



Innovación en técnica quirúrgica

Trasplante hepático con injerto de donante en asistolia tipo 2 con perfusión regional normotérmica y máquina de perfusión normotérmica

Mihai-Calin Pavel^{a,*}, Ernest Reyner^a, Josep Fuster^{a,b} y Juan Carlos Garcia-Valdecasas^a

^a Servicio de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante, Instituto de Enfermedades Digestivas y Metabólicas, Hospital Clínic de Barcelona, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^b Barcelona-Clínic Liver Cancer Group (BCLC), Servicio de Hepatología, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), CIBEREHD, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de marzo de 2018

Aceptado el 21 de junio de 2018

On-line el 6 de agosto de 2018

Palabras clave:

Trasplante hepático

Donación en asistolia tipo 2

Máquina de perfusión

normotérmica

RESUMEN

Introducción: Hoy en día, el desequilibrio entre el número de donantes y los pacientes en lista de espera para trasplante hepático (TH) hace necesaria la utilización de órganos con criterios expandidos, como los de donación en asistolia tipo 2.

Métodos: Presentamos el primer TH realizado mediante un protocolo de perfusión regional normotérmica y máquina de perfusión normotérmica para un injerto de donación en asistolia tipo 2 inicialmente descartado para TH.

Resultados: Tras una evolución favorable en máquina de perfusión normotérmica (mejoría del aspecto macroscópico del injerto, control del equilibrio ácido-base y producción de bilis), el TH se realizó sin incidencias. Después de 3 meses la evolución del paciente y del injerto son correctas, sin signos de colangiopatía isquémica en la colangiografía trans-Kehr.

Conclusiones: La supervivencia del injerto y del receptor invitan al optimismo. Sin embargo, son necesarios más casos con el objetivo de verificar la eficacia clínica del nuevo protocolo.

© 2018 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mikepav2003@yahoo.com (M.-C. Pavel).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2018.06.016>

0009-739X/© 2018 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Liver transplantation from type II donation after cardiac death donor with normothermic regional perfusion and normothermic machine perfusion

ABSTRACT

Keywords:

Liver transplantation
Type 2 donation after cardiac death
Normothermic machine perfusion

Background: The current imbalance between donor supply and patients on the waiting list for liver transplantation (LT) is significant. To resolve this situation, marginal organs, such as those from type 2 donation after cardiac death (DCD2), are being considered.

Methods: In the present article, we present the first LT with a new protocol consisting in normothermic regional perfusion (NRP) and normothermic machine perfusion (NMP) for a type 2 DCD graft initially rejected for LT.

Results: After a favorable evolution with NMP (improved macroscopic appearance of the graft, acid-base equilibrium control and bile production), the transplantation was performed without major incidents. The evolution of the graft and patient were favorable. After 3 months, cholangiography showed no signs of ischemic cholangiopathy.

Conclusions: Three-month patient and graft survival are encouraging, but more cases are needed to test the clinical efficacy of the new protocol.

© 2018 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El trasplante hepático (TH) es el tratamiento más exitoso de la enfermedad hepática terminal y del hepatocarcinoma. No obstante, existe un importante desequilibrio entre el número de órganos disponibles para TH y de pacientes en lista de espera^{1,2}. La alternativa de utilizar hígados procedentes de donantes en asistolia tipo 2 (DA2) representa un potencial todavía poco aprovechado³. Su uso está generalmente asociado a mayores índices de complicaciones postrasplante (sobre todo fallo primario del injerto y colangiopatía isquémica) como consecuencia del tiempo de isquemia caliente al que son sometidos estos órganos⁴⁻⁶.

Nuestro grupo ha trabajado de forma extensiva en el campo del TH con injertos DA2, desarrollando un protocolo basado en la perfusión regional normotérmica (PRN)⁷. Los resultados obtenidos con este protocolo son comparables a los de TH en donantes de muerte encefálica, pero debido a los estrictos criterios de aceptación, su aplicabilidad es reducida⁴. La utilización de la máquina de perfusión normotérmica *ex vivo* (MPN) después de PRN podría ofrecer una preservación más fisiológica que el frío estático, permitiendo la evaluación de la viabilidad del injerto antes del TH⁸.

Hace 2 años iniciamos un protocolo para hígados provenientes de DA2 descartados para trasplante, utilizando MPN después de la PRN, con el fin de establecer unos criterios que permitan aumentar el número de órganos válidos para TH⁹. Tras completar este estudio se establecieron nuevos criterios de trasplantabilidad, relacionados con la evolución en la MPN¹⁰: estabilidad hemodinámica durante la perfusión (flujo medio arterial > 100 ml/h y portal > 500 ml/h), ASAT/ALAT < 3.000 UI/l, pH > 7,25 a las 6 horas de MPN, inicio de producción de bilis a las 2 horas de MPN, con un flujo \geq 10 ml/h a las 6 horas y un consumo de glucosa presente.

En el presente artículo describimos el primer caso de TH con DA2 realizado tras la implementación del nuevo protocolo PRN + MPN.

Técnica quirúrgica

Características del donante y fases previas a la máquina de perfusión normotérmica

El donante fue un paciente varón de 43 años. El tiempo de isquemia caliente (desde la parada cardíaca hasta el inicio de la PRN) fue 2 horas y 37 minutos (2 h y 25 min con maniobras de RCP avanzada). Los criterios de DA2, el procedimiento de canulación y de PRN han sido previamente descritos⁷.

Colocación del injerto en máquina de perfusión normotérmica

La cirugía del donante y el banco se realizan según la técnica habitual del centro. Durante la cirugía de banco se colocan las cánulas en la arteria hepática, la vena porta, la vena cava inferior y la vía biliar. A la vez, se hicieron los preparativos de la MPN OrganOX metra[®] (fig. 1 A): el montaje y el cebado del circuito mediante 500 ml de coloide y 3 unidades de concentrado de hemáties isogrupo y la preparación de las soluciones de perfusión. El esquema del funcionamiento de la máquina está detallado en la figura 1 B. El injerto se coloca en el compartimento estéril de la máquina y se conecta al dispositivo mediante las cánulas. A partir del inicio de la perfusión el proceso es automático. La MPN muestra en tiempo real los flujos vasculares y biliar, pO₂, pCO₂, pH, glucosa y la temperatura del líquido perfundido.

La evolución bioquímica del injerto se analizó mediante el estudio de muestras seriadas del líquido de perfusión (a 5 min, 1, 3, 6 y 9 h de MPN) y de la bilis producida.

Características del receptor y cirugía del implante

El receptor fue el primer paciente de la lista de espera de nuestro centro. Era un varón de 43 años de edad con indicación

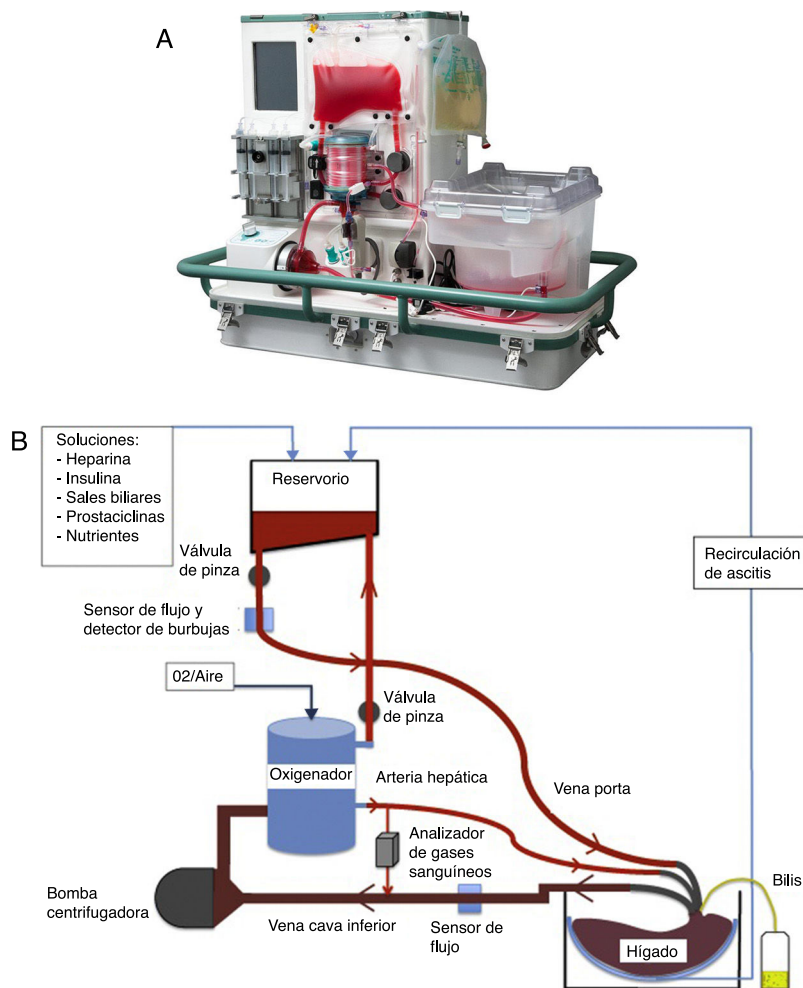


Figura 1 – A) Máquina de perfusión normotérmica (MPN) OrganOx metra®. B) Esquema del funcionamiento de la MPN.

para trasplante por cirrosis hepática secundaria a enolismo y déficit de alfa-1-antitripsina. El MELD preoperatorio era 28.

La hepatectomía del receptor se realizó según la técnica estándar con preservación de la vena cava inferior y *shunt* porto-cava. Al final de la MPN el injerto se desconectó de la máquina y se perfundió con líquido de preservación (University of Wisconsin). Antes de la reperusión el injerto se lavó con 1.000 ml de suero fisiológico a temperatura corporal. El resto del implante se realizó de forma habitual.

El estudio del cual forma parte el presente caso recibió la aceptación del comité de ética del hospital (2015/0884). Antes de la extracción se obtuvo el consentimiento informado específico por parte de los familiares del donante y por parte del receptor.

Evolución del injerto en perfusión regional normotérmica y máquina de perfusión normotérmica

La PRN duró 3 horas 31 minutos. Antes del inicio de esta fase la ASAT estaba discretamente por encima del límite superior aceptado para trasplante⁷; la evolución de las transaminasas en PRN fue favorable (fig. 2 A).

La MPN duró 12 horas y 41 minutos. Durante la perfusión se observó una mejora del aspecto macroscópico del órgano

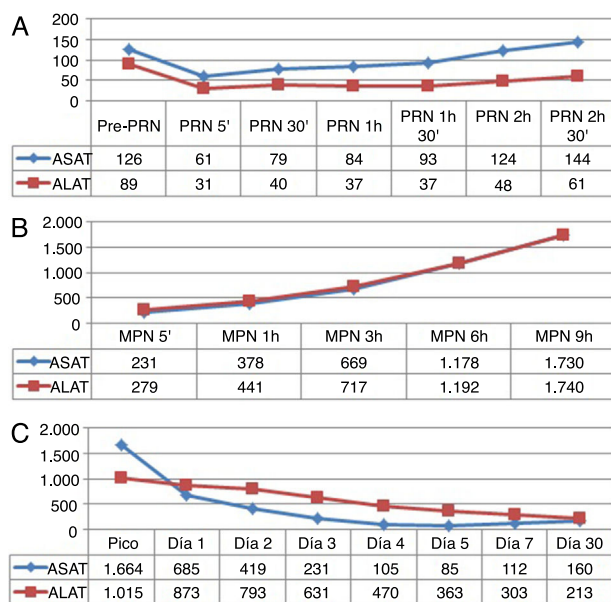


Figura 2 – Evolución de las transaminasas del injerto hepático. A) Durante la PRN. B) Durante la MPN. C) Durante el postoperatorio.

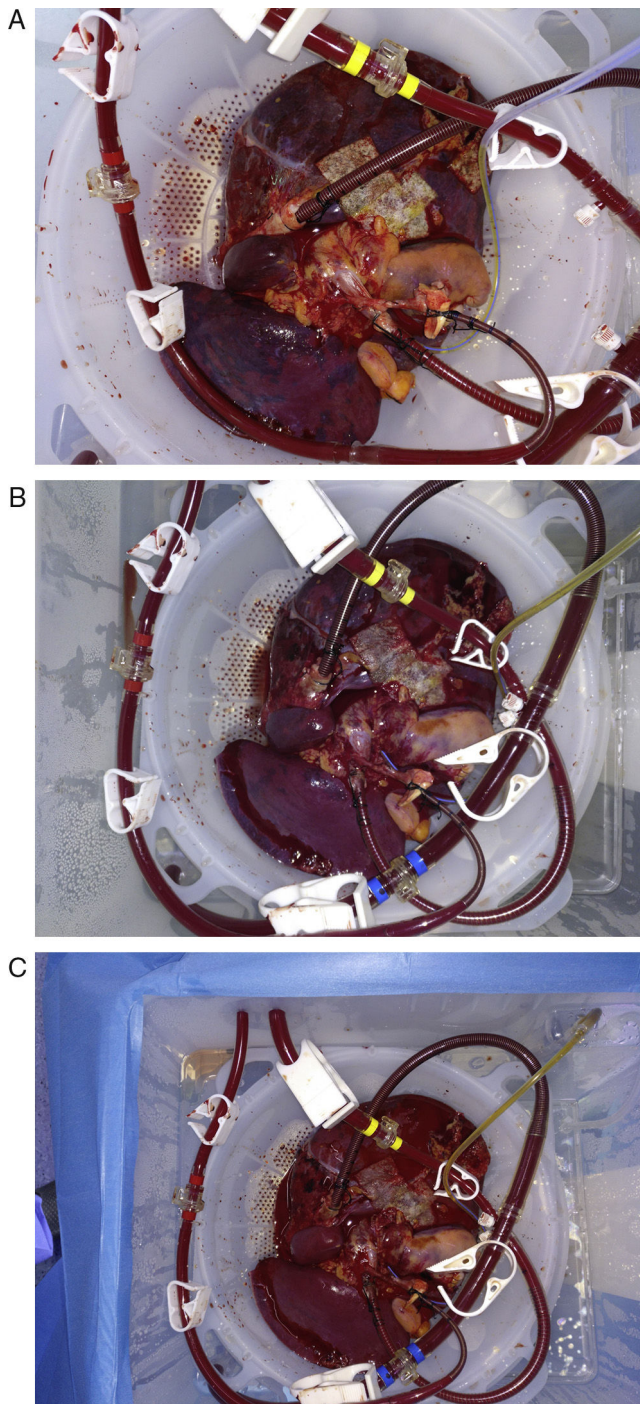


Figura 3 – Aspecto macroscópico del injerto durante la MPN. A) 5 minutos. B) 6 horas. C) 9 horas.

(fig. 3). Los flujos vasculares se mantuvieron estables, con una media de 130 ml/min para arteria hepática y de 1120 ml/min para la vena porta. La evolución de las transaminasas en MPN está reflejada en la figura 2 B. A las 6 horas de MPN, el nivel de ASAT/ALAT fue de 1.178/1.192 UI/ml. El pH a las 6 horas era de 7,35, mientras que los niveles de lactato descendieron de 90 mg/ml a 5 minutos de perfusión a 15 mg/ml a las 6 horas (fig. 4).

La producción de bilis empezó a las 2 horas de perfusión y alcanzó un flujo de 10 ml/h a las 6 horas de MPN. El pH y la

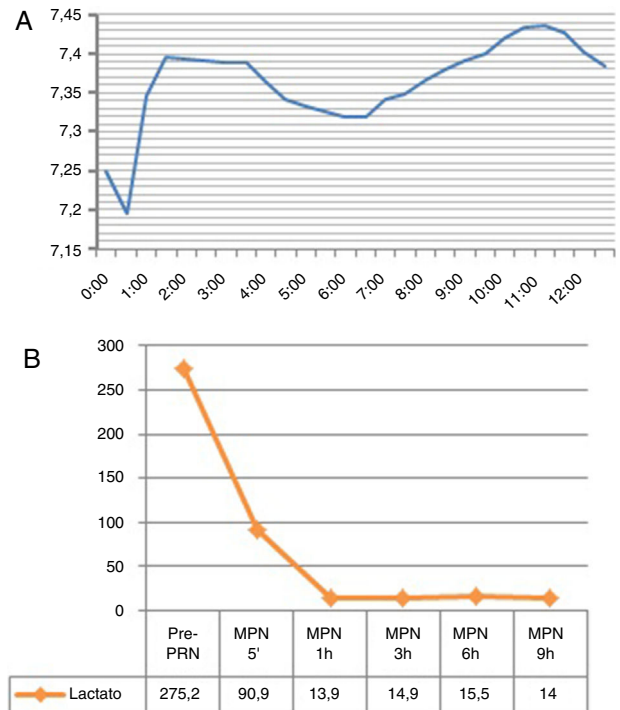


Figura 4 – A) Evolución del pH durante la perfusión normotérmica. B) Evolución del lactato antes de PRN y durante MPN.

concentración de bilirrubina de la bilis mejoraron durante la perfusión (pH 7,52 y bilirrubina 6,1 mg/dl a 3 horas; pH 8,1 y bilirrubina 27,4 mg/dl a 6 horas).

La glucemia inicial en MPN era 276 mg/dl y a las 6 horas 115 mg/dl, demostrando su consumo.

Trasplante y evolución postoperatoria

El implante transcurrió sin incidencias. La reperfusión del injerto fue homogénea y no hubo evidencias de síndrome posreperusión o necesidad de transfusiones durante la cirugía. El trombelastograma realizado a una hora posreperusión portal mostraba características similares a las de un trasplante con injerto convencional (fig. 5).

La evolución postoperatoria fue correcta, con pico de ASAT/ALAT de 1.664/1.015 UI/ml a las 12 horas post-TH, con rápida normalización posterior (fig. 2 C). El tiempo de protrombina al tercer día postoperatorio era 75% y la bilirrubina 2,9 mg/dl.

La única complicación postoperatoria fue un rechazo celular agudo que requirió reciclaje con metilprednisolona. La estancia hospitalaria total fue de 20 días. Una colangiografía trans-Kehr realizada a 2 meses desde la cirugía evidencia la normalidad de la vía biliar (fig. 6).

Discusión

Hoy en día la DA2 representa una forma de aumentar el número de injertos hepáticos disponibles para trasplante. Sin

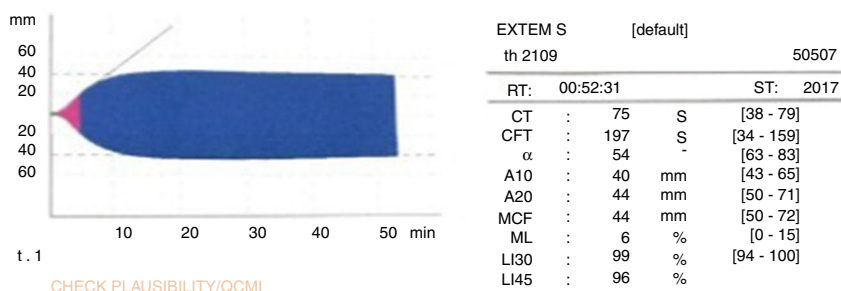


Figura 5 – Trombelastograma del receptor a una hora posreperusión.

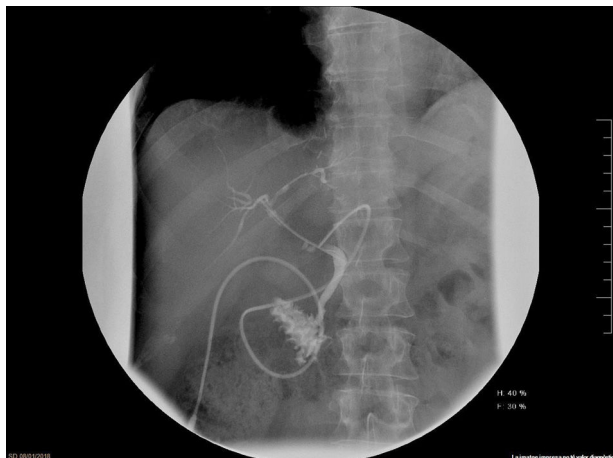


Figura 6 – Colangiografía trans-Kehr realizada a 2 meses desde el trasplante.

embargo, la utilización de estos órganos sigue baja, debido a los mayores índices de complicación asociados a este tipo de donación¹¹. La implementación de un protocolo que sea capaz de evaluar antes del TH el comportamiento de los injertos hepáticos provenientes de DA2 resulta muy interesante.

Actualmente, el método estándar para preservación previa al trasplante sigue siendo el frío estático. No obstante, la combinación de isquemia caliente y fría hace que el comportamiento de los injertos hepáticos de DA2 sea subóptimo¹². Por este motivo, hasta ahora, los buenos resultados del TH con DA2 se mantenían a expensas de una selección muy estricta de los donantes⁴.

En comparación con el frío estático la MPN presenta varias ventajas. Reproduciendo un ambiente cercano al fisiológico, la MPN permite evaluar la viabilidad del injerto antes del TH⁸. Varios autores han citado diversos parámetros para evaluar la viabilidad de los injertos en la MPN¹³⁻¹⁶. Tras aplicar el protocolo de PRN y MPN en injertos de DA2 descartados para TH, nuestro grupo identificó el nivel de transaminasas, la capacidad de regular el equilibrio ácido-base, la producción de bilis y el consumo de glucosa como factores clave para evaluar este tipo de injertos¹⁰. En el caso actual el aspecto macroscópico del hígado ha mejorado continuamente durante la perfusión normotérmica, y todos estos parámetros han registrado una evolución favorable.

Uno de los principales problemas de los receptores de DA2 es una marcada coagulopatía e inestabilidad hemodinámica durante la reperusión¹⁷. En el caso actual no hubo evidencia de síndrome posreperusión y el trombelastograma no mostró los signos de fibrinólisis temprana característicos a este tipo de injertos. La evolución postoperatoria fue favorable sin disfunción primaria del injerto, y la colangiografía realizada a los 2 meses del procedimiento no mostró indicios de colangiopatía isquémica.

Otros autores reportan la utilización de la MPN para realizar trasplante de injertos con criterios expandidos^{14,16}. En el estudio COPE-WP2 los injertos DA tipo 3 tratados mediante MPN presentaban resultados mejores en cuanto al pico de transaminasas y a la disfunción primaria del injerto que los preservados en frío¹⁸. Sin embargo, el caso actual es el primero de injerto de tipo 2 trasplantado tras PRN y MPN.

En conclusión, a pesar de su complejidad, el potencial del protocolo NRP + NMP en DA2 es evidente, pudiendo ofrecer no solo un aumento de la calidad de los injertos que actualmente se trasplantan, sino también mayor número de órganos disponibles para trasplante. Sin embargo, se necesita mayor número de casos para comprobar su eficacia en la clínica.

Financiación

El estudio ha sido realizado con el apoyo de la Fundación Mutua Madrileña, financiado con el proyecto FUNDMM_16_01, Fundación «La Caixa» y Organox.

Conflictos de intereses

No hay conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer a la Fundación Mutua Madrileña, Fundación «La Caixa» y a la compañía Organox el apoyo ofrecido para realizar el presente estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- Kim WR, Lake JR, Smith JM, Schladt DP, Skeans MA, Harper AM, et al. OPTN/SRTR 2016 annual data report: Liver. *Am J Transplant*. 2018;18:172-253.

2. Results-European Liver Transplant Registry-ELTR. Disponible en: <http://www.eltr.org/-Results-.html>
3. Medicine I of organ donation: Opportunities for action. Washington, D.C.: National Academies Press; 2006.
4. 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;12:162-70.
5. 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;248:599-607.
6. Foley DP, Fernandez LA, Levenson G, Anderson M, Mezrich J, Sollinger HW, et al. Biliary complications after liver transplantation from donation after cardiac death donors: An analysis of risk factors and long-term outcomes from a single center. *Ann Surg*. 2011;253:817-25.
7. Fondevila C, Hessheimer AJ, Ruiz A, Calatayud 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;7:1849-55.
8. Pavel MC, Fondevila Campo C, Calatayud Mizrahi D, Ferrer Fabrega J, Sanchez Cabus S, Molina Santos V, et al. Normothermic perfusion machine in liver transplant with cardiac death donor grafts. *Cir Esp*. 2015;93:485-91.
9. Pavel MC, Fondevila Campo C, Molina Santos V, Diaz Lorca A, Garcia-Valdecasas Salgado JC. Normothermic ex vivo liver perfusion from donors after type 2 cardiac arrest. *Cir Esp*. 2017;95:301-3.
10. Pavel MC, Molina V, Reyner E, Garcia R, Fondevila C, Fuster J, et al. The effect of 12 hours of normothermic machine perfusion (NMP) on type 2 DCD grafts discarded for liver transplantation. In: *International Liver Transplantation Society*. Prague. 2017 2017.
11. Memoria de la actividad de trasplante hepático en el año 2016 [consultado 6 Feb 2018]. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria Hepático 2016.pdf>
12. Fondevila C, Hessheimer AJ, Maathuis MHJ, Muñoz J, Taurá P, Calatayud D, et al. Superior preservation of DCD livers with continuous normothermic perfusion. *Ann Surg*. 2011;254:1000-7.
13. Ravikumar R, Jassem W, Mergental H, Heaton N, Mirza D, Perera MTPR, et al. Liver transplantation after ex vivo normothermic machine preservation: A phase 1 (first-in-man) clinical trial. *Am J Transplant*. 2016;16:1779-87.
14. Watson CJE, Kosmoliaptsis V, Randle LV, Gimson AE, Brais R, Klinck JR, et al. Normothermic perfusion in the assessment and preservation of declined livers before transplantation: Hyperoxia and vasoplegia - important lessons from the first 12 cases. *Transplantation*. 2017;101:1084-98.
15. Mergental H, Perera MTPR, Laing RW, Muiesan P, Isaac JR, Smith A, et al. Transplantation of declined liver allografts following normothermic ex-situ evaluation. *Am J Transplant*. 2016;16:3235-45.
16. Vogel T, Brockmann JG, Quaglia A, Morovat A, Jassem W, Heaton ND, et al. The 24-hour normothermic machine perfusion of discarded human liver grafts. *Liver Transpl*. 2017;23:207-20.
17. Blasi A, Hessheimer AJ, Beltrán J, Pereira A, Fernández J, Balust J, et al. Liver transplant from unexpected donation after circulatory determination of death donors: A challenge in perioperative management. *Am J Transplant*. 2016;16:1901-8.
18. Ceresa CDL, Nasralla D, Coussios CC, Friend PJ. The case for normothermic machine perfusion in liver transplantation. *Liver Transpl*. 2018;24:269-75.