporte vasopresor.
- Con el fin de minimizar las pérdidas hemáticas, es recomendable recuperar un mínimo de plaquetas y fibrinógeno antes de la reperfusión, al final de la cirugía y durante la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos. La transfusión de plasma fresco debe basarse en la evidencia clínica de hemorragia más que en las pruebas de laboratorio.

La evaluación pre-anestésica de los receptores de un injerto procedente de un donante en asistolia, así como los criterios que contraindican el trasplante en función del resultado de la misma, no difieren de las de cualquier otro receptor hepático. Desde el punto de vista cardiovascular, se practicará una ecocardiografía que deberá ser de estrés con dobutamina en pacientes mayores de 65 años y en aquellos que presenten factores de riesgo [1]. Desde el punto de vista respiratorio, se practicará una gasometría con funcionalismo pulmonar, incluyendo ecocardiografía con contraste ante la sospecha de síndrome hepatopulmonar [2].

Los accesos vasculares y la monitorización hemodinámica intraoperatorias son los habitualmente requeridos:

- Dos vías periféricas de 8,5 F o, en su lugar, catéter AVA de 9 F en la vena yugular.
- Catéter de arteria pulmonar, sonda de ecocardiografía transesofágica, catéter de arteria y vena femorales 18 G de 20 cm.

El transcurso del trasplante es similar al de cualquier otro tipo de donante hasta la fase de reperfusión del injerto, momento a partir del cual puede aparecer un **marcado deterioro hemodinámico (síndrome post-reperfusión) y hemostático, superior al comúnmente observado, que se traduce en un incremento del consumo global de hemoderivados [3,4].** Como ejemplo, la **Tabla 2** refleja las diferencias en los parámetros transfusionales de receptores de trasplante procedentes de donantes en asistolia no controlada y de donantes en



muerte encefálica. Dichas diferencias podrían ser menores en los trasplantes procedentes de donantes en asistolia controlada, aunque no se dispone de esta información. En cualquier receptor hepático de una donación en asistolia se considera conveniente modificar el manejo estándar perioperatorio y monitorizar los parámetros analíticos de forma más estricta a la habitual en estos pacientes.

Tabla 2: Consumo de hemoderivados intra y postoperatorio en un grupo de receptores de injertos hepáticos procedentes de donantes en asistolia no controlada comparados con receptores de donantes en muerte encefálica en el periodo comprendido entre los años 2002 y 2013 (experiencia del Hospital Clínic). Análisis pareado 1:2 por edad, sexo, índice de masa corporal, puntuación Child e indicación de trasplante.

	DONANTES EN ASISTOLIA (n=39)	DONANTES EN MUERTE ENCEFÁLICA (n=80)	p
INTRAOPERATORIO			
Concentrados de Hematíes			
Pacientes transfundidos, n (%)	30 (77)	56 (70)	0,51
Unidades, mediana (IC 25-75%)	6 (4-9)	5 (2-7)	0,09
Plasma Fresco Congelado			
Pacientes transfundidos, n (%)	36 (92)	53 (66)	<0,01
Unidades, mediana (IC 25-75%)	8 (4-14)	6 (4-10)	0,09
Plaquetas			
Pacientes transfundidos, n (%)	27 (69)	34 (43)	<0,01
Crioprecipitados/fibrinógeno			
Pacientes transfundidos, n (%)	23 (59)	22 (28)	<0,01
Pacientes no transfundidos, n (%)	1 (2,5)	15 (19)	0,01
POSTOPERATORIO (0-4 DÍAS)			
Concentrados de Hematíes			
Pacientes transfundidos, n (%)	30 (77)	47 (59)	0,09
Unidades, mediana (IC 25-75%)	7 (4-14)	2 (2-4)	<0,01
Plasma Fresco Congelado			
Pacientes transfundidos, n (%)	30 (77)	36 (45)	<0,01
Unidades, mediana (IC 25-75%)	11 (4-22)	3 (2-4)	<0,01
Plaquetas			
Pacientes transfundidos, n (%)	23 (59)	16 (20)	<0,01
Crioprecipitados/fibrinógeno			
Pacientes transfundidos, n (%)	9 (23)	3 (4)	0,01
Pacientes no transfundidos, n (%)	5 (13)	19 (24)	0,09
Pacientes no transfundidos globalmente (intra y postoperatorio), n (%)	0 (0)	7 (9)	0,04



El síndrome post-reperusión, entendido como *una disminución de la presión arterial media (PAM) superior al 30% durante los 5 primeros minutos posteriores a la reperusión y/o un elevado requerimiento de drogas vasoactivas para mantener una PAM > 65 mmHg*, aparece con mayor frecuencia y gravedad en los receptores de donantes en asistolia [5,6]. Por este motivo, **es recomendable iniciar/incrementar el soporte vasoactivo de manera precoz para contrarrestar la vasoplejia característica de esta entidad**. Merecen especial atención en esta fase la temperatura corporal y los niveles de potasio y calcio séricos, dado que la hipotermia, la hiperpotasemia y la hipocalcemia potencian la inestabilidad hemodinámica.

Desde el punto de vista hemostático, se produce un marcado consumo de plaquetas y de fibrinógeno tras la reperusión, siendo este descenso superior al observado en receptores de injertos procedentes de donantes en muerte encefálica. En base a ello, es recomendable mantener unos niveles de **fibrinógeno inmediatamente previos a la reperusión > 1,5 g/L (si estos se determinan por la técnica de Claus) o > 2 g/L (si se determinan por la técnica derivada del tiempo de protrombina)**. Paralelamente, una cifra de **plaquetas > 50x10⁹/L antes de la reperusión** puede reducir el riesgo de trombopenia grave y hemorragia en sábana tras la misma. Para evitar que la hiperfibrinólisis post-reperusión contribuya a este consumo [7], **es recomendable que los receptores de donantes en asistolia reciban de forma sistemática profilaxis antifibrinolítica tras la inducción anestésica (ácido tranexámico 10 mg/kg en bolus, seguido de una perfusión de 10 mg/kg/h, hasta finalizar la reconstrucción de la vía biliar)**.

Exceptuando la hemorragia masiva, no hay consenso acerca de la administración de plasma en el trasplante. En general, y extensible también a los receptores de donantes en asistolia controlada, se recomienda su administración cuando persiste el sangrado microvascular a pesar de tener unos valores correctos de fibrinógeno y de plaquetas, a dosis de 15 ml/kg y sin que el objetivo sea llegar a una determinada cifra del tiempo de protrombina. Si pese a ello no se consigue un control adecuado de la hemorragia, está indicado el cierre del paciente con compresas (*packing*) para su posterior extracción a las 48 horas.

La administración de factor VII recombinante no ha demostrado ser eficaz y además incrementa el riesgo de trombosis arteriales, por lo que no se contempla su uso a excepción de situaciones desesperadas en las que el sangrado es descontrolado y previo consenso de los facultativos implicados [9-11]. En la actualidad, no hay evidencia suficiente que avale el uso de complejo protrombínico, exceptuando los pacientes que se encuentran en tratamiento con Sintrom®, sin estar bien definido el INR a obtener.

Los dinteles transfusionales intraoperatorios de hemoglobina y hematocrito son los estándar (8 g/L y 24 %), y el recuperador celular puede ser utilizado siguiendo los criterios habituales, utilizando ACD en lugar de heparina, e infundiendo la sangre a través de un filtro de 40 micras. En caso de hemorragia masiva, la proporción de hemoderivados más recomendada es la de un concentrado de hematíes por cada unidad de plasma (4 concentrados de hematíes, 1 litro de plasma).

La inmediatez de los cambios y un tiempo de espera de laboratorio a menudo excesivo, hace que el **tromboelastograma (Rotem®)**, test que puede realizarse en quirófano y que



proporciona información en 10 minutos, sea útil como guía transfusional (**Tabla 3**) [12-14]. En los casos en que se utilice este tipo de monitorización, hay que tener en cuenta que tras la reperfusión puede aparecer una marcada prolongación del tiempo de coagulación debido a sustancias *heparin-like* detectadas en los receptores de donantes en asistolia en proporción superior a la observada en los receptores de donantes en muerte encefálica (88% *versus* 38%). El significado clínico de este fenómeno es incierto, a menudo transitorio, y la administración de sulfato de protamina no parece estar justificada.

Tabla 3: Transfusión de fibrinógeno/crioprecipitados, plaquetas y plasma en función de los parámetros del tromboelastograma (Rotem®) en receptores de injertos de donantes en asistolia controlada.

FIBRINÓGENO/CRIOPRECIPITADOS* Y PLAQUETAS

- **A10EXTEM < 35 mm + A10FIBTEM < 10 mm: 2 U/10 Kg de crioprecipitados (máximo 16 U) ó 50 mg/Kg de fibrinógeno, a criterio del anesestesiólogo. Repetir ROTEM a los 15 minutos.**
- **A10EXTEM < 35 mm + A10FIBTEM > 10 mm: 1 ó 2 unidades terapéuticas de plaquetas. Repetir ROTEM a los 15 minutos.**

PLASMA FRESCO CONGELADO

- **A10EXTEM > 35 mm y A10FIBTEM > 10mm junto a sangrado microvascular: 10-15 ml/Kg de plasma fresco congelado.**

* Los crioprecipitados contienen además de fibrinógeno:, factor VIII, factor Von Willebrand, factor XIII y fibronectina. No existe acuerdo unánime para transfundir uno u otro hemoderivado.

El deterioro hemodinámico, la mayor necesidad de drogas vasoactivas y la mayor transfusión de hemoderivados constituyen factores de riesgo añadidos de insuficiencia renal aguda postoperatoria (50% *versus* 31%), y de terapia renal sustitutiva (15% *versus* 3%), en los receptores de donantes en asistolia respecto a los receptores de donantes en muerte encefálica [4]. Por ello **debe mantenerse una PAM > 70 mmHg y asegurar una diuresis mínima de 0,5 ml/Kg/h**. Asimismo, no es aconsejable el uso de almidones por su efecto deletéreo sobre la función renal.

Es importante mantener una política restrictiva de fluidos, con el doble objetivo de reducir la presión y el flujo esplácnico, para disminuir la hemorragia, y simultáneamente evitar la dilución de los factores de coagulación [15,16]. Para ello deben mantenerse unas **presiones intracavitarias bajas, con el uso de fármacos vasoconstrictores y diuréticos si es preciso**. Para la reposición, el coloide de elección es la albúmina al 5 ó al 20%.

El postoperatorio inmediato de los receptores de donantes en asistolia se caracteriza habitualmente por la persistencia de un elevado consumo transfusional, que es netamente



superior al de los receptores de donantes en muerte encefálica (**Tabla 2**). Por ello es recomendable que el paciente llegue al final de la intervención con un nivel de fibrinógeno y plaquetas similar a los recomendados antes de la reperfusión. Los criterios para la transfusión de hemoderivados son los mismos utilizados durante el periodo intraoperatorio. Es importante el ritmo de reposición volémica durante este periodo, que debe llevarse a cabo de manera lenta y progresiva a lo largo de las primeras 24 horas, sin urgencia para la retirada de drogas vasoactivas.

En los receptores a los cuales se dejó un *packing*, se considera que están sangrando activamente, al menos durante las primeras horas, por lo que deben recibir ácido tranexámico a dosis de 10 mg/Kg (ajustando la dosis si existe insuficiencia renal) hasta la retirada del mismo a las 48 horas. En ellos es prioritario monitorizar la presión intraabdominal, que no debería superar los 10 mmHg, y el control de la diuresis.

Aunque no esté comprobada su utilidad, algunos centros utilizan perfusión de prostaglandinas en el postoperatorio de receptores de asistolia en los 7 primeros días, con el objeto de mejorar los lechos vasculares.

La **tabla 4** resume las recomendaciones para el manejo perioperatorio de receptores de injertos hepáticos de donantes en asistolia controlada.

Tabla 4: Resumen de recomendaciones para el manejo perioperatorio de receptores de injertos hepáticos de donantes en asistolia controlada

INESTABILIDAD HEMODINÁMICA

- Adecuado manejo de fluidos – mantenimiento de PVC alrededor de 5 mmHg.
- Soporte vasopresor precoz (iniciar antes de la reperfusión.)
- Protección renal: PAM > 70 mmHg, diuresis > 0,5 mL/kg/h.

COAGULOPATÍA

- Mantener Hemoglobina > 8 g/L, Hematocrito > 24%.
- Ácido Tranexámico:
 - 10 mg/kg bolus en la inducción
 - 10 mg/kg/h hasta la reconstrucción de la vía biliar
- Plaquetas > 50.000/mm³, fibrinógeno > 2 g/L antes de la reperfusión y en el momento del cierre.
- Plasma Fresco Congelado 15 mg/kg si INR >1,7; Quick <40%.
- FVII recombinante para hemorragias no controlables.
- *Packing* durante 48 horas para hemorragias en sábana.
- Transfusión de hemoderivados en la Unidad de Cuidados Intensivos sólo si hemorragia activa.

PAM: Presión Arterial Media; PVC: Presión Venosa Central.



Bibliografía

1. Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol* 2010;53:179–90.
2. Hemprich U, Papadakos PJ, Lachmann B. Respiratory failure and hypoxemia in the cirrhotic patient including hepatopulmonary syndrome. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:133–138.
3. Broomhead R, Patel S, Fernando B, O'Beirne J, Mallett S. Resource implications of expanding the use of donation after the circulatory determination of death in liver transplantation. *Liver Transpl* 2012; 18(7): 771-778.
4. Leithead JA, Tariciotti L, Gunson B, Holt A, Isaac J, Mirza DF, et al. Donation After Cardiac Death Liver Transplant Recipients Have an Increased Frequency of Acute Kidney Injury. *Am J Transplant* 2012;12(4): 965-975.
5. Paugam-Burtz C, Kavafyan J, Merckx P, Dahmani S, Sommacale D, Ramsay M, et al. Postreperfusion syndrome during liver transplantation for cirrhosis: outcome and predictors. *Liver Transpl* 2009;15:522–529.
6. Hilmi I, Horton CN, Planinsic RM, Sakai T, Nicolau-Raducu R, Damian D, et al. The impact of postreperfusion syndrome on short-term patient and liver allograft outcome in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:504–508.
7. Dalmau A, Sabate A, Acosta F, Garcia-Huete L, Koo M, Sansano T, et al. Tranexamic acid reduces red cell transfusion better than epsilon-aminocaproic acid or placebo in liver transplantation. *Anesth Analg* 2000;91:29–34.
8. Porte RJ. Coagulation and fibrinolysis in orthotopic liver transplantation: current views and insights. *Semin Thromb Hemost* 1993;19:191–196.
9. Lodge JP, Jonas S, Jones RM, Olausson M, Mir-Pallardo J, Soefelt S, et al. Efficacy and safety of repeated perioperative doses of recombinant factor VIIa in liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:973–979.
10. Planinsic RM, van der Meer J, Testa G, Grande L, Candela A, Porte RJ, et al. Safety and efficacy of a single bolus administration of recombinant factor VIIa in liver transplantation due to chronic liver disease. *Liver Transpl* 2005;11:895–900.
11. Chavez-Tapia NC, Alfaro-Lara R, Tellez-Avila F, Barrientos-Gutierrez T, Gonzalez-Chon O, Mendez-Sanchez N, et al. Prophylactic activated recombinant factor VII in liver resection and liver transplantation: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011;6:e22581.
12. Roullet S, Pillot J, Freyburger G, Biais M, Quinart A, Rault A, et al. Rotation thromboelastometry detects thrombocytopenia and hypofibrinogenaemia during orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth* 2010;104:422–428.
13. Mallett S V, Chowdary P, Burroughs AK. Clinical utility of viscoelastic tests of coagulation in patients with liver disease. *Liver Int* 2013; 33(7): 961-974.
14. Wang SC, Shieh JF, Chang KY, Chu YC, Liu CS, Loong CC, et al. Thromboelastography-guided transfusion decreases intraoperative blood transfusion during orthotopic liver transplantation: randomized clinical trial. *Transplant Proc* 2010;42:2590–2593.
15. Massicotte L, Lenis S, Thibeault L, Sassine MP, Seal RF, Roy A. Reduction of blood product transfusions during liver transplantation. *Can J Anaesth* 2005;52:545–546.
16. Massicotte L, Lenis S, Thibeault L, Sassine MP, Seal RF, Roy A. Effect of low central venous pressure and phlebotomy on blood product transfusion requirements during liver transplantations. *Liver Transpl* 2006;12:117–123.



8. SEGUIMIENTO DEL RECEPTOR HEPÁTICO DE DONANTES EN ASISTOLIA CONTROLADA

SEGUIMIENTO DEL RECEPTOR

- No existe un protocolo específico para el seguimiento de pacientes trasplantados hepáticos de donantes en asistolia. Sin embargo, este tipo de donación obliga a estar especialmente atentos a potenciales complicaciones que pueden aparecer con mayor frecuencia en esta modalidad de trasplante: trombosis arterial, disfunción primaria del injerto, fallo primario del injerto y colangiopatía isquémica.
- Es necesario realizar un estricto seguimiento de estos pacientes, que se basa en la sospecha clínica, las alteraciones analíticas del perfil hepático y la realización de pruebas de imagen:
 - Analítica con perfil hepático y coagulación, según evolución.
 - Eco-doppler: idealmente a realizar cada 24 horas hasta el día 7, con frecuencia semanal hasta el día 30 y cada 15-30 días hasta el día 120. La eco-doppler descarta complicaciones vasculares y permite evidenciar dilataciones y estenosis del árbol biliar, así como abscesos secundarios.
 - Colangiografía: la utilización de un tubo en T en la reconstrucción de la vía biliar en el receptor podría facilitar la realización de colangiografías seriadas postoperatorias. Se recomienda realizar este procedimiento a las 48 horas y valorar cierre, así como a la semana, mes 1 y mes 3, valorando entonces su retirada. No obstante, no se recomienda la colocación de tubo en T de forma sistemática en todos los receptores.
 - Colangio-RMN: a realizar en el mes 1, mes 3 y mes 6. Es la prueba de elección, puesto que puede sustituir a la colangiografía a través del tubo en T, permite realizar un diagnóstico topográfico y valorar la gravedad de las lesiones.
 - Biopsia hepática: se recomienda realizarla al año del trasplante con fines académicos.

Manejo de la colangiopatía isquémica

- Si la afectación no es difusa y según los hallazgos y la afectación clínica, se realizarán procedimientos terapéuticos, en especial drenaje y dilataciones por radiología intervencionista y/o por endoscopia. En ocasiones es necesario repetir estos procedimientos que frecuentemente son paliativos y requieren múltiples ingresos. Finalmente suele ser preciso un retrasplante.



- En los casos de afectación difusa y grave afectación clínica, se recomienda el trasplante, que debe ser realizado precozmente, antes de que la condición clínica del paciente se deteriore demasiado. Su realización precoz también es importante si se tiene en cuenta el elevado número de procedimientos de radiología intervencionista o endoscópicos que podrían ser necesarios para manejar esta complicación, los riesgos inherentes, los costes adicionales y la baja probabilidad de alcanzar la resolución del problema, sin perjuicio de las dificultades que dichos procedimientos pueden añadir al trasplante.
- Para analizar los factores relacionados con la colangiopatía isquémica y sus efectos en la experiencia española, se procede a incluir información relativa a esta complicación en el seguimiento del paciente en el *Registro Español de Trasplante Hepático*.

No existe un protocolo específico para el seguimiento de pacientes que han recibido un trasplante hepático con injerto procedente de un donante en asistolia. Sin embargo, este tipo de donación obliga a estar especialmente atentos a potenciales complicaciones que pueden aparecer con mayor frecuencia en esta modalidad de trasplante. Es un hecho bien conocido que los fenómenos de estrés isquémico (hipoxia, hipotensión) que aparecen debido al tiempo transcurrido entre la retirada de medidas y el comienzo de las maniobras de preservación, sea mediante perfusión fría o con recirculación normotérmica, se relacionan directamente con el desarrollo de complicaciones tales como trombosis arterial, fallo primario del injerto y colangiopatía isquémica.

8.1. COMPLICACIONES

La **trombosis arterial** aparece como una complicación especialmente frecuente en el trasplante realizado con este tipo de injertos en las series iniciales, si bien las publicaciones más recientes no confirman este hallazgo y refieren una frecuencia similar a la observada con el uso de injertos convencionales.

La **disfunción primaria del injerto** y su máxima expresión, **el fallo primario del injerto**, definido como la *ausencia de recuperación de la función hepatocelular tras el trasplante*, traduce el impacto del estrés isquémico que conduce a la necrosis hepatocitaria masiva con insuficiencia hepática aguda grave de aparición inmediata al implante y cuya única solución es el trasplante urgente. A semejanza de lo que ocurre con la trombosis arterial, esta grave complicación se ha descrito con una frecuencia variable que ha disminuido desde las series iniciales [1], constituyendo actualmente una complicación infrecuente con tasas de aparición que no alcanzan el 4% en las últimas publicaciones [2]. Esta disminución de la incidencia se relaciona con la curva de aprendizaje, así como con las mejoras en las técnicas de preservación y extracción de órganos. En este sentido, las experiencias preliminares parecen apuntar a que



la perfusión regional normotérmica como alternativa a la técnica estándar de perfusión fría rápida conduciría a una mejor preservación de estos injertos [3,4,5].

La **colangiopatía isquémica** es sin duda la complicación más característica de este tipo de trasplante. Se define como la *aparición de estenosis biliares de localización hiliar y/o intra-hepática, con arteria hepática permeable* y la afectación puede ser segmentaria o difusa. Al contrario que el fallo primario, se trata de una complicación no inmediata cuya aparición se ha descrito con frecuencia y cronología variables. Aunque todavía su mecanismo de acción no es del todo conocido, se considera que un tiempo de isquemia caliente prolongado puede provocar una alteración de la microcirculación y posterior desarrollo de microtrombos en los capilares de los plexos peribiliares. El hecho de que el 50% del flujo arterial hepático se destine al sistema ductal biliar explicaría que, ante un intenso daño isquémico transitorio, se desencadene una respuesta inflamatoria que finalmente lleve a la aparición de estenosis de vías biliares a pesar de demostrarse un flujo arterial patente en el momento del diagnóstico [6].

En las primeras series publicadas con la utilización de órganos de donantes en asistolia controlada, la prevalencia de esta complicación era muy elevada. Sin embargo, las últimas series demuestran unas frecuencias muy inferiores, observándose tasas de complicación biliar por colangiopatía isquémica no superiores a un 3%, incluso con la utilización de injertos procedentes de donantes en asistolia con criterios expandidos [7].

Probablemente una visión más realista del problema nos la dan dos meta análisis publicados sobre esta complicación. Jay et al revisaron 11 publicaciones, todas ellas estudios retrospectivos de cohortes, que incluían 489 trasplantes hepáticos de donantes en asistolia y 4.455 de donantes en muerte encefálica [8]. La incidencia global de colangiopatía isquémica fue del 16% en el grupo de asistolia *versus* 3% en el de muerte encefálica. Los receptores de donantes en asistolia tenían un riesgo 10,8 veces mayor de desarrollar colangiopatía isquémica (IC 4,8-24,2). En un meta análisis más reciente, en el que se incluyeron 25 estudios que reclutaron un total de 62.184 receptores hepáticos (asistolia n=2.478 y muerte encefálica n=59.706), aplicando el modelo de efecto randomizado, se encontró un riesgo significativamente mayor de colangiopatía isquémica en el grupo de asistolia controlada respecto al grupo de muerte encefálica [OR=10,5 (5,7, 19,5); p<0.00001] [9]. La incidencia de colangiopatía isquémica en los receptores hepáticos de donantes en asistolia fue del 3-39%; en todos los casos, la colangiopatía se presentó en los primeros 120 días después del trasplante.

Los factores de riesgo asociados a la colangiopatía isquémica son: donante añoso, peso del donante elevado, elevada razón peso de donante/peso de receptor, o tiempos de isquemia caliente y/o fría más prolongados [10,11]. Con el objetivo de disminuir la incidencia de esta grave complicación, se han ensayado diferentes métodos como la perfusión arterial a presión en banco o la administración de activador de plasminógeno tisular.



8.2. SEGUIMIENTO DE LOS RECEPTORES HEPÁTICOS DE DONANTES EN ASISTOLIA CONTROLADA

Todo lo expuesto anteriormente obliga a realizar un estricto seguimiento de estos pacientes que se basa en la sospecha clínica, las alteraciones analíticas del perfil hepático y la realización de pruebas de imagen:

- **Analítica con perfil hepático y coagulación**, según evolución.
- **Eco-doppler**: idealmente se recomienda realizar cada 24 horas hasta el día 7, con frecuencia semanal hasta el día 30, y cada 15-30 días hasta el día 120. Permite descartar complicaciones vasculares y evidenciar dilataciones y estenosis del árbol biliar, así como abscesos secundarios.
- **Colangiografía**: aunque no existe evidencia alguna que aconseje la utilización de un tubo en T en la reconstrucción de la vía biliar en el receptor, su existencia podría facilitar la realización de colangiografías seriadas postoperatorias para el diagnóstico. Se recomienda realizar este procedimiento a las 48 horas y valorar cierre, así como a la semana, mes 1 y mes 3, valorando entonces su retirada.
- **Colangio-RMN**: en la actualidad, es la prueba de elección, puesto que puede sustituir a la colangiografía a través del tubo en T, permite realizar un diagnóstico topográfico y valorar la gravedad de las lesiones. Se recomienda realizar en el mes 1, mes 3 y mes 6.
- **Biopsia hepática**: su realización estará determinada por la evolución clínica. No obstante, se recomienda realizarla al año del trasplante con fines académicos.

8.3. MANEJO DE LA COLANGIOPATÍA ISQUÉMICA

El manejo de la colangiopatía isquémica es complejo y está asociado a un incremento importante de costes.

Si la afectación no es difusa y, según los hallazgos y la afectación clínica, se realizarán procedimientos terapéuticos, en especial drenaje y dilataciones por procedimientos de radiología intervencionista y/o endoscópicos. En ocasiones es necesario repetir estos procedimientos que frecuentemente son paliativos, requieren múltiples ingresos y finalmente derivan en la necesidad de un retrasplante.

En los casos de afectación difusa y grave afectación clínica, se recomienda el retrasplante. De hecho, la colangiopatía isquémica es la causa más frecuente de retrasplante en los pacientes trasplantados con injertos procedente de donantes en asistolia. El retrasplante además debe ser realizado precozmente, antes de que la condición clínica del paciente se deteriore demasiado. Su realización precoz también es importante si se tiene en cuenta el elevado número de procedimientos de radiología intervencionista o endoscópicos que podrían ser necesarios para manejar esta complicación, los riesgos inherentes, los costes adicionales y la baja probabilidad de alcanzar la resolución del problema, sin perjuicio de las dificultades que dichos procedimientos pueden añadir al retrasplante.



Para poder analizar los factores relacionados con la colangiopatía isquémica y sus efectos en la experiencia española, se procede a incluir información relativa a esta complicación en el seguimiento del paciente en el Registro Español de Trasplante Hepático, de acuerdo con la siguiente clasificación:

1. Colangiopatía isquémica con tratamiento:
 - a. Inclusión para retrasplante
 - b. Radiología intervencionista
 - c. Endoscopia
2. Colangiopatía isquémica sin tratamiento.

También se registrará la fecha de diagnóstico de la colangiopatía isquémica.

Bibliografía

1. Lee DD, Singh A, Burns JM, Perry DK, Nguyen JH, Taner CB. Early allograft dysfunction in liver transplantation with donation after cardiac death donors results in inferior survival. *Liver Transpl* 2014; 20(12): 1447-1453.
2. Croome KP, Wall W, Quan D, Vangala S, McAlister V, Marotta P, Hernández-Alejandro R. Evaluation of the updated definition of early allograft dysfunction in donation after brain death and donation after cardiac death liver allografts. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2012; 11: 372-376.
3. Abradelo M, Jiménez C, Loinaz C, Moreno E. Trasplante hepático con injerto procedente de donación después de muerte cardiocirculatoria controlada. Situación actual. *Cir Esp* 2013; 91(9): 554-562.
4. Oniscu GC, Randle LV, Muiesan P, Butler AJ, Currie IS, Perera MT, et al. *In situ* normothermic regional perfusion for controlled donation after circulatory death- The United Kingdom Experience. *Am J Transpl* 2014; 14 (12): 2846-2854.
5. Shapey IM, Muiesan P. Regional perfusion by extracorporeal membrane oxygenation of abdominal organs from donors after circulatory death: a systematic review. *Liver Transplantation* 2013; 19: 1292-1303.
6. Taner CB, Bulatao IG, Perry DK, Sibulesky L, Willingham DL, Kramer DJ, Nguyen JH. Asystole to cross-clamp period predicts development of biliary complications in liver transplantation using donation after cardiac death donors. *Transpl Int* 2012; 25: 838-846.
7. 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 (33): 4491-4506.
8. 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(2): 259-264.
9. 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(11): 1159-1174.
10. Taner CB, Bulatao IG, Willingham DL, Perry DK, Sibulesky L, Pungpapong S, et al. Events in procurement as risk factors for ischemic cholangiopathy in liver transplantation using donation after cardiac death donors. *Liver Transpl* 2012; 18: 100-111.
11. Mourad MM, Algami A, Liossis C, Bramhall SR. Aetiology and risk factors of ischaemic cholangiopathy after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (20): 6159-6169.