



Trasplante renal procedente del donante en asistolia: experiencia del Hospital Clínico de Madrid

A. Barrientos

Hospital Clínico de Madrid. Facultad de Medicina de la UCM.

La utilización de riñones para trasplante procedentes de donantes en parada cardíaca no es algo novedoso en el devenir histórico del trasplante renal (TRX), por el contrario, hasta que fue aceptado el concepto de muerte cerebral (MC) y de ello derivó la donación usual con corazón latiendo, los TRX se hicieron con donantes en parada cardíaca. Incluso, ahora mismo en Japón y hasta hace algunos años en Australia, la ausencia de una ley que acogiera la muerte cerebral obliga u obligaba a esperar a la parada cardíaca del donante antes de proceder a la extracción de los órganos. Este tipo de TRX recibe en la terminología de la donación a corazón parado el nombre de «controlados». La utilización de donantes AS «no controlados» (muertes súbitas) en países con legislaciones que contemplan la MC viene de los años ochenta y principios de los noventa^{1,2}. En España también se inicia la técnica por esa época³⁻⁵. Siempre pensando en este tipo de órgano como subóptimo. Lo que sí puede tenerse por novedoso, en nuestro caso, es la reconsideración, como donante normal, del donante en asistolia (AS), y que los donantes en parada cardíaca alcancen el 50% del total de donaciones, como es el caso del Hospital Clínico de Madrid. En este sentido es significativa la publicación de Cho y Terasaki en N.Engl.J.Med. de 1998⁶ en que recogiendo toda la casuística americana, solo publican 229 casos procedentes de 64 centros. Nuestro hospital tiene experiencia de 165 casos a día de hoy. El propio Terasaki en 1997 dice que la extensión de esta técnica en USA produciría tal número de TRX, que en un plazo de 14 años estaríamos en un «nirvana» en el trasplante renal⁷. En el momento presente la donación AS está recogida en la normativa española sobre trasplante de órganos.

Ante la necesidad de obtener más riñones para atender las siempre crecientes listas (no en España) de espera es posible recurrir además de estimular la donación normal, a los TRX de vivo, incluido el intercambio, por criterios HLA, de donantes de vivo no

relacionados; a los donantes añosos con TRX doble; a los donantes pediátricos con TRX en bloque o a los donantes en asistolia. Nosotros hemos optado, siempre estimulando la donación normal, por las alternativas del donante pediátrico, ya tenemos alguna experiencia en el TRX doble de donante añoso, pero sobre todo, hemos estimulado la última alternativa del donante en AS. Así en el año 1986 empezamos a considerar como donantes a pacientes que fallecían en quirófano, UCI o urgencias y que no tenían causas de exclusión para la donación, los riñones mantenían la perfusión mediante masaje cardíaco externo, pocos años después iniciamos un programa de extracción de órganos tras perfusión y enfriamiento *in situ*⁸. En el último año la perfusión *in situ* se está haciendo sin enfriamiento.

El éxito de nuestro programa está en gran medida basado en la relación establecida con el SAMUR de Madrid, de tal forma, que, los pacientes atendidos por este servicio municipal de urgencias y en los que no tienen éxito las medidas usuales de RCP, son considerados, si no existen causas excluyentes, como potenciales donantes y se trasladan a nuestro hospital con masaje cardíaco externo y ventilación asistida y perfusión de líquidos IV (código 9 en la terminología SAMUR). En la clasificación de Maastricht, de donantes en asistolia⁹, estos son donantes tipo I, como luego mencionaré.

¿Qué representa la donación en asistolia¹⁰ para nuestro programa de TRX? Sencillamente supone, subir o bajar el número de TRX, ya que los donantes en MC se mantienen fijos alrededor de 20/año desde hace años. Cuando la donación en AS es alta hemos llegado a casi alcanzar los 100 TRX/año, descendiendo si ha sido menor. Las preguntas clave son: ¿los riñones procedentes de AS son realmente subóptimos?; ¿merece, por tanto, la pena el esfuerzo de extracción que suponen? La respuesta a la primera pregunta es no y a la segunda sí. Efectivamente, cuando se seleccionan bien los donantes los resultados son óptimos.

Además de los requisitos de la donación en MC, nuestros criterios para la donación AS son: 1) Tiempo máximo de oligoanuria previa a la parada cardí-

Correspondencia: Dr. Alberto Barrientos
Hospital Universitario San Carlos
28040 Madrid

aca 60 min. 2) Tiempo máximo de isquemia caliente (parada-tiempo de perfusión) 120 min. 3) Tiempo máximo de perfusión en bomba 240 min. 4) Edad del donante inferior a 55 años. 5) Si el donante procede del exterior (muerte súbita) y tras las medidas usuales de RCP no se recupera, se traslada al hospital, manteniendo masaje y ventilación así como perfusión IV, como posible donante. Quedan excluidos las muertes de causa violenta, las heridas hemorrágicas en tórax y abdomen y si existieran signos externos de drogadicción. 6) La ventilación y masaje se deben haber iniciado antes de 15 min. tras la parada cardíaca. 7) Tiempo máximo de isquemia fría 24 de horas⁹.

En la tabla I se especifican las características generales de un grupo de 444 TRX procedentes de MC comparados con 133 de AS desde el año 89 hasta mediados el 2000. Las diferencias más significativas residen en edad y sexo de los donantes, claramente más jóvenes los de AS y con un predominio notable de varones, la otra muy importante es el tiempo de isquemia caliente, lógicamente mucho más prolongado en AS. El protocolo de tratamiento de tratamiento fue el mismo en TRX procedentes de MC y de AS según las pautas de cada momento en el servicio. Desde hace pocos meses a los TRX/AS se les trata con un anticuerpo contra el receptor CD25, para evitar o disminuir toxicidad por anticalcineurínicos.

Los resultados de supervivencia a los 60 meses están expresados en al figura 1. Puede verse cómo antes de 1994 son mucho peores, esto es debido a que la primera etapa agrupa los donantes sin perfusión *in situ*, sin el protocolo arriba descrito y que además son el resultado de una etapa de menor experiencia. Después del 94 los resultados son incluso mejores que los de MC. Esto último, probable-

Tabla I. Características de los pacientes

	M. cerebral n = 444	Asistolia n = 130	p
Edad donante	41,7 ± 0,8	34,1 ± 1,0	0,000
Sexo donante (% V)	61,3	90,6	0,000
Edad receptor	47,9 ± 0,7	45,7 ± 1,4	0,79
Compatibilidad HLA			
DR	0,94 ± 0,03	0,94 ± 0,06	0,97
B	0,51 ± 0,03	0,36 ± 0,05	0,05
A	0,54 ± 0,08	0,46 ± 0,05	0,17
Ac. máximos	17,9 ± 1,3	23,1 ± 7,8	0,28
Ac. presentes	6,8 ± 0,1	6,1 ± 1,6	0,93
Retrasplante (%)	14,0	8,6	0,14
Isquemia fría (h)	18,6 ± 0,7	19,1 ± 0,3	0,22
Isquemia caliente (min)	0	112 ± 9	

mente, es debido a la menor edad y al predominio de varones en la AS, como luego veremos.

¿Cuáles son los inconvenientes? El primero el propio de la técnica que precisa un equipo altamente entrenado y siempre disponible. El segundo, y muy importante, es la alta incidencia de necrosis tubular aguda y por tanto de retraso funcional renal (RFR). Este apareció en el 75% de las AS contra un 23% en la MC (p = 0,001). En nuestra experiencia este fenómeno no tiene repercusión funcional a largo plazo como demuestra la gráfica de supervivencia del injerto. Efectivamente no encontramos diferencia en la creatinina sérica y filtrado glomerular a los 60 meses entre los grupos AS y MC (1,6 mg/dl de creatinina y 65 y 63 ml/min. de filtrado respectivamente). El RFR sí hizo que la estancia media del primer ingreso fuese más larga el los TRX/AS (23 contra 12 días, p = 0,0001) y por tanto de más coste econó-

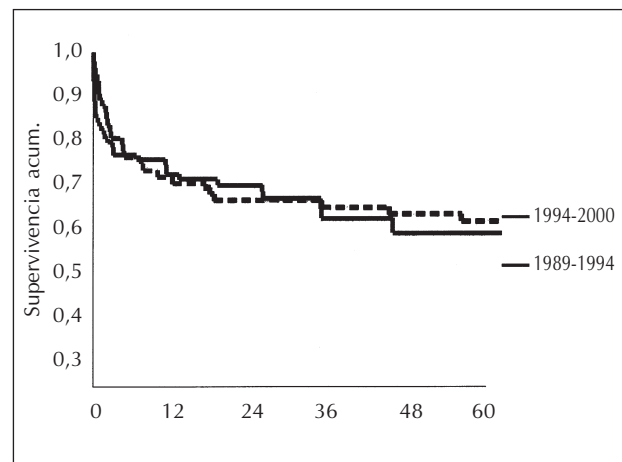
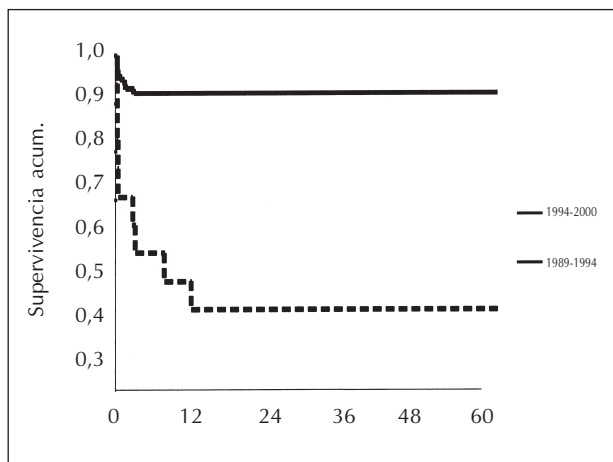


Fig. 1.—Curvas de supervivencia de los injertos. La figura A son los injertos procedentes de MC y la B los de AS.

mico. El RFR y su repercusión a largo plazo sobre la función renal ha recibido gran atención en la literatura. Es preciso reconocer que con alguna excepción la tónica general de lo publicado apunta a este fenómeno como un factor de mal pronóstico para la función a largo plazo¹¹. Cuando hemos analizado la evolución de los TRX que han sufrido RFR tanto en AS como en MC hemos visto que, aunque sin alcanzar significación estadística, los AS tienen mejor evolución que los MC. Cuando estudiamos las características que tienen estos pacientes que han tenido RFR en ambos grupos, destacan varios datos, así la edad del donante AS es mucho más baja (34,9 contra 48,7 años, $p = 0,0001$), el peso del receptor AS es así mismo más bajo (66,8 contra 71,6 kg, $p = 0,002$) y además predomina, en este grupo, de forma clara, el donante masculino (92,4 contra 53,7, $p = 0,0001$) y, por tanto, con más masa renal. Como consecuencia de todo ello, la creatinina sérica al alta es más baja entre los receptores AS. Cuando, sin embargo, ajustamos para edad de donante inferior a 50 años, en ambos grupos, las diferencias desaparecen.

Se ha dicho también que el RFR se asocia con un aumento del número de rechazos agudos. Esta tampoco es nuestra experiencia. Tampoco encontramos diferencias en la supervivencia de los pacientes.

Un hecho, interesante, a destacar es que a diferencia de otros grupos con experiencia en este tipo de donantes, como el grupo de Kootstra en Holanda, los mejores riñones son los procedentes de donantes tipo I y II de la clasificación de Maastricht, esto es, los así llamados donantes no controlados, aquellos donantes AS que llegan al hospital desde el exterior (muerte súbita) o que tienen la parada en urgencias. Los peores, sin embargo, son los donantes controlados, esto es, procedentes de la UCI y que usualmente han tenido días de estancia en la misma con períodos agónicos de mayor o menor duración. Es conocido el efecto que la agonía y la muerte cerebral tienen como factor de deterioro multiorgánico^{12,13}.

Cuando estudiamos las variables relacionadas con la pérdida del injerto, encontramos que en la MC los RR en la regresión de Cox fueron de 3,8 (IC 95%, 2,1-7,0) para la enfermedad CMV, para la CAPD previa al TRX de 3,5 (IC, 1,5-8,1), para el rechazo córtico-sensible de 2,4 (IC, 1,2-5,0), para el rechazo córtico-resistente de 3,3 (IC, 1,8-6,0), la edad del donante y el RFR tenían unos RR de 2,2 (IC, 1,1-4,2) y de 2,1 (IC, 1,1-3,9), respectivamente. Sin embargo, no detectamos esas variables de riesgo en la AS. Las categorías de donantes AS de Maastricht, sin embargo,

sí eran factores de riesgo en la evolución posterior del injerto. Así, los tipos III y IV tenían un RR de 10,8 (IC, 1,5-79,8) y de 18,1 (IC, 3,0-107,9) respectivamente. Es preciso tener en cuenta que la mayoría (83,9%) de los donantes AS son de tipo I y II. Eso, probablemente, explica los buenos resultados globales en este grupo.

En resumen, está claro que en nuestra experiencia los donantes AS proporcionan riñones óptimos. La pregunta final es, ¿siendo buenos los resultados con estos riñones (incluso buenos los resultados con hígados procedentes de estos donantes) por qué son tan pocos los hospitales que utilizan estos donantes?. La contestación creo que está en las necesidades y complejidad que lleva implícita esta donación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Didlake RB, Raju S, Smith GV, Krueger RP, Kirchner KA: Utilization and function of kidneys obtained from nonheartbeating donors. *Transplantation* 38: 90-91, 1984.
2. Van der Wet JA, Sloff MJ, Rijkmans BG, Kootstra G: Use of nonheartbeating donors kidneys for transplantation. *Eur Surg Res* 13: 354-360, 1981.
3. Castela AM, Griño JM, González C, Franco E, Gil Vemet S, Andrés E, Seffin D, Torres J, Moreno F, Alsina J: Update of our experience in long-term renal function of kidneys transplanted from nonheartbeating donors. *Transpl Proc* 25: 1513-1514, 1993.
4. Valero R, Sánchez J, Cabrer C, Salvador L, Openheimer F, Manylich M: *Transpl Proc* 27: 2899-2900, 1995.
5. Gómez M, Álvarez J, Arias J, Barrio R, Mugerza J, Balibrea JL, Martín F: Cardiopulmonar bypass and profound hypothermia as a mean for obtaining kidney grafts from irreversible cardiac arrest donors. *Transpl Proc* 25: 1501-1502, 1993.
6. Cho Y, Terasaki PI, Cecka M, Gjertson DW: Transplantation from kidneys donors whose hearts have stopped beating. *N Engl J Med* 338: 221-225, 1998.
7. Terasaki PI, Cecka M: Strategy for eliminating the kidney shortage. *Clin Transpl* 265-267, 1997.
8. Kootstra G, Daemen JHC, Oomen APA: Categories of nonheartbeating donors. *Transpl Proc* 27: 2893-2895, 1995.
9. Sánchez-Fructuoso AI, Prats D, Torrente J, Pérez-Contín MJ, Fernández C, Álvarez J, Barrientos A: Renal transplantation from nonheartbeating donors: A promising alternative to enlarge the donors pool. *J Am Soc Nephrol* 11: 350-358, 2000.
10. Shoskes DA, Cecka M: Deleterious effects of delayed graft function in cadaveric renal transplant recipients independent of acute rejection. *Transplantation* 66: 1697-1701, 1998.
11. Takada M, Nadeau KC, Hancock WW, Mackenzie HS, Shaw GD, Waaga AM, Chandraker A, Sayegh MH, Tilney NL: Effects of explosive brain death on cytokine activation of peripheral organs in the rat. *Transplantation* 65: 1533-1544, 1998.
12. Van der Hoeven JA, Ploeg RJ, Postema F, Molema I, de Vos P, Girbes AR, van Soylichem PT, van Schilfgaard R, Ter Horst GF: Induction of organ dysfunction and up-regulation of brain dead rats: a model to study marginal organ donors. *Transplantation* 68: 1884-1890, 1999.