

Resultados en el trasplante renal con donante en asistolia

M. González-Molina, M. Cabello, D. Burgos y J Ruiz

Servicio de Nefrología. Hospital Regional Carlos Haya. Málaga.

RESUMEN

Se analizan los resultados del trasplante renal de cadáver, con riñones de donantes en asistolia, perfundidos y enfriados con la técnica de enfriamiento corporal total, usada en los siguientes casos: durante la aplicación del protocolo de muerte cerebral si el paciente entraba en parada cardíaca irreversible y en enfermos que ingresaban en el hospital en parada cardíaca que se conocía que acababa de suceder o en situación crítica por traumatismo o hemorragia cerebral que entraron en parada cardíaca irrecuperable. La técnica consistía en administrar grandes cantidades de líquidos de conservación a 4° C, en la aorta a través del catéter introducido por la arteria femoral y drenaje desde la cava inferior por un catéter colocado por la vena femoral. Ambos catéteres estaban conectados a un sistema de líneas de diálisis con bomba individual de rodillo.

Desde septiembre de 1991 a junio de 1995, 20 donantes reunían estos criterios: edad < de 55 años, isquemia caliente < 30 minutos y las indicaciones habituales requeridas para la donación de órganos. En ocho casos (negativa familiar 1, judicial 3 y por no localización de la familia 4) no se llevó a cabo la extracción y de los 12 donantes en que se realizó, 12 riñones (50 %) se consideraron adecuados para trasplante, de los que 10 fueron trasplantados en este Hospital y 2 se enviaron a otros hospitales. Los 12 riñones restantes no se trasplantaron por presentar signos externos de perfusión inadecuada y pobre enfriamiento. En la perfusión se usaron 26,0 + 3,2 litros (los 15 primeros de solución de diálisis peritoneal al 1,5 % y el resto de solución M-400). Para comparar los datos se usó un grupo de control (n = 62) que reunían los siguientes requisitos: edades del donante y receptor iguales al grupo estudiado, extracción de riñones a corazón latiendo con hemodinámica estable y tratados con ciclosporina y prednisona. Datos comparativos de ambos grupos (asistolia y control): isquemia caliente 16,0 + 10,4 vs 0 minutos (p < 0,0001), isquemia fría 15,7 ± 7,2 vs 20,7 + 7,1 horas (p < 0,05), necrosis tubular aguda 70 vs 46,9 % (p NS), diálisis en el postoperatorio 2,4 ± 1,6 vs 3,5 ± 3.1 (p NS), estancia hospitalaria 14,9 ± 10,4 vs 14,2 ± 9,8 días (p NS) y creatinina sérica al año 1,5 ± 0,5 vs 1,6 ± 0,6 y a los 2 años 1,7 ± 0,9 vs 1,9 ± 0,4 mg/dl (p NS). La supervivencia de pacientes e injertos a los 2 años del grupo de la asistolia fue de 100 y 90 %, respectivamente.

Se concluye que el método de enfriamiento corporal total con donante en asistolia consigue un alto porcentaje de exclusión de órganos para trasplante por perfusión y enfriamiento inadecuados, un porcentaje de necrosis tubular aguda elevado y una función renal similar a la alcanzada con donantes con corazón latiendo.

Palabras clave: **Trasplante renal. Donante en asistolia. Enfriamiento corporal total.**

RESULTS OF RENAL TRANSPLANTS FROM NON-HEART BEATING DONORS

SUMMARY

We analyzed the results in cadaveric renal transplants with kidneys from non-heart-beating donors, perfused and cooled with the total body cooling technique, applied in the following cases: during the application of the protocol for brain death if the patient went into irreversible cardiac arrest, and in patients admitted to the hospital with very recent cardiac arrest or in a critical situation due to trauma-tism or brain hemorrhage, who entered irrecoverable cardiac arrest. The techni-que consisted of administering large amounts of conservation liquid at 4° C in the aorta via a catheter introduced in the femoral artery and drainage from the cava inferior by a catheter introduced via the femoral vein. Both catheters were contro-lled by a system of dialysis lines with individual roller pumps. From September 1991 to June 1995 there were twenty donors who fulfilled the above criteria, were younger than 55 years of age, warm ischemia time less than 30 minutes and able to be considered adequate donors according to the usual criteria. The extraction was not performed in eight cases (family's refusal: 1, legal: 3, and inability to con-tact the family: 4), and in the twelve remaining donors twelve kidneys were consi-dered suitable for transplant (50 %), of which ten were transplanted in this hospital and two sent to other hospitals. The other twelve kidneys were not used for trans-plants as they presented external signs of inadequate perfusion and poor cooling. In the perfusion 26.0 ± 3.2 liters were used (the first fifteen of peritoneal dialysis solution at 1.5 % and the rest of M-400 solution). A control group (n = 62) was used to compare the results. This group met the following conditions: ages of the donors and recipients similar to the study group, kidney extraction with a he-modynamically stable beating heart and treated with cyclosporine and prednisone. Comparative data for each group (non-heart-beating and control) were: warm is-chemia 16 ± 10.4 vs 0 minutes (p < 0.0001), cold ischemia 15.7 ± 7.2 vs 20.7 ± 7.1 hours (p < 0.05), acute tubular necrosis 70 % vs 46.9 % (p NS), number of post operative dialysis 2.4 ± 1.6 vs 3.5 ± 3.1 (p NS), hospital stay 14.9 ± 10.4 vs 14.2 ± 9.8 days (p NS), serum creatinine (mg/dl) at one year 1.5 ± 0.5 vs 1.6 ± 0.6 and at two years 1.7 ± 0.9 vs 1.9 ± 0.4 (p NS). Two-year patient and graft survival in the non-heart-beating group was 100 % and 90 % respectively. Conclusions: The met-hod of total body cooling with non-heart-beating donors results in a high percenta-ge of organ exclusion for transplant due to inadequate perfusion, a high percentage of acute tubular necrosis, and a renal function similar to that of heart-beating do-nors.

Key words: **Renal transplant. Non-heart-beating donor. Total body cooling.**

INTRODUCCION

Pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en estadio terminal que reciben un trasplante renal de (TR) tienen, a largo plazo, una supervivencia y calidad de vida mayores que aquellos, de iguales caracterís-ticas, tratados con diálisis^{1,2}. Este dato sustenta la unanimidad de que el TR es el tratamiento electivo de la IRC cuando está indicado. El problema surge cuando no es posible ofertar órganos a todos los enfermos^{3,4}. Esta situación se ha intentado paliar con medidas que aumenten las posibilidades de TR y en este sentido, se

han llevado a cabo campañas de sensibilización de la población en favor de la donación de órganos de cá-dáver y en algunos países se ha estimulado el TR de donante vivo emparentado⁵ o no emparentado⁶. Desde hace unos años se ha estimulado, también, el procedimiento, que podríamos llamar original y previo al concepto de muerte cerebral, de extracción de ór-ganos en parada cardíaca tras una resucitación cardiopulmonar ineficaz. Este objetivo tiene sus dificultades para evitar el daño isquémico irreversible del órgano⁷.⁸ Para la extracción de órganos con donante en asisto-

lia se han usado tres métodos: enfriamiento corporal total (ECT) con catéteres introducidos en la aorta y cava inferior con perfusión de grandes cantidades de líquido de conservación a 4° C por el catéter arterial y extracción por el venoso⁹, perfusión *in situ* con catéteres de doble balón diseñados para abarcar sólo el área vascular de los órganos a extraer¹⁰ y ECT con perfusión y oxigenación extracorpórea^{11, 12}.

En nuestro Hospital, en 1991, se inició un programa de extracción de órganos de donantes en asistolia con la técnica de ECT y el objetivo de esta publicación es mostrar los resultados obtenidos en él.

MATERIAL Y MÉTODOS

En septiembre de 1991 se inició en el Hospital Regional Carlos Haya, un programa de extracción de riñones de donantes en asistolia por el procedimiento de ECT. Los criterios para la donación eran los establecidos habitualmente en TR con edad del donante menor de 50 años e isquemia caliente inferior a 30 minutos.

El método empleado se aplicó a pacientes a los que se estaba realizando el protocolo de muerte cerebral y entraron en parada cardíaca irreversible y a enfermos que ingresaban de urgencia en el hospital con parada cardíaca que conocíamos que acababa de suceder o en situación crítica por traumatismo o hemorragia cerebral, que entraron en parada cardíaca irreversible tras la aplicación de las técnicas de reanimación recomendadas por la Sociedad Española de Cuidados Intensivos.

Desde la fecha previamente citada hasta junio de 1995, un total de 20 donantes reunían los criterios establecidos. De ellos, 18 eran accidentes (tráfico, laboral, autólisis) que ingresaron en el hospital en shock hipovolémico no recuperable con los métodos habituales de reposición de volemia y en un corto espacio de tiempo entraron en parada cardíaca irreparable. Los dos restantes correspondían a una hemorragia cerebral masiva y a un presunto donante al que se estaba aplicando el protocolo de muerte cerebral y que entró en parada cardíaca irreversible antes de realizarse el segundo EEG.

Una vez certificada la muerte, se procedía a la aplicación del método a través de catéteres de Shaldom colocados en la aorta y cava inferior mediante técnica de Seldinger por la arteria y vena femorales. Se montaba un dispositivo con dos bombas de rodillos de las usadas en hemodiálisis con dos sistemas de líneas de hemodiálisis y se iniciaba la perfusión a través del catéter arterial a una velocidad de 500 ml/m de una solución de diálisis peritoneal al 1,5 % a 4° C hasta alcanzar los 15 litros y posteriormente una solución de conservación de órganos M-400 (similar a la solución de Eurocollins en la que se

sustituye la glucosa por manitol al 4,19 %) a 4° C; al mismo tiempo se extraía la sangre y líquido perfundido a través del catéter venoso conectado a otra bomba a una velocidad similar a la de perfusión y se depositaba en un contenedor previamente preparado. Una vez que se habían perfundido 25 litros, la velocidad de la bomba se reducía a 300 ml/m.

Antes de iniciar la perfusión, se extraía sangre y durante el acto quirúrgico ganglios y bazo para las pruebas habituales en TR.

Extraídos los riñones la decisión para trasplantarlos se tomaba tras confirmar que habían alcanzado una baja temperatura y presentaban un aspecto externo indicativo de una buena perfusión. En todos los casos se mantenía el criterio de alcanzar un tiempo de isquemia caliente inferior a los 30 minutos.

Protocolo de inmunosupresión: OKT3 1 vial I.V. de 5 mg/día/7 días. Azatioprina 1 mg/kg/día hasta el día 8°, que se aumentaba a 2 mg/kg/día hasta que los niveles de ciclosporina alcanzaban la cifra de 250 ng/ml en sangre total, en que se iniciaba un descenso lento hasta la supresión. Ciclosporina 5 mg/kg/día a partir del día 6.º de evolución.

Esteroides: 250 mg de 6-MP I.V. antes de ir a quirófano, prednisona a dosis de 20-40 mg/día según peso, con reducción lenta hasta 15 mg/día a los tres meses y 5 mg/día al año. Estudio estadístico: mediante programa estadístico R-sigma se han comparado los valores medios aplicando el t-test de Student para datos pareados. Se consideraron significativos valores de $p < 0,05$. La curva de supervivencia de pacientes e injertos se obtuvo por el método actual.

RESULTADOS

De los 20 donantes que reunían los requisitos previamente descritos, 12 riñones se consideraron aptos para trasplante (10 en este Hospital y 2 fueron enviados a otros hospitales).

El tiempo de isquemia tibia (tiempo transcurrido desde que se inició la perfusión hasta la extracción) fue de $71,1 \pm 21,1$ minutos y la cantidad de líquido perfundido de $26,0 \pm 3,2$ litros (los 15 primeros litros de solución de diálisis peritoneal al 1,5 %).

La [tabla I](#) muestra las características del grupo estudiado (asistolia) y control. Sólo hay diferencias significativas en la isquemia caliente que obviamente fue mayor en el grupo asistolia y en la isquemia fría, que fue mayor en el grupo control. El porcentaje de necrosis tubular aguda fue mayor en el grupo de la asistolia y la ausencia de diferencia estadística con respecto al grupo control puede atribuirse al número pequeño de casos estudiados. No obstante, llama la atención el que los episodios de necrosis tubular aguda fueron más cortos en el grupo de la asistolia.

Tabla I. Trasplante renal con donante en asistolia. Características del grupo estudiado (n = 10) y del grupo control (n = 62).

Variable	Asistolia	Control	p
Edad del donante (años)....	31,3 ± 14,7	30,8 ± 11,8	NS
Edad del receptor (años)....	43,4 ± 14,0	39,8 ± 12,5	NS
Tiempo en diálisis (meses)...	24,5 ± 23,9	27,0 ± 26,0	NS
Estancia post-trasp. (días)...	14,9 ± 10,4	14,2 ± 9,8	NS
Isquemia caliente (minutos)	16,0 ± 7,0	0	<0,0001
Isquemia fría (horas).....	15,7 ± 7,2	20,7 ± 7,1	<0,05
NTA (%).....	70	46,9	NS
Nº de hemodiálisis.....	2,4 ± 1,6	3,5 ± 3,1	NS

Isquemia caliente del grupo asistolia: tiempo transcurrido desde la parada cardíaca hasta la iniciación del masaje cardíaco. NTA: necrosis tubular aguda. Valores expresados como media ± desviación estándar.

La **tabla II** muestra la evolución de la función renal valorada por niveles de creatinina sérica, sin que hubiera diferencia estadística significativa en ninguno de los períodos analizados.

La **figura 1** muestra la curva de supervivencia actuarial de pacientes e injertos del grupo de la asistolia en un período de 2 años de evolución. Sólo un injerto no llegó a funcionar por rechazo acelerado (biopsia renal) en una paciente que históricamente fue hiperinmunizada con *cross-match* negativo para todos los sueros analizados.

DISCUSION

De los métodos usados para perfundir riñones de donantes en asistolia, el ECT es el más sencillo y se alcanza una función renal equiparable a la de los órganos obtenidos con latido cardíaco. Como lado negativo tiene un número de órganos no viables (50 %) y de necrosis tubular aguda (NTA) elevados, aunque el período de recuperación de la función renal fue corto, lo que habla a favor de una NTA no severa. El problema más importante de esta técnica es que no alcanza una presión de perfusión (PP) adecuada y casos con vasoconstricción severa (drogas vasoconstrictoras y shock previo prolongado) no permiten un lavado adecuado. Estudios experimentales en perros con técnicas de perfusión con catéter *in situ*, demostraron que para alcanzar un lavado adecuado del órgano, la PP debía ser, al menos, de 70 mm Hg y que presiones más bajas producían vasoconstricción reactiva que causaba un enfriamiento y lavado pobres de los pequeños vasos renales¹³. Estudios adicionales con perfusión *in situ* han mostrado que el descenso progresivo de la PP hasta 30-50 mm Hg producía una elevación de la resistencia vascular renal (RVR) que cedía cuando se elevaba, de nuevo, la PP⁸.

La vasoconstricción reactiva a la disminución de la PP producía una disminución del lavado de hemáties

Tabla II. Evolución de la función renal (creatinina mg/dl) en el grupo estudiado (n = 10) y control (n = 62).

Tiempo	Asistolia	Control	p
15 días.....	4,6 ± 3,6	3,5 ± 2,7	NS
1 mes.....	1,9 ± 0,7	2,1 ± 1,5	NS
6 meses.....	1,6 ± 0,7	1,5 ± 0,6	NS
12 meses.....	1,5 ± 0,5	1,6 ± 0,6	NS
24 meses.....	1,7 ± 0,9	1,9 ± 0,4	NS

Valores expresados como media ± desviación estándar.

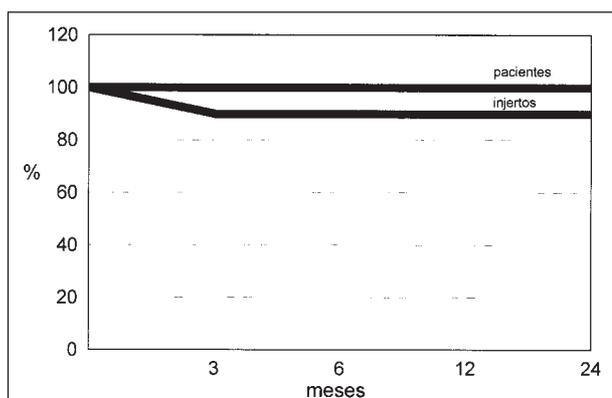


Fig. 1.- Curva actuarial de pacientes e injertos.

marcados en la microcirculación renal, en contraste con el excelente lavado a 70 mmHg de PP. Este fenómeno es único en la microcirculación renal y se debe a la vasoconstricción producida por la acción de la renina-angiotensina¹³.

En humanos, el aumento de la PP redujo el índice de NTA de 46 a 24 % y, aunque la situación de los donantes era crítica y habían recibido drogas vasopresoras que podían favorecer la vasoconstricción, el aumento de la PP creada en la aorta fue suficiente para obtener mejor perfusión y un mayor porcentaje de órganos viables¹³. De hecho, hay autores que con perfusión *in situ* con balón y conservación en frío sólo tienen un 9,1 % de riñones desechados por perfusión inadecuada¹⁴. De estos datos se deduce la necesidad de modificar la técnica de ECT para conseguir una PP mayor y así obtener un número mayor de órganos viables.

Se han usado otros métodos más complicados como el ECT mediante la perfusión-oxigenación extracorpórea con bomba de extracorpórea y oxigenador idénticos a los usados en cirugía cardiovascular con una incidencia de NTA del 69,7 %, que alcanzaron un buen nivel de función renal y un menor porcentaje de riñones no usados por mala perfusión¹⁵.

Hay datos en humanos que demuestran que el mantenimiento del injerto mediante máquina de perfusión fue superior a la conservación en frío¹⁶ y en

casos de donante en asistolia, datos preliminares muestran que con el uso de la máquina de conservación se pueden aceptar riñones con mayor tiempo de isquemia caliente con buenos resultados¹⁷.

Se ha tratado de buscar parámetros que, además de la isquemia caliente, edad y creatinina del donante, pudieran definir si el órgano era viable y se han usado como guía la RVR, LDH y pH del líquido perfundido basándose en datos experimentales, y usando la máquina de conservación hay correlación directa entre la LDH del líquido de preservación, la isquemia y la función postisquémica¹⁸; y en clínica humana hay correlación entre la RVR y el flujo de perfusión con la función del injerto¹⁹. En esta búsqueda de la frontera de lo viable con lo inviable y con preservación pulsátil, se apreciaron diferencias significativas en el tiempo de isquemia caliente, RVR y concentración de LDH en el líquido de perfusión entre los riñones que se trasplantaron y funcionaron y los no aceptados para trasplante, pero no entre los que se trasplantaron, que funcionaron y no funcionaron¹⁸.

En estos casos de donante en asistolia es recomendable no usar ciclosporina inicialmente, para evitar el daño tóxico sobreañadido que produce este inmunosupresor y evitar la prolongación de la NTA o la no recuperación de la función renal²⁰.

Como resumen se puede decir que ante la necesidad de órganos para TR, la extracción de órganos en parada es una vía que para algunos centros llega a representar el 16,4 % de los donantes¹⁵ y que es posible ampliarla a otros órganos sólidos como hígado y páncreas^{21, 22} y que aunque el porcentaje de NTA y de riñones no viables fue alto, en nuestro caso concreto, todos los injertos trasplantados alcanzaron una función renal no diferente a la de injertos obtenidos con corazón latiendo.

Bibliografía

- Port FK, Wolfe RA, Manger EA, Berling DP y Jang K: Comparison of Survival probabilities for dialysis Patient vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA* 270:1339-1343, 1993.
- Volumen WM, Wahl PW y Blagg CR: Survival with dialysis and transplantation in patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 308:1553-1558, 1993.
- Polt FK: Worlwide demographics and future trends in ESRD. *Kidney Int* 43 (suppl):s1-s7, 1993.
- US Renal Data Systems: USRDS 1991 Annual Data Report: the National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, Md August 1991. *Am J Kidney Dis* 18 (suppl 2):127, 1991.
- Wilms M, Kirste G, Weinbeck M y Keller H: Indication for Living Donation in Kidney Transplants. *Transplant Proc* 20:797-798, 1988.
- Abouna GM, Panjwani D, Kumar MSA, White AG, Al-Abdulla IH, Silva DSG y Samhan M: The Living Unrelated Donor - A viable Alternative for Renal Transplantation. *Transplant Proc* 20:802-804, 1988.
- Banousky LH, Sullivan M y Moorehouse J: In mortuo renal perfusion for cadaver Kidney preservation. *Invest Urol* 9:199-205, 1971.
- García-Rinaldi R, Le Frak EA, De Fore WW, Feldman L, Noon GP, Jachimczyk JA y Debaky ME: In situ preservation of cadaver Kidneys for transplantation: laboratory observations and clinical application. *Am Surg* 182:576-584, 1975.
- Frutos MA, Valera A, González-Molina M, Cabello M, Burgos D, Pérez Rielo A, Ruiz P y López de Novales E: Extracción de riñones desde cadáveres en parada cardíaca: Un método muy sencillo. *Rev Esp Traspl* 3:170-175, 1994.
- Valero R, Sanchez J, Cabrer C, Salvador L, Garcia-Fages LC y Manyalich M: Organ procurement from non-heart-beating donors through *in situ* perfusion or total body cooling. 7th Congress of the European Society for organ transplantation ESOT 95. Viena (abstracts) pág. 27, 1995.
- González-Segura C, Castelao AM, Torras J, Gil-Vernet S, López-Coste MA, Riera L, Cruzado JM, Serón D, Fulladosa X, Franco E, Alsina J y Griñó JM: Long-term renal function of kidneys transplanted from non heart-beating cadaveric donors. 7th Congress of the European Society for organ transplantation ESOT' 95. Viena (abstracts) pág. 28, 1995.
- Alvarez Rodríguez J, Del Barrio Yesa R, Torrente Sierra J, Prats Sánchez MD y Barrientos Guzmán A: Post-transplant long term outcome of kidney obtained from asystolic donors maintained under extracorporeal cardiopulmonary bypass. *Transplant Proc* 27:2903-2905, 1995.
- Anaise D, Yland MJ, Waltzer WC, Frischer Z, Hurley S, Eychmuller S y Rapaport FT: Flush Pressure Requirements for Optimal Cadaveric Donor Kidney Preservation. *Transplant Proc* 20:891-894, 1988.
- Hoshinaga K, Fujita T, Noide Y, Akutsu H, Sasakai H, Tsukiashi Y, Nishiyama N, Yanaoka M, Shinoda M y Kanno T: Early Prognosis of 263 Renal Allografts Harvested From Non-Heart-Beating Cadavers Using an In Situ Cooling Technique. *Transplant Proc* 27:703-706, 1995.
- Valero R, Sánchez J, Cabrer C, Salvador L, Oppenheimer F y Manyalich M: Organ Procurement From Non-Heart-Beating Donors Through In Situ Perfusion or Total Body Cooling. *Transplant Proc* 27:2899-2900, 1995.
- Nghiem DD, Schulak JA y Corry RJ: Cadaver Kidney Preservation Beyond 40 Hours: Superiority Over Cold Storage. *Transplant Proc* 18:564-565, 1986.
- Daemen JHC, de Wit RJ, Bronkhorst MWGA, Macar M, Yin M, Heineman E y Koostra G: Short-Term outcome of kidney transplants by machine perfulsion. 7th Congress of the European Society for organ transplantation ESOT'95. Viena (abstracts), pág. 15, 1995.
- Daemen JHC, Heineman E y Koostra G: Viability Assessment of Non-Heart-Beating Donor Kidneys During Machine Preservation. *Transplant Proc* 27:2906-2908, 1995.
- Henry ML, Sommer BG y Ferguson: Renal Blood Flow and Intrarenal Resistance Predict Immediate Renal Allograft Function. *Transplant Proc* 18:557-558, 1986.
- Kinukawa T, Ohshima S, Fujita T y Ono Y: Exploration of the System for Cadaver Kidney Transplantation with the Non-Heart-Beating Donor: Efficacy of In Situ Cooling and Low-Dose Cyclosporine. *Transplant Proc* 25:1525-1526, 1993.
- Casavilla A, Ramírez C, Shapiro R, Nghiem D, Miraclek K, Fung JJ y Starzl T: Liver and Kidney Transplantation From Non-Heart-Beating Donors: The Pittsburg Experience. *Transplant Proc* 27:710-712, 1995.
- D'Alessandre AM, Hofman RM, Knechtle SJ, Eckhoff DE, Lore RB, Kalayoglu M, Sollinger HW y Belzer FO: Controlled Non-Heart-Beating Donors. A Potencial Source of Extrarenal Organs. *Transplant Proc* 27:707-709, 1995.