

Donantes con criterios ampliados: Repercusión en la función inicial del injerto y la supervivencia del receptor de trasplante hepático.

Abdo A, González L, Fdez. I, Castellanos R, Gómez F, López O, Cepero M, Pérez-Bernal J*, Bernardos A*, Mnez R, Hernández JC, Samada M, Ramos L, Suárez J.

Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. Ciudad Habana. Cuba

*Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. España

El trasplante hepático se ha convertido en el proceder terapéutico de elección en un grupo de enfermedades que causan falla terminal de la función hepática, tanto aguda como crónica. Indudables avances en la técnica quirúrgica, manejo anestésico, soluciones de preservación, inmunosupresores y en los cuidados post operatorios han permitido la consolidación de esta modalidad terapéutica. Como limitante a la posibilidad de ofrecerlo a todos los pacientes tributarios, encontramos la escasez de órganos para trasplante. Esto ha traído un porcentaje no despreciable de muertes en posibles receptores, en lista de espera, lo que ha motivado la búsqueda de alternativas distintas al donante "ideal" de tipo cadavérico. Entre estas están: la utilización de donantes vivos, donantes a corazón parado, la bipartición hepática (Split) y la utilización de donantes no ideales, "marginales" o donantes con criterios ampliados (DCA).

El donante hepático ideal ha sido considerado el que cumpla con los parámetros de una edad menor de 40 años, ausencia de hipotensión o dosis de aminoras (dopamina) menor de 10 mcg/kg/min y transaminasas menores de dos veces su valor normal. El donante que se aparta de estos criterios fue definido como donante "marginal" (edad superior a 60 años, episodios de hipotensión o dosis mayores de aminoras, diagnóstico de infección, etc), y es un donante cuya utilización presupone un incremento en las posibilidades de retardo en la función inicial del hígado trasplantado. El hecho real de que algunos autores no demostraran este deterioro inicial presupuesto en la función hepática ha llevado a cambiar el calificativo de "marginal" por el de DCA. En este trabajo evaluamos las consecuencias de la utilización de DCA sobre la función inicial del injerto hepático y la supervivencia del paciente a largo plazo.

Método

Desde julio de 1999 hasta septiembre de 2005 se realizaron en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas de Cuba 100 trasplantes hepáticos en 91 pacientes. Para este estudio fueron excluidos los retrasplantes (9 pacientes), los trasplantados que fallecieron antes de las primeras 48 horas (12 pacientes) y los casos cuyos datos no estuvieran totalmente recogidos (1 paciente). Por lo tanto nuestro universo de estudio comprendió 78 receptores de un primer trasplante hepático de donante cadavérico con sus respectivos 78 donantes de órganos.

Los datos fueron extraídos de una base de datos, siendo evaluadas 8 variables del receptor (edad, sexo, diagnóstico, transaminasas, tiempo de protombina, disfunción de injerto, fecha de trasplante y situación en julio de 2006) y 12 variables del donante (edad, sexo, peso, días en UCI, enfermedades crónicas no transmisibles, causa de muerte encefálica, natremia, hipotensión arte-

rial, parada cardíaca, dosis de aminos, infección e índice de riesgo del donante). La disfunción primaria de injerto (DPI) fue definida como el deterioro de la función hepática en las primeras 48 horas post trasplante, caracterizada por niveles de TGO por encima de 1000 U/L y prolongación del tiempo de protombina no explicado por rechazo, complicaciones vasculares ni biliares.

Para la evaluación del donante utilizamos el Índice de Riesgo del Donante (IRD) publicado por el grupo de trasplante hepático del Hospital Puerta de Hierro de Madrid, que evalúa edad del donante, peso, hipotensión arterial, dosis de aminos, parada cardíaca, estadía en UCI, enzimas hepáticas, hipoxia, ingestión de alcohol y enfermedades crónicas. Un IRD mayor o igual a 4 lo clasifica como DCA. La evaluación estadística fue realizada con el programa SPSS. 13. Para el análisis de los factores de riesgo para DPI se utilizó un método de tablas de contingencia con prueba de chi cuadrado. La supervivencia fue evaluada por curvas de supervivencia de Kaplan Meier y comparadas por método log rank. La significación estadística se asumió por $p < 0.05$.

Resultados

La muestra estuvo constituida por 78 receptores de trasplante hepático en edades comprendidas entre 12 y 65 años de edad (43 años de edad media), 45 hombres y 33 mujeres. Las principales enfermedades que llevaron al trasplante fueron: cirrosis hepática por virus de hepatitis C (22%), cirrosis alcohólica (18%) y cirrosis criptogenética (14%). La edad media de los 78 donantes fue de 34 años de edad (15-74 años de rango), 58 hombres y 20 mujeres. Las principales causas de muerte encefálica fueron el trauma de cráneo (50%) y la hemorragia cerebral (40%).

Donantes con Criterios Ampliados

De acuerdo al IRD fueron clasificados como DCA 33% de los donantes utilizados. Las frecuencias encontradas de cada característica de marginalidad se muestran en la Tabla 1:

Tabla 1. Características de marginalidad en los donantes de órganos

Variables del donante	%
Edad mayor o igual a 50 años	32
Edad mayor o igual a 60 años	9
Peso mayor igual a 80 kg	10
Estadía en UCI mayor o igual a 5 días	17
Hipotensión arterial	50
Parada cardíaca	13
Aminos mayor de 10 $\mu\text{cg}/\text{kg}/\text{min}$	28
Enfermedades crónicas	31
Infección	19
Natremia mayor o igual a 155 meq/L	15
Natremia mayor o igual a 170 meq/L	3

Disfunción Primaria de Injerto Hepático

De acuerdo al concepto utilizado por nuestro grupo DPI se presentó en el 42.3% de los pacientes trasplantados. Solo en un paciente esta disfunción fue considerada de severidad extrema, con criterio de retrasplante (fallo primario de injerto), para un 1.3%.

La supervivencia al año y a los 5 años del grupo que no hizo DPI fue significativamente superior con respecto al grupo que hizo DPI (77%, 64% vs 55%, 44%) $p= 0.03$, como se muestra en la Figura 1. En el análisis univariado de factores del donante con incidencia en la aparición de DPI obtuvimos los resultados que se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Resumen de las tablas de contingencia relacionando variables del donante y función inicial del injerto.

Variables del donante	DPI	No DPI	p
Edad mayor o igual a 50 años	40%	60%	0.8
Edad mayor o igual a 60 años	29%	71%	0.69
Peso mayor igual a 80 kg	50%	50%	0.71
Estadía en UCI mayor o igual a 5 días	31%	69%	0.54
Hipotensión arterial	44%	56%	1.0
Parada cardíaca	30%	70%	0.5
Uso de aminas	41%	59%	0.73
Aminas mayor de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	41%	59%	1.0
Uso de norepinefrina	0%	100%	0.03
Enfermedades crónicas	50%	50%	0.45
Infección	47%	53%	0.8
Natremia mayor o igual a 155 meq/L	50%	50%	0.73
Natremia mayor o igual a 170 meq/L	0%	100%	0.2
DRS mayor o igual 4	42%	58%	1.0

Supervivencia del receptor de trasplante hepático

La supervivencia global de nuestra serie fue de 68% al año y 55% a los 5 años. Al evaluar los factores del donante con repercusión en la supervivencia del receptor de trasplante hepático obtuvimos los resultados que se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Resumen de las Curvas de sobrevivida de acuerdo al método de Kaplan Meier.

Variables del donante	1 año	5 años	p	Figura
Edad mayor o igual a 50 años	60%	44%		
Edad menor a 50 años	72%	60%	0.2	
Edad mayor o igual a 60 años	71%	28%		
Edad menor a 60 años	72%	58%	0.03	2
Sexo masculino	69%	52%		
Sexo femenino	65%	65%	0.56	
Causa muerte: TCE	72%	55%		
Causa muerte: HIC	58%	58%		
Causa muerte: otras	87%	47%	0.9	
Hipotensión arterial	67%	49%		
Ausencia de hipotensión arterial	69%	60%	0.4	
Uso de aminas	69%	54%		
No uso de aminas	60%	60%	0.9	
Uso de norepinefrina	80%	-		
No uso de norepinefrina	65%	-	0.2	3
Infección	60%	60%		
No infección	70%	53%	0.7	
IRD mayor o igual 4	58%	44%		
IRD menor 4	73%	61%	0.1	4

Discusión

Disfunción primaria de injerto hepático

El concepto general de este cuadro es claro, sin embargo no existe un consenso entre los distintos autores en cuanto a que valor de TGO considerar como límite para definirlo: 2000 U/L, 1500 U/L o 1000 U/L, lo que trae consigo resultados no del todo comparables entre los distintos grupos de trasplante.

A raíz de los adelantos en técnicas quirúrgicas, mantenimiento del donante y preservación de órganos nuestra opinión es considerar DPI por encima de 1000 U/L de TGO, descartando rechazo y complicaciones vasculares o biliares. En nuestra serie este nivel enzimático comenzó a marcar diferencia significativa en la supervivencia del receptor de trasplante hepático. Esta complicación, aunque con criterios no consensuados, ha sido descrita entre un 12 y 22% en la literatura revisada. Implicados en su aparición han sido descritos factores del donante, de la preservación, del receptor y del propio acto operatorio.

En nuestra serie los criterios aceptados como no ideales o marginales en los donantes de órganos no fueron relacionados con pobre función inicial del injerto hepático. Estos resultados demuestran que la utilización de este tipo de donante como opción para aumentar el número de trasplantes hepáticos es válida y segura, por lo tanto sería más acorde con estos resultados emplear el término de donantes con criterios expandidos al de donantes marginales. El haberse presentado en nuestro grupo en un 42.3% debe de estar explicado por factores distintos al donante.

Fue significativa la utilización de norepinefrina durante el mantenimiento del donante como factor protector de DPI, estos resultados concuerdan con los encontrados en la serie de Cuende y colaboradores en el estudio de 5150 trasplantes hepáticos. Existen trabajos, en trasplante renal, que han demostrado que al utilizar aminas en el mantenimiento del donante de órganos se logra una menor tasa de rechazo y mejoría en la supervivencia a los cuatro años; estos resultados al utilizar aminas, mas que por la contribución de estas a la estabilidad hemodinámica del donante, han sido atribuidos a una disminución en la síntesis y expresión de moléculas de adhesión (VCAM, E-selectina) en el lecho vascular del injerto, atenuando el daño inmunológico post trasplante.

Supervivencia del receptor de trasplante hepático

Al evaluar los factores del donante con incidencia en la supervivencia al año y a los 5 años solo encontramos con significación estadística el utilizar un donante mayor o igual a 60 años, asociada esta variable con una peor supervivencia al año del trasplante. Gráfica 2 Al observar la curva de supervivencia de acuerdo al IRD y ver los valores de supervivencia al año y a los 5 años en la Tabla 2 vemos que existe una diferencia, aunque sin significación estadística, mas marcada a los 5 años. Estas dos variables de marginalidad del donante, asociadas a una peor supervivencia a largo plazo, están acorde a lo revisado en la literatura.

Es llamativa nuevamente la diferencia en la supervivencia, a su favor, del receptor de trasplante hepático en el que se utilizó un órgano de un donante que utilizó en el mantenimiento norepinefrina, aunque no tiene una significación estadística.

Conclusiones

Ninguna de las variables del donante de órganos, ni la utilización de donantes de órganos

con criterios ampliados de acuerdo al Índice de Riesgo del Donante, representaron un factor de riesgo para la aparición de disfunción primaria del injerto hepático, resultando la utilización de norepinefrina durante el mantenimiento del donante de órganos un factor protector para la aparición de esta complicación; por lo tanto recomendamos que cuando no se contemple la donación cardíaca se debe de valorar la utilización de norepinefrina durante el mantenimiento del donante de órganos.

La utilización de donantes de órganos de edad mayor o igual a 60 años representó un factor de riesgo para una menor sobrevivencia al año del receptor de trasplante hepático; por lo tanto consideramos que un donante de órganos con criterios ampliados solo debe ser ofrecido para trasplante hepático cuando el riesgo de muerte en la espera sea mayor que el riesgo que implica la utilización de un donante de órganos con estas características, controlando variables como el tiempo de isquemia, técnicas quirúrgicas y de preservación.

Referencias bibliográficas

1. New York State Department of Health. Workgroup on expanded criteria organs for liver transplantation. Liver Transpl 2005; 11: 1184-1192.
2. Kulkarni S, Cronin II DC: Ethical tensions in solid organ transplantation. The price of success. World J Gastroenterol 2006; May 28, 12 (20): 3259 - 3264.
3. Cuende N, Miranda B, Canon JF, Garrido G, Matesanz R: Donor characteristics associated with liver graft survival. Transplantation. 2005 May 27; 79(10):1445-52.
4. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, et al: Characteristics associated with liver graft failure: The concept of a donor risk index. Am J Transplant 2006; 6: 783 - 790.
5. Burra P, Porte RJ: Should donors and recipients be matched in liver transplantation? J Hepatol. 2006 Oct; 45(4):488-94.

Figura 1

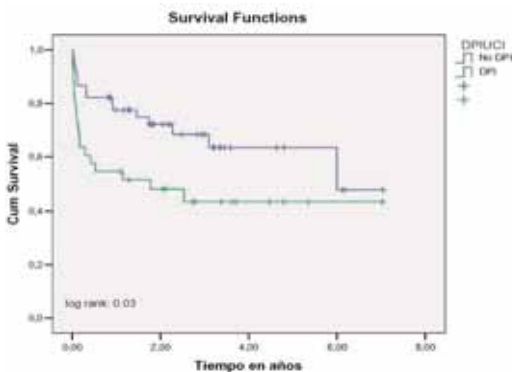


Figura 2

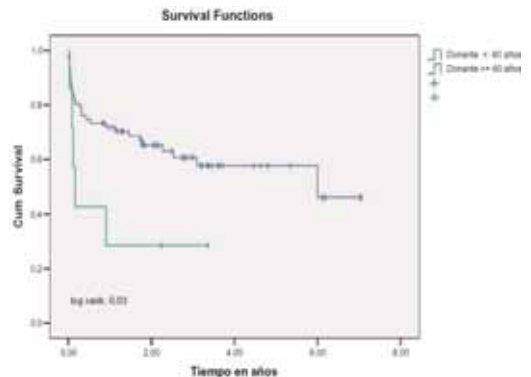


Figura 3

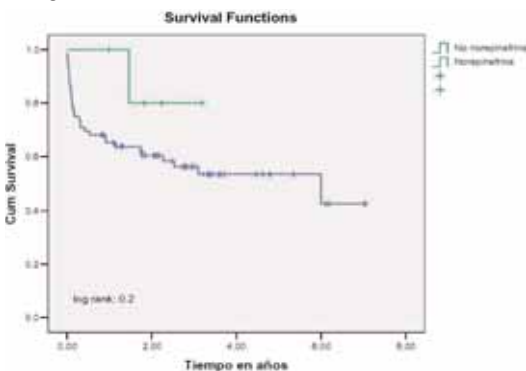


Figura 4

