



## Artículo de revisión

## Trasplante de donador a corazón parado

Jan A Lammel-Lindemann,<sup>\*,†</sup> María José García-Alonso,<sup>\*</sup> Eduardo Flores-Villalba<sup>\*,†</sup><sup>\*</sup> Tecnológico de Monterrey, Escuela Nacional de Medicina.<sup>†</sup> Tecnológico de Monterrey, Escuela de Ingeniería y Ciencias.

## RESUMEN

El uso de órganos provenientes de donadores a corazón parado puede aumentar sustancialmente la cantidad de órganos destinados a trasplantes. Otros países han demostrado resultados prometedores. Los lineamientos generales para este tipo de pacientes, aunados a la existencia de situaciones como el fenómeno de Lázaros y la regla del donador fallecido con sus respectivos tiempos de espera y afectaciones, son diferentes e implican aspectos éticos y legales que deben ser respetados y llevados al pie de la letra con decisiones objetivas y sin sesgos. Es de suma importancia respetar los límites de isquemia propuestos para cada órgano, el tiempo desde el retiro de soporte vital e intentar minimizar los tiempos de isquemia lo más posible, así como el uso de máquinas de perfusión y algunos medicamentos que permitan reducir al máximo el daño al órgano a trasplantar.

## ABSTRACT

*The use of organs procured from non-heart beating donors can substantially increase the organ pool for transplants. Other countries have had promising results. The general guidelines for these patients, as well as the fact that the Lazarus phenomenon and the dead donor rule exist with their respective wait times and consequences, are different, including ethical and legal aspects. All of the above must be respected and strictly followed with objective decision making and without any bias. It's extremely important to respect ischemic time limits set for every organ, the time from the life support withdrawal and to try and minimize ischemia time as well as using perfusion machines and drugs that can minimize damage to the organ to be transplanted.*

**Palabras clave:** Trasplante, donador, corazón parado.**Key words:** Transplant, donor, non-heart-beating.

## INTRODUCCIÓN

Es bien sabido que el número de donadores es insuficiente comparado con la gran demanda de trasplantes que se tiene en México y en otros países. La falta de órganos es la principal restricción en el sistema, hecho que ha tratado de corregirse de varias maneras al incluir órganos de donadores vivos y en ciertos países el uso de donadores a corazón parado (DCD) aunados a los convencionales que provienen de donadores con muerte cerebral (DBD). Situación que ha traído una ola de nuevas posibilidades para ayudar a cerrar esta brecha entre la cantidad de receptores y los órganos disponibles, especialmente en trasplante renal.<sup>1</sup>

El primer trasplante renal exitoso se realizó en 1954 con resultados subsiguientes mixtos<sup>2</sup> y el primer

trasplante hepático fue en 1967.<sup>3</sup> Posteriormente, con la introducción de la ciclosporina en 1978<sup>4,5</sup> los trasplantes de órganos empezaron a ofrecer muy buenos resultados. Durante los años setenta cambiaron las regulaciones científicas, médicas y legales para obtener órganos de donadores con muerte cerebral con un diagnóstico bien establecido basado en la desaparición irreversible de signos vitales neurológicos, independientemente de los cardiorrespiratorios. Lo anterior constituye legalmente un diagnóstico de muerte, por lo cual se da entrada a realizar las procuraciones en este tipo de pacientes, marcando el inicio de una red de trasplantes efectiva, establecida y bien regulada tal y como se le conoce hoy en día.<sup>6-8</sup>

En México el primer trasplante renal de donador vivo se realizó en 1963 y el primer trasplante hepático

Cuadro 1. Clasificación de Maastricht.<sup>11</sup>

Categoría	Definición	Controlado/no controlado	Lugar de tratamiento
I	Muerto a su llegada	No controlado	Urgencias en un centro de trasplante
II	Reanimación fracasada	No controlado	Urgencias en un centro de trasplante
III	Paro cardíaco anticipado	Controlado	Urgencias y UCI en cualquier centro (trasplante/no trasplante)
IV	Paro cardíaco en donador con muerte encefálica	Controlado	Urgencias y UCI en cualquier centro (trasplante/no trasplante)
V	Paro cardíaco no esperado en paciente en cuidados intensivos	No controlado	UCI en un centro de trasplante

en 1987.<sup>9,10</sup> Hasta la fecha no se realizan en el territorio nacional trasplantes con órganos provenientes de DCD por cuestiones de legislación y logística. Varios países europeos como Bélgica, España, Holanda y Reino Unido y otros como Canadá, Japón y Australia han aprobado el uso de estos órganos y cuentan con experiencia y varios reportes al respecto en la bibliografía médica.

### Clasificación de Maastricht y contraindicaciones a donadores DCD

Los pacientes que pueden utilizarse para DCD se clasifican de acuerdo con las circunstancias de su deceso, según la clasificación de Maastricht (*Cuadro 1*). En los países donde se llevan a cabo trasplantes de donadores de DCD, éstos provienen de donadores correspondientes a las clasificaciones controladas. Los donadores de clasificaciones no controladas están muy limitados en tiempo, debido a que los tiempos de isquemia caliente son prolongados secundarios al estudio de potencial para donación, la preparación de un equipo para la procuración y la aprobación de la familia para realizar la misma, entre otros. Los trasplantes que se realizan generalmente son renales en casos muy específicos, además de que deben encontrarse cerca de centros de trasplante con equipos quirúrgicos listos 24/7.

Los criterios para el uso de esos órganos se presentan en el *cuadro 2*, aunque ciertos países han extendido estos criterios en casos específicos.

### Controversia en la legalidad, moralidad y ética

La ética en torno a la donación y trasplante de órganos representa uno de los puntos principales a considerar al buscar nuevas formas de disminuir el desequilibrio entre necesidad de órganos para trasplante y la cantidad de donadores.

A lo largo de los años, se han realizado diversas modificaciones a los estándares y reglas que deben seguirse para considerar a un paciente candidato a donación de órganos y actualmente nos regimos por la regla del donante fallecido (DDR), la cual estipula que los órganos únicamente pueden procurarse si esto no mata al paciente, o que el paciente sea declarado muerto antes de retirar los órganos. Lo cual nos lleva a cuestionar los criterios para considerar que un paciente ha muerto y al dilema de qué hacer con los pacientes cuya muerte es inminente pero que se encuentran con soporte ventilatorio y se desea la donación, en cuyo caso la DDR limitaría esta opción.<sup>12</sup>

En cuanto a los criterios para declarar muerto a un paciente es importante considerar el tiempo que éste ha estado en asistolia. El fenómeno o síndrome de Lázaró se refiere al retorno espontáneo de la circulación (ROSC) tras el intento fallido de reanimación cardiopulmonar (RCP) y fue reportado en las publicaciones médicas desde 1982. Se trata de un fenómeno muy raro y con bases fisiopatológicas no comprendidas del todo, siendo la PEEP elevada y la dificultad en el re-

Cuadro 2. Contraindicaciones absolutas para órganos de donadores a corazón parado (*British Transplantation Society*).

Edad mayor de 80 años

Meningoencefalitis sin foco infeccioso identificado  
Malaria  
Tuberculosis activa y sin tratamiento o durante los primeros seis meses del mismo  
Enfermedad por VIH (pero no infección por VIH)  
Variante de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (enfermedad por priones)  
Coriocarcinoma  
Malignidad hematológica (mieloma, linfoma, leucemia)  
Cáncer invasivo activo en los últimos tres años sin incluir: cáncer de piel no melanocítico, cáncer de próstata localizado, cáncer tiroideo, cáncer cervicouterino *in situ*  
Infección sistémica sin tratamiento

torno venoso las posibles explicaciones. Según la revisión de la bibliografía, la mayoría de los casos ocurren de siete a ocho minutos tras detener las maniobras de reanimación, por lo que en general debe monitorearse al paciente y comprobar la asistolia durante al menos 10 minutos para poder declararlo muerto.<sup>13</sup>

A pesar de los criterios para considerar que un paciente ha fallecido y que su condición es irreversible, en varias ocasiones sigue generando conflicto al momento de comunicarlo a los familiares y encargados de la toma de decisiones, pues es necesario que comprendan a fondo los términos e implicaciones de un paciente con muerte cerebral, muerte cardíaca o paro cardiorrespiratorio irreversible. A grandes rasgos, es más fácil que los familiares y pacientes comprendan la irreversibilidad de la muerte cardíaca al concepto e implicaciones de la muerte cerebral, lo cual se traduce en mayor aceptación al DCD por parte de la población general.

Por otro lado, es necesario asegurarse de que no existan conflictos de interés en ninguna etapa del proceso. La decisión de retirar la ventilación mecánica debe ser independiente y no influenciada por la decisión de donar los órganos y el médico tratante no debe persuadir a los familiares o persona responsable del paciente. Asimismo se establece que el personal médico que atiende al donador y receptor debe ser distinto y que los médicos que realicen la procuración y trasplante de órganos no sean los mismos encargados de conseguir el consentimiento, todo esto con el fin de no sesgar la toma de decisiones.<sup>14</sup>

## Isquemia

La isquemia caliente consta de dos periodos, el primero que comienza con la hipotensión (medida como presión sistólica por debajo de los 50 mmHg) y/o hipoxemia con una saturación por debajo de 70% o pinzamiento vascular, hasta el inicio de la perfusión con la solución fría, posterior a diagnóstico de muerte y el segundo periodo es el que va desde la isquemia durante la implantación, esto es, desde que se retira del hielo hasta la reperfusión en el receptor. Hay un periodo de isquemia fría, el cual consiste en el lapso entre la isquemia caliente del donador y el inicio de la isquemia caliente en el receptor.<sup>15</sup>

A diferencia de DBD, los órganos provenientes de DCD son sometidos a un periodo de isquemia caliente de 10 minutos mínimo, tomando en cuenta la regla de donador fallecido aunada al tiempo de procuración del órgano y la perfusión con solución fría. Cada órgano

tiene diferentes tolerancias a la isquemia caliente y se han propuesto límites específicos para cada uno. En caso de que se excedan estos límites la donación puede cancelarse, por lo que llevar un control riguroso del tiempo y de estos signos es de suma importancia. Los límites propuestos hasta ahora son 120 minutos para trasplantes renales, 30 minutos para hepáticos y pancreáticos y 60 minutos para pulmonares. Aparte de dichos límites, debe tenerse en mente el tiempo que pasa desde que se retira el soporte vital al paciente hasta el momento de la asistolia, con el diagnóstico de defunción. Se propone que éstos sean de 60 minutos para hígado y páncreas y de 120 minutos para riñón.<sup>16</sup>

Utilizar una máquina de perfusión durante los momentos de isquemia fría ayuda a simular la perfusión natural. Varios estudios realizados revelan mejores resultados en la supervivencia del órgano a corto y largo plazo y mejoría específica en el retardo del funcionamiento del implante.<sup>17</sup> En el caso de trasplantes hepáticos puede reducir la presencia de complicaciones biliares y los resultados generales del órgano,<sup>18</sup> aunque su uso no es tan amplio como en los trasplantes renales. El uso de una máquina de perfusión hipotérmica oxigenada en hígados procedentes de DCD en un modelo porcino aumenta la supervivencia del animal a los cinco días a 20% comparado con aquéllos que se quedan en isquemia fría convencional, mostrando mejor función y menor daño hepatocelular, aunque incrementa el daño a las células de Kupfer.<sup>19</sup> El primer estudio que utilizó una máquina de perfusión hipotérmica en humanos reveló menos falla primaria del órgano, menos complicaciones hepáticas y marcadores de daño hepático mucho más reducidos que en isquemia fría convencional, aunado a estancia hospitalaria más corta.<sup>20</sup> Aun con el uso de donadores con criterios extendidos se encontraron mejores respuestas en cuanto a falla orgánica primaria, en supervivencia a un año y muchas menos complicaciones biliares así como estancia hospitalaria más corta.<sup>21</sup>

## TRASPLANTES

### Renal

El trasplante renal proveniente de DCD ha sido bien estudiado y hasta la fecha ha dado muy buenos resultados. Los estudios sugieren que aunque presentan un aumento en el tiempo de función retardada del órgano, los resultados al año así como la supervivencia a los 5, 10 y 15 años del trasplante y del paciente son similares.<sup>22,23</sup> Tomando en cuenta que los pacientes

que reciben un trasplante de estos órganos tienen menos de 50% de mortalidad en comparación con aquellos que no reciben trasplante, el beneficio de utilizar dichos órganos se vuelve definitivamente tangible.<sup>24</sup>

Los criterios específicos para donadores renales son: pacientes menores de 50 años, sin historia de hipertensión o de accidente cerebrovascular, con creatinina menor a 1.5 mg/dL e isquemia caliente menor a una hora. Los criterios extendidos son: tener más de 60 años o más de 50 con dos de los criterios anteriores.<sup>25</sup> Se ha observado que los riñones provenientes de DCD tienen mayor riesgo de falla cuando los niveles de anticuerpos reactivos del panel son mayores de 50%, cuando se presenta algún episodio de rechazo resistente a corticosteroides, cuando el órgano se haya utilizado para trasplantes múltiples, que el donador haya muerto de causas atraumáticas y cuando la edad del donador supere los 35 años.<sup>26,27</sup>

## Hepático

En los casos de trasplante hepático se presenta un problema un poco más notorio, ya que en general este órgano se ve más afectado que otros por los tiempos de isquemia. Está documentado que los órganos provenientes de DCD tienen mayor incidencia de falla primaria y lesión de vías biliares, ambas secundarias al daño por isquemia, así como complicaciones vasculares y necesidad de retrasplante, mortalidad a un año y falla de órgano a los tres años.<sup>28</sup>

En un análisis de la base de datos de *United Network of Organ Sharing* de 144 trasplantes de hígado se descubrió que la supervivencia del órgano al año y a los tres años es ~10% menor en los provenientes de DCD y que gran parte de esa diferencia sucede en los primeros 60 días postrasplante. La falla primaria fue un factor en estos números con un riesgo de casi el doble comparado con órganos provenientes de donadores con muerte cerebral. En la regresión lineal se observa que el tiempo de isquemia fría está estrechamente relacionado con falla temprana del implante, aunque en este estudio no se especifica o clasifica la fuente de los DCD como controlados o no controlados.<sup>29</sup>

Es muy importante tomar la decisión de utilizar hígados procedentes de DCD, dependiendo de cada caso, valorando el riesgo de muerte del receptor mientras está en la lista de espera comparado con las posibles complicaciones mencionadas anteriormente.<sup>28</sup> Claro está que la experiencia en trasplantes hepáticos provenientes de DCD no es tan amplia como la experiencia en trasplantes renales y sólo algunos centros han

logrado obtener resultados comparables entre DCD y DBD. Aunque los resultados son generalmente aceptables, se necesitan futuros estudios y probablemente la implementación de nuevas técnicas y tratamientos que apoyen estos procedimientos y su recuperación.

## Pulmón

Estudios de la Universidad de Wisconsin, así como reportes en Bélgica y Australia han revelado que el rechazo agudo y la falla primaria en trasplantes de pulmón eran menores en aquellos provenientes de DCD y la supervivencia de ambos, implantes y pacientes de uno, tres y cuatro años era comparable entre DCD y DBD.<sup>30-32</sup> De la misma manera, existen casos de pacientes con buenos resultados en diferentes situaciones y la evidencia indica que es más importante el tiempo hasta la reinsuflación pulmonar que el tiempo de perfusión fría.

El caso de trasplante de pulmón es peculiar debido a que únicamente alrededor de 20% de los órganos procedentes de DBD son utilizables, ya que la muerte de tallo cerebral da paso a cambios inflamatorios y hemodinámicos sistémicos. Estos cambios no están presentes en los DCD y el pulmón posee una tolerancia mayor a la isquemia caliente.<sup>33,34</sup> Estas son buenas noticias para este tipo de trasplantes, aunque se necesitan estudios más amplios y los resultados de más centros que realizan estos procedimientos.

## CONCLUSIONES

Mientras las listas de receptores siguen aumentando, el interés por ampliar la cantidad de órganos aceptables para trasplante también aumenta. El uso de órganos para trasplante de DCD se ha incrementado, con múltiples estudios ya publicados de las experiencias de varios centros en otros países en humanos y se han demostrado resultados bastante aceptables, aunque aún se requieren futuros estudios para delinear bien los criterios de ambos receptores y donadores con la finalidad de mejorar aún más estos resultados.

Utilizar técnicas para reducir el daño a los órganos por el mecanismo de isquemia reperusión desempeña un papel crítico en estos casos, aunado a la posibilidad de utilizar fármacos para la estabilización, protección y mejora de los órganos previo a la muerte del donador como heparina, vasodilatadores y esteroides. Queda una ventana de estudio para estas y otras posibilidades que algún día serán parte de un protocolo establecido.



## REFERENCIAS

- Blackstock MJ, Ray DC. Organ donation after circulatory death: an update. *Eur J Emerg Med*. 2014; 21 (5): 324-329.
- Barry JM, Murray JE. The first human renal transplants. *J Urol*. 2006; 176 (3): 888-890.
- Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg*. 1968; 168 (3): 392-415.
- Calne RY, Rolles K, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet*. 1979; 2 (8151):1033-1036.
- Starzl TE, Klintmalm GB, Porter KA, Iwatsuki S, Schröter GPJ. Liver transplantation with use of cyclosporin a and prednisone. *N Engl J Med*. 1981; 305 (5): 266-269.
- Abt PL, Fisher CA, Singhal AK. Donation after cardiac death in the US: history and use. *J Am Coll Surg*. 2006; 203 (2): 208-225.
- A definition of irreversible coma: report of the ad hoc committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death. *JAMA*. 1968; 205 (6): 337-340.
- Diagnosis of brain death. Statement issued by the Honorary Secretary of the Conference of Medical Royal Colleges and their Faculties in the United Kingdom on 11th October 1976 *Ann R Coll Surg Engl*. 1977; 59 (2): 170-172.
- Dib-Kuri A, Aburto-Morales S, Espinosa-Álvarez A, Sánchez-Ramírez O. Trasplante de órganos y tejidos en México. *Rev Investig Clínica*. 2005; 57 (2): 163-169.
- Orozco-Zepeda H. Un poco de historia sobre el trasplante hepático. *Rev Investig Clínica*. 2005; 57 (2): 124-128.
- Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc*. 1995; 27 (5): 2893-2894.
- Truog RD, Miller FG, Halpern SD. The dead-donor rule and the future of organ donation. *N Engl J Med*. 2013; 369 (14): 1287-1289.
- Adhiyaman V, Adhiyaman S, Sundaram R. The Lazarus phenomenon. *J R Soc Med*. 2007; 100 (12): 552-557.
- Joffe AR, Carcillo J, Anton N, deCaen A, Han YY, Bell MJ et al. Donation after cardiocirculatory death: a call for a moratorium pending full public disclosure and fully informed consent. *Philos Ethics Humanit Med*. 2011; 6: 17.
- Halazun KJ, Al-Mukhtar A, Aldouri A, Willis S, Ahmad N. Warm ischemia in transplantation: search for a consensus definition. *Transplant Proc*. 2007; 39 (5): 1329-1331.
- Cota N, Burgess M, English W. Organ donation after circulatory death anaesthesia tutorial of the week. 2013; 282.
- Moers C, Pirenne J, Paul A, Ploeg RJ. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2012; 366 (8): 770-771.
- Weeder PD, van Rijn R, Porte RJ. Machine perfusion in liver transplantation as a tool to prevent non-anastomotic biliary strictures: rationale, current evidence and future directions. *J Hepatol*. 2015; 63 (1): 265-275.
- Fondevila C, Hessheimer AJ, Maathuis M-HJ, Muñoz J, Taurá P, Calatayud D et al. Hypothermic oxygenated machine perfusion in porcine donation after circulatory determination of death liver transplant. *Transplantation*. 2012; 94 (1): 22-29.
- Guarrera JV, Henry SD, Samstein B, Odeh-Ramadan R, Kinkhabwala M, Goldstein MJ et al. Hypothermic machine preservation in human liver transplantation: the first clinical series. *Am J Transplant*. 2010; 10 (2): 372-381.
- Guarrera JV, Henry SD, Samstein B, Reznik E, Musat C, Lukose TI et al. Hypothermic machine preservation facilitates successful transplantation of "orphan" extended criteria donor livers. *Am J Transplant*. 2015; 15 (1): 161-169.
- Snøeijns MGJ, Winkens B, Heemskerk MBA, Hoitsma AJ, Christiaans MHL, Buurman WA et al. Kidney transplantation from donors after cardiac death: a 25-year experience. *Transplantation*. 2010; 90 (10): 1106-1112.
- Gagandeep S, Matsuoka L, Mateo R, Cho YW, Genyk Y, Sher L et al. Expanding the donor kidney pool: utility of renal allografts procured in a setting of uncontrolled cardiac death. *Am J Transplant*. 2006; 6 (7): 1682-1688.
- Snøeijns MG, Schaubel DE, Hené R, Hoitsma AJ, Idu MM, Ijzermans JN et al. Kidneys from donors after cardiac death provide survival benefit. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21 (6): 1015-1021.
- Domagala P, Kwiatkowski A, Perkowska-Ptasinska A, Wszola M, Panufnik L, Paczek L et al. Assessment of kidneys procured from expanded criteria donors before transplantation. *Transplant Proc*. 2009; 41 (8): 2966-2969.
- Rudich SM, Kaplan B, Magee JC, Arenas JD, Punch JD, Kayler LK et al. Renal transplantations performed using non-heart-beating organ donors: going back to the future? *Transplantation*. 2002; 74 (12): 1715-1720.
- Weber M, Dindo D, Demartines N, Ambühl PM, Clavien P-A. Kidney transplantation from donors without a heartbeat. *N Engl J Med*. 2002; 347 (4): 248-255.
- Jay CL, Lyuksemburg V, Ladner DP, Wang E, Caicedo JC, Holl JL et al. Ischemic cholangiopathy after controlled donation after cardiac death liver transplantation: a meta-analysis. *Ann Surg*. 2011; 253 (2): 259-264.
- Abt PL, 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.
- De Oliveira NC, Osaki S, Maloney JD, Meyer KC, Kohmoto T, D'Alessandro AM et al. Lung transplantation with donation after cardiac death donors: long-term follow-up in a single center. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 139 (5): 1306-1315.
- Levvey B, Harkess M, Chambers D, Granger E, Ahmed I, Hopkins P et al. 351: Are DCD Lungs Superior? Excellent intermediate results from a donation after cardiac death lung transplant national collaborative. *J Heart Lung Transplant*. 2010; 29 (2): S117-118.
- De Vleeschauwer SI, Wauters S, Dupont LJ, Verleden SE, Willems-Widyastuti A, Vanaudenaerde BM et al. Medium-term outcome after lung transplantation is comparable between brain-dead and cardiac-dead donors. *J Heart Lung Transplant*. 2011; 30 (9): 975-981.
- Wauters S, Verleden GM, Belmans A, Coosemans W, De Leyn P, Nafteux P et al. Donor cause of brain death and related time intervals: does it affect outcome after lung transplantation? *Eur J Cardio-Thorac Surg*. 2011; 39 (4): e68-76.
- Wigfield CH, Love RB. Donation after cardiac death lung transplantation outcomes. *Curr Opin Organ Transplant*. 2011; 16 (5): 462-468.

Correspondencia:

Eduardo Flores-Villalba

Av. 1. Morones Prieto 3000 Pte,

Col. Los Doctores, 64710,

Monterrey, N.L. México.

E-mail: eduardofloresvillalba@itesm.mx