



# EXPANSIÓN DE CRITERIOS DE DONANTE Y RECEPTOR

## ¿Cuáles son límites del donante en asistolia en 2019?

**Dra. Patricia Ruiz Ordorica**  
Hospital Universitario Cruces

Sevilla, 16 - 18 de octubre de 2019.



# CLASIFICACIÓN DE MAASTRICHT (1995)



## No controlada

Tipo I: muerte a la llegada

Tipo II: muerte tras resucitación infructuosa

## Controlada

Tipo III: muerte tras la retirada de las medidas de soporte vital

Tipo IV: parada cardiorrespiratoria en el contexto de muerte encefálica

# ¿ DONDE ESTAMOS ?

La DA **controlada** es una fuente de donantes “reciente”.

- 2011 Primer trasplante hepático con DAC.
- 2013 Primer trasplante hepático con DAC y Perfusión Normotérmica regional PNR.
- 2018  
15% trasplantes hepáticos son DAC.  
191 trasplantes hepáticos con DAC
- Implantación desigual  
HU Cruces, **41%**  
HUV Arrixaca, **27%**

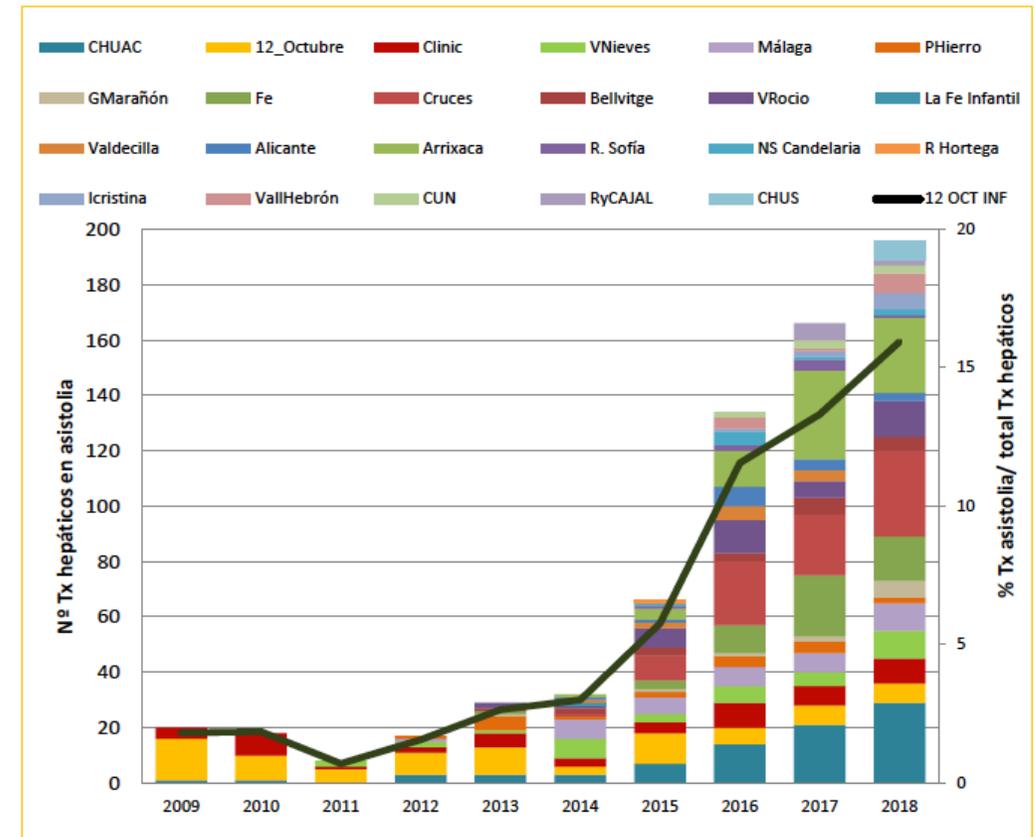


Figura 3. Trasplantes hepáticos con donantes en asistolia (n=196) por centro trasplantador y año. España 2009-2018.

# ¿ CUALES SON LOS LIMITES ?

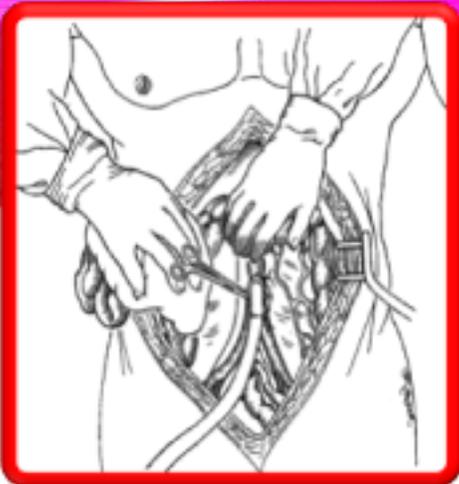
- Fuente de donación “poco explotada”.

Hasta un 50 % de fallecidos en unidades de críticos bajo medidas de LTSV. (excluyendo ME)

- “Esteban A. Et al *Withdrawing and withholding live support in teh intensive care unit: a spanish prospective muticenter observational study*. *Intens care med* (2001) 27: 1744-49
- Pacientes críticos al final de la vida: estudio multicéntrico en Unidades de Cuidados Intensivos españolas. *Med Intensiva*. 2016; 40(7) :448---456

- Gran potencial.

- Protocolos de LTSV. Mayor aceptación social.
- Documentos de ultimas voluntades



# Preservación hepática

ESR

PNR

Técnica clásica

Poca Experiencia – Buena Experiencia

Mucha Experiencia

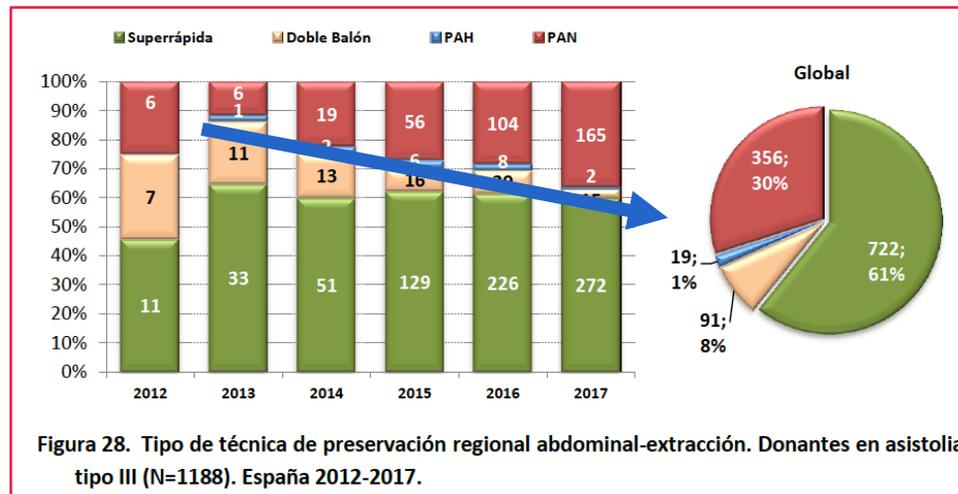
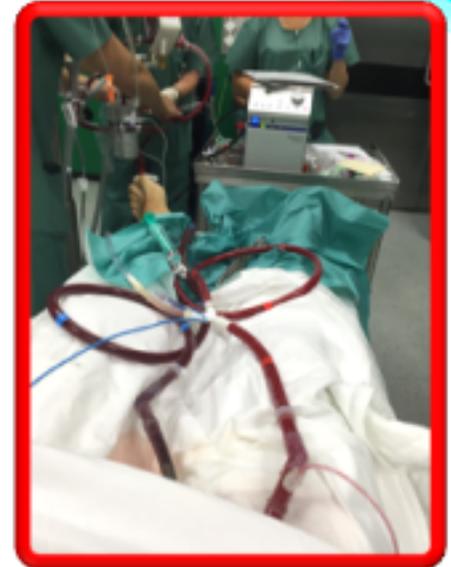


Figura 28. Tipo de técnica de preservación regional abdominal-extracción. Donantes en asistolia tipo III (N=1188). España 2012-2017.

## Normothermic regional perfusion vs. super-rapid recovery in controlled donation after circulatory death liver transplantation.

Hessheimer AJ<sup>1</sup>, Coll E<sup>2</sup>, Torres F<sup>3</sup>, Ruiz P<sup>4</sup>, Gastaca M<sup>4</sup>, Rivas JI<sup>5</sup>, Gómez M<sup>5</sup>, Sánchez B<sup>6</sup>, Santoyo J<sup>6</sup>, Ramírez P<sup>7</sup>, Parrilla P<sup>7</sup>, Marín LM<sup>8</sup>, Gómez-Bravo MA<sup>8</sup>, García-Valdecasas JC<sup>1</sup>, López-Monclús J<sup>9</sup>, Boscá A<sup>10</sup>, López-Andújar R<sup>10</sup>, Fundora-Suárez J<sup>11</sup>, Villar J<sup>11</sup>, García-Sesma Á<sup>12</sup>, Jiménez C<sup>12</sup>, Rodríguez-Laíz G<sup>13</sup>, Lladó L<sup>14</sup>, Rodríguez JC<sup>15</sup>, Barrera M<sup>16</sup>, Charco R<sup>17</sup>, López-Baena JA<sup>18</sup>, Briceño J<sup>19</sup>, Pardo F<sup>20</sup>, Blanco G<sup>21</sup>, Pacheco D<sup>22</sup>, Domínguez-Gil B<sup>2</sup>, Sánchez Turrión V<sup>9</sup>, Fondevila C<sup>23</sup>.

**Table 4. Post-transplantation complications and outcomes.**

Complication	NRP (n = 95)	SRR (n = 117)	Raw analysis		IPTW analysis	
			Risk estimate (95% CI) <sup>a</sup>	p value	Risk estimate (95% CI) <sup>a</sup>	p value
Early allograft dysfunction	21 (22%)	32 (27%)	0.75 (0.40–1.42)	0.381	0.97 (0.53–1.80)	0.931
Primary non-function	2 (2%)	3 (3%)	0.82 (0.13–4.99)	0.827	0.24 (0.04–1.56)	0.135
Hepatic artery thrombosis	4 (4%)	3 (3%)	1.67 (0.36–7.65)	0.509	0.79 (0.16–3.85)	0.770
All biliary complications <sup>b</sup>	8 (8%)	36 (31%)	<b>0.21 (0.09–0.47)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.14 (0.06–0.35)</b>	<b>&lt;0.001</b>
ITBL	2 (2%)	15 (13%)	<b>0.15 (0.03–0.66)</b>	<b>0.012</b>	<b>0.11 (0.02–0.57)</b>	<b>0.008</b>
Retransplantation	5 (5%)	11 (9%)	0.54 (0.18–1.60)	0.263	<b>0.24 (0.07–0.78)</b>	<b>0.018</b>
Patient death	7 (7%)	20 (17%)	0.44 (0.19–1.05)	0.064	0.53 (0.23–1.22)	0.135
Graft loss	11 (12%)	28 (24%)	<b>0.49 (0.24–0.98)</b>	<b>0.043</b>	<b>0.39 [0.20–0.78]</b>	<b>0.008</b>

# ¿ CUALES SON LOS LIMITES ?

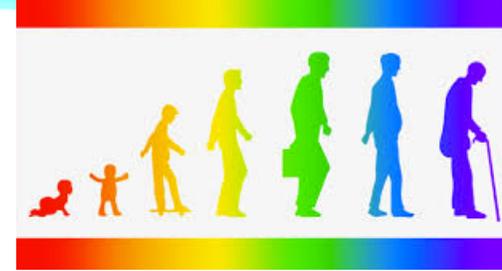
Buenos resultados  
Superiores a la ESR  
Comparables a DBD

limites y  
experiencia  
basados en la  
ESR y el M-2



¿Expandir criterios?

# EDAD



- Factor frecuentemente asociado con disfunción del injerto
- Inicialmente se era muy restrictivo (40 años).

## Impact of Donor Age in Donation After Circulatory Death Liver Transplantation: Is the Cutoff “60” Still of Relevance?

Andrea Schlegel,<sup>1,2\*</sup> Irene Scalerà,<sup>1</sup> M. Thamara P. R. Perera,<sup>1,3</sup> Marit Kalisvaart,<sup>1</sup>

*Liver Transplantation* 24 352–362 2018 AASLD.

Received March 28, 2017; accepted August 24, 2017.

[Liver Transpl.](#) 2019 Aug;25(8):1198-1208. doi: 10.1002/lt.25462. Epub 2019 Jul 2.

## Expanding the Donor Pool With the Use of Extended Criteria Donation After Circulatory Death Livers.

Mihaylov P<sup>1</sup>, Mangus R<sup>1</sup>, Ekser B<sup>1</sup>, Cabrales A<sup>2</sup>, Timsina L<sup>2</sup>, Fridell J<sup>1</sup>, Lacerda M<sup>3</sup>, Ghabril M<sup>3</sup>, Nephew L<sup>3</sup>, Chalasani N<sup>3</sup>, Kubal CA<sup>1</sup>.

## Donor age as a risk factor in donation after circulatory death liver transplantation in a controlled withdrawal protocol programme

50 años

O. Detry<sup>1</sup>, A. Deroover<sup>1</sup>, N. Meurisse<sup>1</sup>, M. F. Hans<sup>1</sup>, J. Delwaide<sup>2</sup>, S. Lauwick<sup>3</sup>, A. Kaba<sup>3</sup>, J. Joris<sup>3</sup>,

## Outcomes of Donation After Circulatory Death Liver Grafts From Donors 50 Years or Older: A Multicenter Analysis

Kristopher P. Croome, MD, MS,<sup>1</sup> Amit K. Mathur, MD,<sup>3</sup> David D. Lee, MD,<sup>1</sup> Adyr A. Moss, MD,<sup>3</sup> Charles B. Rosen, MD,<sup>2</sup> Julie K. Heimbach, MD,<sup>2</sup> and C. Burcin Taner, MD<sup>1</sup>

*Transplantation* ■ July 2018 ■ Volume 102 ■ Number 7

50 años

# EDAD



## Controlled donation after circulatory death up to 80 years for liver transplantation: Pushing the limit again

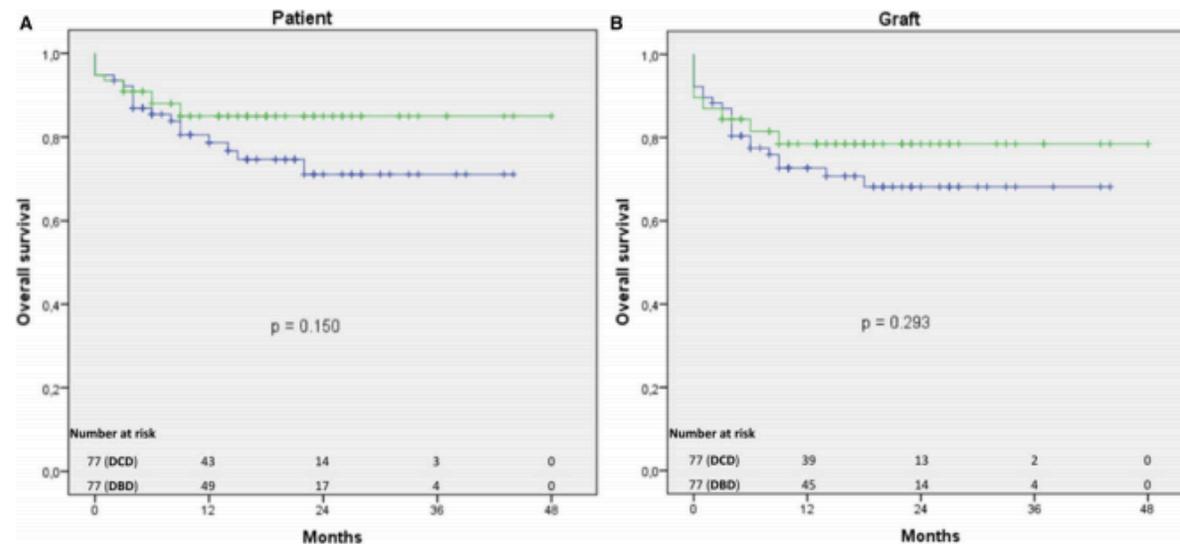
Pedro A. Cascales-Campos, David Ferreras, Felipe Alconchel ✉, Beatriz Febrero, Mario Royo-Villanova, María Martínez, José M. Rodríguez, Juan Á. Fernández-Hernández, Antonio Ríos ... [See all authors](#) ▾

First published: 22 July 2019 | <https://doi.org/10.1111/ajt.15537>

- 77 DCD con 77 DBD
- Edad d 65.3 (22-79)
- $\geq 70$  v.s  $< 70$  años.
- ESR

CASCALES-CAMPOS ET AL.

AJT | 5



**FIGURE 1** Patient (A) and graft (B) survival after liver transplant. DBD (green) versus DCD (blue). DBD, donation after brainstem death; DCD, donation after circulatory death

Resultados equiparables al DBD y entre grupos de edad

37 % complicaciones biliares  
6 % CI  
72% supervivencia del injerto al año

## Favorable Outcomes After Liver Transplantation With Normothermic Regional Perfusion From Donors After Circulatory Death: A Single-center Experience

Patricia Ruiz, MD,<sup>1</sup> Mikel Gastaca, MD,<sup>1</sup> Francisco Javier Bustamante, MD,<sup>2</sup> Alberto Ventoso, MD,<sup>1</sup>

### EDAD Y PNR

**46 NRP** DCD Tx  
13 (28%) +65a 71 (68-75)  
No diferencias

≤65 vs. >65



**\*83 NRP** DCD Tx  
33 (40%) +65a 71 (66-79)  
No diferencias

	N= 83	Age ≤65 (n= 50)	Age >65 (n= 33)	p
EAD*	17 (20,4%)	11 (22%)	7 (21,2%)	0.953
ALT peak (U/L)	919 (220-6683)	969 (419-6683)	807 (220-2845)	0.253
AKI	10 (12%)	47 (14%)	3 (9%)	0.313
ITU stay (days)	4 (1-24)	4 (1-24)	4 (2-20)	0.289
Hospital stay	14 (7-58)	14 (7-55)	14 (7-58)	0.999
Arterial stenosis	4 (4.8%)	3 (6%)	1 (3%)	0.999
HAT	1 (1.2%)	1 (2%)	0	0.999

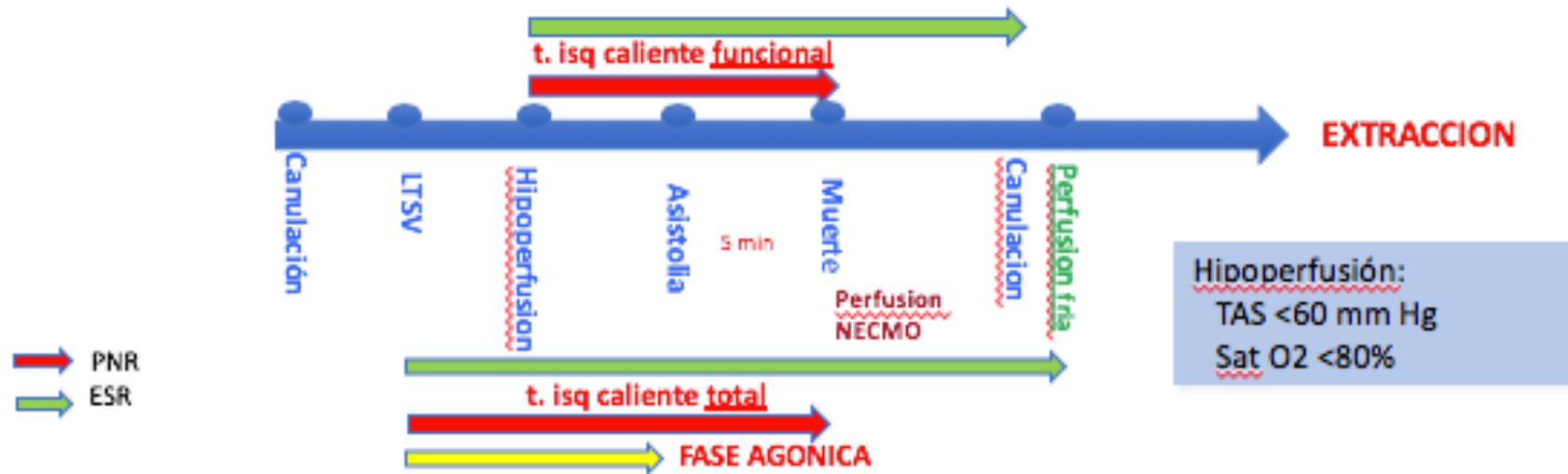
Ningún caso de CI ni de fallo primario

**ESTUDIO DESCRIPTIVO**

# TIEMPOS DE ISQUEMIA

- Tiempo de isquemia caliente **total**
- Tiempo de isquemia caliente **funcional**

## Tiempos de isquemia en donación Maastricht III.



# Tiempo de isquemia caliente TOTAL

Fecha de publicación: Agosto, 2015

ORGANIZACIÓN NACIONAL  
DE TRASPLANTES



## Documento

### de Consenso Nacional 2012

	Tº isquemia caliente TOTAL	Tº isquemia caliente VERDADERA	Tº isquemia FRIA
RIÑÓN	45-60 min.		24 h.
HÍGADO	30-45 min.	20-30 min.	8-10 h.

Donación en Asistolia en España: Situación Actual y Recomendaciones

#### ▪ Tiempo de isquemia caliente total

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

#### DONATION AFTER CIRCULATORY DEATH LIVER TRANSPLANTATION: CONSENSUS RECOMMENDATIONS FROM THE SPANISH LIVER TRANSPLANTATION SOCIETY

The period from withdrawal to the start of organ preservation (total warm ischemia) has been described to be less relevant to cDCD liver transplant outcomes than the period of significant

FASE AGÓNICA BIEN CONTROLADA

La PNR nos permite valorar el efecto de esa fase agónica

# Tiempo de isquemia caliente FUNCIONAL

- Factor más directamente asociado a la disfunción y fallo primario del injerto así como al desarrollo de complicaciones biliares
- Inferior a 20-30 min

6 casos en un grupo con mucha experiencia.

[Liver Transpl.](#) 2019 Aug;25(8):1198-1208. doi: 10.1002/lt.25462. Epub 2019 Jul 2.

## Expanding the Donor Pool With the Use of Extended Criteria Donation After Circulatory Death Livers.

[Mihaylov P](#)<sup>1</sup>, [Mangus R](#)<sup>1</sup>, [Ekser B](#)<sup>1</sup>, [Cabrales A](#)<sup>2</sup>, [Timsina L](#)<sup>2</sup>, [Fridell J](#)<sup>1</sup>, [Lacerda M](#)<sup>3</sup>, [Ghabril M](#)<sup>3</sup>, [Nephew L](#)<sup>3</sup>, [Chalasanani N](#)<sup>3</sup>, [Kubal CA](#)<sup>1</sup>.

[Liver Transpl.](#) 2019 Sep;25(9):1342-1352. doi: 10.1002/lt.25453. Epub 2019 Jun 5.

## Clinical Implications of Donor Warm and Cold Ischemia Time in Donor After Circulatory Death Liver Transplantation.

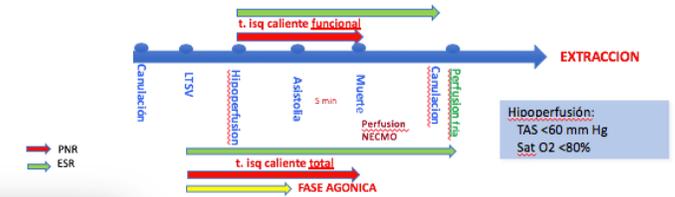
[Paterno F](#)<sup>1</sup>, [Guarrera JV](#)<sup>1</sup>, [Wima K](#)<sup>2</sup>, [Diwan T](#)<sup>2</sup>, [Cuffy MC](#)<sup>2</sup>, [Anwar N](#)<sup>3</sup>, [Woodle ES](#)<sup>2</sup>, [Shah S](#)<sup>2</sup>.

Propone un aumento a **fTIC ≤40 min**, en casos seleccionados

- fTIC TAS < 80 mmHg
- Donantes muy seleccionados.

# Tiempo de isquemia caliente FUNCIONAL

Tiempos de isquemia en donación Maastricht III.



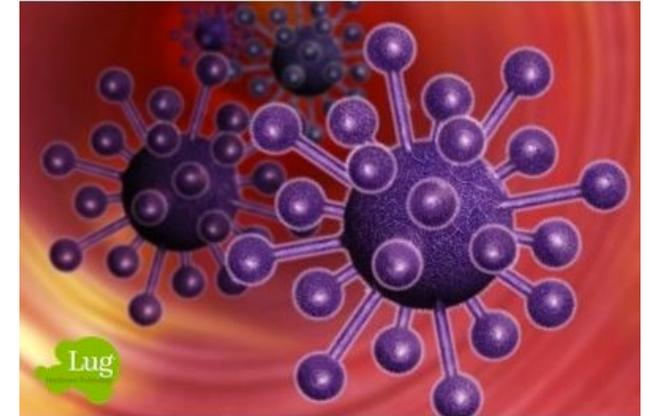
## DONATION AFTER CIRCULATORY DEATH LIVER TRANSPLANTATION: CONSENSUS RECOMMENDATIONS FROM THE SPANISH LIVER TRANSPLANTATION SOCIETY

- Con técnica superrápida no debe superar los 30 min.
- Con PNR, en tiempos mayores de 30 min, se puede valorar la evolución de transaminasas

La PNR nos permite valorar el efecto de ese aumento del TIC

# CONTROL Y VALIDACIÓN DEL HÍGADO EN NECMO – PNR

- Existen múltiples biomarcadores de viabilidad en MP: IL-8, IL-1Ra, MPC-1, ATP, TNF-a, albúmina, L-FABP, etc.
- GOT, GPT y lactato son fáciles de medir y están a disposición en cualquier hospital
- 4 controles analíticos cada 20 min.



## GOT / GPT

Marcadores de citólisis y de lesión hepática

Aceptado internacionalmente x3 al inicio y x4 al final del NRP (experiencia en Maastricht tipo 2)

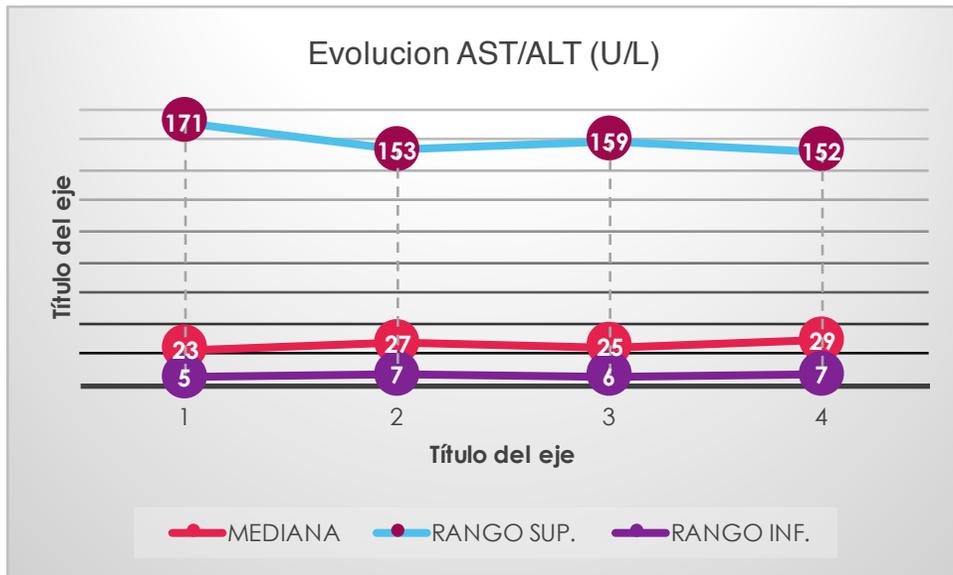
¿Es posible extender estos límites?

¿Es más importante el valor o la evolución?

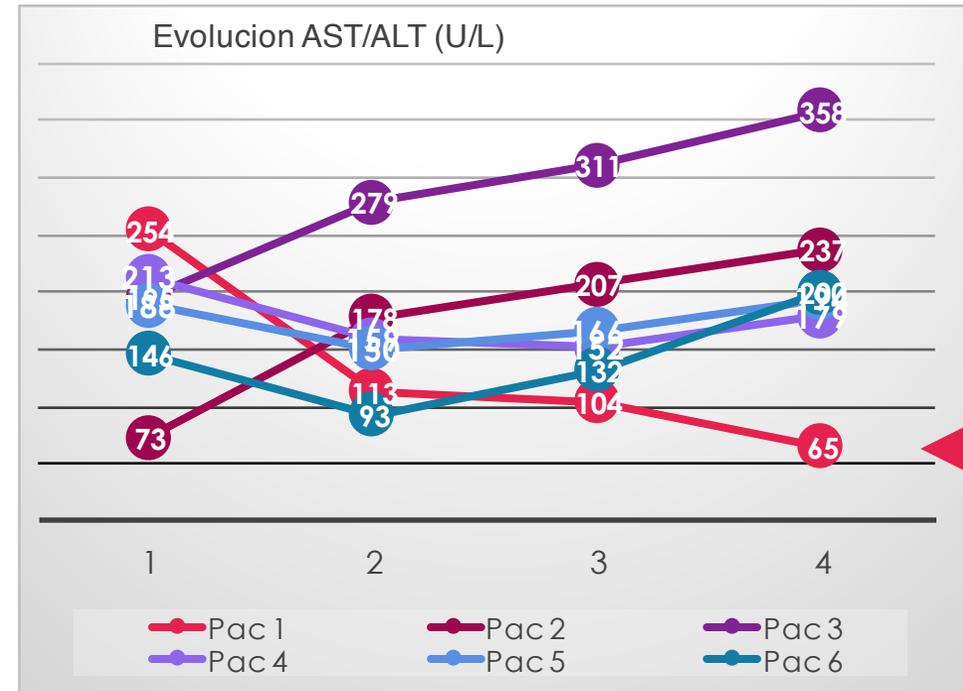
# CONTROL Y VALIDACIÓN DEL HÍGADO EN NECMO – PNR

83 Tx  
hepáticos\*

## Hígados trasplantados



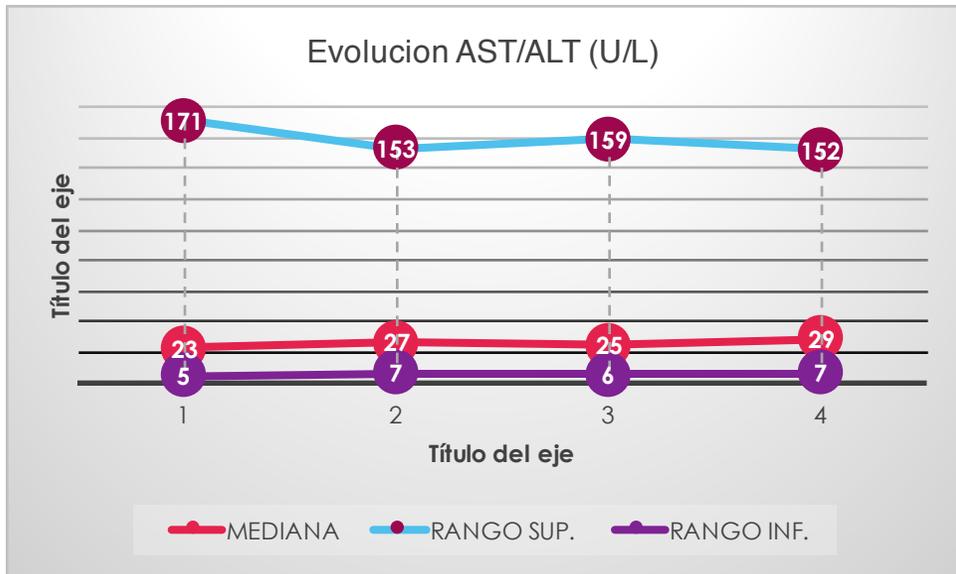
## Hígados rechazados



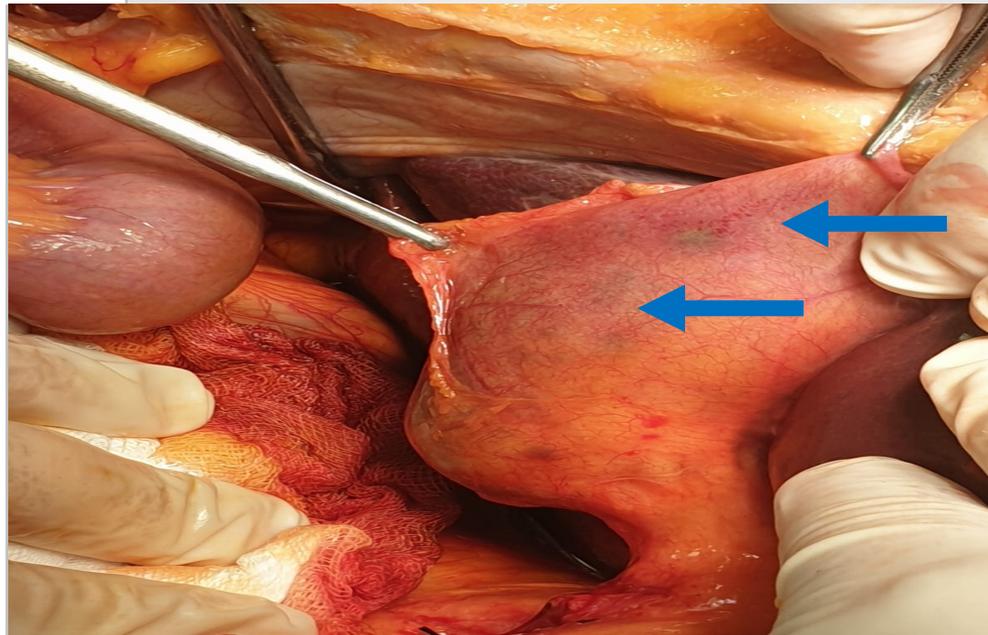
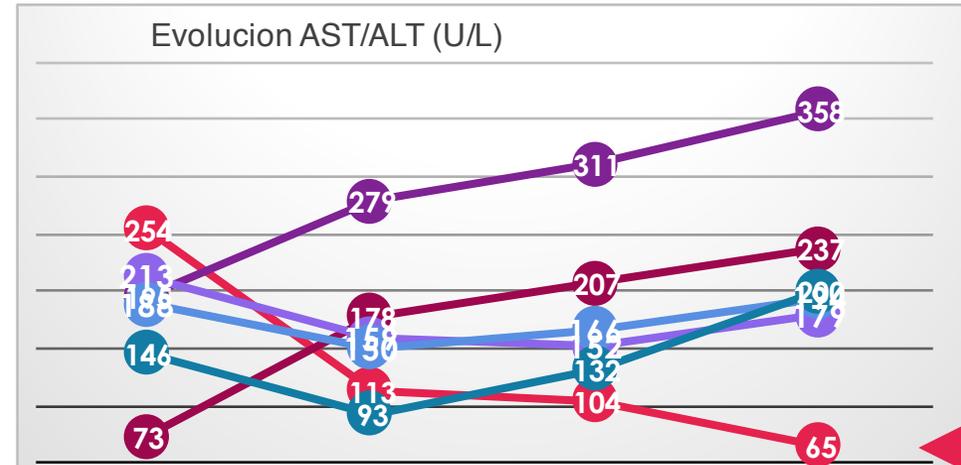
# CONTROL Y VALIDACIÓN DEL HÍGADO EN NECMO – PNR

83 Tx  
hepáticos\*

Hígados trasplantados



Hígados rechazados



# Lactato

- Marcador de hipoxia tisular
- Producto de la glicolisis anaerobia
- <2 mM/L

**Donante con PNR,  
ECMO abdominal**

70-75% del cuerpo  
está en hipoxia /  
isquemia



- 50% hígado
- 20% riñón
- 30% músculo y otros

¿Mala función del  
injerto?

¿Son los niveles de lactato elevados suficientes para rechazar un órgano?

**¡No!**  
Es un factor más a valorar

Ruiz P, et al. Favorable Outcomes After Liver Transplantation With Normothermic Regional Perfusion From Donors After Circulatory Death: A Single-center Experience. *Transplantation*. 2019; 103: 938-943. | De Carlis R, et al. Liver Grafts From Donors After Circulatory Death on Regional Perfusion With Extended Warm Ischemia Compared With Donors After Brain Death. *Liver Transpl*. 2018; 24: 1.523-1.535. | Hagnessa M, et al. Liver Transplant After Normothermic Regional Perfusion From Controlled Donors After Circulatory Death: The Norwegian Experience. *Transplant Proc*. 2019; 51: 475e478.

### Analisis Multivariante

	Disfunción del injerto*		p.
	No	Si	
<b>Edad Donante</b>			
< 65 / ≥ 65	36 (76) / 28 (80)	11 (23) / 7 (20)	0,713
<b>BMI Donante</b>			
< 25 / ≥ 25	27 (84) / 37 (75)	5 (15) / 12 (24)	0,338
<b>GOT / AST ( U/L)</b>			
<45 / ≥ 45	45 (80) / 19 (73)	11 (19) / 7 (27)	0,459
<b>GOT / AST ( U/L)</b>			
<45 / ≥ 45	46 (83) / (18 (66)	9 (16) / 9 (33)	0,081
<b>Lactato (mM/L)</b>			
< 2 / ≥ 2	13 (76) / 47 (78)	4 (23) / 12 (22)	0,999
< 8 / ≥ 8	56 (77) / 4 (100)	17 (23) / 0 (0)	0,579
<b>MELD</b>			
<12 / ≥ 12	31 (81) / 32 (78)	7 (18) / 9 (22)	0,696

N (%).

[Olthoff KM](#), et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors.

# ¿CUÁNTO TIEMPO MANTENEMOS LA PNR?



- Múltiples estudios experimentales han demostrado una recuperación de los niveles de ATP intracelulares en 30 min
- La ONT recomienda entre 90 y 120 min
- Por debajo de los 90 - 100 min es muy difícil poder evaluar analíticamente un órgano

[Am J Transplant. 2019 Jul 2. doi: 10.1111/ajt.15520. \[Epub ahead of print\]](#)

## **Combined lung and liver procurement in controlled donation after circulatory death using normothermic abdominal perfusion. Initial experience in two Spanish centers.**

[Miñambres E<sup>1</sup>](#), [Ruiz P<sup>2</sup>](#), [Ballesteros MA<sup>3</sup>](#), [Álvarez C<sup>4</sup>](#), [Cifrián JM<sup>5</sup>](#), [Atutxa L<sup>6</sup>](#), [Ventoso A<sup>2</sup>](#), [Castillo F<sup>7</sup>](#), [Gastaca M<sup>2</sup>](#).

19 trasplantes  
hepáticos DCD PNR

2 (12%) fallos  
primarios del  
injerto

40 y 58 min en  
PNR

# CONCLUSIONES



- Los **buenos resultados** obtenidos con la DA-PNR nos “**animan**” a **expandir los límites en el donante, pero hay que ser prudentes** para mantener los buenos resultados.
- La aceptación de órganos en el contexto de la DA- PNR es un proceso complicado en el que hay que valorar múltiples factores, **no siendo la mayor parte de ellos determinantes *per se***
- Es necesario generar más experiencia con DA y PNR para poder establecer nuestros propios límites



MUCHAS  
GRACIAS