



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN  
TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD

**Facultad de Medicina**

**Universidad de Málaga**

## TESIS DOCTORAL

Influencia de la perfusión abdominal  
normotérmica  
—asistolia frente a muerte encefálica—  
en los resultados a corto y medio plazo en el  
trasplante hepático

Rosa Pérez Rodríguez


Málaga, 2024





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTORA: Rosa Pérez Rodríguez

 <https://orcid.org/0000-0002-5668-8735>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)





## DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

D./Dña ROSA PÉREZ RODRÍGUEZ

Estudiante del programa de doctorado EN BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD de la Universidad de Málaga, autor/a de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada: INFLUENCIA DE LA PERFUSIÓN ABDOMINAL NORMOTERMICA – ASISTOLIA FRENTE A MUERTE ENCEFALICA- EN LOS RESULTADOS A CORTO Y MEDIO PLAZO EN EL TRASPLANTE HEPATICO

Realizada bajo la tutorización de JULIO SANTOYO SANTOYO y dirección de BELINDA SÁNCHEZ PÉREZ (si tuviera varios directores deberá hacer constar el nombre de todos)

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante a la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a 22 de DICIEMBRE de 2023

Fdo.: ROSA PÉREZ RODRÍGUEZ Doctorando/a	Fdo.: JULIO SANTOYO SANTOYO Tutor/a
Fdo.: BELINDA SÁNCHEZ PÉREZ	





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



Escuela de Doctorado

Director/es de tesis

UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



EFQM AENOR



Edificio Pabellón de Gobierno. Campus El Ejido.  
29071  
Tel.: 952 13 10 28 / 952 13 14 61 / 952 13 71 10  
E-mail: doctorado@uma.es

- D. **Julio Santoyo Santoyo**, DNI \_\_\_\_\_, Tutor de la Tesis

Profesor Titular de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga

Facultativo Especialista de Área de Cirugía General y Digestiva del Hospital Regional Universitario de Málaga.

- D<sup>a</sup>. **Belinda Sánchez Pérez**, DNI \_\_\_\_\_, Directora de la Tesis

Profesor Asociado de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga

Facultativa Especialista de Área de Cirugía del Hospital Regional Universitario de Málaga

CERTIFICA/N Que D/D<sup>a</sup>. Rosa Pérez Rodríguez

ha obtenido y estudiado personalmente bajo mi dirección los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis Doctoral, titulada: Influencia de la perfusión abdominal normotérmica – asistolia frente a muerte encefálica – en los resultados a corto y medio plazo en el trasplante hepático, que considero tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar a grado de Doctor.

Y que la publicación en coautoría que avala la presentación de esta tesis y cuya referencia/s es/son:

Rosa Perez Rodriguez, Belinda Sanchez Perez, Jose Antonio Perez Daga, Francisco Javier Leon Diaz, Jose Luis Fernandez Aguilar, Miguel Angel Suarez Muñoz, Maria Custodia Montiel Casado, Jose Manuel Aranda Narvaez, and Julio Santoyo Santoyo. Outcome of Liver Transplants Using Donors After Cardiac Death With Normothermic Regional Perfusion. Transplantation Proceedings, 54, 37–40,2022. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2021.10.007>

no ha sido utilizada en tesis anteriores ni en la Universidad de Málaga ni en otras Universidades.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente certificado en

Málaga 11 de enero 2024.

Director/es

Director/a: D. / D<sup>a</sup> Belinda Sánchez Pérez

Tutor/a: D. / D<sup>a</sup>, Julio Santoyo Santoyo



UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

## AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

---

Prof. Dra. Belinda Sánchez Pérez, con DNI \_\_\_\_\_, como Directora de la Tesis Doctoral **“Influencia de la perfusión abdominal normotérmica –asistolia frente a muerte encefálica– en los resultados a corto y medio plazo en el trasplante hepático”**

Autorizo la presentación de la citada Tesis Doctoral, realizada en el Programa de Doctorado en biomedicina, investigación traslacional y nuevas tecnologías en salud de la Universidad de Málaga por la Doctoranda Dña. **Rosa Pérez Rodríguez**, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa y garantizando que la publicación que la avala no ha sido utilizada en tesis anteriores.

Málaga, 7 enero 2024

Fdo.: Belinda Sánchez Pérez



UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

## AUTORIZACIÓN DEL TUTOR DE TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

---

Prof. Dr. Julio Santoyo Santoyo, con DNI \_\_\_\_\_, como Tutor de la Tesis Doctoral  
**“Influencia de la perfusión abdominal normotérmica –asistolia frente a muerte encefálica– en los resultados a corto y medio plazo en el trasplante hepático”**

Autorizo la presentación de la citada Tesis Doctoral, realizada en el Programa de Doctorado en biomedicina, investigación traslacional y nuevas tecnologías en salud de la Universidad de Málaga por la Doctoranda Dña. **Rosa Pérez Rodríguez**, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa y garantizando que la publicación que la avala no ha sido utilizada en tesis anteriores.

Málaga, 7 enero 2024

Fdo.: Julio Santoyo Santoyo



# ABREVIATURAS

---

ACV	Accidente cerebrovascular
ATC	Ácido tricarboxílico
ATP	Trifosfato de adenosina
CHC	Carcinoma hepatocelular
CI	Colangiopatía isquémica
CR	Creatinina
DA	Donación en asistolia
DAC	Donación en asistolia controlada
DANC	Donación en asistolia no controlada
DPI	Disfunción precoz del injerto
dTIC	Tiempo isquemia caliente del donante
EEG	Electroencefalograma
FA	Fosfatasa alcalina
FPI	Fallo primario del injerto
GGT	Gamma glutamil transpeptidasa
GPT	Transaminasa glutámico-pirúvica
GOT	Transaminasa glutámico-oxalacética
HTK	Histidina-triptofano-ketoglutarato
IMC	Índice de masa corporal
IRA	Insuficiencia renal aguda
IRC	Insuficiencia renal crónica
LTSV	Limitación terapéutica del soporte vital
ME	Muerte encefálica
NASH	Esteatohepatitis no alcohólica
ONT	Organización Nacional de Trasplantes
PRN	Perfusión regional normotérmica
RCA	Rechazo celular agudo
RCP	Reanimación cardiopulmonar
SDH	Succinato deshidrogenasa
TH	Trasplante hepático
TIC	Tiempo de isquemia caliente

TIF	Tiempo de isquemia fría
UCI	Unidad de cuidados intensivos
VHB	Virus hepatitis B
VHC	Virus hepatitis C

# ÍNDICE

---

# ÍNDICE DE TABLAS, FIGURAS E ILUSTRACIONES

## TABLAS

Tabla 1. Principales indicaciones de trasplante hepático en adultos .....	31
Tabla 2. Clasificación de Maastricht modificada.....	38
Tabla 3. Clasificación Clavien-Dindo.....	79
Tabla 4. Características de los donantes .....	83
Tabla 5. Tiempos de isquemia durante la extracción en el grupo DA-PRN .....	84
Tabla 6. Características de los receptores .....	85
Tabla 7. Detalles del implante.....	87
Tabla 8. Detalles hemodinámica intraoperatoria .....	88
Tabla 9. Datos vía biliar .....	89
Tabla 10. Función hepática .....	90
Tabla 11. Factores relacionados con la DPI.....	96
Tabla 12. Tasa de RCA. ....	98
Tabla 13. Tasa de insuficiencia renal y uso de hemofiltro .....	98
Tabla 14. Complicaciones arteriales detalladas .....	101
Tabla 15. Complicaciones biliares detalladas .....	104
Tabla 16. Estancia hospitalaria .....	107
Tabla 17. Tasa de reintervenciones.....	108
Tabla 18. Factores de riesgo asociados a la pérdida del injerto.....	110
Tabla 19. Retrasplantes .....	112
Tabla 20. Mortalidad .....	113
Tabla 21. Detalles mortalidad .....	113
Tabla 22. Principales estudios que comparan PRN con DA-SRR y ME..	117



## FIGURAS

Figura 1. <i>Actividad de trasplante hepático (número absoluto y pmp). España 1990-2022</i> .....	26
Figura 2. <i>Trasplante hepático. Procedimientos por centro de trasplante. España 1984 – 2022</i> .....	27
Figura 3. <i>Evolución de la lista de espera de trasplante hepático. España 2013-2022</i> .....	28
Figura 4. <i>Evolución de indicaciones de trasplante hepático en adulto relacionadas con el VHC. España 2013-2022</i> .....	29
Figura 5. <i>Criterios de Harvard de muerte cerebral</i> .....	33
Figura 6. <i>Criterios de Minnesota de muerte cerebral</i> .....	34
Figura 7. <i>Criterios británicos de muerte cerebral</i> .....	34
Figura 8. <i>Diagrama de procedimiento de LTSV en España-Extracción en DAC</i> .....	41
Figura 9. <i>Procedimientos de trasplante hepático realizados en España según el tipo de donante.</i> .....	42
Figura 10. <i>Lesión por isquemia-reperfusión</i> .....	46
Figura 11. <i>Esquema del procedimiento de preservación y donación en asistolia controlada.</i> .....	67
Figura 12. <i>Esquema tiempos de isquemia en donación en asistolia controlada</i> .....	84
Figura 13. <i>Histograma creatinina basal en DA-PRN</i> .....	86
Figura 14. <i>Histograma creatinina basal en ME</i> .....	86
Figura 15. <i>Relación función del injerto con pico GOT</i> .....	91
Figura 16. <i>Evolución postoperatoria GOT</i> .....	91
Figura 17. <i>Evolución postoperatoria GPT</i> .....	92
Figura 18. <i>Evolución postoperatoria Bilirrubina</i> .....	92
Figura 19. <i>Evolución postoperatoria FA</i> .....	93

Figura 20. Evolución postoperatoria GGT .....	93
Figura 21. Evolución postoperatoria FV .....	94
Figura 22. Evolución postoperatoria INR .....	94
Figura 23. Complicaciones Clavien $\geq$ III .....	97
Figura 24. Evolución postoperatoria INR .....	99
Figura 25. Trombosis arteriales.....	100
Figura 26. Complicaciones biliares.....	103
Figura 27. Asociación entre complicaciones arteriales y biliares.....	106
Figura 28. Complicaciones biliares excluyendo las que asocian lesión arterial.....	106
Figura 29. Causas reintervenciones.....	108
Figura 30. Gráfica supervivencia del injerto.....	109
Figura 31. Gráfica supervivencia del paciente.....	111
Figura 32. Esquema trasplantes DA-PRN vs ME.....	112

## ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Imagen de colangiopatía isquémica .....	49
Ilustración 2. Formas clínicas de colangiopatía isquémica.....	50
Ilustración 3. Check list para determinar muerte encefálica según criterios de la Academia Americana de Neurología .....	62

# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	21
1.1. Recuerdo histórico.....	22
1.2. Desarrollo del trasplante hepático en España.....	26
1.3. Indicaciones de trasplante hepático. Lista de espera en España ...	28
1.4. Donación.....	33
1.5. Etiología de la colangiopatía isquémica. Lesión por isquemia reperusión y otras teorías. ....	44
1.6. Complicaciones .....	48
1.6.1 Disfunción precoz del injerto y fallo primario del injerto .....	48
1.6.2 Complicaciones biliares .....	48
1.7. Métodos de extracción-preservación hepática: .....	52
1.8. Resultados de la donación en asistolia. ....	54
2. HIPÓTESIS.....	57
3. OBJETIVOS .....	59
4. MATERIAL Y MÉTODO .....	61
4.1. Diseño del estudio .....	61
4.2. Selección del donante .....	62
4.2.1. Donación en muerte encefálica.....	62
4.2.2. Donación en asistolia controlada Maastricht tipo III.....	62
4.3. Técnicas de extracción y preservación.....	64
4.3.1. Extracción en muerte encefálica .....	64
4.3.2. Extracción en asistolia controlada Maastricht tipo III.....	66
4.4. Líquido de perfusión.....	69
4.5. Selección del receptor.....	70
4.6. Técnica quirúrgica de implante hepático .....	71
4.7. Postoperatorio.....	75
4.8. Definición de variables.....	76
4.9. Recogida de datos.....	80
4.10. Análisis estadístico.....	80
5. RESULTADOS.....	82

5.1.	Donantes .....	82
5.1.1	Datos demográficos .....	82
5.1.2	Tiempos isquemia en el grupo DA-PRN .....	83
5.2.	Receptor.....	85
5.2.1	Datos demográficos .....	85
5.2.2	Insuficiencia renal preoperatoria en los receptores .....	86
5.3.	Implante.....	87
5.3.1	Tiempos de isquemia .....	87
5.3.2	Hemodinámica .....	88
5.3.3	Vía biliar .....	89
5.4.	Resultados postoperatorios inmediato.....	90
5.4.1	Función hepática .....	90
5.4.2	Complicaciones postoperatorias .....	97
5.5.	Complicaciones vasculares.....	100
5.6.	Complicaciones biliares .....	103
5.7.	Hospitalización .....	107
5.8.	Reintervenciones .....	108
5.9.	Supervivencia .....	109
5.10.	Retrasplante.....	112
5.11.	Mortalidad.....	113
6.	DISCUSIÓN .....	116
6.1.	Introducción a la discusión.....	116
6.2.	Funcionalidad inicial del injerto. DPI y FPI. ....	118
6.3.	Complicaciones postoperatorias.....	127
6.3.1	INSUFICIENCIA RENAL AGUDA .....	127
6.3.2	COMPLICACIONES ARTERIALES.....	129
6.3.3	COMPLICACIONES BILIARES .....	131
6.4.	Supervivencia del injerto y del paciente .....	133
6.5.	Limitaciones del estudio.....	134
7.	CONCLUSIONES .....	136
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	138





# INTRODUCCIÓN

---

# 1. INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático (TH) está asentado como el tratamiento definitivo para un amplio abanico de enfermedades hepáticas terminales agudas y crónicas.

A lo largo de las últimas décadas ha evolucionado desde un procedimiento experimental con limitado éxito, a una operación rutinaria que consigue excelentes tasas de supervivencia para pacientes que estaban previamente condenados a fallecer por insuficiencia hepática o por progresión tumoral. Avalado por resultados postoperatorios cada vez más exitosos, las indicaciones de trasplante hepático se siguen expandiendo, aunque la limitación de órganos siempre ha sido el punto débil de este procedimiento (con diferencias significativas en función de la región geográfica a nivel mundial).

Para satisfacer las necesidades de órganos se han usado donantes con criterios expandidos, incluyendo donantes añosos, con serología positiva a hepatitis víricas, injertos con esteatosis o donantes en asistolia, entre otros.

En España, la donación en asistolia controlada se implementa en el año 2012. Desde entonces, su uso aumenta cada año, afianzándose como una fuente imprescindible para asegurar la disponibilidad de órganos.

Sin embargo, su utilización está lastrada por el daño potencial que provoca al órgano el tiempo añadido de isquemia caliente durante la extracción, en forma principalmente de disfunción del injerto y de complicaciones biliares. Tratando de mitigar este daño del injerto, actualmente en nuestro país la mayoría de los centros trasplantadores extraen los órganos con técnica de perfusión regional abdominal normotérmica, no solo para reducir los efectos nocivos del paro cardíaco mediante el restablecimiento del flujo oxigenado, sino también para evaluar la viabilidad del hígado que va a ser trasplantado.

## 1.1. Recuerdo histórico.

El desarrollo del trasplante hepático tuvo lugar durante la segunda mitad del siglo XX, siguiendo la estela del éxito que empezaba a tener el trasplante renal. Para 1960 Thomas Earl Starzl, en Chicago, había acumulado una experiencia de 80 trasplantes de hígado canino y Francis Moore, en Boston, había realizado otros 30<sup>1,2</sup>. Así, la experiencia en perros definió los requerimientos técnicos para realizar el trasplante hepático y para esta fecha ya se había establecido en el trasplante renal una terapia antirrechazo que permitía la supervivencia del riñón trasplantado<sup>3</sup>. Sin embargo, las peculiaridades del trasplante hepático hicieron que el inicio en humanos fuese complejo.

El 1 de marzo de 1963, Starzl realizó el primer intento de TH en humanos en Denver, Colorado<sup>4</sup>. El receptor era un niño de 3 años con atresia biliar, que pesaba 9 kg y llegó a quirófano con una bilirrubina total de 20,7mg/dl. Previamente se le había realizado una timentomía y se había administrado azatioprina diaria durante los 13 días previos a la intervención. El órgano trasplantado procedía de un varón de 3 años, A+ (como el receptor), que falleció en quirófano mientras trataban de extirparle un tumor del tercer ventrículo. Tras la declaración de la muerte del donante, se tardó 15 minutos en canular la arteria y vena femoral del receptor para iniciar la perfusión. La solución infundida consistió en una solución a 15°C de dextrosa al 5%, procaína, penicilina y heparina. El receptor falleció cuatro horas tras la revascularización del injerto por sangrado<sup>4</sup>.

El curso clínico de los siguiente 2 trasplantes permitió establecer la factibilidad de esta compleja intervención, a pesar de que ambos receptores fallecieron en los días 22 y 7 tras el trasplante, respectivamente, por embolia pulmonar<sup>4</sup>.

Los siguiente seis intentos realizados (cuatro más en Denver, a los que se sumaron otro en Boston y otro en París), tampoco tuvieron éxito y ningún paciente consiguió sobrevivir más de 23 días<sup>5-7</sup>. La evolución de estos primeros pacientes trasplantados se vio dificultada por problemas severos de coagulación, insuficiencia respiratoria, hemorragias gastrointestinales masivas, sepsis y trastornos electrolíticos graves, entre otras muchas complicaciones. Dichos problemas postoperatorios fueron achacados a una selección de receptores severamente enfermos y a una inadecuada preservación del injerto. Además, la inmunosupresión basada en azatioprina, prednisona y actinomicina C, siguiendo los

mismos principios que en el trasplante renal, no permitía la supervivencia del trasplantado hepático<sup>3</sup>.

Este escenario sombrío empieza a cambiar a partir de julio de 1967, fecha en la que Starzl consigue una serie de siete receptores consecutivos que sobreviven al primer mes postoperatorio, cinco trasplantados por atresia biliar y dos por hepatocarcinoma<sup>8</sup>. De ellos, una niña de 19 meses sobrevivió más de un año tras la intervención y finalmente falleció por progresión metastásica de la enfermedad basal, siendo considerada la primera superviviente a largo plazo tras este procedimiento. El autor concluye que la mejora de los resultados respecto a series previas se debe a una selección más exigente de donantes, al empleo de un método eficaz de preservación de órganos y al uso de una inmunosupresión mejorada, con azatioprina, prednisona y globulina antilinfocítica. Aunque la función hepática inicial fue buena en los pacientes, en todos aquellos que lograban una supervivencia prolongada se evidenció en el estudio anatomopatológico postmortem cambios histológicos secundarios a rechazo.

El interés por el trasplante hepático también crecía en Europa y el 2 de mayo de 1968, Roy Calne en Cambridge, realizó el primer trasplante hepático exitoso en el continente europeo a una mujer con una neoplasia hepática primaria<sup>9</sup>.

Así, desde 1967 hasta 1981, Starzl publica la realización de un trasplante hepático al mes con una tasa de mortalidad al año >50% y una supervivencia a largo plazo de solo el 30%<sup>10</sup>. De esta forma, el desarrollo del trasplante hepático no se pudo afianzar hasta que no se desarrollaron fármacos inmunosupresores adecuados.

Los protocolos de inmunosupresión en el trasplante hepático inicialmente imitaron los esquemas terapéuticos usados con buenos resultados en el trasplante renal. El primer fármaco inmunosupresor que se utilizó en el trasplante renal fue la azatioprina, pero pronto se vio que era insuficiente si se administraba sola y, en cambio, tenía un efecto sinérgico si se administraba en terapia doble junto con prednisona a altas dosis. Con esta combinación de fármacos se conseguían resultados aceptables en el trasplante renal, pero al año el 50% de los órganos procedentes de donante cadáver se habían perdido, además de la alta tasa de efectos secundarios que padecían los pacientes debidos a las altas dosis de corticoides necesarias. Posteriormente, se empezó a usar una triple terapia, añadiendo globulina antilinfocítica durante los primeros meses, cuando el riesgo de rechazo es mayor. Ocasionalmente la azatioprina era sustituida por ciclofosfamida. La triple terapia

mejoraba la supervivencia del injerto al año, pero al suspender la globulina antilinfocítica, había una alta tasa de rechazos tardíos. El drenaje linfático torácico tampoco era una buena alternativa para los receptores hepáticos, que son pacientes gravemente enfermos y no lo toleraban.

Es por ello que el éxito del trasplante hepático no se afianzó hasta la década de los 80, ligado a la aparición en 1972 de la ciclosporina A. Fue descubierta en los laboratorios Sandoz (Basilea), por Jean-François Borel y Hartman Stähelin<sup>11</sup>. La ciclosporina A se aísla a partir de las esporas de los hongos *Cylindrocarpon lucidum* y *Trichoderma polysporum*, y fue descubierta inicialmente en una muestra de suelo noruego. Es un inhibidor de la calcineurina que deprime la inmunidad celular y humoral, especialmente contra los linfocitos T. La ciclosporina A se introdujo en la práctica clínica en 1978 y cambió radicalmente el panorama del trasplante de órgano sólido. Su descubrimiento supuso un salto cuántico para los pacientes trasplantados, un punto de inflexión en el desarrollo del trasplante de órganos. Demostró tasas de supervivencia del injerto renal de donante cadáver al año mayores al 80% y permitió el desarrollo del trasplante hepático. La ciclosporina A no provoca aplasia medular, efecto que sí produce la azatioprina o ciclofosfamida. Su principal inconveniente se relaciona con la nefrotoxicidad, en relación con la dosis administrada<sup>10</sup>. En 1979, Calne demostró la eficacia de la ciclosporina en dos pacientes sometidos a trasplante hepático, consiguiendo una tasa de supervivencia al año mayor del 70%<sup>12</sup>.

Dada la publicación progresiva de resultados prometedores en pacientes trasplantados hepáticos, en 1983 se realiza una conferencia de consenso en EEUU (Bethesda, Maryland), en la que se manifiesta que el trasplante hepático deja de ser un tratamiento experimental para convertirse en un tratamiento merecedor de una mayor aplicación clínica<sup>13</sup>. Esta conferencia inició la era moderna del trasplante hepático y condujo al establecimiento durante la década de los 80 de centros de trasplante hepático alrededor de todo el mundo.

La investigación en el campo de los fármacos inmunosupresores continuó. En 1984 Goto, Kino y Hatanaka, descubren otro inhibidor calcineurínico, el FK506, más conocido como Tacrólimus, un extracto de *Streptomyces tsukabaensis*<sup>14</sup>. Con propiedades similares a la Ciclosporina pero con mayor potencia, Starzl lo introduce en su práctica clínica, inicialmente como alternativa a la ciclosporina en rechazos refractarios y posteriormente como inmunosupresor primario. En 1990, se publicó el primer caso de utilización de

Tacrólimus en un paciente trasplantado hepático con rechazo tras ciclosporina.<sup>15</sup> Este fármaco, demostró ser superior a la ciclosporina con respecto a la supervivencia del injerto y paciente y actualmente se recomienda utilizarlo como inmunosupresor de elección<sup>16</sup>.

Durante la década de los 90 se introdujo el micofenolato de mofetilo como alternativa a la azatioprina, además de los anticuerpos monoclonales monoclonales contra los receptores de la IL-2 y la rapamicina (sirólimus). El mecanismo de acción del Basiliximab, aprobado para uso clínico en 1998 se basa en que la saturación completa del IL-2R $\alpha$  mantiene los linfocitos T circulantes bloqueados por un periodo de cuatro a seis semanas.

Se continúa llevando a cabo una amplia investigación centrada en el desarrollo de nuevos agentes inmunosupresores que sean eficaces para prevenir el rechazo, minimizando los efectos adversos.

El desarrollo de la inmunosupresión, las mejoras con relación a la técnica anestésica y cuidados postoperatorios han favorecido que este procedimiento se haya convertido en un tratamiento con éxito demostrado. En estos 60 años desde aquel primer trasplante hepático, se han realizado más de 650000 trasplantes hepáticos en el mundo. Desafortunadamente, la necesidad de injertos hepáticos a nivel mundial excede su disponibilidad y en este ámbito aparecen los retos a los que nos enfrentamos actualmente.

## 1.2. Desarrollo del trasplante hepático en España

La reunión de consenso de Bethesda de 1983 condujo al establecimiento de centros de trasplante hepático en todo el mundo. Así, En España, el primer TH se realizó en 1984 en el Hospital de Bellvitge por los doctores Jaurrieta y Margarit.

Según datos de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) ya se han implantado más de 31800 injertos hepáticos en nuestro país. Actualmente existen 27 centros hospitalarios a nivel nacional en los que se realiza esta compleja intervención y la tasa anual de trasplantes hepáticos en las dos últimas décadas se mantiene constante por encima de los 1000 procedimientos/año<sup>18</sup>.

En la Figura 1 se observa la actividad de trasplante hepático en España desde 1990 hasta 2022.

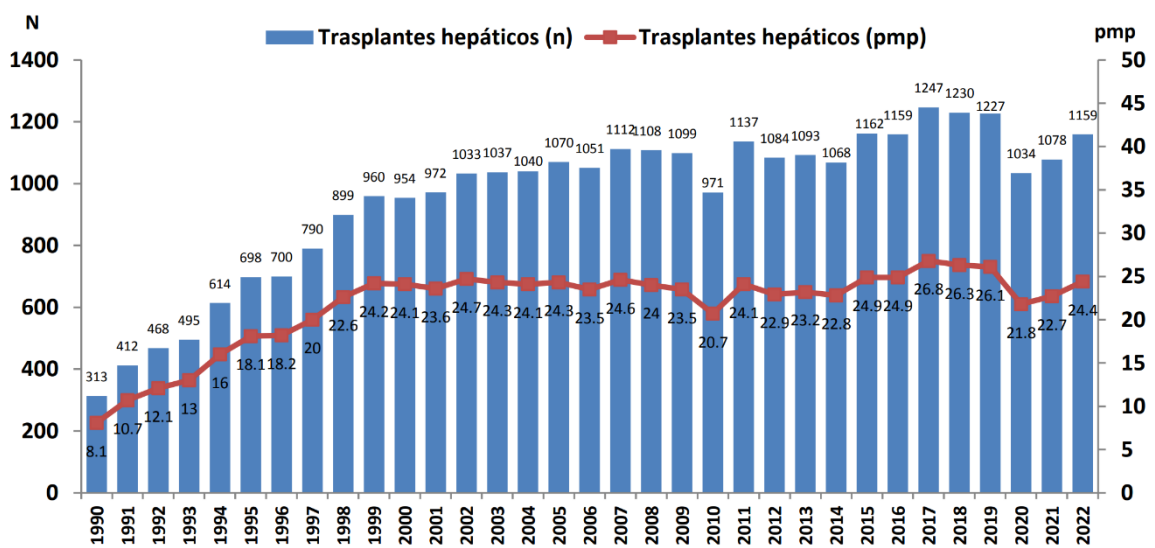


Figura 1. Actividad de trasplante hepático (número absoluto y pmp). España 1990-2022

Imagen tomada de la ONT. Memoria actividad donación y trasplante hepático. España 2022

En la Figura 2 se muestran los centros que realizan trasplante hepático en España y su actividad anual.

	1984-1999	2000-2004	2005-2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Total	
HU Virgen del Rocío	263	236	279	59	55	68	74	68	69	59	67	85	73	59	66	72	1652	
HU Reina Sofía	406	226	250	48	68	49	54	54	59	58	60	49	59	46	48	63	1597	
HU Regional de Málaga	114	226	230	42	51	50	40	46	56	53	58	57	48	43	50	50	1214	
HU Virgen de las Nieves	0	60	126	19	37	36	27	37	24	25	38	36	35	23	37	43	603	
HCU Lozano Blusa	29	170	155	31	30	31	32	33	33	34	31	15	29	12	24	25	714	
HU Central Asturias	0	99	169	28	29	27	34	38	22	40	48	44	36	19	30	24	687	
HU Son Espases																1	7	8
HU NS de la Candelaria	60	139	175	36	40	29	36	44	33	51	45	43	28	31	23	28	841	
HU M Valdecilla	261	118	89	17	28	16	22	18	27	25	27	19	20	17	17	22	743	
HU del Río Hortega	0	74	167	38	47	44	49	44	45	37	52	40	35	27	24	33	756	
HU Clínic Barcelona	723	410	433	72	73	72	73	67	67	67	58	64	81	68	54	75	2457	
HU Bellvitge	558	308	291	45	59	61	57	53	55	49	56	59	58	56	41	51	1857	
HU Vall d'Hebrón	371	258	285	34	46	38	27	29	26	35	36	44	39	45	41	53	1407	
HU Vall d'Hebrón Inf	132	50	53	7	9	9	10	14	13	16	10	15	19	18	21	24	420	
H de L'Esperança	1	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	
HU La Fe	598	519	557	108	101	109	92	74	101	96	100	93	109	91	117	91	2956	
HUG Alicante	0	0	0	0	0	8	34	33	42	39	43	43	31	36	40	47	396	
HU Infanta Cristina	0	0	35	9	21	25	30	25	30	29	23	31	31	30	25	28	372	
CHU A Coruña	265	247	212	42	40	51	46	47	58	48	61	70	66	56	51	46	1406	
CHU Santiago	200	255	201	34	40	40	39	39	36	43	44	54	49	47	34	32	1187	
HU Doce de Octubre	705	328	408	60	72	59	66	68	60	51	60	59	62	38	43	46	2185	
HU Gregorio Marañón	392	195	210	44	46	43	38	39	40	49	41	43	42	38	46	53	1359	
HU Ramón y Cajal	281	209	179	33	42	32	34	37	40	33	46	39	43	37	42	39	1166	
HU Puerta de Hierro	402	144	126	19	21	22	28	25	27	27	28	29	37	25	30	39	1029	
HU La Paz Inf	266	125	157	27	33	38	23	22	34	24	24	32	32	36	32	29	934	
HU V de la Arrixaca	366	224	247	45	64	48	42	39	60	66	91	72	71	53	46	55	1589	
CU Navarra	163	99	110	17	24	16	23	19	24	18	25	20	18	12	24	16	628	
HU Cruces	199	317	296	57	61	63	63	56	81	87	75	75	76	71	71	68	1716	
<b>Total anual</b>	<b>6755</b>	<b>5036</b>	<b>5440</b>	<b>971</b>	<b>1137</b>	<b>1084</b>	<b>1093</b>	<b>1068</b>	<b>1162</b>	<b>1159</b>	<b>1247</b>	<b>1230</b>	<b>1227</b>	<b>1034</b>	<b>1078</b>	<b>1159</b>	<b>31880</b>	

Figura 2. Trasplante hepático. Procedimientos por centro de trasplante. España 1984 – 2022

### Imagen tomada de la ONT. Memoria actividad donación y trasplante hepático. España 2022

España se ha consolidado como uno de los países líderes en donación y trasplante de órganos. Según los registros internacionales en el año 2022 se contabilizaron 1154 TH de donante cadáver y 5 de donante vivo, que corresponde a 24,4 TH por millón de población (pmp)<sup>19</sup>. Esto supone que en nuestro país se realizan el 4,5% de los TH globales, algo relevante dado que la población española tan solo representa un 0,7% de la población mundial<sup>20</sup>. También nos encontramos liderando los primeros puestos, junto con EEUU, en relación a la donación en asistolia.

Actualmente en España la supervivencia al año de receptor e injerto asciende a 92,1% y 88,9%, respectivamente<sup>19</sup>.

En el Hospital Regional Universitario de Málaga el programa de TH entró en funcionamiento en marzo de 1997 y desde entonces, a fecha 31/12/2022 se han realizado 1214 trasplantes.

### 1.3. Indicaciones de trasplante hepático. Lista de espera en España

El TH mejora drásticamente el pronóstico en pacientes con enfermedad hepática terminal, pero es obligatoria una selección cautelosa de los receptores. Está indicado cuando la supervivencia estimada de un paciente con enfermedad hepática terminal sea  $\leq 90\%$  al año o su calidad de vida sea inaceptable.

Las indicaciones habituales de trasplante hepático son las cirrosis por hepatopatías crónicas no colestásicas (de causa viral, etílica, autoinmune o criptogénica) y las hepatopatías crónicas colestásicas (cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria o fibrosis quística), los tumores primarios hepáticos (principalmente el hepatocarcinoma) y el fallo hepático fulminante. A esto hay que añadir otras indicaciones anecdóticas, como enfermedades metabólicas, tumores neuroendocrinos, enfermedades hereditarias o enfermedades vasculares hepáticas.

A pesar de los excelentes números a nivel de donación en España, estos no han sido capaces históricamente de cubrir la necesidad de órganos.

En la Figura 3 podemos observar la evolución de la lista de espera en nuestro país.

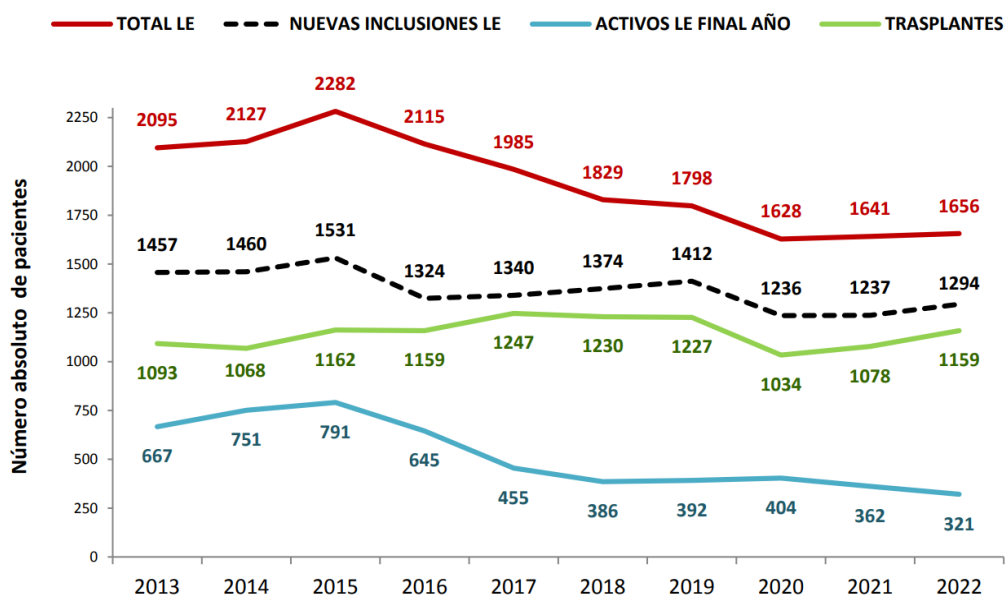


Figura 3. Evolución de la lista de espera de trasplante hepático. España 2013-2022

Imagen tomada de la ONT. Memoria actividad donación y trasplante hepático. España 2022

LE – lista de espera

Según datos de la ONT con relación a la evolución de lista de espera, hasta 2015 cada año se conservaba una amplia diferencia entre el número de nuevas inclusiones y de TH realizados, siendo la oferta siempre inferior a la demanda. Con la incorporación de los agentes antivirales de acción directa para el tratamiento de la hepatitis C comenzando en 2011 con boceprevir y telaprevir, la cantidad de pacientes VHC positivos que progresan hacia la necesidad de trasplante ha disminuido de forma significativa<sup>21</sup>. A partir del año 2019 hemos observado una estabilización en las curvas de trasplantes realizados y nuevas inclusiones. Esto se puede explicar debido en parte a la epidemia de enfermedad de hígado graso no alcohólico (NASH) y a la constatación del beneficio del trasplante hepático en un mayor abanico de escenarios clínicos.

En la Figura 4 vemos el descenso de inclusiones en lista de espera por VHC en los últimos años en España.

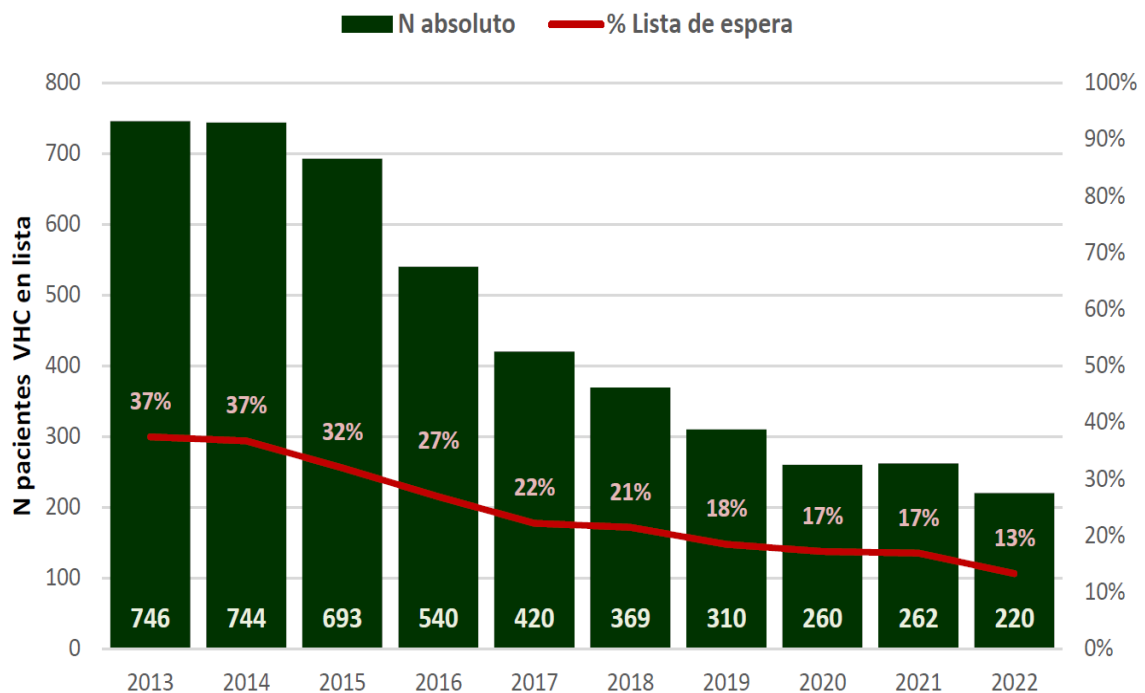


Figura 4. Evolución de indicaciones de trasplante hepático en adulto relacionadas con el VHC. España 2013-2022

**Imagen tomada de la ONT. Memoria actividad donación y trasplante hepático. España 2022**

VHC – virus de la hepatitis C

En 2021 la Sociedad Española de Trasplante Hepático publica un documento con recomendaciones de ampliación de indicaciones de TH en nuestro país<sup>22</sup>.

En este documento se determina la inclusión en lista de espera para trasplante hepático en los siguientes escenarios clínicos:

- La edad del receptor se considera estándar inferior a 70 años y se acepta la posibilidad de individualizar casos entre 70 y 75 años.
- En cuanto al CHC se siguen aplicando los criterios de Milán, con expansión Up-to-7, recomendando tratamiento locorregional previo si la alfa-fetoproteína >500 (>400 en Up-to-7), resultando criterio de exclusión el no descenso.
- El primer episodio de hepatitis alcohólica severo (Maddrey >32) que no responda a tratamiento esteroideo<sup>23</sup>.
- Se incluye la indicación de hepatitis aguda sobre crónica.
- Oncology Transplant:
  - A. Colangiocarcinoma hiliar no resecable siempre que cumplan criterios del protocolo de la Clínica Mayo, ya que hay publicados estudios que demuestran supervivencia del 70% a 5 años en este grupo de pacientes<sup>24,25</sup>.
  - B. Colangiocarcinoma intrahepático con nódulo único <2cm irresecable y sin invasión vascular.
  - C. Metástasis de cáncer colorrectal no resecable.

En la Tabla 1 vemos resumidas las indicaciones actuales de trasplante hepático.

Tabla 1. Principales indicaciones de trasplante hepático en adultos

<b>PRINCIPALES INDICACIONES DE TRASPLANTE HEPÁTICO EN ADULTOS</b>	
<b>HEPATOPATÍAS CRÓNICAS</b>	
<b>NO COLESTÁSICAS</b>	<b>COLESTÁSICAS</b>
VHC	Cirrosis biliar primaria
VHB	Colangiopatía esclerosante primaria
Enólica	Fibrosis quística
Hepatitis autoinmune	
<b>ENFERMEDADES METABÓLICAS</b>	
Esteatohepatitis no alcohólica	Hemocromatosis
Déficit alfa-1-antitripsina	Amiloidosis
Enfermedad de Wilson	Hiperoxaluria
<b>TUMORES PRIMARIOS DEL HÍGADO</b>	
Carcinoma hepatocelular	
Carcinoma hepatocelular fibrolamelar	
Colangiocarcinoma hiliar o intrahepático	
<b>INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA GRAVE</b>	
<b>OTRAS CAUSAS</b>	
Síndrome de Budd-Chiari	
Cirrosis criptogénicas	
Metástasis de tumores neuroendocrinos	
Poliquistosis hepatorenal	
Metástasis de cáncer colorrectal	
<b>RETRASPLANTE</b>	

VHC - virus hepatitis C; VHB - virus hepatitis B

Los beneficios del trasplante en un abanico de escenarios clínicos cada vez más amplio y las excelentes tasas de supervivencia de injerto y paciente, hacen que la necesidad de búsqueda de órganos siga siendo una prioridad para el sistema nacional de salud.

## 1.4. Donación

Los primeros intentos de trasplante hepático durante la década de 1960 se realizaron con donantes en asistolia<sup>4</sup>. Esto se debe a que, hasta la década de 1950, la determinación de la muerte se realizaba exclusivamente en función de criterios cardio-respiratorios. Durante los años 50 y 60, la innovación tecnológica en el ámbito de los cuidados intensivos, el desarrollo de la ventilación mecánica y la reanimación circulatoria, así como los avances en el trasplante de órganos, alteraron la asociación entre fallo de órgano y muerte. Los límites entre estar vivo y morir se volvieron difusos. Fue la inquietud médica por realizar un diagnóstico certero de la muerte en pacientes sometidos a ventilación mecánica lo que motivó el desarrollo de nuevas definiciones de muerte basadas en la pérdida definitiva de las funciones del sistema nervioso central.

En este contexto, el 5 de agosto de 1968 el Comité Ad Hoc de la Escuela de Medicina de Harvard publicó un informe histórico que sentó las bases para una nueva forma de determinar la muerte, los *Criterios de Harvard* para definir muerte encefálica. En la Figura 5 quedan expuestos estos criterios<sup>26</sup>.

Falta de receptividad y respuesta
Ausencia de movimientos (observado por 1 hora)
Apnea (3 minutos sin el respirador)
Ausencia de reflejos (troncoencefálicos y espinales)
EEG isoelectrico
Excluir hipotermia (menos de 32,2°) y depresores del SNC
Todas las pruebas deben ser repetidas 24horas después

Figura 5. Criterios de Harvard de muerte cerebral

**Adaptado de JAMA 1968; 205:337-340.**

EEG: electroencefalograma; SNC: sistema nervioso central

Sólo tres años más tarde se produce un nuevo avance conceptual, ya que se publican los *Criterios Minnesota* que podemos ver en la Figura 6, que afirman que en pacientes que sufren una lesión intracraneal de etiología conocida e irreparable, el daño irreversible del tronco cerebral constituye el punto de no retorno<sup>27</sup>.

Lesión intracraneal conocida e irreparable  
 Ausencia de movimientos espontáneos  
 Apnea (4 minutos)  
 Ausencia de reflejos troncoencefálicos  
   Pupilar  
   Corneal  
   Cilioespinal  
   Oculovestibular  
   Oculoencefálicos  
   Nauseoso  
 Hallazgos invariables durante al menos 12 horas  
 EEG no obligatorio

*Figura 6. Criterios de Minnesota de muerte cerebral*

**Adaptado de J Neurosurg 1971;35:211-218**

EEG: electroencefalograma

En la misma línea de los criterios Minnesota se publican en 1976 los resultados de la conferencia del Medical Royal Colleges and their Faculties en Reino Unido (Figura 7) para la determinación de los criterios diagnósticos de muerte cerebral. En él se dice que la muerte funcional permanente del tronco cerebral constituye la muerte del encéfalo<sup>28</sup>.

Precondiciones  
   Paciente en coma profundo (excluidos fármacos depresores, hipotermia, trastornos endocrinos y metabólicos)  
   Paciente con ventilador artificial  
   Diagnóstico positivo de la causa del coma (daño estructural irremediable establecido)  
 Pruebas diagnósticas  
   Reflejos troncoencefálicos ausentes  
   Apnea  
 Otras consideraciones  
   Repetición de pruebas a veces incluso 24 horas  
   Pueden estar presentes reflejos espinales  
   EEG no necesario  
   Temperatura no inferior a 35°

*Figura 7. Criterios británicos de muerte cerebral*

**Adaptado de Br Med J 1976;2:1187-1188.**

EEG: electroencefalograma

El concepto de muerte encefálica (ME) fue ganando popularidad y aceptación en buena parte de la geografía mundial, pero faltaba consenso sobre los criterios diagnósticos. Para rectificar la creciente controversia, en 1981 en Estados Unidos entró en vigor la Ley de Determinación Uniforme de la Muerte, que especificaba dos formas para poder determinar la muerte:

- ausencia irreversible de las funciones cardiovascular y respiratoria.
- cese irreversible de todas las funciones encefálicas (troncoencefálicas y cerebrales)

Varios factores influyeron en que la donación en muerte encefálica se expandiera y llegara prácticamente a sustituir por completo a la donación en asistolia en el mundo occidental, donde el concepto de muerte encefálica es ampliamente aceptado. Por un lado, los donantes en muerte encefálica requieren una infraestructura y un engranaje logístico mucho menos complejo que el que requieren los donantes en asistolia. Además, los injertos en asistolia inevitablemente están sometidos a un tiempo de isquemia caliente en el donante, mayor o menor en función de la legislación vigente en cada país y las circunstancias del fallecimiento. Esta isquemia caliente puede potencialmente repercutir en la función temprana del injerto, en la aparición de complicaciones postoperatorias y en la supervivencia del injerto. Lo anteriormente expuesto condujo a que los donantes en asistolia cayesen en desuso en el mundo occidental, mientras la popularidad de los injertos en muerte encefálica se expandía.

El interés por la donación en asistolia resurgió a principios de la década de 1990, como medio para intentar suplir la escasez de donantes en ME que se reflejaba en listas de espera para trasplante cada vez más abultadas y por tanto con mayor mortalidad en lista asociada.

En nuestro país se han producido cambios epidemiológicos notables que han conllevado un descenso en los índices de mortalidad relevante para la donación en muerte encefálica (mortalidad por tráfico y por enfermedad cerebrovascular). También se han llevado a cabo modificaciones en el abordaje del paciente neurocrítico, con una mayor tasa de craniectomías descompresivas, entre otros. Todo ello ha repercutido en un descenso progresivo en la potencialidad de donación en muerte encefálica<sup>29</sup>. Por tanto, en un intento de suplir el desabastecimiento de órganos, se exploraron diversas líneas para favorecer la

donación y se buscaron nuevos grupos de donantes hepáticos. Así surge el término de donantes marginales o con criterios expandidos.

Los órganos con criterios expandidos se pueden clasificar englobando dos grandes grupos principales de órganos: primero, hígados de donantes con una enfermedad específica con potencial de transmisión al receptor y, segundo, hígados con riesgo de mal funcionamiento del injerto. Con la creciente experiencia con infecciones y tumores de donantes, existen pautas bastante claras sobre lo que se debe aceptar y son ampliamente respetadas<sup>30-31</sup>. Por el contrario, los criterios específicos para describir los parámetros del donante con el potencial de desencadenar lesión por isquemia-reperfusión, aumentar las complicaciones postoperatorias y deteriorar la supervivencia del injerto y del paciente están menos definidos.

El grupo de órganos marginales o con criterios expandidos es heterogéneo. Se incluyen donantes añosos (con edad superior a 65-70 años), con un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, con ingresos prolongados en UCI, con necesidad de aportes inotrópicos a dosis moderadas/altas, hígados con macroesteatosis moderadas (entre 30-60%), con cifras de bilirrubina o transaminasas elevadas, con serología positiva para VHB o VHC, con positividad para SARS-covid, donación Split, donante vivo, donante dominó o los órganos procedentes de donación en asistolia<sup>32</sup>.

El perfil del donante está cambiando. Probablemente, un porcentaje considerable de los órganos que se trasplantan hoy en día se habría clasificado como órgano marginal hace una década. Hoy aceptamos hígados de donantes con un perfil de riesgo completamente diferente en comparación con décadas anteriores.

De todos estos perfiles con posibilidad de aumentar significativamente el pool de órganos disponibles para trasplantar, destacan la ampliación de la edad del donante y la donación en asistolia, que en los últimos cinco años se ha convertido en España en una fuente imprescindible para asegurar la disponibilidad de órganos.

La donación en asistolia se define como aquella en la que la determinación de muerte se basa en el cese de las funciones circulatorias y respiratorias. La President's Commission especifica que el cese de las funciones se comprobará mediante un examen clínico adecuado que debe demostrar ausencia de reactividad a los estímulos, ausencia de latido cardíaco y ausencia de esfuerzos respiratorios, siendo en algunas situaciones clínicas necesaria la realización de pruebas confirmatorias como un electrocardiograma. La

irreversibilidad se comprueba mediante el cese permanente de las funciones durante un periodo apropiado de observación y/o intento terapéutico.

En marzo de 1995 se celebró en Maastricht la primera reunión internacional sobre donantes en asistolia, en el que se propone la clasificación de estos donantes en cuatro grupos: I (ingresado cadáver), II (resucitación infructuosa), III (parada cardíaca controlada tras retirada de medidas de soporte vital) y IV (parada cardíaca tras el diagnóstico de muerte encefálica)<sup>33</sup>.

Esta clasificación fue modificada en Madrid 2011, introduciendo el tipo IIA y IIB, adecuándola a nuestro medio. Los tipos I y II corresponden a DA no controlada (DANC) y los tipos III y IV a DA controlada (DAC)<sup>34</sup>. DAC se refiere a la donación que sigue a una muerte "anticipada" que ocurre después de la eliminación planificada del tratamiento de soporte vital, como la ventilación mecánica y el soporte de perfusión de órganos. Por el contrario, la DANC implica un paro cardiopulmonar repentino e inesperado y una reanimación fallida.

En España, con la entrada en vigor de la Ley Orgánica 3/2021 del 24 de marzo sobre la regulación de la eutanasia, aparece la DA tipo V.

En la Tabla 2 se describen los tipos de donación según la clasificación de Maastricht modificada.

Tabla 2. Clasificación de Maastricht modificada

DANC	I	<b>Fallecido fuera del hospital</b>	Incluye víctimas de una muerte súbita, traumático o no, acontecida fuera del hospital que, por razones obvias, no son resucitadas.
	II	<b>Resucitación infructuosa</b>	Incluye pacientes que sufren una parada cardíaca y son sometidos a maniobras de reanimación que resultan no exitosas. En esta categoría se diferencian dos subcategorías <b>IIa EXTRAHOSPITALARIA</b> La parada cardíaca ocurre en el ámbito extrahospitalario y es atendida por el servicio de emergencias extrahospitalario, quien traslada al paciente al hospital con maniobras de cardio-compresión y soporte ventilatorio. <b>IIb INTRAHOSPITALARIA</b> La parada cardíaca ocurre en el ámbito intrahospitalario, siendo presenciada por el personal sanitario, con inicio inmediato de maniobras de reanimación.
DAC	III	<b>A la espera del paro cardíaco</b>	Incluye pacientes a los que se aplica limitación del tratamiento de soporte vital tras el acuerdo entre el equipo sanitario y éste con los familiares o representantes del enfermo.
	IV	<b>Paro cardíaco en muerte encefálica</b>	Incluye pacientes que sufren una parada cardíaca mientras se establece el diagnóstico de muerte encefálica o después de haber establecido dicho diagnóstico, pero antes de que sean llevados a quirófano. Es probable que primero se trate de restablecer la actividad cardíaca pero, cuando no se consigue, puede modificarse al de donación en asistolia
	V	<b>Eutanasia</b>	Incluye pacientes que solicitan no recibir medidas terapéuticas.

Adaptado del Documento de Consenso Nacional de la ONT 2012

La actividad de DA varía a nivel mundial, dependiendo de la localización geográfica considerada y ha evolucionado de manera diferente a lo largo de los años en relación a las cuestiones técnicas, éticas y legales inherentes al procedimiento<sup>29</sup>. La DA que se

desarrolló inicialmente a nivel mundial (en países como EEUU, Canadá, Australia, Reino Unido, Holanda o Bélgica) fue la categoría III de Maastricht. Por el contrario, de forma llamativa, en España y Francia, el desarrollo inicial del donante en asistolia fue la DANC.

Centrándonos en el desarrollo en España, la Ley de Trasplantes 30/1979 no hacía referencia a la donación tras el fallecimiento por criterios circulatorios y respiratorios. En el año 1996 se publica el Documento de Consenso sobre la Extracción de Órganos de Donantes en Asistolia, pero no fue hasta 1999, con el Real Decreto 2070/1999, cuando se realizan los cambios legislativos que permiten la utilización de estos donantes<sup>35</sup>. En este documento de consenso se especificaba que, por el momento, no se desarrollará la DA tipo III de Maastricht en nuestro país. En este contexto normativo, la DA en España se fundamentó inicialmente en la DANC.

España fue uno de los países pioneros en el desarrollo de la DANC durante los años ochenta. Los programas de DANC están enfocados fundamentalmente a la donación tras una parada cardiorrespiratoria en medio extrahospitalario (tipo IIa), por lo que es fundamental una estrecha colaboración entre hospitales y servicios de emergencia. Los cuatro programas precursores fueron el Complejo Hospitalario A Coruña-061 GALICIA, Hospital Clínico San Carlos de Madrid-SAMUR PC y SUMMA 112, Hospital Clínic de Barcelona-SEM y Hospital Doce de Octubre de Madrid SUMMA112 y SESCAM, al que posteriormente se unieron el Hospital de San Joan de Alicante-SAMU ALICANTE y el del Hospital Virgen de las Nieves de Granada-EPES 061<sup>29</sup>.

Estos programas de DANC Maastricht tipo II fueron pioneros a nivel mundial<sup>36-39</sup>. Aunque solo aportaron un número anecdótico de injertos hepáticos, sí generaron conocimiento muy significativo sobre la preservación de órganos en asistolia. Uno de los principales objetivos del programa de DAC tras identificar un potencial donante en asistolia no controlada es intentar reducir al máximo el tiempo de isquemia caliente e iniciar lo antes posible las medidas de preservación de los órganos.

Los pacientes de DANC de categoría IIa se declaran muertos en el hospital. El equipo encargado del procedimiento de preservación y extracción sólo iniciará sus actuaciones cuando el equipo médico responsable del proceso de reanimación cardiopulmonar haya dejado constancia escrita de la muerte.

Es en este momento, se reanudan las compresiones torácicas y la ventilación con dispositivos mecánicos, y posteriormente se inician las técnicas de preservación de los

órganos. Se canulan los vasos femorales para establecer el circuito de perfusión regional normotérmica.<sup>37,40</sup> La mayoría de los grupos que realizan DANC en nuestro país utilizan perfusión regional normotérmica (PRN) y seguían el principio de un tiempo de isquemia caliente máximo en el donante de 150 minutos<sup>29</sup>.

En 2004, el grupo del Hospital de La Coruña publica el primer análisis comparativo de 20 pacientes trasplantados de injertos procedentes de DANC y 20 pacientes de donación en ME. En este estudio presentan una supervivencia del injerto a 2 años del 55% en el grupo de DANC frente al 73% del grupo de ME y una tasa de fallo primario del injerto (FPI) en DANC del 25%, siendo del 3% en ME<sup>36</sup>.

En 2012, el grupo del Hospital Clinic de Barcelona publica su serie de 34 TH procedentes de DANC en 8 años, tras haber activado 400 veces el protocolo de DANC.<sup>40</sup> Destacan el uso de circulación extracorpórea normotérmica con membrana de oxigenación para la preservación del injerto y reportan una supervivencia al año del injerto del 70% y del paciente del 82%, con una incidencia de complicaciones biliares del 12%. Sus resultados reflejaban que la técnica de preservación era factible y los órganos viables, pero el proceso altamente complejo y con resultados subóptimos. Usando PRN, incluso los hígados con extensos períodos de isquemia caliente antes de la recuperación de hasta 2,5 horas se podían trasplantar con éxito, con complicaciones biliares y tasas de supervivencia del injerto comparables a las observadas con hígados DAC<sup>37,40,41</sup>.

En 2019, el grupo del Hospital Doce de Octubre publica la mayor serie hasta la fecha de DANC, incluyendo 75 pacientes, comparado con donantes en ME. Reportan una tasa significativamente más alta en el grupo DANC de FPI del (8%) y de complicaciones biliares (30,6%), con supervivencia del injerto al año del 73,3% y supervivencia del paciente a cinco años similar en ambos grupos<sup>39</sup>.

Actualmente en España, la donación en asistolia se ha convertido en una estrategia imprescindible a la hora de asegurar la disponibilidad de órganos para trasplante. Mientras la DANC supone un porcentaje testimonial (0,08% de los trasplantes hepáticos realizados en el año 2022) de órganos trasplantados, la DAC se expande de forma exponencial (suponiendo en 2022 el 29,93% de los trasplantes hepáticos realizados)<sup>18</sup>.

El principal hándicap de la donación de órganos en asistolia es el tiempo de isquemia caliente del donante, periodo con disminución de la presión de perfusión que puede dañar los diferentes órganos y que no sean viables para el trasplante. A diferencia de la DANC,

en el caso de la asistolia tipo III el fallecimiento suele ocurrir de forma rápida con un tiempo mínimo de isquemia caliente.

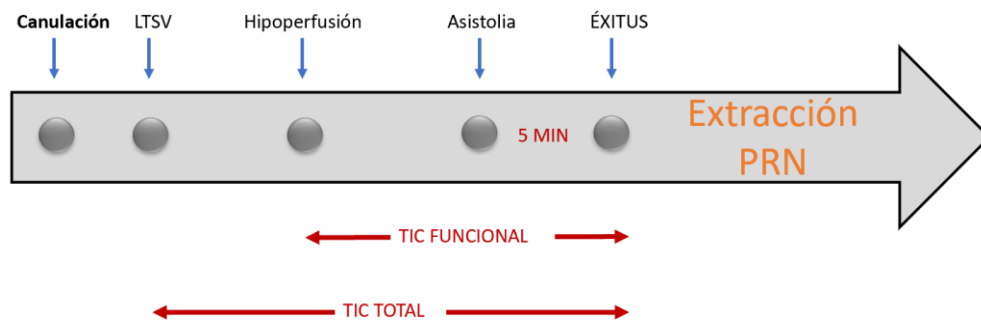


Figura 8. Diagrama de procedimiento de LTSV en España-Extracción en DAC

LTSV – limitación terapéutica del soporte vital; PRN – perfusión regional normotérmica; TIC – tiempo de isquemia caliente

La donación en asistolia tipo III 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 (LTSV), 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. La mayoría de los potenciales donantes tipo III de Maastricht son pacientes con patología neurológica grave con pronóstico funcional catastrófico y en los que la evolución a muerte encefálica no es previsible. Otros pacientes pueden provenir de patologías médicas respiratorias y/o cardiológicas con evolución y pronóstico desfavorables, en los que las medidas terapéuticas aplicadas han resultado ineficaces.

El donante tipo III de Maastricht se desarrolla en España a partir del año 2012, cuando se publica una actualización del Documento de Consenso Nacional sobre Donación en Asistolia y el Real Decreto 1723/2012<sup>29</sup>. Desde 2012, el número de trasplantes realizados con donación en asistolia controlada no ha dejado de aumentar de forma espectacular hasta suponer en 2022 el 29,93% del total de trasplantes hepáticos realizados. Desde la entrada en vigor de la Ley Orgánica 3/2021 sobre la regulación de la eutanasia, destaca

que se han realizado 27 trasplantes hepáticos procedentes de DA tipo V en 2022. En la Figura 9 se observan los trasplantes hepáticos realizados en España según el tipo de donante<sup>18</sup>.

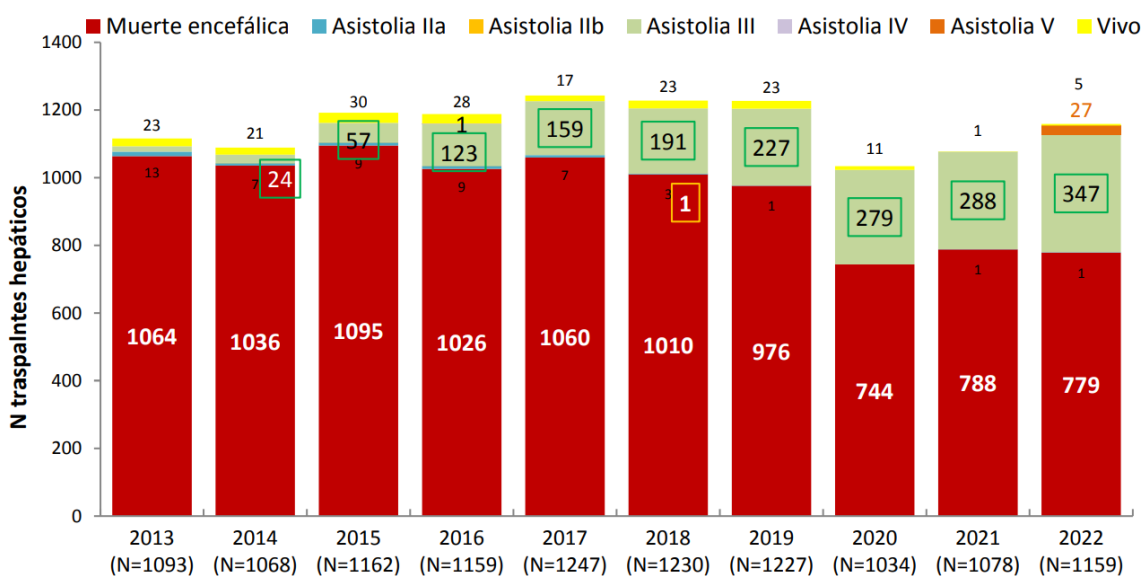


Figura 9. Procedimientos de trasplante hepático realizados en España según el tipo de donante.

#### Imagen tomada de la ONT. Memoria actividad donación y trasplante hepático. España 2022

Los órganos procedentes de DAC constituyen un importante pool de injertos potenciales. La principal preocupación en cuanto a su utilización es la posibilidad de desarrollar FPI o complicaciones biliares graves, especialmente colangiopatía isquémica. Estas complicaciones están directamente relacionadas con el mayor tiempo acumulado de isquemia fría y caliente, aunque es el tiempo de isquemia caliente prolongado el más asociado con daño por isquemia-reperfusión. Esto se va a expresar de forma precoz con una tasa de FPI o DPI mayor, o de forma tardía con afectación de tipo colangiopatía isquémica que va a conllevar una menor supervivencia del injerto.

Las complicaciones biliares tras el trasplante hepático siempre han sido un importante foco de complicaciones que pueden estar relacionadas con la técnica quirúrgica, con complicaciones vasculares, con las características propias del donante y receptor (incluidos los tiempos de isquemia) y con factores inmunológicos. En los pacientes trasplantados con órganos procedentes de DA se ha evidenciado un mayor número de

complicaciones biliares, especialmente de colangiopatía isquémica. Se ha postulado que la colangitis isquémica se relaciona con la lesión por isquemia-reperusión que se produce en el árbol biliar, aunque también hay teorías que la relacionan con la trombosis microvascular, con el daño citotóxico o con la dificultad de regeneración del epitelio biliar deteriorado<sup>43</sup>.

## 1.5. Etiología de la colangiopatía isquémica. Lesión por isquemia reperfusion y otras teorías.

### Lesión por isquemia reperfusion:

La lesión por isquemia-reperfusion sigue siendo una de las principales causas de insuficiencia hepática tras el trasplante<sup>44</sup>. Es la teoría más aceptada en cuanto a la patogénesis de la colangiopatía isquémica. Los mecanismos fisiopatológicos de la lesión por isquemia-reperfusion hepática han sido ampliamente investigados, a pesar de lo cual aún siguen sin estar completamente definidos.

La hipoxia celular conduce al inicio de la cascada del daño por isquemia-reperfusion. Las mitocondrias adquieren un papel clave, ya que en este orgánulo se localiza la cadena respiratoria, las enzimas del ciclo de Krebs y las enzimas de oxidación de los ácidos grasos.<sup>32</sup> El proceso de generación de ATP es iniciado por el ciclo de Krebs en la membrana mitocondrial interna produciendo ATP por quimiosmosis, siendo este un proceso estrictamente dependiente de oxígeno. Una enzima importante que participa tanto en el ciclo de Krebs como en la cadena de transporte de electrones de la membrana interna mitocondrial es la succinato deshidrogenasa.

Durante la isquemia, la respiración celular cambia de aeróbica a anaeróbica, provocando la acumulación de moléculas precursoras del ciclo de Krebs, como NADH y succinato, y por tanto las células sufren un déficit de ATP. Además, los transportadores de electrolitos en la membrana celular están desactivados, llevándose a cabo un intercambio no fisiológico de sodio-potasio con la acumulación de sodio intracelular y la generación de edema celular. Consecuentemente aumenta el nivel de calcio, que contribuye a la disrupción de la membrana celular y a la formación de radicales libres de oxígeno durante la reperfusion mediante la activación de la xantina oxidoreductasa.

Los colangiocitos son más susceptibles que los hepatocitos a la lesión isquémica y mueren rápidamente tras la reperfusion debido a los radicales libres de oxígeno y a los bajos niveles de antioxidantes endógenos<sup>43</sup>.

Sin embargo, la lesión hepática real se desencadena con la reintroducción de oxígeno durante la reperfusion<sup>32</sup>.

Se distinguen dos fases<sup>32,44</sup>:

- Fase aguda. Las funciones de la cadena respiratoria se reactivan y el flujo de electrones de la membrana interna mitocondrial se restablece. Como resultado, y con la función adecuada de una gran parte de las mitocondrias en una célula, los niveles de ATP aumentan y pueden alimentar la creciente demanda metabólica a temperaturas más altas. El succinato previamente acumulado es oxidado por el complejo II (succinato deshidrogenasa), lo que reactiva el proceso de bombeo de protones a través de la membrana mitocondrial interna y conduce a una transferencia de electrones inversa, que provoca que se produzcan y liberen ROS del complejo I. Cuanto mayor sea la lesión, con niveles altos de succinato, más moléculas de ROS se liberan del complejo I y pasan a través de la membrana mitocondrial interna para causar lesiones en otros componentes celulares, iniciando una cascada de lesiones e inflamación tisular. La primera ola de lesión por isquemia-reperfusión es la lesión hiperaguda, donde los ROS y DAMP (patrones moleculares asociados al daño) se liberan de todos los tipos de células y contribuyen a la inflamación aguda del tejido. En las primeras 3-6 horas tras la reperfusión se activan el sistema del complemento y linfocitos T CD4, lo cual lleva a la activación de las células de Kupffer. Estas células liberan citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral y ciertas interleuquinas. Además, se producen cambios en la microcirculación del tejido que dejan zonas sin perfundir y cambios en la expresión de antígenos de superficie de adhesión en las células endoteliales. Todo ello condicionará posteriormente la llegada de linfocitos polimorfonucleares.

- Fase tardía o subaguda. Entre 6 y 24 horas tras la reperfusión se genera una importante infiltración por polimorfonucleares. Los polimorfonucleares activados liberan especies reactivas de oxígeno y proteasas, las cuales son responsables del estrés oxidativo y finalmente de la lesión hepatocelular de gravedad. La inflamación continua da lugar al desarrollo de fibrosis tisular y rigidez con signos clínicos de, por ejemplo, complicaciones biliares, como la colangiopatía isquémica.

La capacidad deteriorada de los colangiocitos para regenerarse agrava aún más este problema.

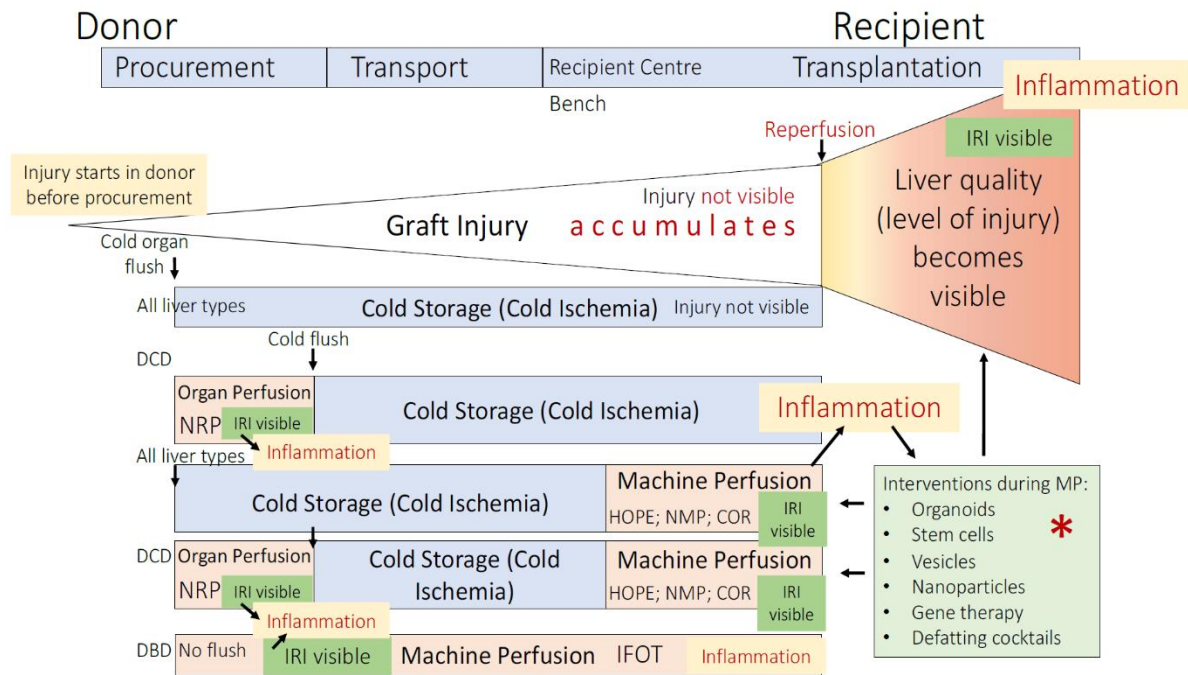


Figura 10. Lesión por isquemia-reperusión

**Imagen tomada de Widmer J, Eden J, Carvalho MF, Dutkowski P, Schlegel A. Machine Perfusion for Extended Criteria Donor Livers: What Challenges Remain? J. Clin. Med. 2022, 11, 5218.**

IRI – ischemic reperfusion injury (lesión por isquemia reperusión); DCD – donor after cardiac death (donante en asistolia); DBD – donor after brain death (donante en muerte encefálica); HOPE - Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion (máquina de perfusión hipotérmica); NMP – normothermic Machine Perfusion (máquina de perfusión normotérmica); IFOT ischemia free organ transplantation (trasplante de injerto sin isquemia); COR - controlled oxygenated rewarming (calentamiento oxigenado controlado)

Otras teorías postuladas sobre la etiopatogenia de la colangiopatía isquémica son las siguientes<sup>43</sup>:

- Trombosis microvascular: la hipoxia durante los tiempos de isquemia inicia el daño en hepatocitos, colangiocitos y células endoteliales sinusoidales del hígado. La reperusión exagera este daño, ya que genera estrés hiperdinámico e hipertensión portal transitoria. El daño al endotelio sinusoidal desencadena la adhesión y activación plaquetaria, lo que provoca una disfunción de la microcirculación que conlleva congestión vascular, formación de trombos en vasos pequeños y prolonga la hipoxia. Se ha postulado, con poca evidencia que, en la donación en asistolia, el período adicional de isquemia caliente y congestión vascular puede conducir a la formación de trombos en vasos pequeños y, que este hecho podría estar en relación con el desarrollo de colangiopatía isquémica.

- Daño citotóxico: Los hepatocitos excretan ácidos sales biliares en los canálculos biliares. En su forma protonada, las sales biliares son hidrofóbicas y tóxicas para las membranas canaliculares. No está claro si estos factores son clínicamente relevantes en el desarrollo de colangiopatía isquémica.

- Regeneración inadecuada: La escasa correlación entre el grado de lesión del epitelio biliar en el momento del trasplante y la posterior aparición de colangiopatía isquémica plantea la teoría de que la colangiopatía isquémica puede ser consecuencia más de una regeneración insuficiente que de la propia lesión inicial. Cuando la lesión biliar es grave, las células progenitoras se reclutan desde las glándulas peribiliares<sup>45</sup>. Sin embargo, la lesión isquémica de estas glándulas puede provocar un reclutamiento deficiente de células progenitoras, lo que conduce a una regeneración insuficiente y a colangiopatía isquémica.

## 1.6. Complicaciones

### 1.6.1 Disfunción precoz del injerto y fallo primario del injerto

El método más ampliamente utilizado para determinar la funcionalidad inicial del injerto es la clasificación de Olthoff, que mide parámetros analíticos (pico de transaminasas, bilirrubina e INR) en la primera semana tras el trasplante. La disfunción precoz del injerto está asociado a un aumento de pérdida del injerto y a un aumento de mortalidad. Su forma más severa es el fallo primario del injerto<sup>46</sup>. Se considera que con donante en asistolia aumenta su incidencia.

### 1.6.2 Complicaciones biliares

- **Fístula biliar:** cuando ocurren durante los primeros 3 meses suelen ser debidas a isquemia local o a problemas técnicos. En los casos de fistulas tardías suelen estar implicados los tubos de Kehr. Pueden ser muy paucisintomáticas<sup>47</sup>.

- **Estenosis de la anastomosis:** ocurren en el sitio de la reconstrucción biliar y suelen deberse a fallo técnico o a isquemia local de los tejidos. Normalmente se manejan con tratamiento endoscópico o radiológico y, menos frecuentemente, requieren cirugía<sup>48</sup>.

- **Estenosis no anastomóticas:** ocurren en localizaciones alejadas de la anastomosis biliar y suelen debutar en el primer año tras el trasplante. Se caracterizan por alternar zonas de estenosis fibróticas y zonas de dilatación del árbol biliar, en cualquier localización desde la periferia a los conductos biliares principales. Asocian una importante morbilidad y mortalidad. Suelen requerir retrasplante. Pueden ocurrir en el contexto de un problema vascular identificado (como trombosis de la arteria hepática) o con arteria hepática patente, denominándose en el segundo caso colangiopatía isquémica<sup>48</sup>.

#### **Colangiopatía isquémica**

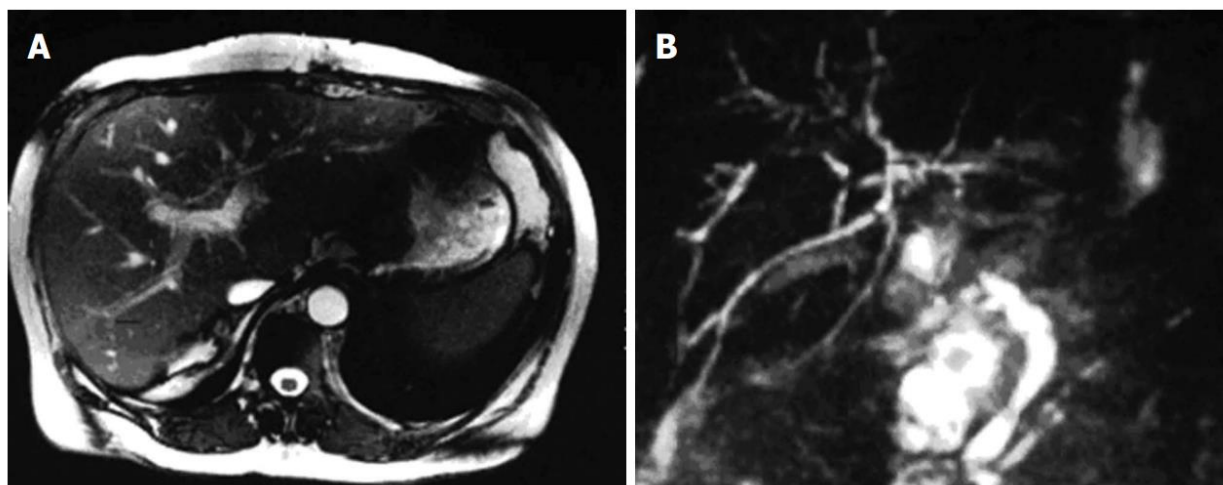
La colangiopatía isquémica (CI) se define como la aparición de estenosis biliar difusa no anastomóticas, con o sin dilataciones preestenóticas, en presencia de una arteria hepática permeable<sup>49</sup>.

La CI es asintomática en la fase inicial y la sospecha clínica surge al hallar únicamente una elevación progresiva de enzimas de colestasis en los meses posteriores al trasplante.

La mayoría de las veces se manifiesta entre el primer y sexto mes tras el trasplante hepático, e implica tanto la vía biliar intrahepática como la vía biliar extrahepática del donante<sup>50</sup>. Posteriormente el paciente desarrolla ictericia, prurito y comienzan a sucederse colangitis de repetición.

Una vez que se han descartado la estenosis biliar anastomótica y la trombosis arterial, para confirmar el diagnóstico de colangiopatía isquémica se tienen que ver imágenes de estenosis biliar difusas en resonancia magnética, colangiografía retrógrada endoscópica o colangiografía transhepática percutánea<sup>50</sup>. La estenosis en la bifurcación biliar es típica<sup>43</sup>.

El desarrollo de colangiopatía isquémica se asocia con un aumento significativo de la morbilidad del paciente debido a la necesidad de procedimientos biliares invasivos múltiples y de hospitalizaciones repetidas, mermando la calidad de vida de los pacientes<sup>51,52</sup>. Hasta El 65% de los pacientes con colangiopatía isquémica requieren trasplante o fallecen por esta causa<sup>49,51</sup>.



*Ilustración 1. Imagen de colangiopatía isquémica*

**Imagen tomada de Widmer J, Eden J, Carvalho MF, Dutkowski P, Schlegel A. Machine Perfusion for Extended Criteria Donor Livers: What Challenges Remain? J. Clin. Med. 2022, 11, 5218.**

La literatura publicada refleja una mayor tasa de complicaciones biliares y, especialmente, de CI en los receptores de DA. En general, las tasas de colangiopatía isquémica son aproximadamente 3% y 16% después trasplante hepático con donación de ME y DAC, respectivamente, según 2 metaanálisis<sup>51,53</sup>.

La colangiopatía isquémica puede tener diferentes formas clínicas, con diferentes grados de gravedad<sup>54</sup>.

- Necrosis difusa: supone anomalías graves de casi todo el sistema biliar. Se diagnostica en los 2 meses posteriores al trasplante. Los conductos biliares intrahepáticos se estrechan de forma difusa con irregularidades por toda la vía biliar.
- Bilateral multifocal/multifocal progresiva: estos pacientes comienzan con estenosis leve-moderada de los conductos de segundo orden y periféricos y empeoran progresivamente con el tiempo.
- Confluencia dominante: desarrollan estenosis confinado a la confluencia biliar, con relativa preservación de los conductos de segundo orden y periféricos.
- Forma menor: estos pacientes pueden mostrar anomalías radiológicas leves compatibles con CI temprana, pero nunca desarrollan estenosis más extensas.

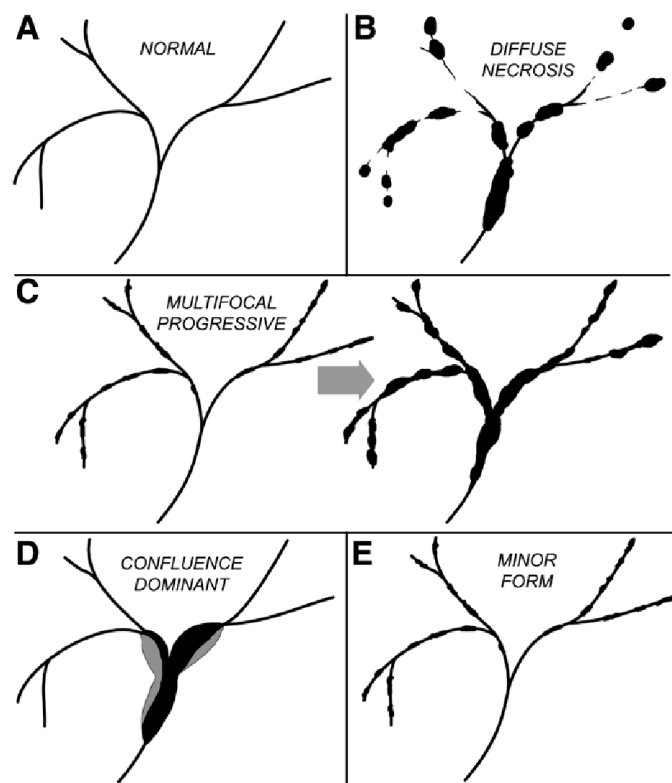


Ilustración 2. Formas clínicas de colangiopatía isquémica

Imagen tomada de Croome K, Mathur A, Aqel, B, Yang L, Taner T, Heimbach J. Classification of distinct patterns of ischemic cholangiopathy following DCD liver transplantation: distinct clinical courses and long-term outcomes from a multicenter cohort. *Transplantation*. 2022;106:1206-1214

Se han descrito diversos factores de riesgo relacionados con el desarrollo de CI: <sup>56</sup>

- Tiempo de isquemia fría (TIF) superior a 8-10 horas
- Tiempo de isquemia caliente (TIC) superior a 30-45 minutos
- Esteatosis macrovesicular moderada (mayor del 30%)
- Edad elevada
- Índice de masa corporal  $> 30 \text{ kg/m}^2$

## 1.7. Métodos de extracción-preservación hepática:

En la actualidad se realizan dos técnicas de extracción hepática en la DAC:

### - **Técnica súper-rápida:**

Fue descrita por el grupo de Pittsburgh en 1995 y es hoy en día aún considerada la técnica estándar en muchos centros trasplantadores<sup>56</sup>.

La técnica súper-rápida consiste en realizar rápidamente una laparotomía media xifopubiana para acceder y canular la aorta, iniciándose inmediatamente la introducción de solución fría de preservación heparinizada y el enfriamiento tópico con hielo. A partir de este momento se considera que se inicia el periodo de isquemia fría. Inmediatamente después se procede al drenaje de la vena cava inferior, se clampa la aorta supraceliaca para seleccionar el territorio de perfusión, se drena la vena cava en el tórax derecho y se canula y perfunde el sistema porta. Los órganos se extraen en bloque<sup>57</sup>. Con esta técnica, grupos expertos inician la perfusión fría en menos de 10 minutos desde la certificación de la muerte. Al limitar los factores de riesgo (edad del donante, isquemia caliente del donante, isquemia fría del injerto), se han logrado resultados adecuados utilizando hígados en DAC recuperados con técnica súper-rápida.<sup>58</sup> Sin embargo, aunque aceptables, los resultados de la donación en asistolia controlada con extracción con técnica súper-rápida estaban lejos de los estándares ofrecidos por la donación en muerte encefálica<sup>51,53</sup>.

Con los métodos de preservación en frío estáticos, el hígado se lava y se enfría con líquido de preservación y posteriormente se almacena en una nevera. Aunque el almacenamiento frío estático ralentiza el metabolismo entre 10 y 12 veces, una actividad anaeróbica sustancial continúa incluso a la temperatura del hielo. Esto conduce al agotamiento del ATP y a la acumulación de succinato y otros metabolitos que son la base de la lesión por isquemia-reperfusión cuando el órgano se vuelve a exponer a sangre oxigenada en el momento del trasplante<sup>59</sup>.

Dado que los resultados con órganos en DA extraídos con técnica súper-rápida eran inferiores a los que se conseguían con órganos en ME (mayor tasa de DPI, FPI y complicaciones biliares en general, específicamente colangiopatía isquémica) ha habido un importante desarrollo de tecnologías novedosas que tratan de reducir el daño que ocurre durante el proceso de extracción, preservación y reperfusión, permitiendo también evaluar y reacondicionar el órgano antes de su uso<sup>51,53,60,61</sup>.

## - **Perfusión regional normotérmica**

En España había experiencia previa con el uso de perfusión regional normotérmica ya que había sido explorada por los grupos que realizan DANC<sup>40</sup>.

La técnica consiste en establecer un circuito extracorpóreo con membrana oxigenada para perfundir los órganos.

En España es legal la canulación de catéteres y la heparinización premortem, previa firma del consentimiento informado por parte de los familiares<sup>29</sup>. Percutáneamente o por disección, se implanta una cánula de gran calibre en la arteria femoral y en la vena femoral. Debe insertarse además un catéter con balón a nivel de la aorta torácica descendente, para evitar la perfusión coronaria y cerebral, evitando así una hipotética recuperación de la actividad cardiaca y cerebral. Tras la determinación del fallecimiento del paciente, se infla el balón aórtico y se inicia la perfusión regional normotérmica con sangre oxigenada. La extracción de órganos se realiza de forma idéntica a los donantes en muerte encefálica.

Es una técnica que trata de limitar la isquemia y restaurar los sustratos energéticos celulares. El mecanismo exacto por el cual se producen los efectos beneficiosos de la perfusión regional normotérmica sigue sin estar claro, pero se cree que es beneficioso porque convierte el periodo de hipoperfusión del donante en un periodo de preacondicionamiento isquémico, restaurando los sustratos energéticos, eliminando los productos de desecho y aumentando los antioxidantes endógenos antes de la conservación en frío<sup>62</sup>. Ya había experiencia previa en nuestro país utilizando estas máquinas de PRN en DANC<sup>40</sup>.

La PRN se ha convertido en Europa en el método de elección para extraer estos órganos y en nuestro hospital es la única que empleamos desde 2016<sup>63</sup>.

Hoy en día en nuestro país la mayoría de los centros trasplantadores extraen los órganos en asistolia con técnica de perfusión regional normotérmica, aportando bibliografía creciente que señala que estos trasplantes tienen resultados similares a la muerte encefálica.

## 1.8. Resultados de la donación en asistolia.

En la década de los años 2000 empiezan a publicarse las primeras experiencias con órganos procedentes de donación en asistolia controlada en algunos países de Europa y en EEUU que cumplen la legislación necesaria<sup>64</sup>. La mayoría de los datos publicados concuerdan y muestran que, en comparación con donantes en ME, los receptores de asistolia extraídos con técnica súper-rápida experimentan una supervivencia del injerto inferior, principalmente relacionada con tasas más altas de complicaciones biliares, en particular colangiopatía isquémica (hasta el 12%)<sup>65-70</sup>. Estos estudios iniciales se basaban en órganos procedentes de donación en asistolia controlada extraídos con técnica de extracción super-rápida.

Posteriormente, dos estudios multicéntricos cambiaron el paradigma sobre los órganos en asistolia

- El estudio multicéntrico nacional español liderado por Hessheimer<sup>71</sup>, publicado en 2019, comparó los resultados de los 95 primeros trasplantes de hígado DAC-PRN con los de 117 trasplantes de hígado DAC-súper rápida. Con una mediana de seguimiento de 20 meses, el uso de PRN post mortem pareció reducir significativamente las tasas de complicaciones biliares posoperatorias (PRN 8% vs súper rápida 31%, p 0,001; Colangiopatía isquémica PRN 2% vs súper rápida 13%, p 0,008) y la pérdida del injerto (PRN 12% vs súper rápida 24%, p 0,008).
- De manera similar, una experiencia combinada de centros en Cambridge y Edimburgo en el Reino Unido comparó los resultados de 43 trasplantes de hígado DAC-PRN con los de una cohorte contemporánea de 187 trasplantes de hígado DAC-súper rápida. La mediana de edad del donante fue menor para los hígados DAC-PRN en comparación con los de súper rápida (PRN 41 años vs 54 años DAC-súper rápida). Reportan tasas mucho más altas en el grupo DAC-súper rápida de estenosis de la anastomosis biliar (PRN 7% vs súper rápida 27%, p 0,004), colangiopatía isquémica (PRN 0% vs súper rápida 27% p 0,001) y pérdida del injerto a los 90 días (PRN 2% vs súper rápida 10%, p 0,102)<sup>72</sup>.

Aunque no hay ensayos clínicos aleatorizados que demuestran la efectividad de la perfusión regional normotérmica, considerados en conjunto los resultados de estos dos estudios son notablemente consistentes y brindan una indicación bastante clara de que el uso de PRN post mortem en el trasplante de hígado DAC puede ayudar a reducir las tasas de complicaciones biliares, CI y pérdida del injerto, y permitir el trasplante exitoso de hígados DAC incluso de donantes de edad avanzada<sup>48</sup>.

En la actualidad, la preservación en el trasplante de órganos sólidos está experimentando un cambio de paradigma que se aleja de la hipotermia estática continua hacia una mayor aplicación de preservación con máquinas de perfusión dinámicas.

La perfusión regional normotérmica es una tecnología en auge en el trasplante de órganos sólidos. En comparación con la técnica súper-rápida, parecen observarse reducciones significativas en las tasas de todas las complicaciones posteriores al trasplante, incluidas las complicaciones biliares (sobre todo la colangiopatía isquémica), la pérdida del injerto y la muerte del paciente<sup>71</sup>.

# HIPÓTESIS

---

## 2. HIPÓTESIS

La aplicación de perfusión regional normotérmica convierte a los órganos procedentes de donación en asistolia controlada Maastricht tipo III en hígados con un perfil de riesgo similar a los procedentes de donantes estándar en muerte encefálica.

# OBJETIVOS

---

### 3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es demostrar que los injertos obtenidos con DA-PRN tienen unos resultados postoperatorios a corto y medio plazo similares a los donantes en ME. Para ello analizaremos:

- Tasa de disfunción precoz del injerto y fallo primario del injerto.
- Tasa de complicaciones biliares, con especial atención a la colangiopatía isquémica.
- Principales complicaciones postoperatorias (trombosis arterial, insuficiencia renal aguda, complicaciones graves Clavien>III).
- Tasa de reintervenciones, reingresos y retrasplantes.

Objetivos secundarios:

- Comparar las curvas de supervivencia a 1 año de injerto y paciente en ambos grupos de estudio.
- Analizar los factores de riesgo asociados a disfunción precoz del injerto y a pérdida de injerto.

# MATERIAL Y MÉTODO

---

## 4. MATERIAL Y MÉTODO

### 4.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio de cohortes prospectivas con un tamaño muestral de 150 trasplantes hepáticos, realizados en el Hospital Regional Universitario de Málaga entre noviembre 2016 hasta abril 2022.

Estos trasplantes han sido divididos en dos grupos en función del tipo de donación. El grupo DAC lo conforman los primeros 50 trasplantes consecutivos realizados en nuestro hospital con donación en asistolia controlada Maastricht tipo III usando perfusión regional normotérmica. Los pacientes que integran el grupo de ME fueron escogidos mediante un muestreo aleatorio sistemático para intentar compensar posibles sesgos de selección, de manera que se incluyeron el trasplante previo y posterior respecto al trasplante en DAC (en caso de que dichos trasplantes cumplieran criterios de exclusión, se escogen los inmediatamente más cercanos). Consiguiendo así una proporción de emparejamiento 1:2.

El periodo de seguimiento mínimo ha sido de un año, la mediana de seguimiento ha sido de 1016 días, finalizando el periodo de seguimiento el 30 de octubre 2023.

## 4.2. Selección del donante

### 4.2.1. Donación en muerte encefálica

La determinación de muerte encefálica según los criterios de la Academia Americana de Neurología se realiza si se cumplen las siguientes condiciones recogidas en la Ilustración 3.

Figure 1. Checklist for Determination of Brain Death

**Prerequisites (all must be checked)**

- Coma, irreversible and cause known.
- Neuroimaging explains coma.
- CNS depressant drug effect absent (if indicated toxicology screen; if barbiturates given, serum level <10 µg/mL).
- No evidence of residual paralytics (electrical stimulation if paralytics used).
- Absence of severe acid-base, electrolyte, endocrine abnormality.
- Normothermia or mild hypothermia (core temperature >36°C).
- Systolic blood pressure ≥100 mm Hg.
- No spontaneous respirations.

**Examination (all must be checked)**

- Pupils nonreactive to bright light.
- Corneal reflex absent.
- Oculocephalic reflex absent (tested only if C-spine integrity ensured).
- Oculovestibular reflex absent.
- No facial movement to noxious stimuli at supraorbital nerve, temporomandibular joint.
- Gag reflex absent.
- Cough reflex absent to tracheal suctioning.
- Absence of motor response to noxious stimuli in all four limbs (spinally mediated reflexes are permissible).

**Apnea testing (all must be checked)**

- Patient is hemodynamically stable.
- Ventilator adjusted to provide normocarbica (PaCO<sub>2</sub> 35–45 mm Hg).
- Patient preoxygenated with 100% FiO<sub>2</sub> for >10 minutes to PaO<sub>2</sub>>200 mm Hg.
- Patient well-oxygenated with a positive end-expiratory pressure (PEEP) of 5 cm of water.
- Provide oxygen via a suction catheter to the level of the carina at 6 L/min or attach T-piece with continuous positive airway pressure (CPAP) at 10 cm H<sub>2</sub>O.
- Disconnect ventilator.
- Spontaneous respirations absent.
- Arterial blood gas drawn at 8–10 minutes, patient reconnected to ventilator.
- PCO<sub>2</sub> ≥60 mm Hg, or 20 mm Hg rise from normal baseline value.

**OR:**

- Apnea test aborted.

**Ancillary testing (only one needs to be performed) (to be ordered only if clinical examination cannot be fully performed due to patient factors, or if apnea testing inconclusive or aborted)**

- Cerebral angiogram
- HMPAO SPECT
- EEG
- TCD

Time of death (DD/MM/YY) \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Name of physician and signature \_\_\_\_\_

Ilustración 3. Check list para determinar muerte encefálica según criterios de la Academia Americana de Neurología

### 4.2.2. Donación en asistolia controlada Maastricht tipo III

Ante cualquier potencial fallecimiento 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.

Según el Protocolo Nacional de Donación en Asistolia Controlada de 2015, en los donantes en asistolia se recomienda valorar factores propios del donante que se han relacionado con resultados del trasplante hepático menos favorables, como son la edad y el IMC. En este protocolo se recomienda que la edad del donante sea <65 años y que el IMC del donante sea < 35 Kg/m<sup>2</sup> <sup>57</sup>. Estos valores se han ido flexibilizando progresivamente en los años siguientes y actualmente no existe una contraindicación absoluta para la donación con relación a edad o IMC.

En la historia clínica del donante se debe dejar constancia de la situación clínica-patología que ha llevado a la decisión de limitación de tratamiento de soporte vital, del momento y el lugar propuesto para la retirada del soporte ventilatorio y de 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).

Con relación a los tiempos de isquemia caliente, se recomienda<sup>57</sup>:

- Tiempo de isquemia caliente funcional < 30 minutos
- Tiempo de isquemia caliente total < 90 minutos

### 4.3. Técnicas de extracción y preservación

#### 4.3.1. Extracción en muerte encefálica

La técnica habitual en los donantes en muerte encefálica incluye:

##### **Fase I: Disección normotérmica “in vivo”**

Realizamos una laparotomía media xifo-pubiana ampliada con una incisión transversa bilateral a nivel umbilical.

Se explora la cavidad abdominal, verificando la ausencia de lesiones traumáticas, tumores o grandes malformaciones que contraindiquen la extracción. Se inspecciona el hígado, examinando el color, la elasticidad, el volumen y la vascularización del órgano. El aspecto macroscópico del hígado, valorado por un cirujano con experiencia, sigue siendo el mejor criterio de evaluación de su calidad funcional. Si se duda sobre la validez del órgano por esteatosis, se realiza una biopsia intraoperatoria. La presencia de más de un 60% de macroesteatosis descartará la utilización del hígado. Por último, palpamos los ligamentos hepatoduodenal y gastrohepático, con objeto de descartar anomalías arteriales.

Posteriormente realizamos una maniobra de Cattell-Kocher para exponer los grandes vasos retroperitoneales.

Ligamos y seccionamos la arteria mesentérica inferior y pasamos con ligaduras de seda del nº2 la aorta y cava.

Por último, se identifica la arteria mesentérica superior en su salida de la aorta y se controla con ligadura del nº2 lo más lejos posible de su origen, a unos 4-5 cm, para evitar lesionar una posible arteria hepática derecha de localización más proximal.

Pasamos a controlar la aorta supracelíaca infradiafragmática. Para acceder a ella seccionamos el epiplón menor, pasamos una cinta en torno al esófago y seccionamos el pilar derecho diafragmático. Disecamos la aorta y pasamos una ligadura de seda nº2.

Posteriormente disección la vena mesentérica superior o Inferior y la controlamos entre ligaduras del nº0 para posteriormente proceder a la canulación Portal y la perfusión hepática por esta vía. Por último, localizamos el colédoco y lo seccionamos a la altura de la inserción del cístico y se lava la vía biliar con suero fisiológico.

## **Fase II: Colocación de las cánulas de perfusión y refrigeración “in situ”**

Se administra Heparina iv a razón de 3 mg/Kg de peso. Se procede a colocar la cánula de perfusión Portal a través de la vena mesentérica superior o vena mesentérica inferior. Después se canula la aorta abdominal infrarrenal, anudando el hilo distal. Finalmente, se canula la cava. Se procede al clampaje de la aorta supracelíaca. Se anota la hora en el protocolo de donación. Se inicia la perfusión de los órganos con los líquidos de preservación fríos, por gravedad y a una presión de 1-1,5 m sobre el nivel de la aorta. Se abre la cánula de drenaje de la cava inferior. Se abre el diafragma derecho por encima del hígado, se abre el pericardio y se realiza una sección amplia de la orejuela derecha que facilita el drenaje venoso del hígado. Se comprueba que la decoloración de los órganos en el campo quirúrgico es adecuada. La hipotermia debe asegurarse por contacto directo con hielo estéril picado. Normalmente es suficiente con pasar 2 litros de líquido de perfusión por aorta y 1 litro por la vena porta.

## **Fase III: Extirpación de los órganos**

La extracción del hígado se inicia cuando el hígado adquiere un color rojo pálido y el líquido de descarga de la cava sale claro.

En primer lugar, se separa la cabeza del páncreas del duodeno. La sección se continúa por la curvatura menor del estómago, con especial atención a si existe una arteria hepática izquierda, que habría que preservar.

Posteriormente, pasamos al tronco de la vena porta. Se secciona el pedículo mesentérico superior por el borde inferior del páncreas. El páncreas se secciona a la altura de su cuerpo y el pedículo esplénico se secciona a nivel del borde superior.

Se secciona el diafragma dejando unido al hígado la zona del ligamento triangular derecho y un rodete alrededor de la vena cava suprahepática. La vena cava infrahepática se disecciona por encima del origen de las venas renales, y se secciona transversalmente. Hacia la derecha continuamos dividiendo la glándula suprarrenal por la mitad y conectando con el diafragma ya seccionado previamente.

Se disecciona el origen de la arteria mesentérica superior y se realiza una arteriotomía transversa en la cara anterior de la misma, a ras de la Aorta, lo que permite ver el ostium de salida de las arterias renales evitando así lesionarlas.

La Aorta supracelíaca se secciona justo por encima de la ligadura colocada a ese nivel. Finalmente se secciona el pilar izquierdo del diafragma que todavía sujeta la Aorta por detrás. En este momento se puede extraer el hígado que incluye parte de la cabeza, istmo y cuerpo pancreático y la cánula Portal. Se coloca en una batea con hielo y bolsas estériles. Se perfunde nuevamente entre ½ litro y 1 litro de solución de Wisconsin por la cánula Portal y se empaqueta el hígado en tres bolsas de plástico estériles. Finalmente se extraen injertos vasculares a nivel de las ilíacas.

#### 4.3.2. Extracción en asistolia controlada Maastricht tipo III

A todos los pacientes incluidos en este estudio se les ha realizado una técnica de preservación in situ-extracción hepática con PRN.

La retirada de medidas de soporte en el potencial donante puede realizarse en la Unidad de Cuidados Intensivos o en quirófano, aunque se recomienda en este último para tratar de reducir los tiempos de isquemia de los órganos. En nuestro centro se retiran habitualmente en quirófano.

Para establecer el circuito de la bomba de circulación extracorpórea con membrana de oxigenación, se necesita acceso vascular femoral arterial y venoso. La canulación femoral se podrá realizar mediante disección inguinal o mediante punción percutánea.

Si la canulación se ha realizado premortem, el circuito de recirculación normotérmica se pone en marcha una vez que se haya declarado la muerte del potencial donante.

De modo simultáneo, se realiza el cierre del flujo de la aorta supracelíaca mediante un balón de oclusión.

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.

## PROCESO DE DONACION, PRESERVACION Y TRASPLANTE. ASISTOLIA CONTROLADA

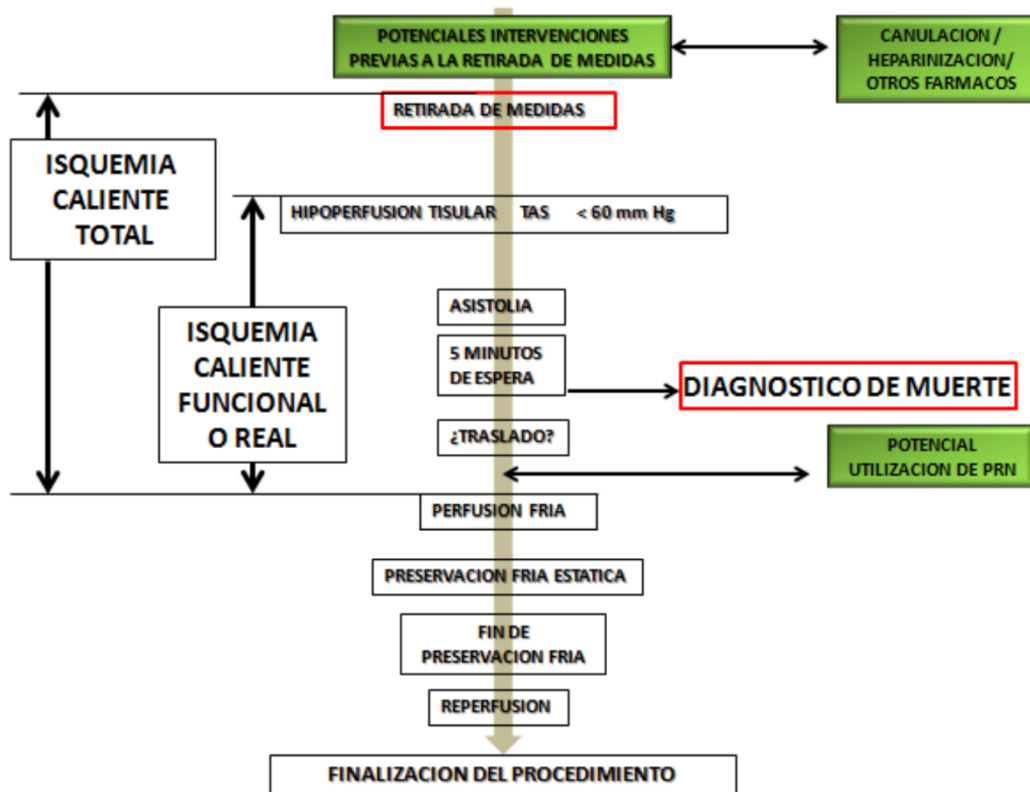


Figura 11. Esquema del procedimiento de preservación y donación en asistolia controlada.

### Imagen tomada de la ONT. Protocolo Nacional de Donación en Asistolia Controlada

TAS – tensión arterial sistólica; PRN – perfusión regional normotérmica

La duración de la Perfusión Regional Normotérmica empleada es de 90 minutos.

Cada 30 minutos se monitorizan los siguientes parámetros:

Flujo de bomba de recirculación >1,7 l/min con catéter de oclusión en la Ao supra-celíaca
Temperatura del circuito: 37 °C
pH: 7,35-7,45
PaO <sub>2</sub> : 100-150 mmHg
Hematocrito > 20%
Sodio, potasio, glucosa y lactato en rango

El uso de PRN facilita una validación adicional del potencial donante hepático, basándose en el comportamiento de las transaminasas durante el procedimiento. Utilizamos valores de GOT/GPT iniciales  $< 3$  veces el límite superior de la normalidad, y valores de GOT/GPT finales  $< 4$  veces el límite superior de la normalidad.

La técnica quirúrgica en el donante no tiene diferencias relevantes respecto a la técnica utilizada en el donante en muerte encefálica.

#### 4.4. Líquido de perfusión

En nuestro centro el líquido de perfusión empleado es Custodiol® HTK. En los casos en los que el órgano ha sido extraído por otro equipo distinto al de Málaga, pudieron utilizar soluciones diferentes como Universidad de Wisconsin o Celsior®.

#### 4.5. Selección del receptor

La asignación de órganos se ha realizado en base al sistema MELD, la clasificación de Child-Pugh y el tiempo en lista de espera.

Inicialmente en nuestro centro, siguiendo las recomendaciones de la Organización Nacional de Trasplante, los criterios de selección del receptor de DA establecidos en el protocolo hospitalario fueron restrictivos. Se asignaban órganos procedentes de DA exclusivamente a receptores con MELD<20, IMC<30, sin comorbilidades significativas, sin cirugía supramesocólica previa o retrasplante (para evitar los mayores tiempos de isquemia) y evitando etiología VHC, hepatocarcinoma y colangitis esclerosante primaria (por problemas inherentes al diagnóstico diferencial de complicaciones biliares postrasplante). Además, se evitaron los grupos sanguíneos AB y B (por tiempos relativamente cortos en lista de espera).

Posteriormente y a día de hoy, en congruencia con la evidencia científica disponible, todos estos criterios se han eliminado. Ya no se seleccionan receptores de mayor o menor riesgo en función de si el órgano disponible será donante en muerte encefálica o asistolia. Se han utilizado órganos en asistolia para trasplante en código cero por insuficiencia hepática aguda, trasplante hepato-renal y en colangitis esclerosante primaria en ambos grupos del estudio.

## 4.6. Técnica quirúrgica de implante hepático

La técnica quirúrgica en el implante hepático es estándar y similar en ambos grupos de estudio (DAC-PRN y DME). Comprende los siguientes pasos<sup>73</sup>:

### 1. Fase de hepatectomía total.

La laparotomía más habitual en nuestra unidad es la subcostal bilateral, excepcionalmente con prolongación vertical en la línea media (incisión en Mercedes). La incisión se extiende desde la línea axilar media o posterior del lado derecho hasta el borde externo del músculo recto izquierdo. Una vez accedemos a la cavidad abdominal, se secciona el ligamento redondo y el falciforme y se instalan los separador de Kent para lograr una adecuada exposición del área hepática y el retroperitoneo. Procedemos a inspeccionar el hígado, el hilio hepático y el resto de la cavidad. Se secciona el epiplon gastrohepático, con especial vigilancia por si existe una rama hepática de la gástrica izquierda, que habrá que seccionar entre ligaduras. Normalmente se utiliza energía bipolar para la disección (Ligasure-Maryland®).

La disección del hilio hepático se realiza a unos 2 cm del borde duodenal, ya que a este nivel los elementos suelen ser únicos y de gran calibre. Comienza con la identificación del conducto cístico y posterior sección del hepatocolédoco, por encima de la unión cístico-coledociana. Posteriormente pasamos a la disección de la arteria hepática, que debe ser muy cuidadosa para no lesionar la íntima. La sección se hará lo más distal posible, a nivel de la bifurcación en arterias derecha e izquierda. Las variantes anatómicas (AHI de la gástrica izquierda o AHD de la arteria mesentérica superior), no son tan importantes como en el donante, ya que aquí utilizaremos aquella de mayor calibre, habitualmente la que proviene del tronco celíaco. En casos de una AHD predominante, procedente de la arteria mesentérica superior será esta la que utilizaremos para la arterialización del injerto. Una vez separadas las dos estructuras previas queda expuesta la vena porta, que disecaremos y seccionaremos cerca del parénquima hepático. Posteriormente se disecciona un pequeño segmento de vena cava infrahepática que nos permita colocar un clamp de Satinsky para realizar un shunt portocava término-lateral temporal (con polipropileno 4-5/0). Este gesto, que es posible hacerlo en prácticamente todos los receptores de forma rápida (10 - 15 min), nos permite mantener de forma

adecuada la hemodinámica. Si existe trombosis portal extraeremos el trombo mediante una trombectomía de eversión.

Habitualmente todas las hepatectomías las realizamos con conservación de la vena cava retrohepática (“piggy back”). Ello exige la sección del ligamento triangular derecho, y disección y ligadura cuidadosa de todas las venas retrohepáticas que drenan directamente los segmentos I, VI y VII en la cava retrohepática, traccionando del hígado hacia delante y hacia arriba, realizando una hemostasia muy cuidadosa, hasta llegar al origen de las venas suprahepáticas. Si la conservación de la cava nos es posible técnicamente, se realizará una hepatectomía clásica, por lo que se dejará pasada una cinta vascular alrededor de la cava infrahepática para su posterior sección. Colocamos el clamp de Klintmalm alrededor de las venas suprahepáticas sin ocluir el flujo de la vena cava. La hepatectomía finaliza con la sección de las venas suprahepáticas a nivel lo más intrahepático posible. El muñón resultante de las tres venas suprahepáticas se convierte en un ostium único seccionando los puentes entre las mismas.

Con la sección de los elementos vasculares y extracción del hígado comienza la fase anhepática, que durará hasta la reperusión del injerto.

## **2. Fase de implante (reconstrucción vascular y biliar).**

Una vez completada la hepatectomía, se realiza el implante del nuevo órgano que ha sido preparado en el banco. Las anastomosis vasculares se realizan con el siguiente orden: vena cava suprahepática donante con muñón de las tres venas suprahepáticas receptoras, vena porta y arteria hepática. La reperusión habitualmente la hacemos portal, menos frecuentemente simultánea portal-arterial.

### Anastomosis Cava Suprahepática

Esta anastomosis se efectúa con monofilamento de prolene 3-4/0, continua y evertida. Si es necesario se puede ampliar el orificio de las venas media-izquierda hacia abajo o lateralmente en la cava (cavoplastia). Durante la confección de esta anastomosis el órgano se perfundirá por la cánula portal nº11 con Plasmalyte© a temperatura ambiente. El orificio inferior de la cava se cerrará con una endograpadora.

### Anastomosis Portal. Reperfusión del injerto (fase neoheopática)

Si se ha realizado un shunt portocava temporal se desmontará aplicando una endograpadora en la base de la anastomosis porto-cava. La anastomosis portal la confeccionamos con sutura continua de Prolene de 4-5/0, promoviendo que quede recta, incluso con cierto grado de tensión, con objeto de evitar acodamientos trombógenos. Una vez terminada la anastomosis portal se procederá a la reperfusión del injerto, abriendo primero el clamp de la cava (Klintmalm) y posteriormente el clamp portal (Glover). La apertura de la porta la hacemos de forma gradual y en comunicación con el anestesista. En este momento comienza la fase neohepática.

### Anastomosis Arterial

Esta anastomosis es la más variable. Normalmente utilizamos la bifurcación de las hepáticas o la bifurcación de la arteria hepática común (AHC) con la arteria gastroduodenal del receptor, confeccionado un parche de Carrel. También es frecuente el uso de una arteria hepática derecha o izquierda dominante cortándola en bisel. En el donante se empleará usualmente la bifurcación del tronco celíaco con la arteria esplénica o el propio TC. Normalmente se utilizará sutura continua de Prolene 6-7/0. Las variantes anatómicas de la arteria (30% de los casos) pueden requerir diferentes métodos de reconstrucción. Si la AHI procede de la coronaria, se utilizará el tronco celíaco del donante con parche aórtico. Si existe una AHD de la arteria mesentérica superior se puede anastomosar los ostium del tronco celíaco y arteria mesentérica superior y anastomosar la salida de la arteria mesentérica superior. Alternativamente, se puede anastomosar la AHD a la arteria gastroduodenal o a la arteria esplénica, utilizando el tronco celíaco para la anastomosis. Si la arteria gastroduodenal es de un calibre grueso, debe respetarse, confeccionando la anastomosis a nivel de la bifurcación de las hepáticas o en la propia bifurcación de la hepática propia con la gastroduodenal (sin ligarla).

### Anastomosis Biliar

Una vez realizada la colecistectomía del donante, dejando un muñón cístico lo más corto posible, se realizará la anastomosis coledoco-coledoco término-terminal con puntos

entrecortados por fuera de la anastomosis de PDS 5-6/0). Solo se tutoriza con tubo de Kehr si la vía biliar es muy fina o muy incongruente.

### **3. Fase de hemostasia y cierre abdominal.**

Se revisa minuciosamente la hemostasia. Por protocolo, se estudian las anastomosis portal y arterial con sondas de flujometría. Se realiza el cierre abdominal por planos con suturas continuas monofilamento reabsorbible de larga duración. La piel se cierra con grapas. La necesidad de uso de drenaje intraabdominal se individualiza.

#### 4.7. Postoperatorio

Tras el trasplante hepático los pacientes pasan a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). La extubación suele realizarse en la UCI, aunque si es posible se realizará en quirófano. Habitualmente los pacientes portan un catéter arterial, Swan Ganz de medición de gasto cardíaco y SvO<sub>2</sub>, sonda nasogástrica, sonda urinaria que permitirá medir la presión intrabdominal y varios catéteres venosos periféricos. En casos seleccionados llevarán drenajes abdominales o tubo de Kehr.

Será determinante realizar una monitorización exhaustiva del estado hemodinámico, respiratorio y temperatura del paciente. Durante las primeras 48 horas postrasplante es frecuente el sangrado, por déficit en la síntesis de factores o por hiperconsumo.

La función del injerto se evalúa mediante controles analíticos (bioquímicos y factores de la coagulación vitamina K dependientes), datos clínicos (signos de insuficiencia hepática como encefalopatía) y control radiológico con ecografía-Doppler. Según nuestro protocolo hospitalario, se realiza una primera ecografía-Doppler en las primeras 24 horas postrasplante. Posteriormente, se repetirá o se realizará angio-TC si hay datos de alarma en la primera determinación, cambio clínico o bajo mejor criterio del facultativo.

También se evaluará la ascitis así como el control de infecciones.

Cuando se considera que el paciente está estable, pasa a planta de hospitalización de Cirugía Digestiva para continuar la recuperación. Se le realizan controles analíticos de la función hepática y renal, y niveles de Tacrólimus, habitualmente cada 48 horas, hasta el alta hospitalaria.

#### 4.8. Definición de variables

- VARIABLES RELACIONADAS CON LA DONACIÓN
  - Donante ME: donante potencial en situación clínica de muerte encefálica según criterios de Academia Americana de Neurología 2010.
  - Donante DAC: donante potencial al que se va a realizar LTSV.
  - Técnica de extracción: estándar (DME) / PRN.
  - Sexo donante: varón / mujer.
  - Edad donante en años.
  - Peso donante en kg, talla donante en metros e IMC donante (kg/m<sup>2</sup>) según datos recogidos en protocolo de donación.
  - Causa de la muerte: ACV / encefalopatía anóxica / TCE / otras.
  - Lugar de la donación: Málaga / fuera de Málaga.
  - Estancia en UCI del paciente hasta la donación, medido en días.
  - Uso de drogas vasoactivas durante estancia en UCI: sí / no.
  - Esteatosis: no / leve (<30%) / moderada (30-60%) / grave (>60%) Micro / macroesteatosis – determinada en biopsia del injerto.
  - Solución de preservación empleada: HTK Custodiol® / Celsior® / Universidad de Wisconsin.
  - Lugar de extubación: quirófano / UCI / otro.
  - Canulación premortem: sí / no
  - Tiempos de isquemia caliente en el donante:
    - Tiempo desde LTSV hasta hipoperfusión significativa, definida por TAs<60mmHg, medido en minutos.
    - Tiempo desde hipoperfusión significativa hasta parada, medido en minutos.
    - Tiempo desde parada cardíaca hasta certificar la muerte, legislado en nuestro país en 5 min.
    - Tiempo de isquemia caliente donante funcional (dTIC-Funcional): tiempo desde que se inicia la hipoperfusión significativa hasta el inicio de la preservación, medido en minutos
    - Tiempo de isquemia caliente donante total (dTIC-Total): tiempo desde la LTSV hasta el inicio de la preservación, medido en minutos
    - GOT y GPT máximas medidas en el donante, según el protocolo de donación.

▪ VARIABLES RELACIONADAS CON EL RECEPTOR

- Sexo receptor: varón / mujer.
- Edad receptor (años).
- Peso receptor (kg), Talla receptor (m) e IMC receptor (kg/m<sup>2</sup>): según informe de visita preanestésica.
- Etiología de enfermedad hepática: vírica / alcohol / hepatocarcinoma (CHC) / otros. En caso de coexistir varias, para su agrupación en categorías se prioriza CHC sobre vírica y ésta última se prioriza sobre alcohol.
- MELD: calculado en base a los valores analíticos del día del trasplante según la fórmula
$$\text{MELD} = 9,57 \text{ Ln}(\text{Creat}) + 3,78 \text{ Ln}(\text{Bili}) + 11,2 \text{ Ln}(\text{INR}) + 6,43$$
$$\text{MELD Na} = \text{MELD} - \text{Na} - [0.025 \times \text{MELD} \times (140 - \text{Na})] + 140.$$
- Child-Pugh: clase y cifra, según figura en la hoja de inclusión en lista de espera.

▪ VARIABLES INTRAOPERATORIAS

- Shunt portocava: sí / no.
- Reperusión del injerto: portal / simultánea portal-arterial.
- Tiempo de isquemia fría (TIF): medido en minutos.
  - DAC: tiempo desde el final de la PNR e inicio de la perfusión fría, hasta el momento en que el injerto entra en el cuerpo del receptor.
  - DME: tiempo desde el clampaje aórtico en el donante e inicio de la perfusión fría hasta el momento en que el injerto entra en el cuerpo del receptor.
- Tiempo de isquemia caliente del receptor (TIC): tiempo transcurrido desde que el injerto entra en el cuerpo del receptor hasta la reperusión del injerto, medido en minutos.
- Síndrome de reperusión: caída de la presión arterial >30% que ocurre en los primeros 5 minutos de la reperusión hepática con una duración superior a 1 minuto.
- Coagulopatía: alargamiento de los tiempos de coagulación (TP, TPTA) y disminución de TP% junto a presencia de sangrado.

- Fibrinolisis: elevación de niveles de activador tisular de plasminógeno (t-PA) durante el TH, junto a presencia de sangrado.
  - Hemoderivados: incluye los hematíes de banco, hematíes de recuperador, plasma y plaquetas trasfundidos durante la intervención quirúrgica, en mililitros.
  - Anastomosis biliar: estándar (término-terminal con puntos sueltos PDS ± tutor Kehr) / otras.
  - Congruencia diámetro vía biliar: se ha considerado congruente si la diferencia de diámetro entre la vía biliar donante y receptora es  $\leq 2$ mm.
- VARIABLES POSTOPERATORIAS
    - Disfunción precoz del injerto (DPI): definida según los criterios de Olthoff (Pittsburgh) como presencia de al menos uno de los siguientes datos:<sup>46</sup>
      - ✓ bilirrubina  $\geq 10$ mg/dL al 7º día postoperatorio
      - ✓ INR  $\geq 1.6$  al 7º día postoperatorio
      - ✓ GOT o GPT  $> 2000$ UI/L durante los 7 primeros días.
    - 
    - Fallo primario del injerto (FPI): grado más severo de disfunción precoz del injerto. Consiste en una función hepática insuficiente, que lleva al éxitus del paciente o al retrasplante durante los primeros siete días de postoperatorio.
    - Pico de GOT y pico de GPT: valor máximo alcanzado en el postoperatorio (UI/L).
    - Estancia en UCI y en planta, medido en días.
    - Complicaciones según la clasificación de Clavien Dindo (Tabla 3). Se ha considerado complicación grave si grado  $\geq$ III.

Tabla 3. Clasificación Clavien-Dindo

GRADO	DEFINICIÓN
Grado I	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal, sin la necesidad de tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico o intervención radiológica. Incluye uso de antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia.
Grado II	Requerimiento de tratamiento farmacológico con fármacos distintos de los permitidos en el grado I. Incluye transfusión de sangre y nutrición parenteral
Grado III	Requiere intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica.
IIIa	Intervenciones que no requieren anestesia general
IIIb	Intervenciones bajo anestesia general.
Grado IV	Complicaciones que implican un riesgo vital para el paciente y requieren manejo de cuidados intensivos
IVa	Disfunción de un único órgano
IVb	Disfunción multiorgánica
Grado V	Defunción del paciente

- Rechazo celular agudo
- Lesión arterial, diagnosticado según ecografía Doppler o angio-TC
- Insuficiencia renal o necesidad de hemofiltro durante el posoperatorio
- Reintervención: sí / no
- Reingreso en los siguientes 30 días: sí / no
- Reingreso entre 1 mes y un año: sí / no
- Complicación biliar diagnosticado según colangio Resonancia Magnética: biloma / fístula biliar / estenosis anastomosis / colangiopatía isquémica / otros. Se clasifican en postoperatoria (PO) si aparece en el primer mes tras el trasplante / <1año / >1 año.
- Retrasplante. Se considera urgente en los primeros 7días. Tardío posteriormente.
- Necesidad de yeyunostomía posterior: sí / no
- Estado del paciente: vivo / muerto.
- Estado del injerto: funcionando (se incluyen pacientes que fallecen por causa ajena al trasplante hepático) / perdido (se incluyen pacientes con colangiopatía isquémica).

## 4.9. Recogida de datos

La recogida de datos se realizó de forma prospectiva desde el comienzo del programa de DAC en el Hospital Regional Universitario de Málaga en marzo de 2014.

## 4.10. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se ha empleado el programa IBM SPSS, versión 25. La significación estadística se ha establecido con  $p \leq 0,05$ .

- **Análisis descriptivo.**

Las variables cualitativas quedan definidas como números absolutos y frecuencias relativas en forma de porcentaje.

Para las variables cuantitativas se ha comprobado la normalidad de la muestra con el test de Kolmogorov-Smirnof. Cuando cumplieron las condiciones de normalidad, se expresaron como media y desviación estándar o rango, y en el resto de los casos, como mediana y valores de rango entre el percentil 25 y percentil 75.

- **Análisis bivariante.**

Para analizar las variables cualitativas se ha usado el test de Chi-cuadrado de Pearson. En los casos en los que la frecuencia esperada era menor de 5, se ha empleado la prueba exacta de Fisher.

En las variables normales se han empleado test paramétricos, principalmente T-student y en las variables no-normales se ha empleado la prueba U de Mann Whitney.

Para el estudio de supervivencias se han empleado tablas de Kaplan Meier, utilizando el test log-Rank para comparar curvas de supervivencias entre ambos grupos y el test de Breslow para detectar diferencias al principio de dichas curvas.

- **Análisis multivariante.**

Para los estudios multivariante, todos con variables resultado dicotómicas, se ha empleado la regresión logística binaria incluyendo en la ecuación todas las variables con significación en el análisis univariante y aquellas conocidas por su relevancia en estudios previos.

# RESULTADOS

---

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Donantes

#### 5.1.1 Datos demográficos

Las características de los donantes quedan reflejadas en la Tabla 4.

Los donantes no son homogéneos respecto a sexo, edad ni causa de éxitus, existiendo diferencias estadísticamente significativas. En el grupo DA-PRN predominan los varones (72% DA-PRN vs 51,5% ME) y la edad es más baja (53,32años DA-PRN vs 58,72años ME). La causa de éxitus más frecuente en ambos grupos es el ACV (54% en DA-PRN vs 77% en ME), sin embargo, destaca un mayor porcentaje de éxitus por anoxia en el grupo DA-PRN (32% DA-PRN vs 18% ME). El IMC es similar en ambos grupos, teniendo los donantes un ligero sobrepeso. Con relación a la estancia en UCI previa al fallecimiento, es significativamente mayor en el grupo DA-PRN, con una mediana de 6días (p 0,001). También observamos una menor utilización de fármacos vasoactivos a favor de este grupo (33,2% DA-PRN vs 85% ME, p 0,001).

La tasa de esteatosis en los órganos DA-PRN es del 28% (22% leves y 6% moderadas) sin diferencias estadísticamente significativas con el grupo muerte encefálica (25% leves y 4% moderadas) con una p 0,800. No hay ningún donante con esteatosis severa.

El líquido de perfusión empleado fue CUSTODIOL® HTK en el 100% de los pacientes en el grupo DA-PRN y en el 98% de los pacientes del grupo ME (p 0,581).

Tabla 4. Características de los donantes

	DA-PRN	ME	p
<b>Género</b>			
<b>Varón</b>	36 (72%)	51 (51,5%)	<b>0,017</b>
<b>Mujer</b>	14 (28%)	48 (48,5%)	
<b>Edad (años)</b>	53,32 (±11,8)	58,72 (±14,1)	<b>0,022</b>
<b>IMC</b>	26,343 (±3,64)	26,986 (±3,87)	0,352
<b>Causa éxitus</b>			
<b>ACV</b>	27 (54%)	77 (77%)	<b>0,020</b>
<b>Anoxia</b>	16 (32%)	9 (9%)	
<b>TCE</b>	5 (10%)	12 (12%)	
<b>Otros</b>	2 (4%)	1 (1%)	
<b>Lugar extracción</b>			
<b>Málaga</b>	31 (62%)	65 (65%)	0,718
<b>Otros</b>	19 (38%)	35 (35%)	
<b>Estancia UCI (días)</b>	6 [3-8]	2 [1-4]	<b>0,001</b>

DA PRN - donación en asistolia con perfusión regional normotérmica; ME muerte encefálica; IMC - índice de masa corporal; ACV - accidente cerebro vascular; TCE - traumatismo craneoencefálico; UCI - unidad de cuidados intensivos.

### 5.1.2 Tiempos isquemia en el grupo DA-PRN

La media de TIC-total fue de 18,63min (±5,9) y de TIC-funcional fue de 12,75min [±4,2min]. El tiempo de empleo de la máquina de perfusión normotérmica fue de 96,3min [90-126min]. Hemos precisado una media de transfusión de 2 concentrados de hemáties [1-5].

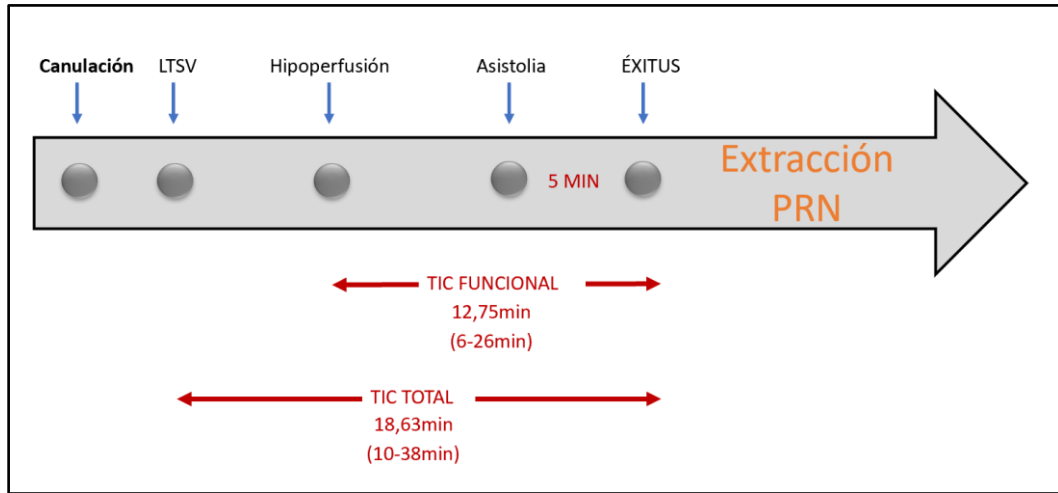


Figura 12. Esquema tiempos de ischemia en donación en asistolia controlada

LTSV – limitación terapéutica del soporte vital; PRN – perfusión regional normotérmica; TIC – tiempo de ischemia caliente

Tabla 5. Tiempos de ischemia durante la extracción en el grupo DA-PRN

	DA-PRN
Tiempo LTSV – hipoperfusión significativa	5,83 ( $\pm 3,8$ )
Tiempo hipoperfusión significativa – asistolia	7,5 ( $\pm 4,1$ )
Tiempo asistolia – declaración muerte	5

DA PRN - donación en asistolia con perfusión regional normotérmica; LTSV – limitación terapéutica del soporte vital

## 5.2. Receptor

### 5.2.1 Datos demográficos

En la Tabla 6 quedan reflejadas las características de los receptores.

Tabla 6. Características de los receptores

	DA-PRN	ME	p
<b>Género</b>			
<b>Varón</b>	38 (76%)	65 (65%)	0,171
<b>Mujer</b>	12 (24%)	35 (35%)	
<b>Edad (años)</b>	57,5 (±9,23)	57,27 (±8,54)	0,880
<b>IMC</b>	26,6 (±4,1)	27,3 (±4,9)	0,377
<b>Indicación trasplante</b>			
<b>Alcohol</b>	7 (14%)	26 (26%)	<b>0,037</b>
<b>CHC</b>	26 (52%)	33 (33%)	
<b>Vírica</b>	3 (6%)	17 (17%)	
<b>Otras</b>	14 (28%)	24 (24%)	
<b>Child-Pugh C</b>	7 (14%)	19 (19%)	0,446
<b>Meld</b>	12	12	0,339
<b>Meld Na</b>	12	13	0,234

DA PRN - donación en asistolia con perfusión regional normotérmica; ME muerte encefálica; IMC – índice de masa corporal; CHC – carcinoma hepatocelular; MELD – model for end stage liver disease;

Los receptores presentan datos demográficos similares en ambos grupos. Predominan los varones, con una edad media en la serie de 57 años. El IMC es similar en ambos grupos, teniendo los pacientes en general sobrepeso. Con relación a la etiología que motiva el trasplante sí observamos diferencias estadísticamente significativas. En el grupo DA-PRN la indicación principal es el CHC y en el grupo ME, aunque también el CHC es la indicación más frecuente, la distribución de proporciones es más heterogénea, destacando la proporción de cirrosis de origen alcohólica y vírica. Los receptores en ambos grupos llegan al trasplante con una funcionalidad hepática similar, no encontrando diferencias significativas en la puntuación Meld Na (DA-PRN 12 vs ME 13), en la puntuación Meld (DA-PRN 12 vs ME 12), ni en la clasificación Child-Pugh (DA-PRN estadio C 14% vs ME 19%).

### 5.2.2 Insuficiencia renal preoperatoria en los receptores

La función renal basal es similar en ambos grupos (Cr 0,93 en DA-PRN y Cr 0,97 en ME, p 0,461). Tienen insuficiencia renal 5 pacientes del grupo DA-PRN y 6 del grupo ME (p 0,507). En las Figura 13 y Figura 14 vemos los histogramas de la creatinina sérica basal de los pacientes en ambos grupos.

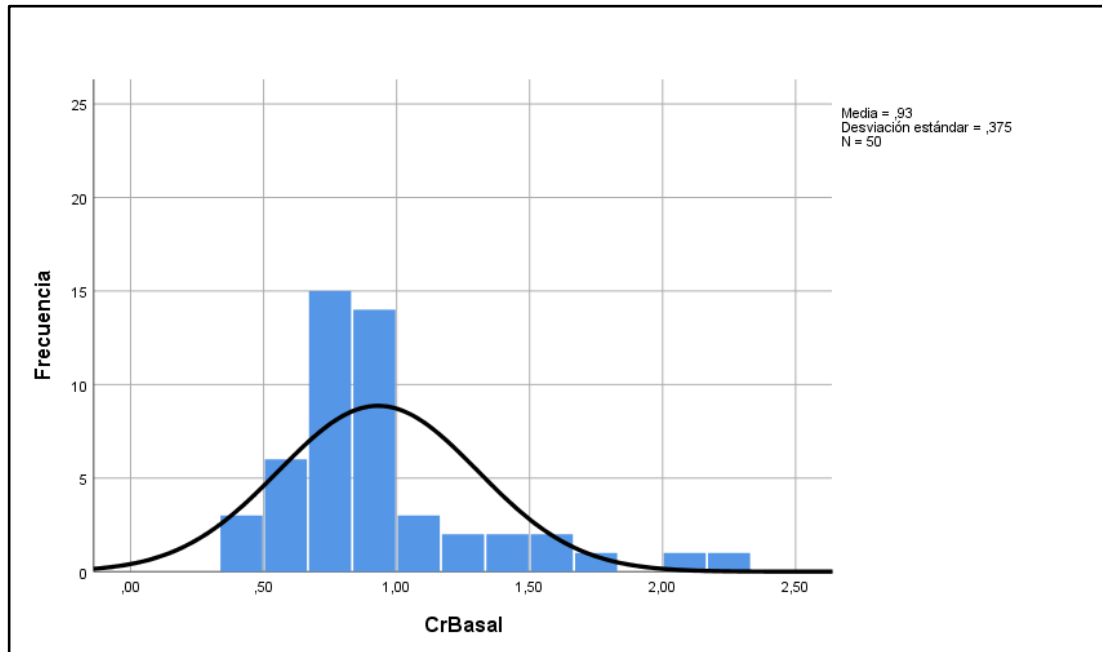


Figura 13. Histograma creatinina basal en DA-PRN

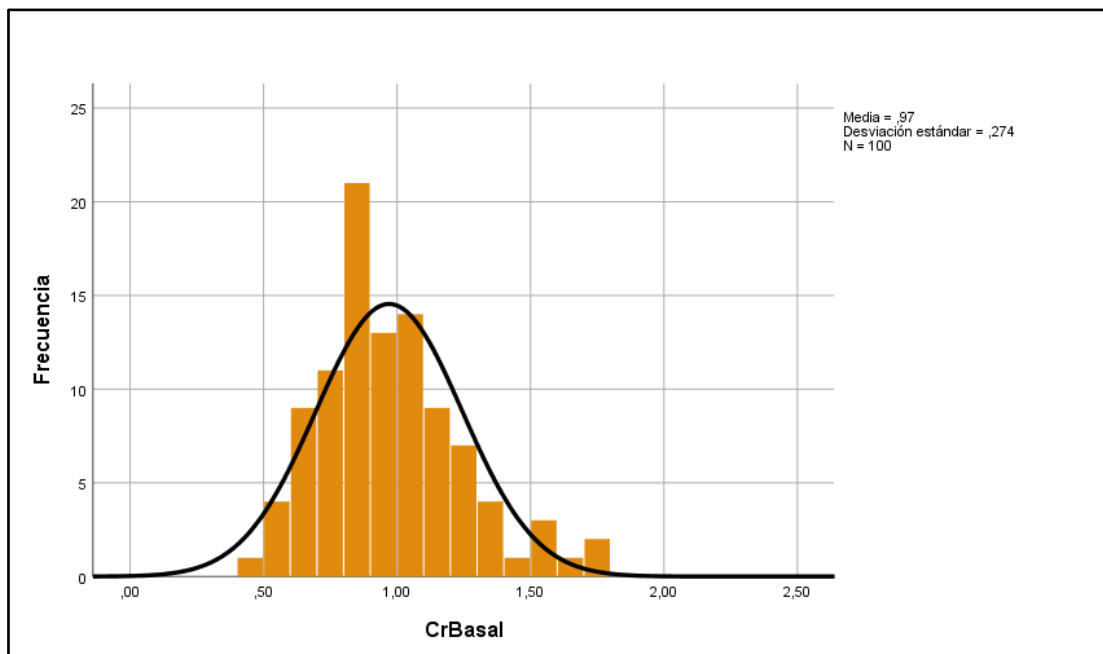


Figura 14. Histograma creatinina basal en ME

## 5.3. Implante

### 5.3.1 Tiempos de isquemia

Los datos relacionados con el implante se muestran en la Tabla 7.

No se encontraron diferencias significativas en los tiempos de isquemia. El tiempo de isquemia fría medio fue de 307 minutos en el grupo DA-PRN y de 315 minutos en el grupo ME (p 0,554). El tiempo de isquemia caliente fue de 49 minutos en el grupo DA-PRN y de 47 minutos en el grupo ME (p 0,581).

Se realizó shunt portocava en el 92% de los pacientes del grupo DA-PRN y en el 89% del grupo ME (p 0,564). La reperfusión fue vía portal mayoritariamente, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

Tabla 7. Detalles del implante

	DA-PRN	ME	p
<b>TIF</b>	307 ( $\pm$ 81)	317 ( $\pm$ 106)	0,554
<b>TIC</b>	49 ( $\pm$ 14)	47 ( $\pm$ 17)	0,581
<b>Shunt portocava</b>	46 (92%)	89 (89%)	0,564
<b>Tipo reperfusión</b>			
<b>Portal</b>	42 (84%)	88 (88%)	0,766
<b>Arterial</b>	1 (2%)	2 (2%)	
<b>Simultánea</b>	7 (14%)	10 (10%)	

DA PRN - donación en asistolia con perfusión regional normotérmica; ME – muerte encefálica;  
TIF - tiempo de isquemia frío; TIC - tiempo de isquemia caliente

### 5.3.2 Hemodinámica

No hubo diferencias significativas con relación al síndrome de reperfusión, tasa de coagulopatía o fibrinólisis. La necesidad de transfusión de hemoderivados registrada fue también similar en ambos grupos.

Tabla 8. Detalles hemodinámica intraoperatoria

	DA-PRN	ME	p
<b>Síndrome de reperfusión</b>	11 (22%)	25 (25%)	0,685
<b>Coagulopatía</b>	4 (8%)	8 (8%)	0,614
<b>Fibrinólisis</b>	7 (14%)	14 (14%)	1
<b>Transfusión hematíes (ml)</b>	504	410	0,639
<b>Hematíes recuperador (ml)</b>	101	79	0,900
<b>Transfusión plaquetas (ml)</b>	118	128	0,776
<b>Transfusión plasma (ml)</b>	167	116	0,349

DA PRN - donación en asistolia con perfusión regional normotérmica; ME - muerte encefálica; MI - mililitros

### 5.3.3 Vía biliar

La utilización de Kehr fue poco frecuente, aunque más empleada en el grupo DA-PRN, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. Los diámetros de las vías biliares fueron en ambos grupos similares y congruentes, sin diferencias significativas.

Tabla 9. Datos vía biliar

	DA-PRN	ME	p
<b>Anastomosis biliar estándar</b>	49 (98%)	98 (98%)	0,707
<b>Kehr</b>	7 (14%)	5 (5%)	0,058
<b>Diámetro VB donante (mm)</b>	6,1	5,6	0,159
<b>Diámetro VB receptor (mm)</b>	6,23	6,29	0,868
<b>Congruencia vía biliar</b>	36 (73%)	72 (75%)	0,842

DA PRN - donación en asistolia con perfusión regional normotérmica; ME - muerte encefálica; mm – milímetros; VB – vía biliar

## 5.4. Resultados postoperatorios inmediato

### 5.4.1 Función hepática

La función del injerto postoperatoria fue superponible en ambos grupos, como queda reflejado en la Tabla 10.

Tabla 10. Función hepática

	DA-PRN	ME	p
<b>DPI</b>	14 (28%)	33 (33%)	0,534
<b>FPI</b>	1 (2%)	3 (3%)	0,593
<b>Pico GOT</b>	2368	1894	0,352
<b>Pico GPT</b>	1329	1267	0,800

DA PRN - donación en asistolia con perfusión regional normotérmica; ME - muerte encefálica; DPI – disfunción precoz del injerto; FPI – fallo primario del injerto; GOT – Glutámico oxalacética transaminasa; GPT – glutámico pirúvico transaminasa

En la Figura 15 se muestra la relación entre pico de GOT y funcionalidad del injerto a 90 días incluyendo los 150 pacientes del estudio. El pico de GOT está dividido en cuartiles.

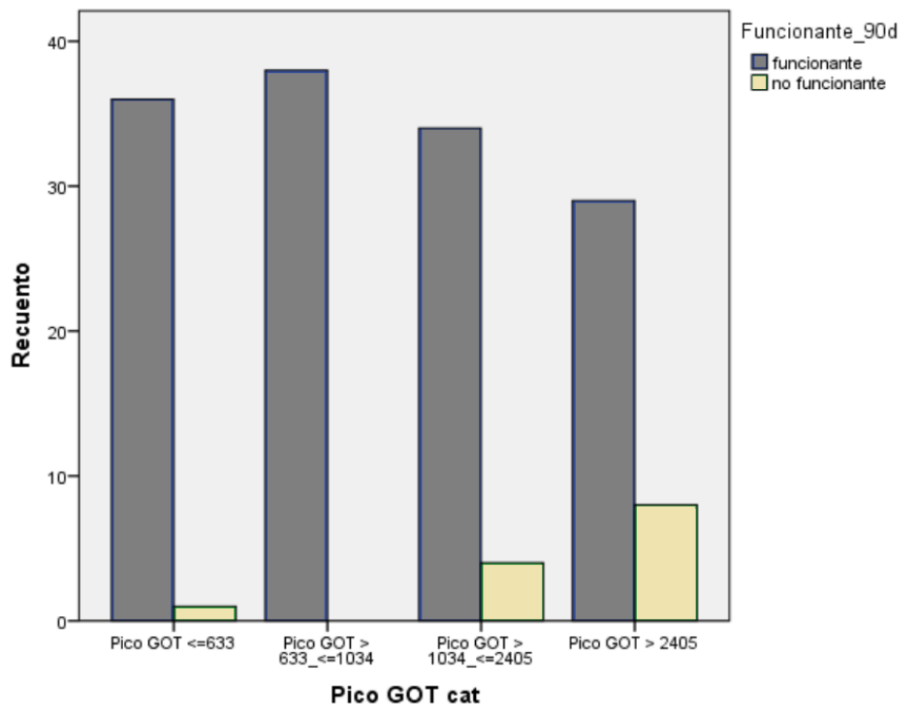


Figura 15. Relación función del injerto con pico GOT

En las siguientes figuras se comparan las gráficas de GOT, GPT, bilirrubina, FA, GGT, Factor V e INR en los días +1, +3, +5 y +7 tras el trasplante hepático en ambos grupos de estudio.

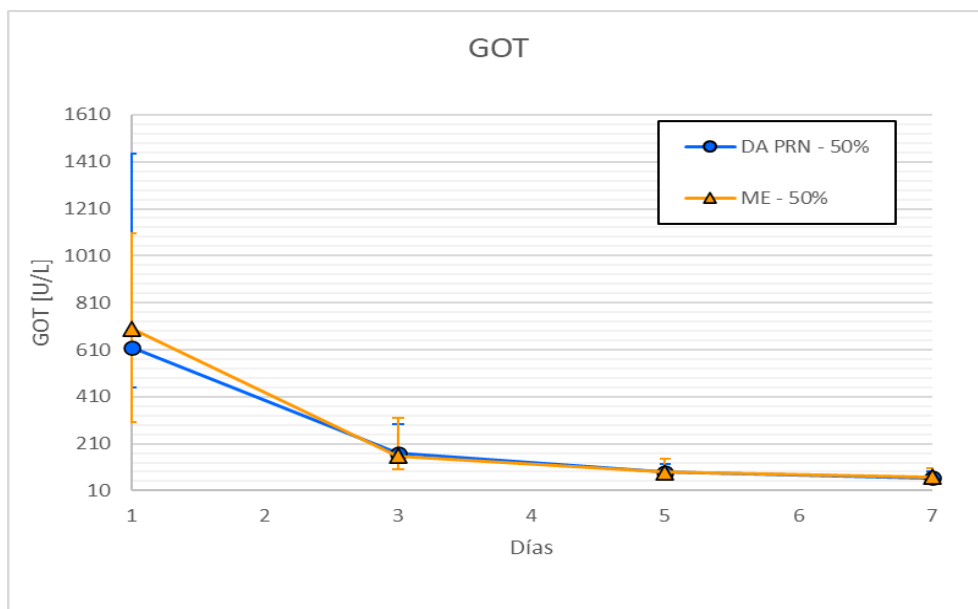


Figura 16. Evolución postoperatoria GOT

DA PRN - donación en asistolia con perfusión regional normotérmica; ME - muerte encefálica; GOT – Glutámico oxalacética transaminasa

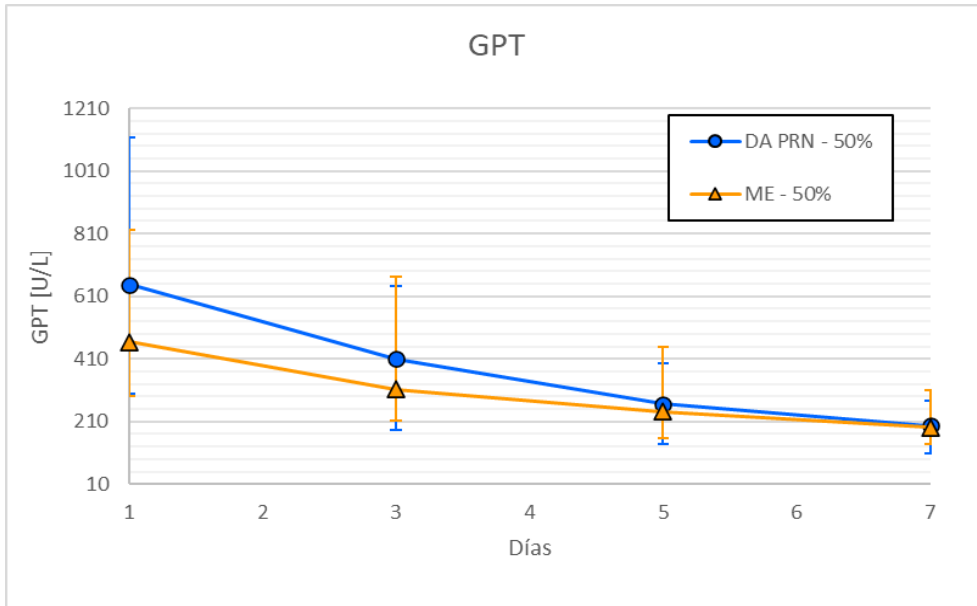


Figura 17. Evolución postoperatoria GPT

DA PRN - donación en asistolia con perfusión regional normotérmica; ME - muerte encefálica; GPT – glutámico pirúvico transaminasa

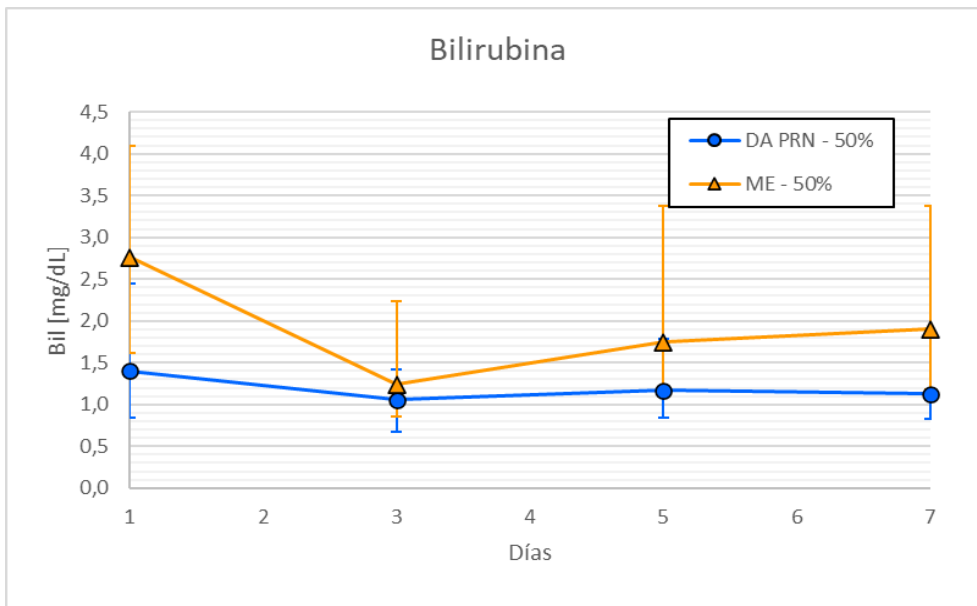


Figura 18. Evolución postoperatoria Bilirrubina

DA PRN - donación en asistolia con perfusión regional normotérmica; ME - muerte encefálica; Bil - bilirrubina

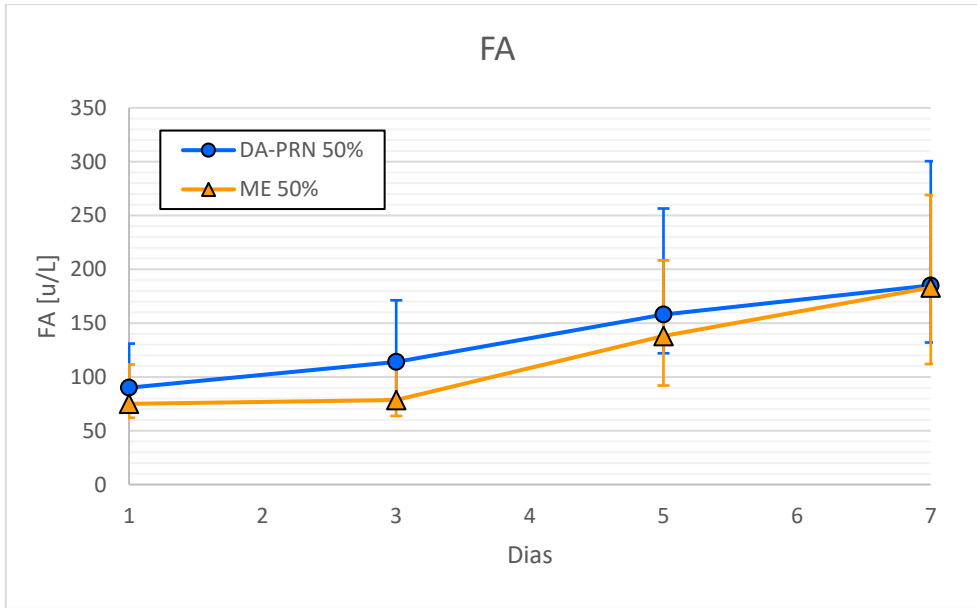


Figura 19. Evolución postoperatoria FA

DA PRN - donación en asistolia con perfusión regional normotérmica; ME - muerte encefálica; FA – fosfatasa alcalina

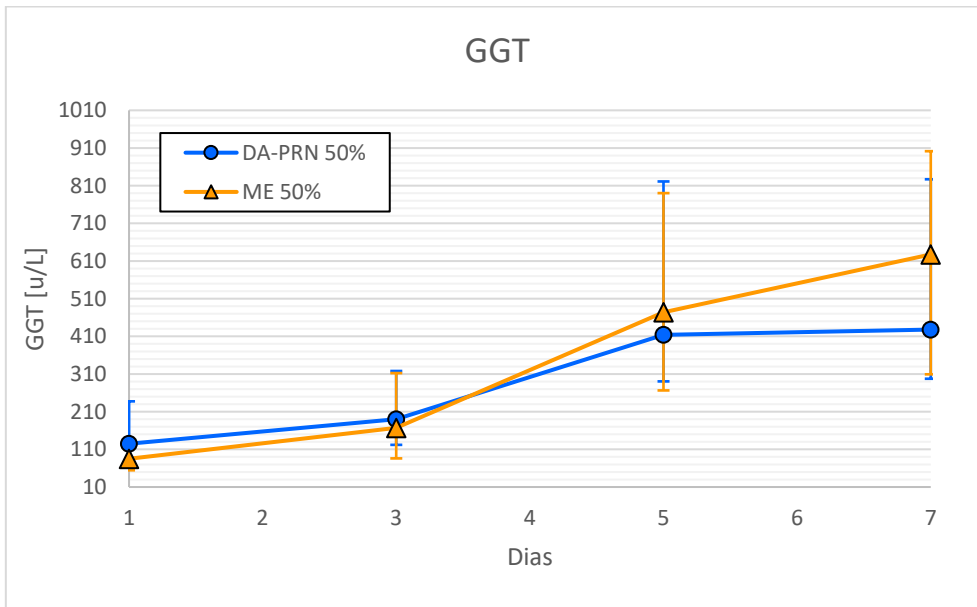


Figura 20. Evolución postoperatoria GGT

DA PRN - donación en asistolia con perfusión regional normotérmica; ME - muerte encefálica; GGT - Gamma glutamyl transpeptidasa

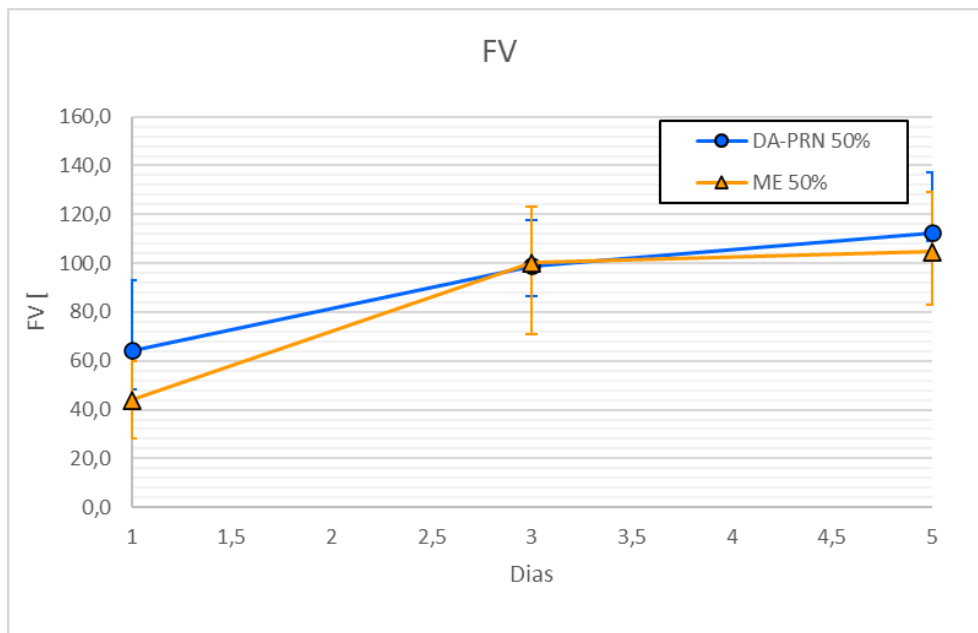


Figura 21. Evolución postoperatoria FV

DA PRN - donación en asistolia con perfusión regional normotérmica; ME - muerte encefálica; FV – factor V

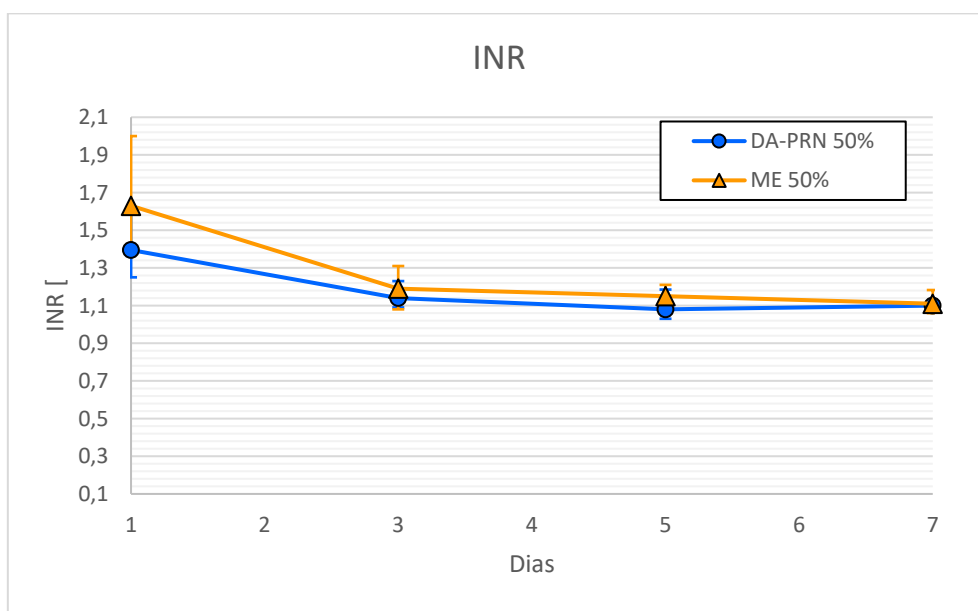


Figura 22. Evolución postoperatoria INR

DA PRN - donación en asistolia con perfusión regional normotérmica; ME - muerte encefálica; INR – international normalized ratio

En la serie de 150 pacientes, en el análisis bivariante, la DPI se relaciona con el lugar de extracción, el TIC, el tipo de reperfusión realizado, la aparición de fibrinólisis y con el síndrome de reperfusión como se puede observar en la Tabla 11. No se ha mostrado asociación entre la asistolia y la DPI. Otras variables relacionadas en la literatura no han mostrado significación en nuestra serie, como la edad del donante (media en DPI 56,7 años, no-DPI 57 años p 0,9), el IMC del donante (media en DPI 26,8 no-DPI 26,7 p 0,9), el MELD del receptor (DPI 11,7 vs no-DPI 12,7 p 0,21) o la esteatosis (DPI 34,9% vs no-DPI 29,9% p 0,55).

Tabla 11. Factores relacionados con la DPI

	Análisis Bivariante			Análisis multivariante	
	DPI (n=47)	No-DPI (n=103)	p	OR	P
DA-PRN	14 (28%)	36 (72%)	0,53		
ME	33 (33%)	67 (77%)			
Extracción fuera de Málaga	23 (42,6%)	31 (57,4%)	<b>0,026</b>	<b>2,6</b>	<b>0,31</b>
Extracción en Málaga	24 (25%)	72 (75%)			
Edad donante < 65 a	32 (33%)	65 (67%)	0,55		
>= 65 a	15 (28,3%)	38 (71,7%)			
Edad donante: Media (DE)	56,72 (13,17)	57,02 (13,94)	0,9		
BMI donante < 30	35 (29,7%)	83 (70,3%)	0,53		
>= 30	9 (36%)	16 (64%)			
BMI donante: Media (DE)	26,81 (3,85)	26,77 (3,8)	0,9		
Esteatosis No	32 (29,9%)	75 (78%)	0,55		
Si	15 (34,9%)	28 (65,1%)			
TIF : Media (DE)	327,04 (102,1)	307,89 (96,4)	0,27		
TIC implante (min) Media (DE)	57,6 (21,85)	43,9 (10,8)	<b>0,0001</b>	<b>1,063</b>	<b>0,02</b>
TIC implante ≤45min	23,5%	76,5%	<b>0,02</b>		
>45min	41,2%	58,8%			
Reperusión Portal	37 (28,5%)	93 (71,5%)	0,053		
Arterial/simultánea	10 (50%)	10 (50%)			
Fibrinólisis No	35 (27,1%)	94 (72,9%)	<b>0,006</b>	<b>4,94</b>	<b>0,47</b>
Si	12 (57,1%)	9 (42,9%)			
Sdme de reperusión No	30 (26,3%)	84 (73,7%)	<b>0,018</b>		
Si	17 (47%)	19 (52,8%)			
Edad del Receptor: Media (DE)	57,77 (7,73)	57,16 (9,21)	0,69		
MELD real Receptor: Media (DE)	11,7 (4,85)	12,74 (4,599)	0,21		

Crea basal Receptor: Media (DE)	0,95 (0,29)	0,96 (0,32)	0,9		
Hematies banco transf, Media (DE)	495,53 (634,5)	416,7 (609)	0,46		

DA PRN - donación en asistolia con perfusión regional normotérmica; ME - muerte encefálica; DPI – disfunción precoz del injerto; DE desviación estándar;

Si analizamos la DPI en el grupo DA-PRN, sigue destacando la extracción fuera de Málaga como factor de riesgo de DPI (DPI 47,4% vs no-DPI 52,6% p 0,017) y el TIC (DPI 57,3 vs no-DPI 46,25min, p 0,01). Otras variables pierden significación por tener una N pequeña.

#### 5.4.2 Complicaciones postoperatorias

##### CLASIFICACIÓN CLAVIEN-DINDO

No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la aparición de complicaciones Clavien-Dindo  $\geq$ III en los pacientes que recibieron órganos en asistolia o en ME (32% DA-PRN frente a 29% ME, p 0,705).

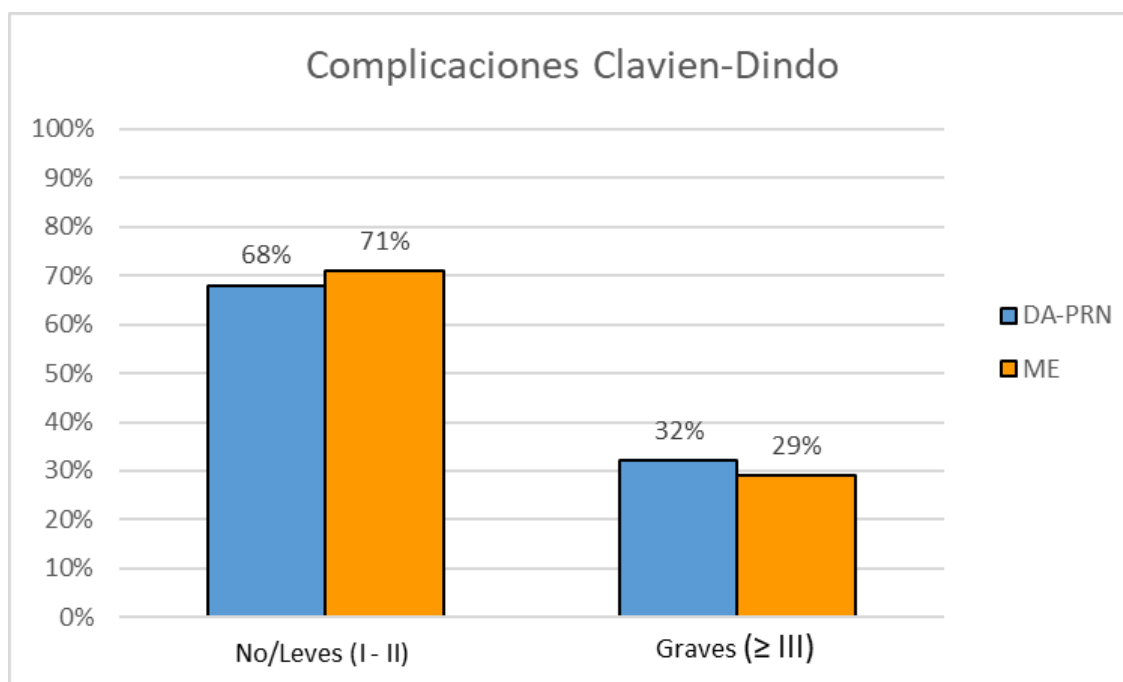


Figura 23. Complicaciones Clavien $\geq$ III

DA PRN - donación en asistolia con perfusión regional normotérmica; ME - muerte encefálica

## RECHAZO CELULAR AGUDO

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la aparición de rechazo celular agudo.

Tabla 12. Tasa de RCA.

	DA-PRN	ME	p
<b>RCA</b>	12 (25%)	26 (28,5%)	0,653

DA PRN - donación en asistolia con perfusión regional normotérmica; ME - muerte encefálica; RCA – rechazo celular agudo

## INSUFICIENCIA RENAL POSTOPERATORIA

Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas respecto al desarrollo de insuficiencia renal ni a la necesidad de hemofiltración de los receptores.

Tabla 13. Tasa de insuficiencia renal y uso de hemofiltro

	DA-PRN	ME	p
<b>Insuficiencia renal</b>	15 (30%)	30 (30,2%)	0,939
<b>Hemofiltro</b>	8 (16%)	12 (12,2%)	0,527

DA PRN - donación en asistolia con perfusión regional normotérmica; ME - muerte encefálica

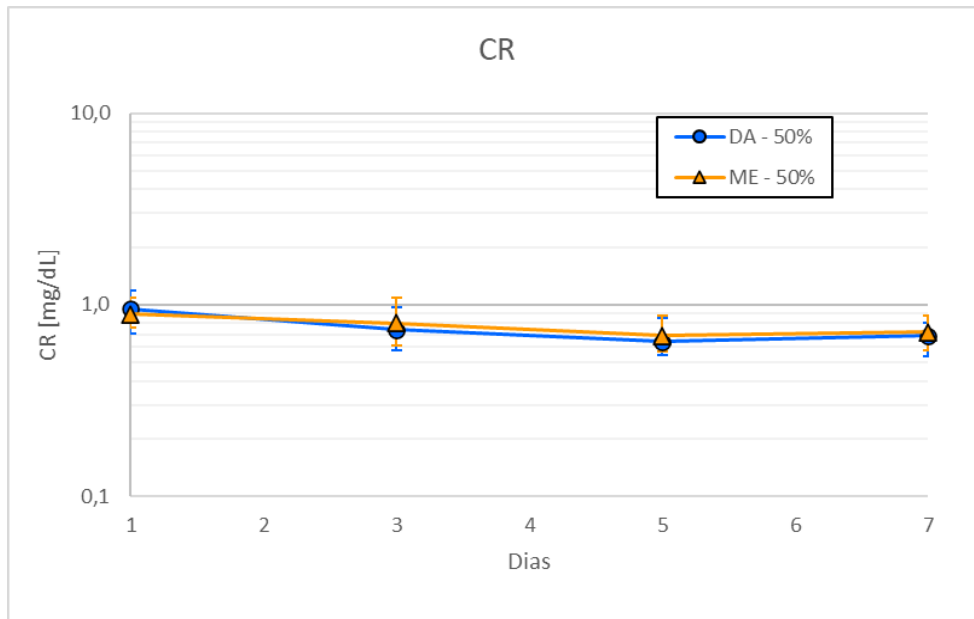


Figura 24. Evolución postoperatoria INR

DA PRN - donación en asistolia con perfusión regional normotérmica; ME - muerte encefálica

## 5.5. Complicaciones vasculares

### TROMBOSIS ARTERIAL

Respecto a las complicaciones arteriales, tenemos una tasa de trombosis arterial precoz en esta serie global del 6,6% (10/150). El 70% de estas trombosis precoces se diagnosticaron en el control por ecografía Doppler que se realiza en las primeras 24 horas. En 3 casos la trombosis solo afectó a una rama de la arteria hepática: 2 derechas y 1 izquierda.

En el grupo DA-PRN aparecen dos trombosis, una precoz y una tardía (al 4º año tras el trasplante hepático). En el grupo ME, aparecen 9 trombosis arteriales, todas precoces. La diferencia entre grupos no es estadísticamente significativa (p 0,338).

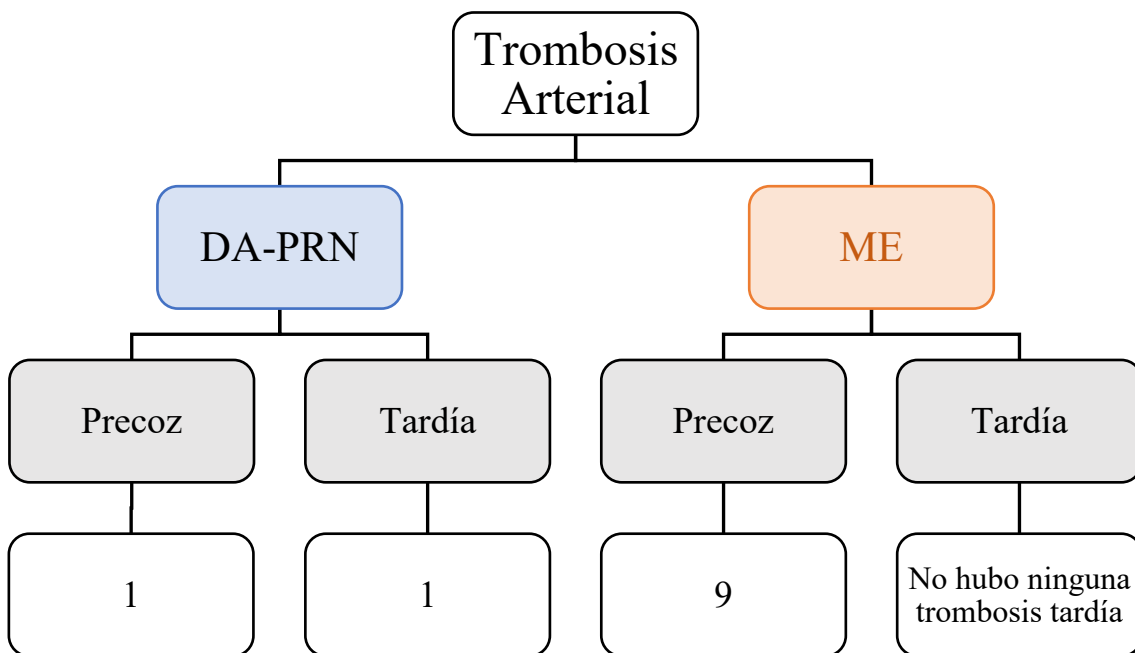


Figura 25. Trombosis arteriales

DA PRN - donación en asistolia con perfusión regional normotérmica; ME - muerte encefálica

En la Tabla 14 se describen detalladamente las complicaciones arteriales, método y tiempo de diagnóstico, así como su tratamiento y evolución.

Tabla 14. Complicaciones arteriales detalladas

CASO	PROBLEMA VASCULAR	DOPPLER 24H	ANGIO-TC	TIEMPO DX	TRATAMIENTO	EVOLUCIÓN
DA 10	TROMBOSIS AHD	Flujo presente		> 4años	Seguimiento	Colangiopatía isquémica. UCP
DA 24	TROMBOSIS AHD	Flujo presente	Trombosis AHD	4dpo	Seguimiento	Colangiopatía isquémica derecha asintomática.
ME 16	TROMBOSIS AH	Trombosis AH	=	1dpo	<b>Retrasplante</b>	favorable
ME 31	TROMBOSIS AH	Flujo presente	Trombosis AH	6dpo	Seguimiento	Colangiopatía isquémica. <b>Retrasplante (2º mes)</b>
ME 32	TROMBOSIS AH	Trombosis AH	=	1dpo	Trombectomía	EA biliar - CPRE
ME 44	TROMBOSIS AHI	Normal	Trombosis AHI	2 dpo	Seguimiento	EA biliar - CPRE
ME 45	TROMBOSIS AH	Trombosis AH	=	1dpo	Trombectomía <b>Retrasplante</b>	<b>Éxito</b>
ME 48	TROMBOSIS AH	Normal	Trombosis AH	2dpo	<b>Retrasplante</b>	<b>Éxito</b>
ME 69	TROMBOSIS AH	Trombosis AH	=	1dpo	<b>Retrasplante</b>	favorable
ME 84	TROMBOSIS AH	Trombosis AH	=	1dpo	Trombectomía	EA biliar - HY
ME 98	TROMBOSIS AH	Trombosis AH	=	1dpo	Trombectomía. <b>Retrasplante</b>	favorable

DA - donación en asistolia; ME - muerte encefálica; Tiempo DX – tiempo del diagnóstico; AH – arteria hepática; AHD – arteria hepática derecha; AHI – arteria hepática izquierda; DPO – día postoperatorio; UCP – unidad de cuidados paliativos; EA biliar – estenosis de la anastomosis biliar; CPRE – Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; HY – hepático yeyunostomía

De nuestras 10 trombosis precoces:

- Tres se han tratado únicamente con terapia farmacológica (2 eran trombosis de solo una rama de la AH). Dos de estos pacientes han evolucionado a colangiopatía y uno de ellos ha precisado retrasplante. El tercero desarrolló una estenosis de la anastomosis biliar, que se manejó favorablemente con CPRE.
- Cuatro se han tratado con trombectomía quirúrgica y reanastomosis. De ellos dos precisaron retrasplante, falleciendo uno. Los otros dos pacientes tuvieron estenosis de la anastomosis biliar, que se manejó favorablemente con CPRE.
- Tres se retrasplantaron al diagnosticar la trombosis. Uno falleció y los otros dos evolucionaron adecuadamente.

Es destacable que 6 de las complicaciones arteriales conllevan la necesidad de retrasplante hepático, todas en el grupo ME. Fallecen dos de estos pacientes.

### *TROMBOSIS VENOSA*

Hubo un caso de trombosis portal en el grupo ME. Requiere reintervención y evoluciona favorablemente.

También apareció en el grupo ME un caso de estenosis de la anastomosis de venas suprahepáticas, que se trata mediante dilatación con balón.

## 5.6. Complicaciones biliares

En esta serie, la tasa global de complicaciones biliares es del 14%. Si la estratificamos según el tipo de donante, esta tasa es superponible en los dos grupos, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (DA-PRN 16% vs ME 12%, p 0,578).

Cuando clasificamos las complicaciones con relación a su momento de aparición, tampoco encontramos diferencias (p 0,530).

<b>COMPLICACIONES BILIARES 20 PACIENTES</b>	
<b>DA-PRN (16%) 8 PACIENTES</b>	<b>ME (12%) 12 PACIENTES</b>
<b>PO</b> 4 Fístula biliar	<b>PO</b> 4 Fístula biliar 2 EA
<b>&lt;1año</b> 2 EA	<b>&lt;1año</b> 4 EA 1 CI
<b>&gt;1año</b> 2 CI (trombosisAH)	<b>&gt;1año</b> 1 EA

Figura 26. Complicaciones biliares

DA PRN - donación en asistolia con perfusión regional normotérmica; ME - muerte encefálica; PO – postoperatoria; EA estenosis de la anastomosis; CI – colangiopatía isquémica; AH – arteria hepática

Solo hubo un caso de colangiopatía isquémica sin lesión arterial asociada, en el grupo ME. En la Tabla 15 se detallan las complicaciones biliares, momento de diagnóstico, factores de riesgo asociados y su evolución.

Tabla 15. Complicaciones biliares detalladas

CASO	COMPLICACIÓN BILIAR	TIEMPO DX	VB CONG	KEHR	PROBLEMA ARTERIAL IMPLICADO	EVOLUCIÓN
DA 10	Colangiopatía arterial	> 4 años	sí	no	<b>Trombosis AHD</b> (sin tratamiento)	Incluido en UCP por neoplasia concomitante.
DA 13	Estenosis de la anastomosis	< 1 año	sí	no	no	Resuelto con H-Y
DA 21	Fístula biliar	PO	sí	no	no	Resuelto con prótesis biliar.
DA 24	Colangiopatía arterial segmentaria	> 1 año	sí	sí	<b>Trombosis AHD</b> (sin tratamiento)	En seguimiento
DA 34	Estenosis de la anastomosis	< 1 año	sí	no	no	Resuelto con prótesis biliar.
DA 36	Fístula biliar	PO	sí	sí	no	<b>Estenosis de la anastomosis.</b> Resuelto con prótesis biliar.
DA 43	Fístula biliar	PO	sí	no	no	<b>Estenosis de la anastomosis.</b> Resuelto con prótesis biliar.
DA 44	Fístula biliar	PO	sí	no	no	<b>Estenosis de la anastomosis.</b> Resuelto con prótesis biliar.
ME 3	Estenosis de la anastomosis.	PO	no	sí	no	Resuelto con H-Y
ME 31	Fístula biliar	PO	sí	no	<b>Trombosis AH</b> (sin tratamiento)	<b>Colangiopatía isquémica.</b> Retrasplante en 2º mes postoperatorio.
ME 32	Estenosis de la anastomosis	< 1 año	sí	no	<b>Trombosis AH</b> (Trombectomía qx)	Resuelto con prótesis biliar.
ME 38	Fístula biliar	PO	no	no	no	Resuelto con prótesis biliar.
ME 44	Estenosis de la anastomosis	< 1 año	sí	no	<b>Trombosis AHI</b> (sin tratamiento)	Resuelto con H-Y
ME 49	Estenosis de la anastomosis	< 1 año	sí	no	no	Resuelto con prótesis biliar.
ME 55	Estenosis de la anastomosis	PO	sí	no	no	Resuelto con prótesis biliar.
ME 56	Estenosis de la anastomosis	< 1 año	sí	no	no	Resuelto con H-Y y prótesis degradable.

<b>ME 61</b>	<b>Colangiopatía isquémica</b>	< 1 año	sí	no	no	Retrasplante
<b>ME 81</b>	<b>Fístula biliar</b>	PO	no	no	no	Éxito
<b>ME 84</b>	<b>Fístula biliar</b>	PO	sí	no	<b>Trombosis AH</b> (Trombectomía qx)	<b>Estenosis de la anastomosis.</b> Resuelto con H-Y.
<b>ME 90</b>	<b>Estenosis de la anastomosis</b>	> 1 año	sí	no	no	Resuelto con prótesis biliar.

DA- donación en asistolia; ME - muerte encefálica; Tiempo Dx – tiempo diagnóstico; VB cong – congruencia vía biliar; AHD – arteria hepática derecha; UCP – unidad de cuidados paliativos; HY – hepático yeyunostomía; PO – postoperatorio; AH – arteria hepática; qx – quirúrgica; AHÍ – arteria hepática izquierda

Cabe destacar que 16 de las 20 complicaciones biliares, el 80% de ellas, se solventaron durante el tiempo de seguimiento. De los 4 pacientes restantes:

- **ME61** precisó un retrasplante por colangiopatía isquémica. Donante en ME, éxito por anoxia, tiene PCR y elevación de transaminasas previo a la extracción. Intervención quirúrgica sin incidencias. DPI, con pico de GPT de 3097UI/l.
- **DA24** continua en seguimiento por tener una colangiopatía secundaria a trombosis arterial segmentaria y paucisintomática.
- **DA10** tuvo una colangiopatía secundaria a trombosis arterial que apareció al 4 año de seguimiento, en el contexto de enfermedad tumoral en progresión, por lo que no se ha tratado.
- **ME81** tuvo una fístula biliar y falleció en el periodo postoperatorio en relación con peritonitis biliar por *Enterobacter cloacae* multirresistente. Es el único injerto perdido a 90días sin DPI.

No se objetivó relación entre la incongruencia de la vía biliar con la aparición de complicaciones biliares (p 0,208), ni entre la utilización de kehr y la aparición de complicaciones biliares (p 0,380).

De las 10 trombosis arteriales precoces que tenemos en esta serie, 6 generan una complicación biliar secundaria (60%).

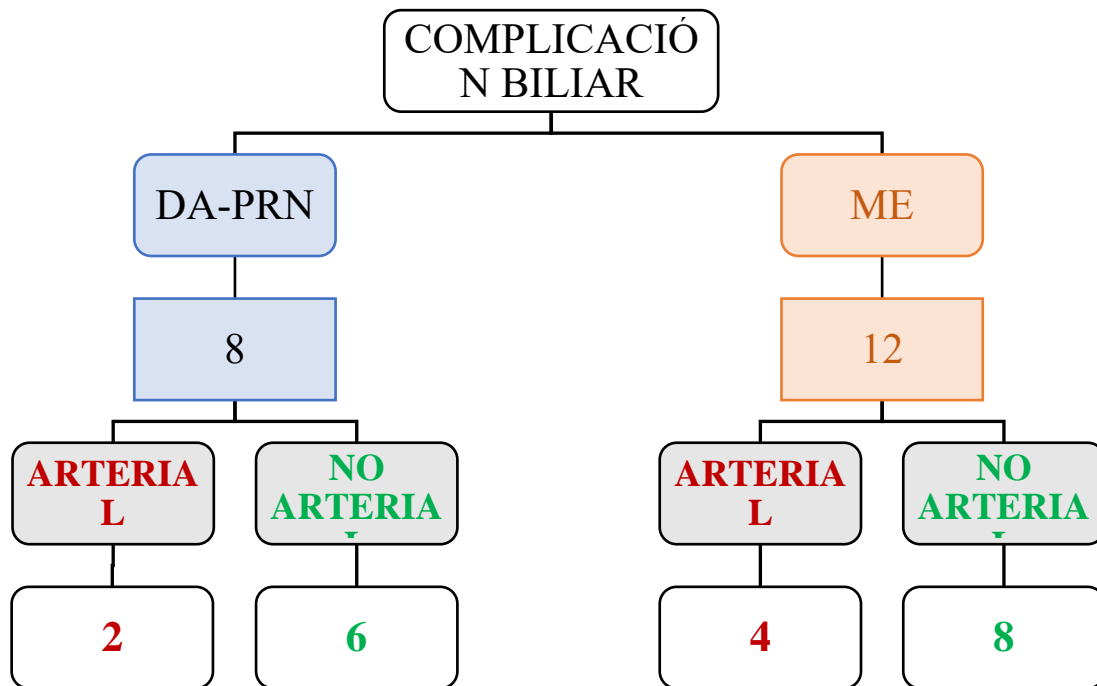


Figura 27. Asociación entre complicaciones arteriales y biliares

DA PRN - donación en asistolia con perfusión regional normotérmica; ME - muerte encefálica

COMPLICACIONES BILIARES SIN LESIÓN ARTERIAL 14 PACIENTES	
DA-PRN (12%) 6 PACIENTES	ME (8%) 8 PACIENTES
<b>PO</b> 4 Fístula biliar  <b>&lt;1año</b> 2 EA  <b>&gt;1año</b> Ninguna	<b>PO</b> 2 Fístula biliar 2 EA  <b>&lt;1año</b> 2 EA 1 CI  <b>&gt;1año</b> 1 EA

Figura 28. Complicaciones biliares excluyendo las que asocian lesión arterial

DA PRN - donación en asistolia con perfusión regional normotérmica; ME - muerte encefálica; PO – postoperatorio; EA – estenosis de la anastomosis; CI colangiopatía isquémica

## 5.7. Hospitalización

### ESTANCIA HOSPITALARIA

No hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos sobre la estancia en UCI ni la estancia hospitalaria total.

Tabla 16. Estancia hospitalaria

	DA-PRN	ME	p
<b>Estancia UCI (días)</b>	3 [2 - 6]	3 [3 - 5]	0,763
<b>Estancia total (días)</b>	10 [9 - 18]	12 [10 - 16]	0,631

DA PRN - donación en asistolia con perfusión regional normotérmica; ME - muerte encefálica; UCI – unidad de cuidados intensivos

### REINGRESOS

La tasa de reingresos en el primer mes tras el alta hospitalaria es del 8,3% en el grupo DA-PRN y de 4,5% en el grupo ME (p 0,450). La tasa de reingresos en el primer año tras el trasplante es del 21,3% en el grupo DA-PRN y del 18% en el grupo ME (p 0,642).

REINGRESOS EN EL 1º MES
2 bilomas
2 insuficiencia renal
1 fiebre
1 colestasis por estenosis anastomosis
1 pancitopenia
1 hernia umbilical incarcerada

## 5.8. Reintervenciones

Como se observa en la Tabla 17, no hay diferencias estadísticamente significativas respecto al número de reintervenciones ( $p$  0,232) ni su causa, aunque cabe destacar que todas las reintervenciones por retrasplante o por trombectomía ocurren en el grupo ME.

La trombectomía tuvo un éxito del 60%, habiendo tenido que retrasplantar posteriormente a los demás pacientes.

Tabla 17. Tasa de reintervenciones

	DA-PRN	ME	p
<b>Reintervención</b>	4 (8,2%)	15 (15,2%)	0,232

DA PRN - donación en asistolia con perfusión regional normotérmica; ME - muerte encefálica

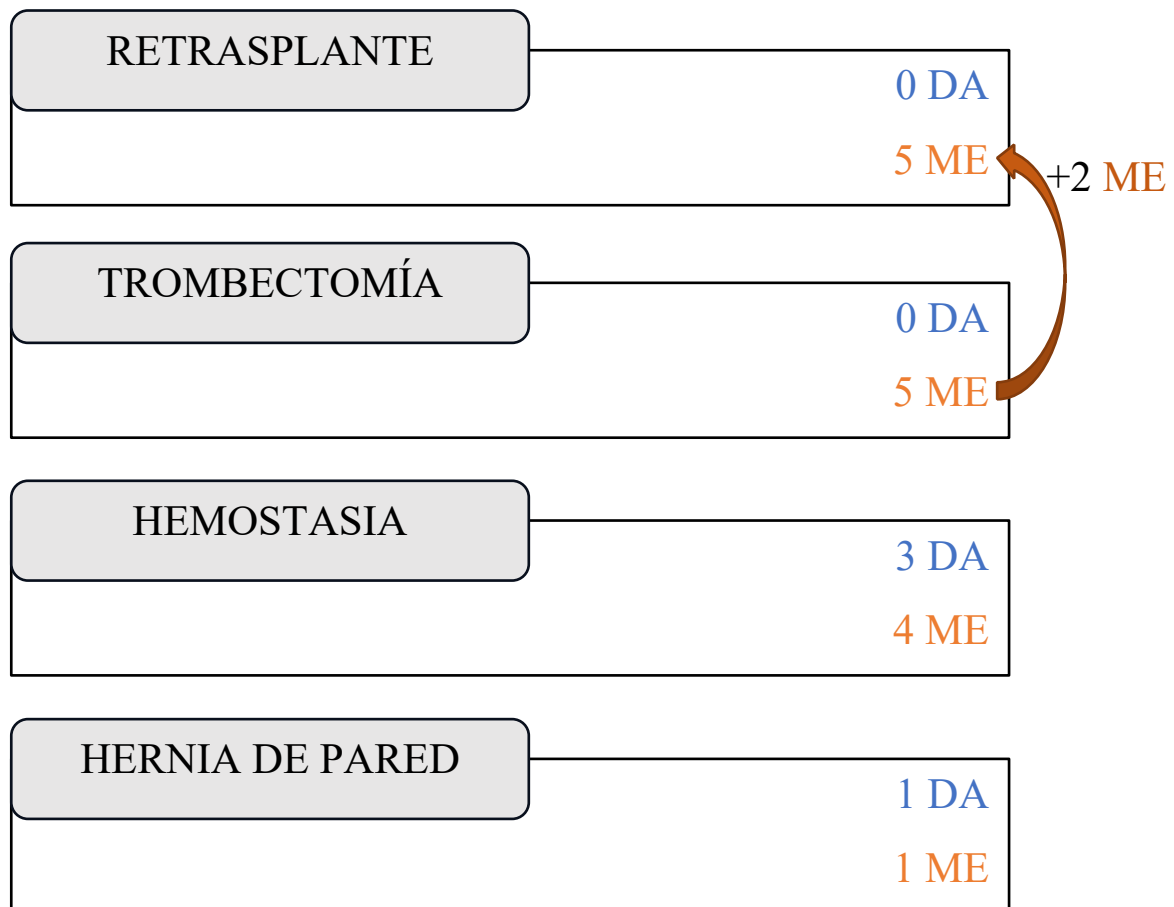


Figura 29. Causas reintervenciones

DA - donación en asistolia; ME - muerte encefálica

## 5.9. Supervivencia

La supervivencia del injerto es mejor en el grupo DA-PRN como podemos observar en la Figura 30. La supervivencia del paciente es similar en ambos grupos (Figura 31)

El tiempo de seguimiento medio es similar en ambos grupos (1116 DE 593 DA-PRN vs 1084 DE 626 días, p 0,7).

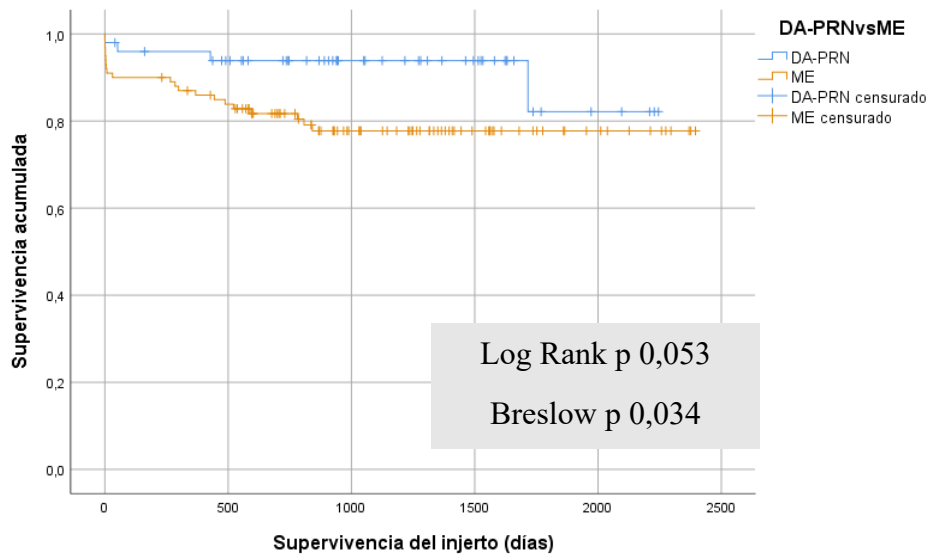


Figura 30. Gráfica supervivencia del injerto

DA PRN - donación en asistolia con perfusión regional normotérmica; ME - muerte encefálica

El análisis bivalente de los factores de riesgo de pérdida del injerto nos indica una asociación significativa con el tipo de donante ME y la DPI. Otros factores asociados son la trombosis arterial, la fibrinólisis tras la reperfusión y las complicaciones Clavien $\geq$ III. También alcanza significación estadística la IRA postrasplante y la necesidad de hemofiltración. Es destacable la asociación con el aumento del TIC durante el implante. La reperfusión arterial o simultánea también obtiene peores resultados en cuanto a supervivencia del injerto. En el análisis multivariante solo mantiene impacto en la supervivencia la trombosis arterial como podemos ver en la Tabla 18.

Tabla 18. Factores de riesgo asociados a la pérdida del injerto

	Análisis Bivariante			Análisis multivariante	
	Injerto funcionante (n=125)	Injerto no funcionante (n=25)	p	ORa	P
DA-PRN	46 (92%)	4 (8%)	0,44		
ME	79 (79%)	21 (21%)			
DPI: No	93 (90,3%)	10 (9,7%)	<b>0,001</b>		
Si	32 (68,1%)	15 (31,9%)			
C. Clavien (I-II)	95 (90,5%)	10 (9,5%)	<b>0,000</b>		
>III	30 (66,7%)	15 (33,3%)			
Extracción fuera de Málaga	46 (85,2%)	8 (14,8%)	0,64		
Extracción en Málaga	79 (82,3%)	17 (17,7%)			
Edad donante < 65 a	84 (86,6%)	21 (17,8%)	0,14		
>= 65 a	41 (77,4%)	3 (12%)			
Edad donante: Media (DE)	56,62 (13,09)	58,44 (16,4)	0,56		
BMI donante < 30	97 (82,2%)	21 (17,8%)	0,26		
>= 30	22 (88%)	3 (12%)			
BMI donante: Media (DE)	26,62 (3,67)	25,99 (4,3)	0,105		
Esteatosis No	92 (86%)	15 (14%)	0,12		
Si	33 (76,7%)	10 (23,3%)			
TIF : Media (DE)	314,79 (100,26)	309,75 (89,6)	0,81		
TIC implante (min) Media (DE)	46,27 (13,016)	58,08 (26,08)	<b>0,001</b>		
Reperfundión Portal	112 (86,2%)	18 (13,8%)	<b>0,018</b>		
Arterial/simultánea	13 (65%)	7 (35%)			
Fibrinolisis No	112 (86,8%)	17 (13,2%)	<b>0,004</b>		
Si	13 (61,9%)	8 (38,1%)			
Sdme de reperfundión No	98 (86%)	16 (14%)	<b>0,018</b>		
Si	27 (75%)	9 (25%)			



Rechazo agudo: Si	88 (87,1%)	18 (12,9%)	0,19		
No	36 (94,7%)	2 (53%)			
Trombosis arterial: Si	121 (87,1%)	18 (12,9%)	0,0001	<b>9,387</b>	<b>0,009</b>
No	4 (36,4 %)	7 (63,6%)			
Insuficiencia Renal Aguda: No	92 (89,3%)	11 (10,7%)	<b>0,014</b>		
Si	33 (73,3%)	12 (26,7%)			
Hemofiltro: Si	112 (87,5%)	16 (12,5%)	<b>0,01</b>		
No	13 (65%)	7 (35%)			
Edad del Receptor: Media (DE)	57,1 (9,11)	58,6 (6,65)	0,43		
MELD real Receptor: Media (DE)	12,71 (4,74)	10,92 (4,16)	0,081		
Crea basal Receptor: Media (DE)	0,97 (0,32)	0,87 (0,2)	0,9		
Hematies banco tranf, Media (DE)	374,85 (548,3)	774,4(815,1)	0,03		

DA PRN - donación en asistolia con perfusión regional normotérmica; ME - muerte encefálica; DPI – disfunción precoz del injerto; DE – desviación estándar

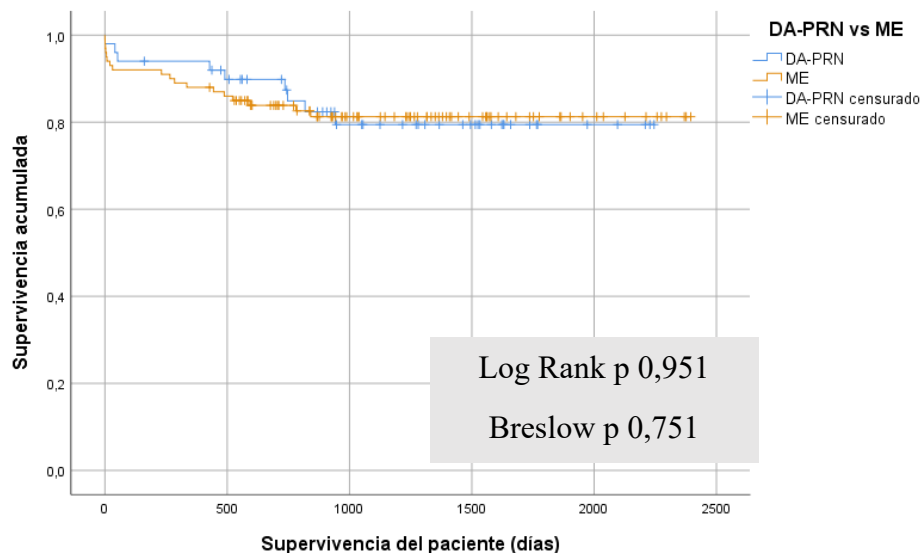


Figura 31. Gráfica supervivencia del paciente

DA PRN - donación en asistolia con perfusión regional normotérmica; ME - muerte encefálica

## 5.10. Retrasplante

El grupo DA-PRN no precisó retrasplante en ningún paciente. Los retrasplantes se observaron en el grupo ME y el 60% estuvo relacionado con complicación arterial. Solo 1 paciente se retrasplantó por CI, lo que supone un 1%.

Tabla 19. Retrasplantes

	DA-PRN 49	ME 97	p
<b>Retrasplante</b>	0 (0%)	9 (9,3%)	0,029
<b>Urgente</b>	0/49	7/97	0,096
<b>Tardío</b>	0/49	2/90	0,543

DA PRN - donación en asistolia con perfusión regional normotérmica; ME - muerte encefálica

En la Figura 32 se detallan los retrasplantes y su motivo.

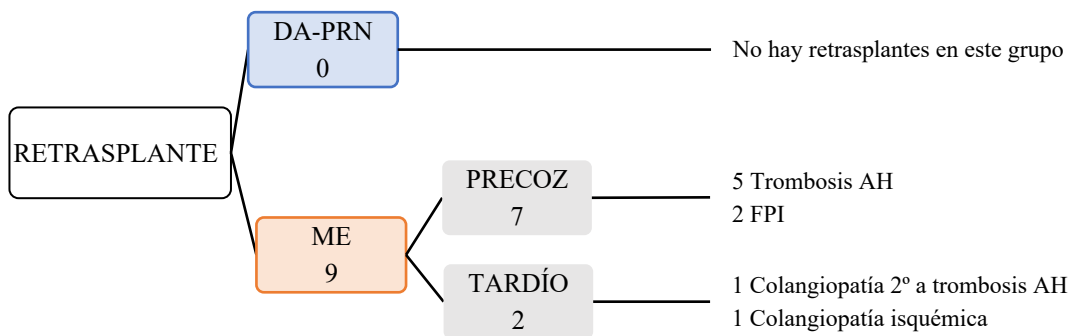


Figura 32. Esquema retrasplantes DA-PRN vs ME

DA PRN - donación en asistolia con perfusión regional normotérmica; ME - muerte encefálica; AH – arteria hepática; FPI – fallo primario del injerto

## 5.11. Mortalidad

La mortalidad a 90 días es del 6% en el grupo DA-PRN y del 8% en el grupo ME, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (p 0,752)

Tabla 20. Mortalidad

	DA-PRN 50	ME 100	p
<b>Mortalidad a 90d</b>	3 (6%)	8 (8%)	0,752

DA PRN - donación en asistolia con perfusión regional normotérmica; ME - muerte encefálica

En la Tabla 21 se especifican las causas de mortalidad en la serie.

Tabla 21. Detalles mortalidad

PACIENTE	CAUSA DE ÉXITUS
<b>DA 8</b>	Éxito por disfunción severa del injerto, sin problema vascular asociado, probablemente en relación con RCA
<b>DA 33</b>	Éxito por Sars-Covid.
<b>DA 48</b>	Éxito por FPI, en paciente obeso con 2 hepatectomías previas. No es posible el retrasplante por PCR en las primeras horas post-trasplante
<b>ME 15</b>	Retrasplante por FPI. TIC 112min. Antecedente de hepatectomía derecha por hemangioendelioma epitelioides malignizado. Éxito en el postoperatorio inmediato del retrasplante por shock refractario.
<b>ME 27</b>	Retrasplante por FPI. TIC 83min. Antecedente de resección segmento VI hepática laparoscópica. Éxito en el postoperatorio inmediato del retrasplante por shock refractario.

<b>ME 28</b>	Shock hipovolémico secundario a sangrado retro-cava. Éxito durante reintervención quirúrgica.
<b>ME 45</b>	Trombosis AH que se trata con trombectomía quirúrgica y reanastomosis. Retrasplante por disfunción del injerto en relación con infarto lóbulo hepático derecho. Éxito en el postoperatorio inmediato del trasplante por shock refractario.
<b>ME 48</b>	Trasplante complejo por síndrome adherencial de peritonitis bacterianas previas. Técnica no estándar (anastomosis cava latero-lateral- Belghiti). Trombosis AH. Retrasplante en día +3. Reintervención para colocación de marcapasos por BAV. En día +9 nueva trombosis AH que se trata con trombectomía quirúrgica y reanastomosis, no eficaz. Finalmente, el paciente fallece en situación de fallo multiorgánico.
<b>ME 78</b>	Paciente joven de alto riesgo por TIPs en VCI, trombosis portal y síndrome hepatopulmonar. Técnica no estándar (técnica clásica). Éxito por shock refractario por vasoplejia e hipertensión pulmonar severa. FPI.
<b>ME 81</b>	Éxito por shock séptico por <i>Enterobacter Cloacae</i> multirresistente secundario a fístula biliar, determinado por autopsia clínica.
<b>ME 97</b>	Éxito por insuficiencia respiratoria secundaria a neumonía vírica.

DA - donación en asistolia; ME - muerte encefálica; RCA – rechazo celular agudo; FPI – fallo primario del injerto; PCR parada cariorrespiratoria; TIC – tiempo isquemia caliente; AH – arteria hepática; BAV – bloqueo aurículo ventricular; TIPS - derivación portosistémica intrahepática transyugular; VCI – vena cava inferior

# DISCUSIÓN

---

## 6. DISCUSIÓN

### 6.1. Introducción a la discusión

El éxito del trasplante hepático ha propiciado que un mayor número de pacientes con patologías hepáticas diversas, incluyendo neoplasias hepáticas primarias y secundarias, puedan beneficiarse de este tratamiento. Para atender a la necesidad creciente de injertos hepáticos hoy en día se aceptan hígados de donantes con un perfil de riesgo diferente a décadas anteriores, los llamados donantes extendidos, incluyendo en este grupo donantes con edad avanzada, obesos, con serologías positivas para hepatitis víricas o procedentes de donación en asistolia, entre otros.

Los órganos en asistolia fueron considerados órganos marginales en base a los resultados de los injertos extraídos con técnica súper-rápida, ya que estos han mostrado que asocian una mayor tasa de DPI, de FPI, de insuficiencia renal y de complicaciones biliares, especialmente desarrollan una alta tasa de colangiopatía isquémica<sup>51,53</sup>.

El paradigma ha cambiado en nuestro país, donde los órganos en asistolia controlada se extraen actualmente de forma mayoritaria con PRN, obteniendo resultados muy superiores a la técnica súper-rápida y similares a los obtenidos con donantes en muerte encefálica<sup>63,74</sup>. Esto ha permitido que el uso de donantes en asistolia controlada esté creciendo exponencialmente en España, suponiendo en los últimos años hasta el 40% de los trasplantes hepáticos realizados, sin que ello esté repercutiendo en los resultados de los programas de trasplante hepático<sup>19</sup>.

En este trabajo analizamos los resultados conseguidos por el grupo de trasplantes de Málaga con hígados de donantes en asistolia controlada extraídos con técnica PRN y los comparamos con hígados en muerte encefálica, con el objetivo de determinar si existen diferencias entre ambos que justifiquen que los órganos en asistolia controlada sigan hoy en día siendo considerados órganos con criterios extendidos.

Es importante destacar que nuestro grupo empezó a utilizar DAC en 2014 con técnica de extracción súper-rápida y estos datos, publicados en un trabajo reciente, nos van a permitir ver con claridad las diferencias entre estas dos técnicas de extracción en un mismo grupo quirúrgico<sup>75</sup>.

Analizaremos cada uno de los indicadores de calidad relevantes en el trasplante hepático, con especial atención a los grandes hándicaps de los donantes en asistolia: la DPI (y el

FPI), la insuficiencia renal y las complicaciones biliares, especialmente la colangiopatía isquémica.

En la Tabla 22 se comparan los principales estudios utilizando PRN con otras técnicas de extracción, excluyendo estudios que comparan con máquinas ex-situ.

Tabla 22. Principales estudios que comparan PRN con DA-SRR y ME

Autor	Año	Diseño	Número (n)		País	Definición CI	Seguimiento	Grupo PRN	Grupo control
			Grupo DA-PRN	Grupo control					
Watson	2019	Cohortes	43	DA-SRR 187	UK	Estenosis no anastomótica con AH permeable	5a	0%	27%
Hessheimer	2022	Cohortes	545	DA-SRR 258	Esp	Estenosis no anastomótica con AH permeable	31m	1%	9%
Gaurav	2022	Cohortes	69	DA-SRR 97	UK	Estenosis no anastomótica con AH permeable	PRN 28m SRR 54m	0%	14%
De Carlis	2018	Cohortes	20	ME 57	It	Estenosis no anastomótica con AH permeable	PRN 14m ME 17m	10%	4%
Savier	2020	Cohortes	50	ME 100	Fr	Estenosis no anastomótica ± AH permeable	PRN 34m ME 51m	2%	1%
Ruiz	2021	Cohortes	100	ME 200	Esp	Estenosis no anastomótica con AH permeable	36m	0%	0%
Pérez	2021	Cohortes	39	ME 78	Esp	Estenosis no anastomótica con AH permeable	22m	0%	1,2%

DA PRN – donación en asistolia con perfusión regional normotérmica; ME - muerte encefálica; CI – colangiopatía isquémica; UK – Reino Unido; Esp – España; It – Italia; Fr – Francia; AH – arteria hepática.

## 6.2. Funcionalidad inicial del injerto. DPI y FPI.

Aunque se han descrito diversas formas de analizar la funcionalidad del injerto hepático tras el trasplante, el score más ampliamente utilizado actualmente sigue siendo la clasificación de Olthoff<sup>46</sup>, que evalúa niveles de bilirrubina, INR y transaminasas en la primera semana postoperatoria. Según este autor, se considera que un paciente presenta DPI cuando cumple uno de los siguientes criterios:

- Bilirrubina >10mg/dL al 7º día postoperatorio
- INR > 1,6 al 7º día postoperatorio
- GOT o GPT > 2000UI/L en los primeros 7 días.

Su forma más severa de presentación es el FPI que implica una función hepática tan insuficiente que obliga al retrasplante o desencadena el éxitus del paciente en la primera semana postoperatoria.

La incidencia de DPI aceptada actualmente tras un TH con donante en ME se sitúa en torno al 15-30%, mientras que el desarrollo de su forma más grave, el FPI, es muy poco habitual, con una incidencia del 1-2%<sup>46,76</sup>. Sin embargo, con donantes en asistolia extraídos con técnica súper-rápida se han reportado tasas de DPI de hasta el 68% y de FPI del 12%, provocando una mayor pérdida de injerto<sup>61,64,77</sup>.

Basado en los resultados de la extracción súper-rápida, el donante en asistolia pasó a considerarse un factor de riesgo independiente de pérdida del injerto tras el trasplante<sup>78</sup>. De hecho, en 2018 se desarrolla una escala específica para órganos en asistolia, el UK DCD Donor Risk Score, que nace con el objetivo de detectar combinaciones entre donante y receptor fútiles por el alto riesgo de complicaciones que conllevarían<sup>79</sup>. El UK DCD Donor Risk Score analiza la edad e IMC del donante, el TIF, TIC, la edad y MELD del receptor y la variable retrasplante. Este score diferencia tres categorías de riesgo (bajo riesgo, alto riesgo y fútil). Las combinaciones fútiles mostraban una supervivencia muy limitada del injerto a uno y cinco años del 37% y <20% respectivamente<sup>79</sup>.

La relevancia de la clasificación de Olthoff<sup>46</sup> consiste en que la aparición de DPI desencadena un aumento de la mortalidad (18,8% en su serie) y de pérdida del injerto a seis meses (26,1%).

En nuestro estudio, en la serie global de 150 trasplantes analizados, tenemos una DPI del 30%, incluyendo donantes en ME y donantes en asistolia. Tal y como demostró Olthoff<sup>46</sup>, en nuestra serie se corrobora que los pacientes con DPI están en riesgo de pérdida de injerto y mortalidad. Tenemos una mortalidad a 90 días del 7,3% (11 éxitus), pero esta

mortalidad asciende al 21,3% en el grupo de pacientes con DPI. Por tanto, 10 de nuestros 11 pacientes fallecidos presentaban DPI. El único paciente que ha fallecido sin DPI ha sido en el contexto de una sepsis por *Enterobacter cloacae* secundario a una fístula biliar. Asimismo, la pérdida del injerto es del 8% en nuestra serie (12 injertos), ascendiendo al 23,4% en el grupo de pacientes con DPI.

Esto implica que la DPI ha demostrado ser el factor de riesgo más importante para la mortalidad precoz y para la pérdida del injerto en nuestra serie (p 0,001).

Cabe destacar que en nuestro trabajo la DPI no se relaciona con el donante en asistolia como factor de riesgo, ya que tenemos una tasa de DPI en el grupo DA-PRN del 28% y un FPI del 2%, similares a los registrados en el grupo ME (DPI 33% y FPI 3%, p 0,534), como también quedó demostrado en el estudio multivariante.

En nuestra serie la DPI se debe en el 90% de los casos al criterio de hipertransaminasemia, siendo excepcional que haya DPI por Bilirrubina >10 o por INR>1,6 al séptimo día tras el trasplante.

Como vemos, los hígados que hemos extraído con PRN muestran una funcionalidad postoperatoria similar a la esperada en donantes en muerte encefálica y esto es acorde a la experiencia publicada por otros centros en nuestro país. En 2019 Hessheimer publica los resultados del estudio multicéntrico español analizando los primeros 95 trasplantes realizados entre 2012 y 2016 con PRN, con una tasa de DPI del 22% en estos donantes<sup>71</sup>. Más recientemente, Ruíz publica en 2021 su estudio unicéntrico del Hospital Cruces con una tasa de DPI del 19,2% en los pacientes DA-PRN<sup>74</sup>.

A nivel europeo, también hay estudios de equipos que están utilizando PRN con protocolos similares al nuestro y que avalan los resultados con este método de extracción, aunque cabe destacar que existe variabilidad entre grupos. Los más representativos, por su similitud a los nuestros, son las series inglesas y francesas. Watson<sup>72</sup> en 2019 publica los resultados de los grupos ingleses con DA-PRN, con tasas de DPI del 12%, aunque es destacable que sus donantes en asistolia son claramente más jóvenes que los nuestros, con una media de 41 años. En la misma línea, Savier<sup>80</sup>, en un estudio de 2020 multicéntrico francés, consigue tasas de DPI del 18%, utilizando receptores con un MELD medio de 7, considerablemente más bajo que el nuestro y donantes con una edad media de 50 años. Sin embargo, excluyen retrasplantes, receptores >65 años, MELD >25, trasplantes

urgentes, trasplantes combinados, split o con TIF > 9h. También excluyen donantes > 65 años o con GGT > 50 y además usan un líquido de preservación diferente al nuestro.

Como conocemos por múltiples artículos centrados en este tema, la probabilidad de desarrollar DPI está influenciada por múltiples factores relacionados tanto con el donante como con el receptor o con la técnica quirúrgica, que deben ser tenidos en consideración<sup>46</sup>. En nuestra serie de trasplante en asistolia con PRN no hemos excluido ninguno de esos factores de riesgo que también pueden explicar cierto porcentaje de nuestra tasa de DPI. Hemos realizado trasplantes urgentes, retrasplantes, en receptores con cirugía hepática previa, con MELD elevados y con una edad del donante y receptor > 65 años. Quizás este sea el motivo de tener una tasa de DPI en el límite alto de lo esperable (28% en donantes en asistolia).

Por tanto, la PRN parece igualar los resultados de la ME, aunque por el momento la bibliografía existente proviene de estudios unicéntricos o multicéntricos, sin haber hasta la fecha ensayos clínicos aleatorizados que comparen PRN con ME, lo que aportaría un mayor grado de evidencia científica<sup>72,74,80</sup>.

En cambio, en las publicaciones sobre donantes en asistolia extraídos con técnica súper-rápida, vemos que sí son órganos de riesgo, con una probabilidad aumentada de DPI (hasta el 68% según un estudio de Croome<sup>61</sup>).<sup>75,77,78</sup>.

Nuestra unidad, como muchos otros grupos españoles, comenzó a utilizar donantes en asistolia controlada con técnica de extracción súper-rápida. El programa se inició en nuestro hospital en 2014. Esto nos permite comparar nuestros resultados con PRN no solo con donantes estándar en ME, sino también con los resultados que teníamos al emplear la técnica súper-rápida, que ya hemos dejado en desuso. Publicamos en el año 2018 que la probabilidad de desarrollar DPI en los DAC con extracción súper-rápida era francamente superior frente a la de ME (OR 3,38. DPI en DAC-súper-rápida 60% vs 30,7% en ME, p 0,009). En este grupo de DA con técnica súper-rápida no hubo ningún caso de FPI<sup>75</sup>.

En 2018, Hessheimer<sup>71</sup> publica los resultados del estudio multicéntrico español comparando técnica súper-rápida con PRN, con tasas de DPI del 27% en súper-rápida y del 22% en PRN, sin llegar este parámetro a alcanzar significación estadística, pero sí encontrando diferencias en cuanto a pérdida de injerto (súper-rápida 24% vs PRN 12% p 0,043).

El metaanálisis europeo de De Beule<sup>81</sup> en 2021, a pesar de la variabilidad entre los grupos incluidos, concluye que la PRN disminuye el riesgo de DPI un 56% comparado con la técnica súper-rápida (RR 0,44 IC 95% 0,26 a 0,76).

A continuación, vamos a analizar de forma detallada los factores de riesgo más destacables relacionados con la DPI.

## **A – DONANTE**

A pesar del gran número de factores relacionados con el donante que se asocian a la DPI, analizaremos la edad y la esteatosis por ser los más significativos.

### **A.1. Edad**

La edad del donante es uno de estos factores más relacionados con la DPI<sup>46,52,60,82,83</sup>.

Es conocido que, durante el proceso de envejecimiento, todos los órganos muestran menor reserva funcional, mayor susceptibilidad al daño y menor capacidad de reparación. El envejecimiento no parece tener un efecto tan marcado sobre la función hepática, aunque las limitaciones funcionales de los hígados añosos tras el TH no se conocen suficientemente<sup>84</sup>.

Estudios como el de Mateo<sup>69</sup> en 2006, basados en datos de la UNOS (United Network for Organ Sharing), mostraron que la edad del donante >60 años era un factor de riesgo determinante para la pérdida del injerto. Por tanto, se era reticente a aceptar donantes añosos.

Sin embargo, en los donantes en muerte encefálica esta idea se ha ido difuminando con el paso del tiempo, aceptando progresivamente donantes más mayores. Desechar hígados exclusivamente por edad ha quedado prácticamente suprimido de la práctica clínica diaria en nuestro país. Se han llegado a usar donantes mayores de 80 e incluso mayores de 90 años, siempre que no estén asociados a otros factores de riesgo<sup>84</sup>. En 2014 Ghinolfi<sup>85</sup> publica los resultados en su centro de 929 trasplantes hepáticos con donantes en ME, estratificados por edad. No tienen un aumento de pérdida del injerto en el primer mes en los donantes más mayores (pérdida de injerto a 30 días <60a 3,1%, 60-69a 1,1%, 70-79a 3,4% >80a 1,2% p 0,358) ni tampoco un empeoramiento en la supervivencia del injerto a 5 años (<60a 78,6%, 60-69a 81,3%, 70-79a 75,1% >80a 77,1% p 0,288). Cuevas-

López<sup>86</sup>, del hospital de Sevilla, publica un artículo en 2022 comparando 106 donantes >75 años seleccionados cuidadosamente, con un grupo control emparejado pero con donantes de menor edad y tampoco objetivan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Caso Maestre<sup>87</sup>, publica la experiencia en el Hospital 12 de Octubre, donde han usado 6 donantes >90 años y 49 >80 años, con una tasa de DPI del 16% y de FPI del 4,1%, dentro del rango esperable con donantes más jóvenes y con una supervivencia del injerto a 5 años en donantes >80a del 70,3%.

Y es que los donantes ofertados en nuestro país son mayores. Según el Registro Español, en 2022 más del 25% de los donantes eficaces eran mayores de 70 años. La edad media de los donantes utilizados durante este año en España en ME fue de 57,1 años ( $\pm 18$ ) y en los donantes en asistolia de 58,4 años ( $\pm 14$ )<sup>18</sup>.

Los estudios previamente comentados abalan la utilización de donantes añosos en ME, siempre que se lleve a cabo una selección muy cuidadosa de los candidatos y una evaluación minuciosa del injerto durante la extracción para evitar esteatosis, arteriosclerosis o tiempos de isquemia prolongados y no sumar así factores de riesgo.

Con el uso de donantes en asistolia inicialmente también se ha aconsejado disminuir la edad de los donantes para tratar de minimizar la asociación de factores de riesgo. Y siguiendo el mismo curso que con los donantes en muerte encefálica, también se está explorando el límite de aceptabilidad de estos donantes añosos, por lo que la bibliografía que apoya el uso de donantes mayores también está proliferando. Schlegel<sup>88</sup>, estudiando donantes en asistolia con extracción súper-rápida, publica en 2018 que el punto de corte de 60 años no predice peores resultados en este tipo de órganos (DPI <60a 34,5% vs >60a 30,1%; FPI <60a 3,6% vs >60a 1,1%). En la misma línea, Giorgakis<sup>89</sup> en 2020 publica la experiencia de Reino Unido y analiza los resultados de los donantes mayores de 70 años, también extraídos con técnica súper-rápida y, aunque no especifican tasas de DPI en su serie, sí refieren supervivencia del injerto al año similar entre grupos (en <70a supervivencia 1 año 88,6% y a 5a 78,6% vs en >70a supervivencia 1 año 90% y a 5a 74%). El grupo de Murcia presenta su experiencia con 32 donantes DAC con extracción súper-rápida mayores de 70 años y reportan resultados similares al grupo menor de 70 años, aunque cabe destacar que en ambos grupos tienen una supervivencia del injerto al año del 70% que no debería considerarse satisfactoria<sup>90</sup>. En estos estudios comentados con órganos extraídos con técnica súper-rápida se muestran tasas altas de complicaciones biliares, que han provocado que tanto los grupos ingleses como los españoles hayan

optado por el uso de PRN o máquinas ex situ para mejorar estos órganos. Sí es interesante en este sentido los resultados que aportan desde el Hospital de Cruces aplicando PRN, ya que con un 40% de donantes >65 años consiguen tasas de DPI del 19,2%, complicaciones biliares 5,2% y ningún caso de FPI ni de colangiopatía isquémica<sup>74</sup>.

Los DA-PRN estudiados en este trabajo solo inicialmente se seleccionaban en función de la edad siguiendo las recomendaciones de la ONT. Tenemos una media de edad de 53,32 años en el grupo DA-PRN y hay donantes incluidos de hasta 69 años, siendo el 20% de estos donantes >60años. La DPI en nuestra serie no está influenciada por la edad del donante (los pacientes con DPI tienen una edad media de 56,7años vs no-DPI 57años, p 0,9).

Aunque nuestra experiencia con donantes añosos en DA-PRN es limitada, parece que la tendencia es a ir aumentando progresivamente la edad de los donantes en asistolia, como ha ocurrido con los donantes en ME. En nuestra primera publicación al respecto con los primeros 39 pacientes con PRN, teníamos una media de edad de 52 años, que ha aumentado ligeramente posteriormente<sup>91</sup>. Aumentar la edad por sí sola no parece repercutir en la funcionalidad del injerto y, por tanto, es probable que, en los próximos años, con la aplicación de PRN se generalice el uso de órganos >70 u 80años. Sin embargo, debemos ser cautelosos, por lo que el aumento de la edad del donante debe ir acompañado de un examen riguroso del donante y receptor para evitar sumar factores de riesgo de DPI<sup>78,79</sup>.

## A.2. Esteatosis

La esteatosis es otro de los factores claramente asentados en la literatura como potencial desencadenante de DPI<sup>92</sup>. Con una prevalencia cada vez más alta de NASH en la población, los donantes de hígado son con frecuencia por personas con esteatosis. La tasa de DPI y FPI está relacionada con esteatosis severa y moderada<sup>92,93</sup>.

En nuestra serie no hay ningún donante con esteatosis severa. Hemos sido muy selectivos en este aspecto desde 2006, con un trabajo que mostraba que, en nuestra serie inicial de 340 trasplantes, tuvimos 17 injertos con esteatosis severa (>60%) y estos hígados presentaban datos inaceptables de DPI y morbimortalidad (mortalidad a 90 días del 41%, p 0,001)<sup>93</sup>.

En nuestro trabajo, la tasa de esteatosis en los órganos DA-PRN es del 28% (22% leves y 6% moderadas) sin diferencias estadísticamente significativas con el grupo muerte encefálica (25% leves y 4% moderadas) con una  $p$  0,800. En nuestra serie, la tasa de esteatosis no se relaciona con la aparición de DPI (DPI 34,9% vs no-DPI 29,9%  $p$  0,55), probablemente por la escasa tasa de esteatosis moderada que tenemos.

## **B- TIEMPOS DE ISQUEMIA**

Los tiempos de isquemia son considerados otro de los factores principales asociados en la literatura a la DPI.

### **B.1. Tiempo de isquemia caliente durante la donación.**

El donante en asistolia se diferencia del donante en muerte encefálica en que sufren un tiempo de isquemia caliente añadido durante la extracción (el TIC funcional). Es el daño que se produce al órgano durante el TIC-funcional la razón por la que estos donantes con extracción súper rápida han tenido resultados de órganos marginales. La PRN permite convertir este tiempo de isquemia caliente en un preacondicionamiento isquémico. El tiempo de PRN recupera el daño metabólico inducido, haciendo que la tasa de DPI en los órganos con PRN sea similar a la observada en ME.

En nuestra serie, en la donación en asistolia tenemos dTIC funcional y total bastante ajustados (dTIC-funcional de 12,75 min), como ocurre generalmente en los grupos de España, ya que nuestro periodo “no touch” es de 5 minutos y que la canulación premortem está permitida (también en Bélgica)<sup>94</sup>. En el protocolo nacional, los dTIC>30 min son criterios para desestimar estos órganos<sup>57</sup>. En España, muy pocos órganos se rechazan por tiempos prolongados de isquemia caliente del donante (solo 18 de los 362 hígados desechados en el periodo entre 2012 y 2019 según datos de la ONT)<sup>95</sup>.

Como vemos, los tiempos de isquemia cobran una especial importancia en la donación en asistolia. Este motivo hace que este tipo de donación sea compleja en algunos países, en función del escenario legislativo vigente.

Italia es uno de los países precursores del uso de PRN debido a que legalmente tienen un periodo “no-touch” de 20 minutos previo a determinar la muerte del paciente, lo que

inevitablemente alarga los tiempos de isquemia caliente del donante y no permite plantear otras alternativas de extracción<sup>48</sup>.

Sus dTIC funcional son superiores a 40 minutos en series recientes, muy por encima de los publicados en series españolas o francesas<sup>74,80</sup>. Estos dTIC tan prolongados han favorecido que estén implementando el uso de PRN asociado posteriormente a máquinas de perfusión ex situ para optimizar sus resultados. De carlis<sup>96</sup> nos muestra la experiencia italiana en los últimos años (2015-2019) donde 37 pacientes, con tiempos de isquemia caliente más prolongados que los nuestros (media 40min [20-80min]) son utilizados para trasplante tras PRN + dual-HOPE posteriormente. Así, pese a estos tiempos de isquemia prolongados intrínsecos a su legislación, consiguen resultados buenos, con una media de pico de GPT de 897(120-6832), INR al 7ºdpo de 1,2 (1-10), FPI 5%, IRA 36%, complicaciones Clavien ≥III 13%, complicaciones biliares en el 21% y CI en el 2%<sup>96</sup>.

Son resultados parecidos a los publicados en España con PRN y tiempos de isquemia caliente mucho menores, sin necesidad de máquinas exsitu<sup>71,74</sup>.

El papel que van a tener estas máquinas ex-situ está por determinar. Los ingleses también están testando la utilidad de las máquinas ex-situ. Gaurav<sup>97</sup> publica recientemente un estudio unicéntrico, analizando 233 trasplantes en asistolia realizados entre 2013 y 2020, comparando los resultados de los órganos que se han extraído con técnica súper-rápida (97), los que se han extraído con PRN (69) y los que se les ha aplicado máquinas ex situ (67). Tanto la PRN como la maquina normotérmica ex-situ mostró mejoría de DPI comparado con la técnica súper-rápida<sup>97</sup>. No hay ensayos clínicos que comparen PRN y las máquinas ex-situ, aunque probablemente su acción puede ser sinérgica y resultar de utilidad en aquellos órganos que hayan tenido tiempos de isquemia más prolongados<sup>98</sup>.

## **B.2. Tiempo de isquemia fría**

Continuando con los tiempos de isquemia, se considera que el TIF >10 horas aumenta el riesgo de CI y de pérdida del injerto, por lo que ninguno de nuestros pacientes supera estos tiempos<sup>60, 99-101</sup>.

En nuestra serie los TIF son similares en el grupo DA-PRN y ME (307 minutos DA-PRN vs 315 minutos ME, p 0,554).

En nuestro estudio multivariante el TIF no se asocia a DPI probablemente porque son cortos.

### **B.3. Tiempo de isquemia caliente del implante**

El TIC > 40 minutos está relacionado en la literatura con un aumento del riesgo de DPI<sup>101</sup>.

En nuestra serie fue similar en ambos grupos de estudio (49 minutos DA-PRN vs 47 minutos ME p 0,581). El TIC sí se muestra en nuestro estudio multivariante como causa independiente de DPI.

Al estratificar a nuestros pacientes en función del TIC mayor o menor a 45 minutos, objetivamos que aquellos que tienen un TIC > 45 minutos presentan mayor tasa de DPI (si TIC ≤ 45 min 23,5% vs si TIC > 45 min 41,2%, p 0,02)

Además de donantes y tiempos de isquemia correctos, parte del éxito conseguido con los DA-PRN se debe a disponer de receptores adecuados, ya que también sus características están relacionadas con la aparición de DPI.

## **C - RECEPTOR**

Los receptores en nuestro grupo DA-PRN no están específicamente seleccionados para recibir órganos en asistolia. Se han utilizado injertos en asistolia para fallos hepáticos fulminantes o para trasplantes. No tenemos diferencias significativas en relación a edad del receptor (57 años en ambos grupos, p0,88), IMC (26 DA-PRN vs 27 ME, p0,37) o MELD entre grupos (12 en ambos grupos, p0,234), que son factores descritos en la literatura como asociados a DPI.

Vemos resultados mejores que los nuestros en grupos franceses, con tasas de DPI del 18% en los donantes en asistolia. Realizando un análisis detallado de sus resultados, vemos que trasplantan pacientes con MELD medio 7 con CHC pequeños como indicación principal de trasplante. Esto hace que sus receptores sean óptimos y ayuda a tener resultados post-trasplante satisfactorios<sup>80</sup>.

Como queda demostrado en nuestro estudio, asociar órganos en asistolia a nuestros receptores estándar no aumenta la tasa de DPI ni de FPI.

Pasamos ahora a analizar las complicaciones posteriores en el grupo DA-PRN y ME.

### 6.3. Complicaciones postoperatorias

Nuestra tasa de complicaciones Clavien  $\geq$ III en el grupo DA-PRN es del 32% similar a las que observamos en el grupo ME 29% (p 0,705).

Esta tasa de complicaciones es coherente con los resultados de otros estudios recientes<sup>72,74</sup>. Nos vamos a centrar en la IRA, las complicaciones arteriales y biliares, para determinar si existen diferencias entre los grupos DA-PRN y ME.

#### 6.3.1 Insuficiencia renal aguda

La donación en asistolia se ha relacionado con el desarrollo de IRA postrasplante y con una mayor necesidad de utilizar terapia de sustitución renal postoperatoria, en comparación con las tasas en los donantes en ME<sup>83</sup>.

El desarrollo de IRA tras el trasplante hepático se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad y puede provocar IRC en hasta el 18% a los 5 años<sup>102</sup>.

Los mecanismos detrás del desarrollo de la IRA tras el trasplante hepático no están completamente establecidos. Sin embargo, se ha sugerido que, además de los factores de riesgo del receptor, la calidad del donante también influye en los resultados a largo plazo de la lesión renal<sup>83,103</sup>. Kollmann<sup>104</sup> determina que la transfusión de hemoderivados, el diagnóstico de disfunción renal preexistente, la presencia de CHC, el MELD y el IMC del receptor, así como los donantes en asistolia con IMC>30 y edad>60 años son factores de riesgo para desarrollar IRA.

El grupo de Birmingham ha estudiado ampliamente el desarrollo de IRA tras el trasplante hepático, siendo los primeros que comparan la IRA en los DA frente a los donantes ME en 2012. Concluyen que los donantes en asistolia asocian una mayor incidencia de IRA (DA 53,4% vs ME 31,8%, p 0,004)<sup>105</sup>. Además, encontraron que la IRA es un factor de riesgo de desencadenar ERC y de mortalidad en los receptores en asistolia, demostrando que las curvas de supervivencia de los pacientes que padecían IRA eran claramente inferiores a los que no desarrollaban esta complicación.

En la misma línea, Kollmann<sup>104</sup>, en un estudio retrospectivo del Hospital General de Toronto en el periodo 2012-2016 en el que compara 57 DAC con 446 ME y 178 donante vivo apoya la teoría de los ingleses y determina que los receptores de injertos hepáticos

en asistolia extraídos con técnica súper rápida experimentan tasas más altas de disfunción renal post-TH a corto plazo en comparación con los donantes en ME o de donante vivo. Los picos de transaminasas elevados se asociaron con la disfunción renal postoperatoria<sup>104,105</sup>. Probablemente, la lesión por isquemia-reperfusión del hígado esté implicada en el desarrollo de IRA, induciendo una respuesta inflamatoria sistémica que conduce a la muerte de las células tubulares renales<sup>104</sup>.

Este aumento de IRA en el grupo asistolia no se ha visto reflejado en nuestra serie al aplicar PRN (DA-PRN 30% vs ME 30,2%, p 0,939). La utilización de hemofiltro se ha requerido en el 8% de los pacientes DA-PRN y en el 12,2% de los pacientes ME. La tasa de hemofiltración es alta en comparación con otras series, probablemente en relación a que la Unidad de Cuidados Intensivos de nuestro hospital son proactivos en la utilización precoz de hemofiltro en la IRA inicial de los pacientes trasplantados. En gran parte de estos pacientes el hemofiltro se utiliza solo durante unos días y no repercute en la tasa de IRC posterior.

Al aplicar la PRN, disminuir los picos de transaminasas y el daño por isquemia-reperfusión, las tasas de IRA en los pacientes con injertos en asistolia desarrollan tasas similares de IRA que los pacientes que reciben injertos en ME<sup>97</sup>.

Los grupos españoles y europeos que utilizan PRN reflejan resultados similares a los nuestros<sup>80,97</sup>.

Cabe destacar que nuestra serie de asistolia incluye pacientes con factores de riesgo para desarrollar IRA, como MELD elevado, tiempos quirúrgicos elevados o retrasplantes, que están excluidos de los estudios mencionados previamente.

Dado que las complicaciones renales tras el trasplante hepático tienen un impacto significativo negativo en los resultados del procedimiento, es importante evaluar cuidadosamente la prevalencia de IRA y ERC después del trasplante de hígado para modificar el tratamiento (específicamente el tratamiento inmunosupresor) en caso de que sea necesario.

En nuestro hospital, en base a la evidencia existente antes de empezar nuestro programa de DAC hepática respecto a la citada asociación de la asistolia con el desarrollo de IRA, se decidió instaurar una terapia de inmunosupresión nefroprotectora (inducción con Basiliximab) en todos aquellos receptores de injertos hepáticos de DAC. No obstante, tras constatar que en nuestra serie no se producía IRA con mayor frecuencia que en el resto de donantes, dicho criterio ha sido puesto en discusión y actualmente la inmunosupresión es estándar y no se modifica por el simple hecho de ser donante en asistolia<sup>75</sup>.

### 6.3.2 Complicaciones arteriales

La complicación arterial más importante tras el trasplante hepático es la trombosis arterial. Puede ocurrir días o años tras la intervención, pero es más frecuente y tiene peor pronóstico si debuta en el postoperatorio inmediato<sup>106</sup>.

Su prevalencia se estima entre el 2-9% de los trasplantes<sup>107,108</sup>. En nuestra serie de 150 pacientes, la tasa de trombosis arterial precoz es del 6,6% (2% DA-PRN vs ME 9%, p 0,338), a expensas principalmente de las trombosis arteriales ocurridas en el grupo ME y que claramente han lastrado los resultados del grupo ME. Sin embargo, cabe destacar que nuestra tasa histórica de trombosis arterial es del 4,5% como queda reflejado en otros trabajos publicados en el departamento<sup>75,109</sup>. La tasa de trombosis del grupo ME, superior a lo deseable, aunque queda fuera del foco de este trabajo, requiere la realización de un análisis independiente exhaustivo sobre los factores de riesgo y causas que la han precipitado.

Coincidiendo con la literatura publicada al respecto, estos resultados abalan que el donante en asistolia no es un factor de riesgo para el desarrollo de trombosis arterial<sup>60,71,82,106,108</sup>.

La trombosis arterial es una complicación grave. Asocia una mortalidad no despreciable, que oscila entre el 11-35% en publicaciones recientes<sup>110</sup>. En nuestra serie, la mortalidad tras trombosis arterial precoz es del 20%. La TAH conlleva también una alta tasa de reintervenciones y retrasplantes, siendo una de las principales indicaciones de retrasplante urgente en España<sup>111,112</sup>. Además, las complicaciones arteriales están íntimamente relacionadas con complicaciones biliares, lo que justifica una morbilidad significativa<sup>71</sup>. Asimismo, la morbi-mortalidad de la TAH queda patente en este trabajo, ya que de los 10 pacientes que tuvieron una trombosis precoz 6 requirieron retrasplante, falleciendo posteriormente dos de ellos y 5 tuvieron complicaciones biliares secundarias.

La ecografía postoperatoria es parte del protocolo de detección estándar de complicaciones vasculares en muchos centros trasplantadores, aunque los detalles específicos en cuanto a intervalos entre ecografías varían considerablemente entre centros.

La práctica habitual en el Hospital Regional de Málaga incluye una única ecografía Doppler en el primer día postoperatorio. Posteriormente, la realización de ecografías adicionales la guiamos según la evolución clínica y analítica de los pacientes. Los

resultados positivos los confirmamos con un angio-TC y, muy excepcionalmente, con la realización de una angiografía.

Un estudio reciente de Rotterdam, tratando de determinar la utilidad de ecografía seriada en día 0, +1 y +7 tras el trasplante, muestra una tasa de detección de complicaciones vasculares del 80,7%, aunque destacan que tienen una tasa relativamente alta de falsos positivos y que se requiere hacer muchas ecografías para detectar una complicación<sup>113</sup>.

Una vez diagnosticada, las opciones terapéuticas incluyen la revisión quirúrgica, el retrasplante o técnicas endovasculares (trombolisis, trombectomía mecánica, angioplastia y colocación de stent)<sup>106</sup>. Los resultados de las técnicas endovasculares en las trombosis precoces son inferiores a los que se obtienen en casos de estenosis y asocian una tasa de complicaciones significativa<sup>106</sup>. Naidu<sup>106</sup>, desde la clínica Mayo no recomiendan aplicar técnicas endovasculares en los primeros 7-10 días en casos de trombosis arterial, por el riesgo de rotura y hemorragia intraperitoneal masiva con la angioplastia o el stent.

En consonancia con el estudio de Naidu<sup>106</sup>, las trombosis precoces también nosotros las reoperamos o retrasplantamos. Nuestra experiencia con el manejo endovascular por parte de radiología intervencionista está enfocado a estenosis de la anastomosis arterial en periodos más tardíos del postoperatorio.

Las trombosis arteriales, a pesar de ser tratadas, pueden desarrollar colangiopatía secundaria a la lesión arterial en un porcentaje significativo de pacientes<sup>50,114</sup>. Ningún paciente de esta serie tratado con trombectomía ha evolucionado a CI. En cambio, dos de los tres pacientes en los que se decidió no tratar la trombosis arterial desarrollaron colangiopatía, aunque cabe especificar que dos no se trataron por ser trombosis parciales y la tercera por el estado de inestabilidad clínica del paciente en el postoperatorio inmediato que no aconsejaba un retrasplante precoz, por lo que se optó por retrasplantarlo durante el segundo mes, una vez superado el periodo postoperatorio crítico y tuvo una evolución favorable.

### 6.3.3 Complicaciones biliares

Finalmente nos centramos en las complicaciones biliares, que son una de las principales causas de morbilidad y afectan hasta al 20-30% de los pacientes tras el trasplante hepático<sup>115</sup>. En esta serie tenemos una tasa global de complicaciones biliares del 14%.

Las complicaciones biliares cobran una especial importancia en los receptores de donantes en asistolia extraídos con técnica súper-rápida, ya que se considera que tienen un riesgo dos veces mayor de complicaciones biliares (29% DA-súper rápida vs 17% ME) y diez veces mayor de desarrollar CI que los órganos de ME según un metaanálisis publicado por Jay en 2011<sup>51</sup>.

Hay centros en Reino Unido y Estados Unidos que han publicado tasas aceptables de complicaciones biliares con extracción súper-rápida, pero esto se ha basado en donantes muy jóvenes y seleccionados<sup>83, 116-119</sup>. Al ser menos estrictos en la selección de donantes, los resultados empeoran<sup>88,120</sup>.

Los resultados con los donantes en asistolia mejoran significativamente al aplicar máquinas de PRN durante la extracción. En nuestro estudio, con donantes con edades similares a las usadas en ME, vemos tasas de complicaciones biliares similares a la ME (DA-PRN 16%, similar al encontrado en el grupo ME 12%, p 0,578), siendo esto acorde a otros estudios publicados al respecto<sup>72,74,80</sup>.

En nuestra técnica habitual no dejamos tubo kehr. Solo lo empleamos cuando las vías biliares son muy finas o incongruentes. En este estudio ha sido algo más frecuente su utilización en el grupo DA-PRN (DA-PRN 14% vs ME 5%, p 0,058). Un metaanálisis reciente no recomienda usar el tubo de Kehr de forma sistemática por aumento de complicaciones biliares, aunque sí lo recomienda en casos de alto riesgo de estenosis de la anastomosis biliar<sup>115</sup>.

Nuestra complicación biliar más frecuente en el postoperatorio inmediato ha sido la fístula biliar (8% DA-PRN vs 4% ME) resueltas con manejo conservador o con colocación de prótesis mediante CPRE. Ocasionalmente algunas de las fístulas biliares han evolucionado a estenosis de la anastomosis. Una fístula biliar evolucionó a shock séptico por peritonitis biliar, detectándose un germen multirresistente no cubierto con la antibioterapia empírica prescrita y el paciente falleció.

En un periodo más tardío, la complicación biliar más frecuente ha sido la estenosis de la anastomosis, (4% DA-PRN vs 7%ME). La incidencia descrita alcanza hasta el 9% en la literatura<sup>121</sup>. Su manejo habitual ha sido de inicio endoscópico (CPRE y prótesis), que generalmente es seguro y efectivo, con tasas de éxito en torno al 70-80%<sup>121</sup>. En los casos en los que fracasan las técnicas endoscópicas, se resuelven con HY. En nuestra serie el 55% de los pacientes que han desarrollado estenosis de la anastomosis biliar han acabado en HY, por lo que nuestra tasa de éxito del manejo endoscópico es del 45%.

La CI es la principal complicación asociada al uso de donantes en asistolia cuando la extracción se realizaba en el contexto de asistolia no controlada o de DAC-super rápida. Su incidencia es muy variable según las series, aunque claramente superior a la esperada con donantes en ME. La pérdida del injerto a 5 años cuando aparece CI es muy elevada<sup>122</sup>.

En nuestro estudio la aparición de colangiopatía isquémica ha sido excepcional. No hemos tenido ningún caso en el grupo asistolia-PRN, acorde a lo publicado por otros estudios recientes<sup>74</sup>. Solo hemos tenido un caso de CI sin lesión arterial asociada en el grupo ME y muy probablemente se debió a una mala selección del donante (éxitus por anoxia, PCR prolongada previa, alteración del perfil hepático previo a la extracción) que hacen sospechar que el donante llegó al momento de la extracción con una vía biliar dañada por la isquemia. Este paciente fue retrasplantado con éxito.

Sí hemos detectado casos de colangiopatía secundaria a trombosis arterial, tanto en el grupo de donantes en asistolia como en el grupo de ME, ya comentados en el análisis de las trombosis arteriales.

Por tanto, nuestros resultados vuelven a apoyar el concepto de que la DAC-PRN no es un factor de riesgo de CI, siempre que los tiempos de isquemia caliente estén bien controlados.

Estudios experimentales han demostrado que el uso de la PRN para la preservación del hígado, por sí mismo, parece reducir la lesión isquémica sobre la vía biliar reduciendo así la incidencia de CI.

#### 6.4. Supervivencia del injerto y del paciente

En nuestra serie completa, la supervivencia a 1 año del paciente es del 90% y la del injerto también es del 90%. Nuestros resultados están en rango con la media de los grupos españoles, ya que según el registro español, en el periodo 2020-2022, la supervivencia del paciente a 1 año fue del 90,7% y la del injerto 86,4%.<sup>19</sup>

Si nos centramos en el grupo DA-PRN, la supervivencia del paciente a 1 año es del 94%, algo mejor que en el grupo ME, sin significación estadística (vs ME 88% p 0,240), al igual que la supervivencia del injerto a 1 año (96% DA-PR vs ME 86% p 0,06).

Las curvas de supervivencia del injerto favorecen al grupo de donante en asistolia tanto a corto plazo (Breslow p 0,034) como a largo plazo (p 0,053). Por tanto, la supervivencia de nuestros injertos es mejor en el donante en asistolia. En el grupo ME la supervivencia del injerto está claramente lastrada por la alta tasa de trombosis arteriales.

Las curvas de supervivencia del paciente del grupo DA-PRN y ME son similares, sin diferencias estadísticamente significativas. Al final del seguimiento, tenemos 9 fallecimientos en el grupo DA-PRN y 18 en el grupo ME (p 0,951).

Podemos concluir que ni la supervivencia del paciente ni la del injerto están lastradas por haber usado órganos procedentes de DA-PRN.

Estos buenos resultados de supervivencia de injerto y paciente en el grupo DA-PRN nos permiten defender que dejen de ser considerados donantes marginales, puesto que presentan riesgos potenciales similares a los donantes en muerte encefálica.

## 6.5. Limitaciones del estudio

La principal limitación de este trabajo es que se trata de un estudio unicéntrico con un tamaño muestral limitado en el grupo de DA-PRN.

Además, a lo largo del periodo de recogida de datos los criterios de selección de los donantes y receptores del grupo DA-PRN se han ido expandiendo, favorecido por la evidencia creciente de resultados favorables con estos injertos.

De cualquier forma, ambos grupos de estudio son muy similares en cuanto a las características determinantes de donante, receptor y técnica quirúrgica, por lo que consideramos que las conclusiones obtenidas son de gran interés.

# CONCLUSIONES

---

## 7. CONCLUSIONES

- Los hígados procedentes de DA-PRN son órganos con una calidad similar a los donantes estándar en ME, por lo que no deben ser considerados injertos marginales. La DA-PRN no ha mostrado ser un factor de riesgo para el desarrollo de disfunción precoz del injerto ni de fallo primario del injerto.
- La tasa de complicaciones biliares en el grupo DA-PRN es similar al grupo control y no ha habido ningún caso de colangiopatía isquémica asociada.
- La tasa de trombosis arterial, IRA y Clavien>III en el grupo DA-PRN es superponible al grupo control.
- No se han encontrado diferencias en cuanto a reintervenciones y reingresos entre grupos. La tasa de trasplantes es mayor en el grupo ME, relacionado con trombosis arterial precoces.
- La curva de supervivencia de los injertos obtenidos en DA-PRN es mejor en este estudio que la del grupo control en ME. Las curvas de supervivencia de los pacientes en DA-PRN y ME son equiparables.
- La extracción fuera de Málaga y el TIC son los factores de riesgo más relacionados con la DPI. La trombosis arterial es el principal factor de riesgo de pérdida de injerto.

# BIBLIOGRAFÍA

---

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Starzl TE, Kaupp HA jr. Brock R, Lazarus RE, Johnson RV. Reconstructive problems in canine liver homotransplantation with special reference to the postoperative role of hepatic venous flow. *Surg Gyn Obst.* 1960;111:733.
2. Moore FD, Smith LL, Burnap TK, Dallenbach FD, Dammin GJ, FGuber UF, et al. One-stage homotransplantation of the liver following total hepatectomy in dogs. *Transplant Bull.* 1959;6(1):103-7.
3. Starzl TE, Marchioro TL, Waddell WR. The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance *Surg Gyn Obst.* 1963; 117:385–395.
4. Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla K, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the Liver in Humans. *Surg Gyn Obst.* 1963;117:659.
5. Starzl TE, Marchioro TL, Rowlands DT, Kirkpatrick CH, Wilson WEC, Rifkind D, et al. Immunosuppression after Experimental and Clinical Homotransplantation of the Liver. *Ann Surg.* 1964; 411:433.
6. Moore FD, Birtch AG, Dagher F, Veith F, Krisher JA, Order SE, et al. Immunosuppression and Vascular Insufficiency in Liver Transplantation. *Ann NY Acad Sci.* 1964; 120:729.
7. Demirleau, Noureddine, Vignes, et al. Tentative d'homogreffe hepatique (Attempted hepatic homograft). *Mem Acad Chir (Paris)* 1964; 90: 177–179.
8. Starzl TE, Groth CT, Brettsschneider L, Penn I, Fulginiti V, Moon J, et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg.* 1968;168:392-415.
9. Calne RY, Williams R. Liver Transplantation in Man-I, Observations on Technique and Organization in Five Cases. *Br Med J.* 1968; 535-540
10. Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, Carlton Gartner J, Zitelli BJ, Malatack JJ, et al. Evolution of Liver Transplantation *Hepatology.* 1982; 2(5): 614–636.
11. Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stahelin H. Biological effects of cyclosporine A: a new antilymphocyte agent. *Agents action.* 1976;6:468-479.
12. Calne RY, Rolles K, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, et al. Cyclosporin A as the only immunosuppresant in 34 patients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreas and 2 livers. *Lancet.* 1979;2:1033-1036.
13. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Liver Transplantation. *Hepatology.* 1984,4;1:107s-110s.

14. Kino T, Hatanaka H, Miyata S, Inamura N, Nishiyama M, Yajima T. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a streptomyces. Immunosuppressive effect of FK-506 in vitro. *J Antibiot.* 1987;9:1256-65.
15. Fung J, Todo S, Jain A, McCauley J, Alessiani M, Starzl TE. Conversion from Cyclosporine to FK 506 in Liver Allograft Recipients With Cyclosporine-Related Complications. *Transplant Proc.* 1990; 22(1): 6–12
16. Murase N, Kim DG, Todo S, Cramer DV, Fung JJ, Starzl TE. Suppression of allograft rejection with FK 506. I: prolonged cardiac and liver survival in rats following short course therapy. *Transplantation* 1990;50:186–89.
17. Zhang GQ, Zhang CS, Sun N, Wu Lv, Chen BM, Zhang JL. Basiliximab application on liver recipients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2017;16:139-146
18. Actividad de donación y trasplante hepático. España 2022. Organización nacional de trasplantes. <https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/06/DONACION-Y-TRASPLANTE-HEPATICO-2022.pdf>
19. Registro español de trasplante hepático. Memoria general de resultados. [https://www.sethepatico.org/docs/2022/MEMORIA\\_RETH2022\\_GENERALv.pdf](https://www.sethepatico.org/docs/2022/MEMORIA_RETH2022_GENERALv.pdf)
20. International Registry Organ Donation And Transplantation. <https://www.irodat.org/>
21. Berenguer M, De la Rosa GR, Domínguez-Gil B. Significant impact of new oral therapies against HCV on the waiting list for liver transplantation in Spain. *Journal of Hepatology.* 2018;69:966–986
22. Rodríguez-Perálvarez M, Gómez-Bravo MA, Sánchez-Antolín G, De la Rosa G, Bilbao I, Colmenero J. Expanding Indications of Liver Transplantation in Spain: Consensus Statement and Recommendations by the Spanish Society of Liver Transplantation. *Transplantation.* 2021;105: 602–607
23. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, et al. Early Liver Transplantation for Severe Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1790-1800
24. Gores GJ, Nagorney DM, Rosen CB. Cholangiocarcinoma: Is transplantation an option? For whom? *Journal of Hepatology.* 2007; 454–475
25. Zamora-Valdes D, Heimbach JK. Liver Transplant for Cholangiocarcinoma. *Gastroenterol Clin N Am .* 2018; 47: 267–280
26. Beecher HK, Adams RD, Clifford Barger A, Curran WJ, Denny-Brown D, et al. A definition of irreversible coma. *JAMA.* 1968;205(6):337-40.

27. Mohandas A, Chou SN. Brain death. A clinical and pathological study. *J Neurosurg.* 1971; 35: 211-18
28. Statement issued by the honorary secretary of the Conference of Medical Royal Colleges and their Faculties in the United Kingdom on 11 October 1976. *British Medical Journal*, 1976, 2, 1187-1188
29. Donación en asistolia en España: situación actual y recomendaciones. Documento de consenso nacional 2012. <http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/DONACI%C3%93N%20EN%20ASISTOLIA%20EN%20ESPA%C3%91A.%20SITUACI%C3%93N%20ACTUAL%20Y%20RECOMENDACIONES.pdf>
30. White SL, Rawlinson W, Boan P, Sheppard V, Wong G, Waller K, et al. Infectious Disease Transmission in Solid Organ Transplantation: Donor Evaluation, Recipient Risk, and Outcomes of Transmission. *Transplantation Direct.* 2018;4: e416
31. Domínguez-Gil B, Moench K, Watson C, Serrano T, Hibi T, Asencio JM, et al. Prevention and Management of Donor-transmitted Cancer After Liver Transplantation: Guidelines From the ILTS-SETH Consensus Conference. *Transplantation* 2022;106: e12–e29
32. Widmer J, Eden J, Carvalho MF, Dutkowski P, Schlegel A. Machine Perfusion for Extended Criteria Donor Livers: What Challenges Remain? *J. Clin. Med.* 2022, 11, 5218.
33. Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *1995;27(5):2893-4.*
34. Thuong M, Ruiz A, Evrard P, Kuiper M, Boffa C, Ploeg R, et al. New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology. *2016;29(7):749-59.*
35. Matesanz R. Documento de consenso español sobre extracción de órganos de donantes en asistolia. *Nefrologia.* 1996; XVI(supl. 2):1-106
36. Otero A, Gómez-Gutiérrez M, Suárez F, Arnal F, Fernández-García A, Aguirrezabalaga J, et al. Transplantation from Maastricht Category 2 Non-heart-beating Donors. *Transplantation.* 2003; 76: 1068
37. Fondevila C, Hessheimer AJ, Ruiz A, Catalayud D, Ferrer J, Charco R et al. Liver transplant using donors after unexpected cardiac death: Novel preservation protocol and acceptance criteria. *Am J Transplant.* 2007; 7: 1849–1855.
38. Suarez F, Otero A, Solla M, Arnal F, Lorenzo MJ, Marini M, et al. Biliary complications after liver transplantation from maastricht category-2 non-heart-beating donors. *Transplantation.* 2008; 85: 9–14.

39. Jimenez-Galanes S, Meneu-Diaz MJ, Elola-Olaso AM, Perez-Saborido B, Fundora-Suarez Y, Gimeno-Calvo A et al. Liver transplantation using uncontrolled non-heart-beating donors under normothermic extracorporeal membrane oxygenation. *Liver Transpl.* 2009; 15:1110–1118.
40. Fondevila C, Hessheimer AJ, Flores E, Ruiz A, Mestres N, Calatayud D et al. Applicability and results of Maastricht type 2 donation after cardiac death liver transplantation. *Am J Transplant.* 2012;12:162–170
41. Savier E, Dondero F, Vibert E, Eyraud D, Brisson H, Riou B, et al. First experience of liver transplantation With type 2 donation after cardiac death in France. *Liver transpl.* 2015;21(5):631-43.
42. Jiménez-Romero C, Manrique A, Calvo J, Caso O, Marcacuzco A, García-Sesma A, et al. Liver Transplantation Using Uncontrolled Donors After Circulatory Death: A 10-year Single-center Experience. *Transplantation.* 2019;103(12):2497-2505.
43. Hessheimer A, Cardenas A, García-Valdecasas JC, Fondevila C. Can We Prevent Ischemic-Type Biliary Lesions in Donation After Circulatory Determination of Death Liver Transplantation? *Liver transpl.* 2016;22(7):1025-33
44. Guan LY, Fu PY, Li PD, Li ZN, Liu HY, Xin MG, et al. Mechanisms of hepatic ischemiareperfusion injury and protective effects of nitric oxide. *World J Gastrointest Surg.* 2014;6(7):122-8.
45. Sutton ME, op den Dries S, Koster MH, Lisman T, Gouw ASH, Porte RJ. Regeneration of human extrahepatic biliary epithelium: the peribiliary glands as progenitor cell compartment. *Liver int* 2012;32(4):554-9
46. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl.* 2010;16:943-949.
47. Magro B, Tacelli M, Mazzola A, Conti F, Celsa C. Biliary complications after orthotopic liver transplantation: a review of incidence and risk factors. *Transplant Proc.* 2012;44(6):1545-9.
48. Durán M, Calleja R, Hann A, Clarke G, Ciria R, Nutu A, et al. Machine perfusion and the prevention of ischemic type biliary lesions following liver transplant: What is the evidence? *World J Gastroenterol.* 2023;29(20):3066-3083.
49. Buis CI, Hoekstra H, Verdonk RC, Robert J Porte RJ. Causes and consequences of ischemic-type biliary lesions after liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006;13(6):517-24.
50. Mourad MM, Algarni A, Liossis C, Bramhall SR. Aetiology and risk factors of ischaemic cholangiopathy after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2014;20(20):6159-69.

51. Jay C, Lyuksemburg V, Ladner D, Wang E, Caicedo J, Holl J, et al. Ischemic cholangiopathy after controlled donation after cardiac death liver transplantation a metaanalysis. *Ann Surg.* 2011;253:259-64
52. Foley D, Fernandez L, Levenson G, Anderson M, Mezrich J, Sollinger H, et al. Biliary complications after liver transplantation from donation after cardiac death donors. *Ann Surg.* 2011;253:817-825
53. 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):1159-74
54. Croome K, Mathur A, Aqel, B, Yang L, Taner T, Heimbach J. Classification of distinct patterns of ischemic cholangiopathy following DCD liver transplantation: distinct clinical courses and long-term outcomes from a multicenter cohort. *Transplantation.* 2022;106:1206-1214
55. Hessheimer AJ, Cardenas A, García-Valdecasas JC, Fondevila C. Can we prevent ischemic-type biliary lesions in donation after circulatory determination of death liver transplantation? *Liver Transpl.* 2016; 22 (7): 1025-1033.
56. Casavilla A, Ramirez C, Shapiro R, Nghiem D, Miracle K, Bronsther O, et al. Experience with liver and kidney allografts from non-heart-beating donors. *Transplantation.* 1995; 59(2): 197–203
57. Protocolo nacional de donación y trasplante hepático en donación en asistolia controlada. Ministerio de sanidad servicios sociales e igualdad y ONT, 2015. [http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/PROTOCOLO%20NACIONAL%20DE%20DONACIO%CC%81N%20Y%20TRASPLANTE%20HEPA%CC%81TICO%20EN%20DONACIO%CC%81N%20EN%20ASISTOLIA%20CONTROLADA\\_Agosto%202015\\_FINAL.pdf](http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/PROTOCOLO%20NACIONAL%20DE%20DONACIO%CC%81N%20Y%20TRASPLANTE%20HEPA%CC%81TICO%20EN%20DONACIO%CC%81N%20EN%20ASISTOLIA%20CONTROLADA_Agosto%202015_FINAL.pdf)
58. Paterno F, Guarrera JV, Wima K, Diwan T, Cuffy MC, Anwar N. Clinical implications of donor warm and cold ischemia time in donor after circulatory death liver transplantation. *Liver Transpl.* 2019;25(9):1342-1352
59. Nasralla D, Coussios CC, Mergental H, Akhtar MZ, Butler AJ, Ceresa CDL, et al. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature.* 2018;557(7703):50-56.
60. De Vera ME, Lopez-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
61. Croome KP, Wall W, Quan D, Vangala S, McAlister V, Marotta P, et al. 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

62. Hessheimer A, De la Rosa G, Gastaca M, Ruiz P, Otero A, Gomez M, et al. Abdominal normothermic regional perfusion in controlled donation after circulatory determination of death liver transplantation: Outcomes and risk factors for graft loss. *Am J Transplant*, 2022;1169-1181.
63. Lomero M, Gardiner D, Coll E, Haase-Kromwijk B, Procaccio F, Immer F, et al. Donation after circulatory death today: an updated overview of the European landscape. *Transpl Int*. 2019;33:76-88.
64. Monbaliu D, Pirenne J, Talbot D. Liver transplantation using Donation after Cardiac Death donors. *J Hepatol*. 2012;56(2):474-85
65. 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(4):555-62.
66. Detry O, Donckier V, Lucidi V, Ysebaert D, Chapelle T, Lerut J, et al. Liver transplantation from donation after cardiac death donors: initial Belgian experience 2003-2007. *Transpl Int*. 2010;23(6):611-8
67. Abt PL 1, Desai NM, Crawford MD, Forman LM, Markmann JW, Olthoff KM, et al. Survival following liver transplantation from non-heart-beating donors. *Ann Surg*. 2004;239(1):87-92.
68. Doshia MD, Hunsickerb LG. Short- and long-term outcomes with the use of kidneys and livers donated after cardiac death. *Am J Transplant*. 2007;7(1):122-9.
69. Mateo R, Chob Y, Singha G, Stapfera M, Donovanc J, Kahnc J. 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 (4): 791-796.
70. 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(4):599-607
71. Hessheimer AJ, Coll E, Torres F, Ruiz P, Gastaca M, Rivaset JI, et al. Normothermic regional perfusion versus super rapid recovery in controlled donation after circulatory death liver transplantation. *J Hepatol*. 2019;70:658-665.
72. Watson CJE, Hunt F, Messer S, Currie I, Large S, Sutherland A, et al. In situ normothermic perfusion of livers in controlled circulatory death donation may prevent ischemic cholangiopathy and improve graft survival. *Am J Transplant*. 2019;19:1745-1758.
73. Santoyo Santoyo J et al. Protocolo de Trasplante Hepático [Monografía en Internet]. 3ªEd. H.R.U. de Málaga [2010].

74. Ruiz P, Valdivieso A, Palomares I, Prieto M, Ventoso A, Salvador P, et al. Similar results in liver transplantation from controlled donation after circulatory death donors with normothermic regional perfusion and donation after brain death donors: a case-matched single-center study. *Liver Transpl.* 2021;27(12):1747-1757.
75. Pitarch M, Sánchez Pérez B, León Díaz FJ, Fernández Aguilar JL, Pérez Daga JA, Santoyo Santoyo J. Donation After Cardiac Death in Liver Transplantation: An Additional Source of Organs With Similar Results to Donation After Brain Death. *Transplant Proc.* 2019;51(1):4-8.
76. 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):1447-53.
77. Tang JX, Na N, Li JJ, Fan L, Weng RH, Jiang H. Outcomes of Controlled Donation After Cardiac Death Compared With Donation After Brain Death in Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Transplant Proc.* 2018;50(1):33-41
78. Feng S, Goodrich N.P, Bragg-Gresham J.L, Dykstra D.M, PUNCH J, De Roye M.A. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index *Am J Transplant.* 2006; 6:783–790
79. Schlegel A, Kalisvaart M, Scalera I, Laing RW, Mergental H, Mirza DF, et al. The UK DCD Risk Score: a new proposal to define futility in donation after circulatory death liver transplantation. *J Hepatol.* 2018;68:456–464.
80. Savier E, Lim C, Rayar M, Orlando F, Boudjema K, Mohkam K, et al. Favorable outcomes of liver transplantation from controlled circulatory death donors using normothermic regional perfusion compared to brain death donors. *Transplantation.* 2020;104(9):1943- 1951.
81. De Beule, Vandendriessche K, Pengel LHM, Bellini MI, Dark JH, Hessheimer AJ. A systematic review and meta-analyses of regional perfusion in donation after circulatory death solid organ transplantation. *Transpl Int.* 2021;34(11):2046-2060
82. Skaro AI, Jay CL, Baker TB, Wang E, Pasricha S, Feinglass JM, et al. The Impact of ischemic cholangiopathy following donation after cardiac death liver transplantation: The Untold Story. *Surgery.* 2009;146(4):543-52
83. Doyle MBM, Collins K, Vachharajani N, Lowell JA, Shenoy S, Nalbantoglu I, et al. Outcomes Using Grafts from Donors after Cardiac Death. *J Am Coll Surg.* 2015;221(1):142-52
84. Caso-Maestro O, Jiménez-Romero C, Justo-Alonso I, Calvo-Pulido J, Lora-Pablos D, Marcacuzco-Quinto A. Analyzing predictors of graft survival in

- patients undergoing liver transplantation with donors aged 70 years and over. *World J Gastroenterol.* 2018; 21;24(47):5391-5402.
85. Ghinolfi D, Marti J, De Simone P, Lai Q, Pezzati D, Coletti L, Use of octogenarian donors for liver transplantation: a survival análisis. *Am J Transplant.* 2014;14(9):2062-71.
  86. Cuevas López MJ, Álvarez Aguilera M, Cepeda Franco C, Suárez Artacho G, Marín Gómez LM, Bernal Bellido C. Impact of a Donor Age >75 Years on the Survival of Liver Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2022;54(9):2525-2527.
  87. Caso-Maestro O, Justo Alonso I, Marcacuzco Quinto A, Manrique Municio A, Calvo Pulido J, García-Sesma A, et al. Expanding donor age in liver transplantation using liver grafts from nonagenarian donors. *Clin Transplant.* 2022;36(7):e14684
  88. Schlegel A, Scalera I, Perera MTPR, Kalisvaart M, Mergental H, Mirza DF et al. Impact of donor age in donation after cardiac death liver transplantation: Is the cut-off “60” still of relevance? *Liver Transpl* 2018;24:352-362.
  89. Giorgakis E, Khorsandi SE, Mathur AK, Burdine L, Jassem W, Heaton N. Comparable graft survival is achievable with the usage of donation after circulatory death liver grafts from donors at or above 70 years of age: A long-term UK national análisis. *Am J Transplant.* 2021;21(6):2200-2210
  90. Cascales-Campos PA, Ferreras D, Alconchel F, Febrero B, Royo-villanova M, Martinez M, et al. Controlled donation after circulatory death up to 80 years for liver transplantation: Pushing the limit again. *Am J Transplant.* 2020;20(1):204-212.
  91. Perez Rodriguez R, Sanchez Perez B, Perez Daga JA, Leon Diaz FJ, Fernandez Aguilar JA, Suarez Muñoz MA et al. Outcome of Liver Transplants Using Donors After Cardiac Death With Normothermic Regional Perfusion. *Transplant Proc.* 2022. 54(1):37-40
  92. Zhang QY, Zhang QF, Zhang DZ. The Impact of Steatosis on the Outcome of Liver Transplantation: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2019;3962785
  93. Perez-Daga JA, Santoyo J, Suárez MA, Fernández-Aguilar JL, Ramírez C, Rodríguez-Cañete A, Aranda JM, et al. Influence of degree of hepatic steatosis on graft function and postoperative complications of liver transplantation. *Transplant Proc.* 2006;38(8):2468-70.
  94. Jochmans I, Hessheimer AJ, Neyrinck AP, Paredes D, Bellini MI, Dark JH. Consensus statement on normothermic regional perfusion in donation after circulatory death: Report from the European Society for Organ Transplantation's Transplant Learning Journey. *Transpl Int.* 2021;34(11):2019-2030.



95. Hessheimer A, De la Rosa G, Gastaca M, Ruiz P, Otero A, Gomez M, et al. Abdominal normothermic regional perfusion in controlled donation after circulatory determination of death liver transplantation: Outcomes and risk factors for graft loss. *Am J Transplant*. 2022;22(4):1169-1181.
96. De Carlis R, Schlegel A, Frassoni S, Olivieri T, Ravaioli M, Camagni S. How to Preserve Liver Grafts From Circulatory Death With Long Warm Ischemia? A Retrospective Italian Cohort Study With Normothermic Regional Perfusion and Hypothermic Oxygenated Perfusion. *Transplantation*. 2021;105(11):2385-2396.
97. Gaurav R, Butler AJ, Kosmoliaptsis V, Mumford L, Fear C, Swift L, et al. Liver Transplantation Outcomes From Controlled Circulatory Death Donors: SCS vs in situ NRP vs ex situ NMP. *Ann Surg*. 2022;275(6):1156-1164.
98. Hessheimer AJ. In Situ Normothermic Regional Perfusion in Controlled Donation After Circulatory Determination Death: Organ Utilization, Outcomes, and Elusiveness of a Randomized Clinical Trial. *Transplantation*. 2023;107(2):311-312.
99. Abt P, Crawford M, Desai N, Markmann J, Olthoff K, Shaked A, et al. Liver transplantation from controlled non-heart-beating donors: an increased incidence of biliary complications. *Transplantation*. 2003;75(10):1659-1663
100. 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(12):1683-8.
101. Bastos-Neves D, Salvalaggio PRO, Almeida MD. Risk factors, surgical complications and graft survival in liver transplant recipients with early allograft dysfunction. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2019;18(5):423-429
102. Verna EC, Farrand ED, Elnaggar AS, Pichardo EM, Balducci A, Emond JC, et al. Basiliximab induction and delayed calcineurin inhibitor initiation in liver transplant recipients with renal insufficiency. *Transplantation*. 2011;91(11):1254-60.
103. Umbro I, Tinti F, Scalera I, Evison F, Gunson B, Sharif A, Ferguson J, Muiesan P, Mitterhofer AP. Acute kidney injury and post-reperfusion syndrome in liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2016;22(42):9314-9323.
104. Kollmann D, Neong SF, Rosales R, Hansen BE, Sapisochin G, McCluskey S. Renal Dysfunction After Liver Transplantation: Effect of Donor Type. *Liver Transpl*. 2020;26(6):799-810.
105. 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;12:965-969.



106. Naidu SG, Alzubaidi SJ, Patel IJ, Iwuchukwu C, Zurcher KS, Malik DG, et al. Interventional Radiology Management of Adult Liver Transplant Complications. *Radiographics*. 2022;42(6):1705-1723
107. Sugi MD, Albadawi H, Knuttinen G, Naidu S, Mathur A, Moss AA. Transplant artery thrombosis and outcomes. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;S219-S227
108. Lee DD, Paz-Fumagalli R, Croome KP, Paz D, Wright L, Nguyen JH, Taner CB. Hepatic artery stenosis after liver transplant: Donation after cardiac death donor vs donation after brain death donor grafts. *Clin Transplant*. 2018;32(11):e13413.
109. Fernández Aguilar JL, Suárez-Muñoz MA, Santoyo Santoyo J, Sánchez Pérez B, Pérez Daga JA, Ramírez Plaza CP, et al. Aggressive management of the arterial complications of liver transplantation. Impact upon survival and biliary complications. *Cir Esp*. 2010;87(3):155-8.
110. Pinto LEV, Coelho GR, Coutinho MMS, Torres OJM, Leal PC, Vieira CB, et al. Risk factors associated with hepatic artery thrombosis: analysis of 1050 liver transplants. *Arq Bras Cir Dig*. 2021;33(4):e1556
111. Foley DP, Fernandez LA, Levenson G, Chin LT, Krieger N, Cooper JT, et al. Donation after cardiac death: the University of Wisconsin experience with liver transplantation. *Ann Surg*. 2005;242(5):724-31
112. Piardi T, Lhuairé M, Bruno O, Memeo R, Pessaux P, Kianmanesh R, Sommacale D. Vascular complications following liver transplantation: A literature review of advances in 2015. *World J Hepatol*. 2016;8(1):36-57.
113. Minciuna I, den Hoed C, van der Meer AJ, Sonneveld MJ, Sprengers D, de Kneegt RJ, et al. The Yield of Routine Post-Operative Doppler Ultrasound to Detect Early Post-Liver Transplantation Vascular Complications. *Transpl Int*. 2023;36:11611
114. Pareja E, Cortes M, Navarro R, Sanjuan F, López R, Mir J. Vascular complications after orthotopic liver transplantation: hepatic artery thrombosis. *Transplant Proc*. 2010;42(8):2970-2
115. Song S, Lu T, Yang W, Gong S, Lei C, Yang J, et al. T-tube or no T-tube for biliary tract reconstruction in orthotopic liver transplantation: an updated systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;15(10):1201-1213.
116. De Oliveira M, Jassem W, Valente R, Shirin EK, Santori G, Prachalias A, et al. Biliary complications after liver transplantation using grafts from donors after cardiac death. Results from a matched control study in a single large volume center. *Ann surg*. 2010;254:716-723



117. Bohorquez H, Seal JB, Cohen AJ, Kressel A, Bugeaud E, Bruce DS, et al. Safety and outcomes in 100 consecutive donation after circulatory death liver transplants using a protocol that includes thrombolytic therapy. *Am J Transplant.* 2017;17:2155–2164
118. Kubal C, Mangus R, Fridell J, Saxena R, Rush N, Wingler M, et al. Optimization of perioperative conditions to prevent ischemic cholangiopathy in donation after circulatory death donor liver transplantation. *Transplantation.* 2016; 100 (8): 1699-1704.
119. De Carlis L, De Carlis R, Muiesan P. Past, present, and future of donation after circulatory death in Italy. *Updates Surg.* 2019Mar;71(1):7-9.
120. Croome KP, Mathur AK, Lee DD, Moss AA, Rosen CB, Heimbach JK, Taner CB. Outcomes of Donation After Circulatory Death Liver Grafts From Donors 50 Years or Older: A Multicenter Analysis. *Transplantation.* 2018;102(7):1108-1114
121. Eslami O, Moazzami B, Zabala ZE, Roushan N, Dashti H, Fakhari N, et al. Anastomotic biliary stricture following liver transplantation and management analysis: 15 years of experience at a high-volume transplant center. *Indian J Gastroenterol.* 2022;41(3):231-239
122. Ito T, Botros M, Aziz A, Guorgui JG, Agopian VG, Farmer DG, Busuttil RW, et al. Nonanastomotic Biliary Strictures After Liver Transplantation. *Am Surg.* 2020;86(10):1363-1367

