

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**AMPLIACIÓN DE LOS CRITERIOS DE ACEPTACIÓN DE LOS  
DONANTES DE ÓRGANOS. RESULTADOS A CORTO Y LARGO  
PLAZO DE TRASPLANTES REALIZADOS CON INJERTOS DE  
DONANTES FALLECIDOS POR INTOXICACIÓN AGUDA**

**TESIS DOCTORAL**

**FRANCISCO CABALLERO FLORES**

**Director: Dr. Antonio López-Navidad  
Barcelona, 2005**

El Doctor Antonio López-Navidad, Profesor Asociado de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona

**CERTIFICA:** Que el trabajo titulado “**Ampliación de los criterios de aceptación de los donantes de órganos. Resultados a corto y largo plazo de trasplantes realizados con injertos de donantes fallecidos por intoxicación aguda**” ha sido realizado bajo su dirección por el licenciado D. Francisco Caballero Flores y se encuentra en condiciones de ser presentado y defendido ante el tribunal correspondiente para optar al grado de Doctor.

Y para que así conste, firmo la presente en Barcelona, a cuatro de febrero de dos mil cinco.

Dr. Antonio López-Navidad  
DIRECTOR

## **PRESENTACIÓN**

Esta Tesis Doctoral se articula según la normativa para la presentación de Tesis Doctorales aprobada por la Comisión de Doctorado de la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB) el día 15 de noviembre de 1994 y de acuerdo con el Texto Refundido de la Normativa de Doctorado aprobado el día 27 de febrero de 2003 por el Consejo de Gobierno.

Los trabajos que constituyen esta Tesis se engloban en una misma línea de investigación clínica enfocada a analizar los resultados a corto y largo plazo de los trasplantes de órganos realizados con injertos de donantes fallecidos por intoxicación aguda. Los resultados obtenidos han aportado información relevante que ha sido utilizada para la elaboración de cuatro artículos publicados en revistas médicas de prestigio internacional y con impacto científico contrastado. Los artículos se presentan en su versión original en lengua inglesa.

La Comisión de Doctorado de la UAB, en la sesión que tuvo lugar el día 17 de diciembre de 2003, considerando que este formato cumple los requisitos que dispone la normativa, autorizó la presentación de la Tesis Doctoral como compendio de publicaciones.

# UAB

Escola de Doctorat  
i de Formació Continuada

Universitat Autònoma de Barcelona  
Edifici U - Campus de la UAB - 08193 Bellaterra (Cerdanyola del Vallès) - Barcelona, Spain  
Tel.: 34 - 93 581 30 10 - Fax: 34 93 581 34 76  
edfc.doctorat@uab.es - www.uab.es/edfc/

Sr/a. Francisco Caballero Flores  
Constitución, 37,1º  
08014 Barcelona

La Comissió de Doctorat de la Universitat Autònoma de Barcelona, en la sessió que va tenir lloc el dia 17 de desembre de 2003, adoptà entre d'altres, l'acord següent:

Vista la instància presentada per en/na Francisco Caballero Flores de sol·licitud de presentació de tesi doctoral com a compendi de publicacions.

De conformitat amb el Text Refós de la Normativa de Doctorat aprovat el 27 de febrer de 2003 pel Consell de Govern.

Aquesta Comissió acorda:

Autoritzar a en/na Francisco Caballero Flores la presentació de la tesi doctoral com a compendi de publicacions.

Així mateix s'informa a l'alumne que el termini de presentació de la tesi doctoral com a compendi de publicacions finalitza als 4 anys de la data de la publicació més antiga presentada en aquesta sol·licitud.

El President de la Comissió de Doctorat,



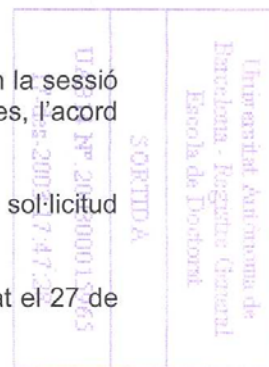
Joan Gómez Pallarès



Comissió de Doctorat

Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), 17 de desembre de 2003

Contra aquesta resolució, que no esgota la via administrativa, les persones interessades poden interposar recurs d'alçada davant l'Excm. i Magfc. Rector de la UAB, en el termini d'un mes, a comptar des del dia següent a la recepció d'aquesta notificació o, si s'escau, des d'un mes, a comptar des del dia següent de la seva publicació, de conformitat amb el que preveu l'article 115 de la Llei 30/1992, de 26 de novembre, de Règim Jurídic de les Administracions Públiques i del Procediment Administratiu Comú, modificada per la Llei 4/1999, de 13 de gener"



## DEDICATORIA

A mi mujer Rosa y a mis hijas Judit y María.  
A mis padres.

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Antonio López-Navidad, director de esta tesis doctoral, por su apoyo continuo en la creación y dirección de este proyecto. Mi agradecimiento sincero por su apoyo humano y científico permanente durante la última década.

A la Dra. Maite Naya de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) por su ayuda en la aportación del número de trasplantes de órganos realizados en España con injertos procedentes de donantes fallecidos por intoxicación aguda durante el periodo 1993-2002, así como en la revisión y actualización de algunas intoxicaciones en relación con el trasplante de órganos.

A todos los médicos coordinadores de trasplantes de varios hospitales españoles (Dra. Catiana Cabrer, Dra. Carlota Gonzalez, Dr. Miguel Angel Frutos, Dr. Jesús Insausti, Dr. Javier Muñoz, Dr. Salvador Quintana, Dr. Manuel Rodríguez, Dra. Esperanza Sánchez y Dr. José Luis Vicente) por su colaboración en la recogida de datos de donantes y receptores de órganos procedentes de pacientes fallecidos por intoxicación aguda por metanol. De esta manera pudimos documentar la serie más amplia mundial sobre trasplante de órganos de donantes en muerte encefálica por intoxicación por metanol.

Al Dr. Gabriel Txoperena y al Dr. Julio Cotorruelo por su ayuda en la recogida de todos los datos relacionados con el trasplante de órganos procedentes de un donante fallecido por consumo de éxtasis y el trasplante hepático en pacientes con insuficiencia hepática fulminante inducida por éxtasis, respectivamente.

Al Dr. Ricard Solá y al Dr. Luis Guirado de la Unidad de Trasplante Renal y Servicio de Nefrología de la Fundación Puigvert por haberme proporcionado

todos los datos del seguimiento a corto, medio y largo plazo, de los receptores de riñón con injertos procedentes de donantes fallecidos en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau por intoxicación aguda por metanol, éxtasis y cocaína.

Al Dr. Ignasi Gich del Servicio de Epidemiología Clínica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau por su asesoramiento en todos los estudios estadísticos incluidos en la tesis.

A Rafael Verdejo, a Javier Raboso y a todo el equipo de profesionales que trabaja en el Servicio Bibliográfico de Laboratorios Roche Farma en Madrid por su colaboración en la aportación de todos los trabajos científicos que he necesitado para poder realizar la tesis. Siempre han satisfecho mis demandas. Mi más sincero agradecimiento a todos ellos.

A Juan Carlos Nieto por su apoyo técnico en la edición de la tesis.

A Pedro López y a Ladislao Perabá, ingenieros de Telecomunicación de la Universidad Politécnica de Cataluña, por su soporte técnico informático diario en la edición de la tesis. Siempre atendieron y resolvieron con éxito todas mis consultas.

## ÍNDICE

<b>ABREVIATURAS</b>	<b>12</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>14</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>16</b>
<b>CRITERIOS DE ACEPTACIÓN DE DONANTES Y ÓRGANOS PARA TRASPLANTE. DONANTES DE ÓRGANOS FALLECIDOS POR INTOXICACIÓN AGUDA</b>	<b>17</b>
<b>1. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN DE DONANTES Y ÓRGANOS PARA TRASPLANTE.</b>	<b>17</b>
1.1 Introducción	17
1.2 Proceso de obtención de órganos de cadáver	18
1.3 Contraindicaciones absolutas para ser donante de órganos	19
1.4 Contraindicaciones absolutas para utilizar un órgano para trasplante	20
1.5 Edad del donante	21
1.6 Órganos con lesiones estructurales o funcionales	24
1.7 Estrategias para conseguir la seguridad de los órganos a trasplantar e incrementar el número de órganos para trasplante	27
1.8 Infecciones bacterianas y fúngicas	27
1.9 Virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis C	29
1.10 Órganos procedentes de trasplantados, reutilización de órganos previamente trasplantados y trasplante dominó	31
1.11 El hígado de un donante para dos receptores	32
1.12 Riñones infantiles en bloque para un receptor	33
1.13 Donantes de órganos a corazón parado	33
1.14 Donantes vivos	34
1.15 Donantes de órganos fallecidos por intoxicación aguda	34



<b>2. DONANTES DE ÓRGANOS FALLECIDOS POR INTOXICACIÓN AGUDA</b>	<b>36</b>
<b>2.1 EPIDEMIOLOGÍA, DIAGNÓSTICO DE LA MUERTE, EVALUACIÓN Y MANTENIMIENTO</b>	<b>36</b>
2.1.1 Intoxicaciones agudas: tasa de mortalidad, causas de muerte encefálica	36
2.1.2 Epidemiología donantes de órganos fallecidos por intoxicación aguda	36
2.1.3 Diagnóstico de la muerte encefálica en fallecidos por intoxicación aguda	37
2.1.4 Evaluación donantes de órganos fallecidos por intoxicación aguda	37
2.1.5 Evaluación estructural y funcional del corazón	38
2.1.6 Evaluación estructural y funcional pulmonar	39
2.1.7 Evaluación estructural y funcional del hígado	40
2.1.8 Evaluación estructural y funcional renal	41
2.1.9 Evaluación estructural y funcional pancreática	41
2.1.10 Mantenimiento del donante de órganos en muerte encefálica y a corazón latiente	42
<b>2.2 RESULTADOS A CORTO Y LARGO PLAZO DE TRASPLANTES REALIZADOS CON ÓRGANOS PROCEDENTES DE DONANTES FALLECIDOS POR INTOXICACIÓN AGUDA POR METANOL, ÉXTASIS Y COCAÍNA. HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU 1994-2003</b>	<b>44</b>
<b>2.2.1 PACIENTES Y MÉTODOS</b>	<b>44</b>
2.2.1.1 Metanol	44
2.2.1.2 Éxtasis	47
2.2.1.3 Cocaína	51
<b>2.2.2 RESULTADOS</b>	<b>55</b>
2.2.2.1 Metanol	55
2.2.2.2 Éxtasis	59
2.2.2.3 Cocaína	62
<b>2.2.3 DISCUSIÓN</b>	<b>64</b>
2.2.3.1 Metanol	65
2.2.3.2 Éxtasis	71
2.2.3.3 Cocaína	76
<b>2.3 DONANTES DE ÓRGANOS FALLECIDOS POR INTOXICACIÓN AGUDA: REVISIÓN DE LA LITERATURA</b>	<b>80</b>

<b>2.3.1 AMANITA PHALLOIDES</b>	<b>80</b>
2.3.1.1 Amanitinas: fisiopatología y farmacodinámica	<b>80</b>
2.3.1.2 Intoxicación por <i>Amanita phalloides</i> : mortalidad y complicaciones clínicas	<b>80</b>
2.3.1.3 Trasplantes de órganos de donantes fallecidos por intoxicación por <i>Amanita phalloides</i>	<b>81</b>
<b>2.3.2 ANTICOAGULANTES (Raticidas)</b>	<b>82</b>
2.3.2.1 Superwarfarinas: mecanismo de acción y farmacodinámica	<b>82</b>
2.3.2.2 Intoxicación por raticidas anticoagulantes: mortalidad	<b>82</b>
2.3.2.3 Trasplantes de órganos de donantes fallecidos por intoxicación por raticidas anticoagulantes (brodifacoum)	<b>83</b>
<b>2.3.3 ANTIDEPRESIVOS</b>	<b>85</b>
2.3.3.1 Tipos de antidepresivos: farmacocinética y farmacodinámica	<b>85</b>
2.3.3.2 Toxicidad por antidepresivos: mortalidad	<b>86</b>
2.3.3.3 Trasplantes de órganos procedentes de donantes fallecidos por intoxicación por antidepresivos	<b>86</b>
<b>2.3.4 BARBITÚRICOS</b>	<b>90</b>
2.3.4.1 Clasificación y farmacocinética	<b>90</b>
2.3.4.2 Intoxicación aguda por barbitúricos: mortalidad	<b>91</b>
2.3.4.3 Trasplantes de órganos procedentes de donantes fallecidos por intoxicación por barbitúricos	<b>91</b>
<b>2.3.5 BENZODIACEPINAS</b>	<b>92</b>
2.3.5.1 Farmacocinética	<b>92</b>
2.3.5.2 Intoxicación aguda por benzodiacepinas	<b>92</b>
2.3.5.3 Trasplantes de órganos procedentes de donantes fallecidos por intoxicación aguda por benzodiacepinas	<b>93</b>
<b>2.3.6 CIANURO</b>	<b>94</b>
2.3.6.1 Intoxicación por cianuro	<b>95</b>
2.3.6.2 Trasplantes de órganos (corazón, hígado, riñón y páncreas) realizados a partir de donantes fallecidos por intoxicación por cianuro	<b>96</b>

<b>2.3.7 ETILENGLICOL</b>	<b>99</b>
2.3.7.1 Intoxicación por etilenglicol: manifestaciones clínicas y mortalidad	<b>99</b>
2.3.7.2 Trasplantes de órganos (riñón, hígado) procedentes de donantes fallecidos por intoxicación aguda por etilenglicol	<b>100</b>
<b>2.3.8 HIDROCARBUROS</b>	<b>102</b>
2.3.8.1 Clasificación y toxicidad	<b>102</b>
2.3.8.2 Trasplantes de órganos (pulmón, riñón) procedentes de donantes fallecidos por intoxicación aguda por hidrocarburos	<b>104</b>
<b>2.3.9 INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS</b>	<b>105</b>
2.3.9.1 Clasificación	<b>105</b>
2.3.9.2 Mecanismo de acción	<b>106</b>
2.3.9.3 Toxicidad por insecticidas organofosforados: manifestaciones clínicas	<b>107</b>
2.3.9.4 Trasplantes de órganos procedentes de donantes intoxicados por insecticidas organofosforados	<b>108</b>
<b>2.3.10 ISONIACIDA</b>	<b>109</b>
2.3.10.1 Intoxicación aguda por isoniacida: manifestaciones clínicas y mortalidad	<b>110</b>
2.3.10.2 Trasplantes de órganos (hígado, riñón) procedentes de donantes fallecidos por intoxicación por isoniacida	<b>111</b>
<b>2.3.11 MONÓXIDO DE CARBONO</b>	<b>112</b>
2.3.11.1 Intoxicación aguda por monóxido de carbono (CO)	<b>112</b>
2.3.11.2 Trasplantes de órganos (corazón, pulmón, hígado, riñón y páncreas) procedentes de donantes intoxicados con CO	<b>114</b>
<b>2.3.12 NEUROLÉPTICOS</b>	<b>119</b>
2.3.12.1 Clasificación	<b>119</b>
2.3.12.2 Toxicidad por neurolépticos: manifestaciones clínicas y mortalidad	<b>119</b>
2.3.12.3 Trasplantes de órganos (hígado, riñón) de donantes fallecidos por intoxicación por neurolépticos	<b>120</b>

<b>2.3.13 PARACETAMOL</b>	<b>121</b>
2.3.13.1 Intoxicación aguda por paracetamol: manifestaciones clínicas y mortalidad	<b>121</b>
2.3.13.2 Trasplantes de órganos (corazón, riñón) procedentes de donantes fallecidos por intoxicación aguda por paracetamol	<b>123</b>
<b>2.3.14 PLOMO</b>	<b>125</b>
2.3.14.1 Toxicidad por plomo	<b>125</b>
2.3.14.2 Intoxicación aguda por plomo: manifestaciones clínicas	<b>127</b>
2.3.14.3 Trasplantes de órganos (hígado) a partir de donantes fallecidos por intoxicación por plomo	<b>128</b>
<b>3. TABLAS Y FIGURAS</b>	<b>129</b>
<b>4. CONCLUSIONES</b>	<b>145</b>
<b>5. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>148</b>
<b>6. ARTICULOS PUBLICADOS</b>	<b>190</b>

## ABREVIATURAS

**ACC:** Aclaramiento calculado de creatinina.

**ADT:** Antidepresivos tricíclicos.

**AE:** Anoxia encefálica.

**ALT:** Alanina aminotransferasa.

**AST:** Aspartato aminotransferasa.

**BIRDHH:** Bloqueo incompleto de rama derecha del haz de Hiss.

**BRDHH:** Bloqueo de rama derecha del haz de Hiss.

**BT:** Bilirrubina total.

**CBP:** Cirrosis biliar primaria.

**CID:** Coagulación intravascular diseminada.

**CK:** Creatinquinasa.

**CK-MB:** subunidad miocárdica de la creatinquinasa.

**CO:** Monóxido de carbono.

**DCO:** Donantes cadáveres de órganos.

**DTC:** Doppler transcraneal.

**EAP:** Edema agudo de pulmón.

**ECG:** Electrocardiograma.

**EE:** Edema encefálico.

**EEG:** Electroencefalograma.

**FA:** Fosfatasa alcalina.

**FI:** Función inmediata.

**F<sub>i</sub>O<sub>2</sub>:** Fracción inspiratoria de oxígeno.

**FR:** Función retrasada.

**GABA:** Ácido Gamma-aminobutírico.

**GE:** Glomeruloesclerosis.

**GGT:** Gamma glutamil-transpeptidasa.

**GMN:** Glomerulonefritis.

**HICE:** Hemorragia intracerebral espontánea.

**HMPAO:** Hexametil-propilen-amino-oxima.

**HSA:** Hemorragia subaracnoidea.  
**IE:** Infarto encefálico.  
**INR:** International Normalized Ratio.  
**IRA:** Insuficiencia renal aguda.  
**IRC:** Insuficiencia renal crónica.  
**ISRS:** Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina.  
**LCR:** Líquido cefalorraquídeo.  
**MDMA:** 3,4-metilendioximetanfetamina.  
**Mn:** Meningoencefalitis.  
**NF:** Nunca funcionando.  
**NTA:** Necrosis tubular aguda.  
**OG-d:** Órganos generados por donante.  
**OI-d:** Órganos implantados por donante.  
**PaO<sub>2</sub>:** Presión arterial de oxígeno.  
**PCR:** Reacción en cadena de polimerasa.  
**PEEP:** Presión positiva al final de la espiración.  
**pmp:** por millón de población  
**PVC:** Presión venosa central.  
**RNA:** Ácido ribonucleico.  
**RD:** Riñón derecho.  
**RI:** Riñón izquierdo.  
**SNC:** Sistema nervioso central.  
**TAs:** Tensión arterial sistólica.  
**TC:** Tomografía computadorizada.  
**TCE:** Traumatismo craneoencefálico.  
**Tm:** Tumor encefálico primario.  
**Tx:** Trasplante.  
**UNOS:** United Network for Organ Sharing.  
**VHB:** Virus de la hepatitis B.  
**VHC:** Virus de la hepatitis C.  
**VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana.

## JUSTIFICACIÓN

Hay una disparidad creciente entre la demanda de órganos y la disponibilidad de órganos para trasplante. En la última década, el número de donantes cadáveres por millón de población (pmp) ha permanecido relativamente estable en la mayoría de los países occidentales. La gran mayoría de donantes de órganos son pacientes fallecidos por hemorragias encefálicas y traumatismos craneoencefálicos. La muerte encefálica por intoxicación aguda es infrecuente ya que la mayoría de pacientes intoxicados que ingresan en unidades de cuidados intensivos sobreviven. Los donantes fallecidos por intoxicación aguda representan aproximadamente el 1% del total de donantes de órganos, cifra nada despreciable si tenemos en cuenta que tanto el número de pacientes en lista de espera, el tiempo medio de espera, o el número de pacientes que fallecen en lista de espera sin ser trasplantados se ha incrementado considerablemente, y sigue incrementándose.

Actualmente el consumo de drogas (cocaína, éxtasis) por vía no parenteral (ingestión, inhalación) está aumentando mundialmente especialmente en jóvenes y puede provocar una gran variedad de complicaciones neurológicas. Las lesiones encefálicas provocadas por el consumo de drogas pueden provocar la muerte encefálica con escasa o nula repercusión sobre los órganos torácicos y abdominales tributarios de trasplante. En esta situación estos cadáveres pueden ser donantes potenciales de órganos. El trasplante de órganos procedentes de estos donantes está poco documentado en la literatura.

En el Servicio de Obtención de Órganos y Tejidos para trasplante del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau los criterios de aceptación de donantes y de órganos con finalidad de trasplante se han ido ampliando a lo largo de los últimos 15 años, entre ellos donantes fallecidos por intoxicación aguda, tras demostrar que no afectaban la supervivencia del injerto o del paciente, ya fuera *per se* o bien cuando se adoptaban las medidas adecuadas. Hace diez años iniciamos una línea

de investigación clínica con el objeto de conocer la viabilidad y supervivencia a corto y largo plazo de los injertos y de los receptores de órganos procedentes de donantes fallecidos en muerte encefálica por intoxicación aguda.

En los artículos presentados en este trabajo de investigación se recogen los criterios más amplios de aceptación de donantes y de órganos para trasplante en el ámbito mundial y también nuestra experiencia con todos los casos de trasplantes de órganos torácicos y abdominales realizados con injertos procedentes de donantes de órganos fallecidos por consumo de drogas (cocaína, éxtasis) por vía no parenteral y por metanol.



## OBJETIVOS

1. Analizar todas las estrategias adoptadas por nuestro grupo y por los diferentes grupos de trasplante en el ámbito mundial para incrementar el número de donantes y de órganos humanos viables para trasplante.
2. Establecer los criterios de evaluación estructural y funcional y de viabilidad de todos los órganos generados para trasplante por donantes fallecidos por intoxicación aguda por determinados fármacos, gases, drogas de abuso y productos de uso industrial y doméstico.
3. Evaluar nuestros resultados con 52 pacientes trasplantados con 54 órganos (37 riñones, 9 hígados, 5 corazones, 2 pulmones y 1 páncreas) procedentes de 20 donantes fallecidos por intoxicación aguda (16 por metanol, 2 por éxtasis y 2 por cocaína): supervivencia del injerto y receptor a corto, medio y largo plazo.
4. Revisión de la literatura periodo 1986-2003 de todos los trasplantes de órganos realizados procedentes de donantes fallecidos por intoxicación aguda y evaluación de los resultados.

## CRITERIOS DE ACEPTACIÓN DE DONANTES Y ÓRGANOS PARA TRASPLANTE

### Introducción

Hay una disparidad creciente entre la demanda de órganos y la disponibilidad de órganos para trasplante. En la última década, el número de donantes cadáveres por millón de población (pmp) ha permanecido relativamente estable en la mayoría de los países occidentales (Figura 1), mientras tanto el número de pacientes en lista de espera, el tiempo medio de espera, o el número de pacientes que fallecen en lista de espera sin ser trasplantados se ha incrementado considerablemente, y sigue incrementándose. Además, pacientes que podrían beneficiarse de un trasplante nunca acceden a las listas de espera debido a la escasez de órganos para trasplante, en el caso del trasplante cardíaco supera en más de tres veces al número de pacientes que están en lista de espera [1]. En EE.UU. en 2003, tuvieron 6.455 donantes de órganos cadáveres, realizaron 25.448 trasplantes de órganos, tenían más de 84.000 pacientes en lista de espera para recibir un trasplante de órgano y fallecieron 5.968 pacientes en lista [2]; además, se ha estimado en 100.000 pacientes/año los que se hubieran podido beneficiar de un trasplante y que fallecieron antes de entrar en lista de espera [3].

Los criterios de aceptación de donantes y de órganos con finalidad de trasplante se han ido ampliando a lo largo de los años, tras demostrar que no afectaban la supervivencia del injerto o del paciente, ya fuera *per se* o bien cuando se adoptaban las medidas adecuadas. El concepto órgano ideal debe ser un concepto integral que incluya tanto las características del donante como las del receptor y todo el procedimiento que se realiza entre ambos, desde el proceso de obtención hasta la asignación y trasplante. Debe ser definido por el adecuado funcionamiento del órgano en el receptor y sin que le transfiera enfermedades adicionales.

El principal objetivo de la medicina del trasplante es proveer de un injerto funcionante a cualquier paciente que pudiera beneficiarse. El denominado clásicamente donante marginal de riñón ha demostrado un incremento sustancial de la esperanza de vida en sus receptores y de la calidad de vida y a un coste más barato en comparación con aquellos que están en diálisis y en lista de espera para trasplante [4]. Por otro lado, el tiempo en diálisis y en espera de trasplante es el factor de riesgo más importante para el fracaso del injerto a medio y largo plazo [5], un injerto funcionante es fisiológicamente más eficaz que la mejor de las diálisis. El trasplante de corazón, pulmón o hígado de donantes denominados marginales ha permitido ofrecer la única posibilidad de vivir a muchos pacientes que necesitaban un trasplante urgente o a aquellos que nunca hubieran recibido un trasplante debido a sus características clínicas en el contexto de la escasez de órganos. Los pacientes en lista de espera para trasplante hepático que requieren un trasplante urgente, aquellos ingresados en intensivos con soporte vital, tienen un riesgo de muerte en lista de espera porque no llega hígado alguno para trasplante de más de 12 veces superior en comparación con aquellos que están en lista de espera y que requieren hospitalización constante [6], un 16% de los pacientes que requieren un trasplante de hígado urgente debido a fracaso hepático fulminante fallecen en espera de trasplante [7].

Un concepto importante, cuando se adoptan las estrategias adecuadas se puede obtener la misma supervivencia de injerto y paciente en aquellos receptores que reciben órganos de donantes denominados marginales en comparación con aquellos que reciben órganos de los donantes clásicamente denominados ideales.

### **Proceso de obtención de órganos de cadáver**

La adecuada selección y evaluación de los donantes cadáveres y de los órganos para trasplante se debe realizar en el contexto de la correcta ejecución de las fases previas de obtención: identificación precoz de los donantes potenciales, diagnóstico precoz de la muerte encefálica, y mantenimiento fisiológico del donante precoz, estrecho y estricto. La obtención del mayor número de órganos

viables requiere la excelencia de todas las fases de la obtención. El resultado del inadecuado mantenimiento del donante significa la pérdida de donantes, la pérdida de órganos, la alteración funcional y estructural de los órganos que se trasplantan, el incremento de la morbi-mortalidad de los receptores, y una supervivencia del injerto y paciente disminuida [8]. La pérdida de donantes debido a asistolia irreversible durante el mantenimiento o debido a fracaso multiorgánico puede ser reducida al cero absoluto, y es casi siempre posible mantener una perfusión y oxigenación correcta en la totalidad de los donantes [9]. El mantenimiento del donante con catecolaminas y/o desmopresina no influye en la supervivencia del injerto a corto ni a largo plazo [10,11], y su uso combinado es generalmente la única forma de conseguir mantenimientos prolongados del donante con la adecuada perfusión y función de los órganos [12]. La función y supervivencia del injerto renal a corto y largo plazo no se ve afectada negativamente por mantenimientos prolongados del donante, e incluso se han obtenido resultados superiores; el concepto principal es realizar mantenimientos que consigan un estado hemodinámico e hidro-electrolítico correcto en el donante [13].

### **Contraindicaciones absolutas para ser donante de órganos**

Las contraindicaciones absolutas para ser donante de órganos son muy pocas, aquellos donantes con enfermedades transmisibles que pudieran provocar la muerte o una enfermedad grave en el receptor: cáncer extracraneal con capacidad de metastatizar [14,15]; la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y las enfermedades ocasionadas por otros priones como el Kuru, el síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker y el síndrome de insomnio familiar fatal, o pacientes tratados con hormonas derivadas de la pituitaria de cadáver [16,17]; e infecciones: el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la infección activa, diseminada e invasiva por virus, micobacterias u hongos, y la infección sistémica por estafilococo meticilin-resistente [18-22].

La presencia de un cáncer activo es una contraindicación absoluta para la donación, salvo los cánceres de piel de bajo grado tales como el basocelular y

muchos de los espinocelulares, carcinomas *in-situ* tales como el de útero y cuello uterino, y los tumores encefálicos primarios que no presenten extensión extracraneal [23-26]. Por otro lado, aquellos pacientes tratados de cáncer tras un intervalo de cinco años libre de enfermedad se pueden considerar curados. El informe de la *United Network for Organ Sharing (UNOS)* sobre 257 donantes con historia de cáncer “curado” que permitió realizar 650 trasplantes de órganos ha obtenido como resultado la no transmisión en caso alguno de cáncer, tras un seguimiento medio de los receptores de 45 meses [24], una puesta al día de los datos incluía a 488 donantes que permitieron un total de 1.276 trasplantes de órganos y continuaba obteniendo el mismo resultado: no transmisión de cáncer entre donante y receptor [26] .

Todos los donantes de órganos, sin excepción, durante e inmediatamente después de finalizada la extracción de órganos, deben ser sometidos a una revisión de la cavidad torácica y abdominal así como de aquellos órganos cuyo destino no sea el trasplante, para excluir la posibilidad de una neoplasia. Aquellos donantes con historia previa de cáncer o con tumor encefálico primario deben tener realizada una autopsia completa a la conclusión de la extracción de órganos [23].

### **Contraindicaciones absolutas para utilizar un órgano para trasplante**

Los criterios que excluyen la utilización de un órgano concreto para su utilización para trasplante son las lesiones estructurales extensas o el déficit funcional de carácter permanente y grave o la infección activa del parénquima, situaciones en las cuales es improbable que el órgano funcione o es probable que pueda constituir un riesgo elevado para la vida del receptor. Todo órgano ha de ser evaluado de forma independiente, la exclusión de un órgano de un donante no invalida el uso de otros órganos del mismo donante, ya sean anatómicamente distantes o adyacentes cuando éstos están libres de lesión; por ejemplo, una neumonía o una extensa lesión traumática en un pulmón no excluye la donación del pulmón contralateral [27].

El porcentaje de cadáveres en muerte encefálica y corazón latiente que no cumplen los criterios para la donación, debido a las contraindicaciones absolutas para la donación o las contraindicaciones absolutas para la utilización de órganos concretos, puede ser inferior al 7,5% (Tabla 1).

### **Edad del donante**

No existe límite de edad para la donación de órganos. El concepto clave viene definido por el estado estructural y funcional del órgano. Aunque existe una correlación directa entre la edad del donante y causa de su muerte con la calidad del órgano, aún en las peores circunstancias pueden ser obtenidos órganos viables para trasplante como ocurre en donantes mayores de 65 años fallecidos por anoxia encefálica secundaria a paro cardíaco primario por miocardiopatía isquémica [28] (Tabla 2).

Los donantes añosos tienen una mayor incidencia de lesiones arteriales generalizadas, la arteria hepática y la pulmonar no suelen estar afectadas debido a que estos sistemas vasculares son de baja presión, y una incidencia mayor de lesiones parenquimatosas, tales como hígado graso y quistes renales simples múltiples. Además, presentan una incidencia significativa de cáncer previamente no diagnosticado, generalmente de riñón y próstata, los cuales se pueden evidenciar tras la extracción (Tabla 3).

Los donantes añosos tienen una prevalencia elevada de hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus, frecuentemente de larga evolución. En EE.UU. la prevalencia de la hipertensión y de la diabetes en la población adulta corresponde al 25% y 6%, respectivamente [29]. En España en el año 2000, el 20% de los donantes cuyos riñones se utilizaron tenían antecedentes de hipertensión y el 6% de diabetes [30]. Ambas enfermedades tienen como órgano diana al sistema vascular arterial sistémico y al sistema arterial intraparenquimatoso, especialmente en corazón y riñón. No obstante, los

donantes hipertensos o diabéticos que han sido correctamente tratados y controlados en vida pueden donar cualquiera de sus órganos con buenos resultados de los trasplantes. Los resultados de los trasplantes con donantes hipertensos o diabéticos presentan tan solo un discreto efecto negativo [29], efecto negativo que no ha sido confirmado por otros autores cuando el análisis fue más preciso, no encontraron diferencias a corto y largo plazo de la supervivencia del injerto o paciente comparados con los riñones de donantes no diabéticos [31].

El trasplante de riñón procedente de donantes añosos puede tener una excelente supervivencia actuarial de injerto y paciente y función del injerto [32,33]. Existe correlación entre la edad del donante y la incidencia de glomeruloesclerosis y fibrosis renal, pero la proporción de glomeruloesclerosis en la biopsia no se correlaciona ni con la función ni con la supervivencia renal del injerto a corto ni largo plazo [34]. Nuestros resultados de trasplante renal simple con riñones procedentes de donantes de 60-87 años de edad que tenían un aclaramiento calculado de creatinina superior a 55 mL/min (realizado utilizando la mejor creatininemia del ingreso), que incluía donantes diabéticos e hipertensos y sin realizar biopsia renal, y trasplantados a receptores añosos han sido de supervivencia actuarial del injerto a 1 y 5 años del 87% y 81%, respectivamente [32]. Supervivencias actuariales del injerto más recientes, de trasplante renal simple de donantes de 60-88 años de edad en receptores menores de 60 años ha sido del 95% y 83% a 1 y 5 años, respectivamente [33]. La utilización de injerto renal doble procedentes de donantes añosos no mejora la supervivencia actuarial del injerto [35] (Tabla 4).

El hígado de donantes añosos puede ser utilizado con excelentes resultados [36-39]. El análisis del registro español de trasplante hepático en el período 1994-2000 [38], evidencia que el trasplante de hígado de donantes de 60-90 años de edad sólo presenta una discreta menor supervivencia actuarial del injerto al año del trasplante que el trasplante de hígado procedente de donantes de 15-60 años, 80% versus 76-72% (60-69 y 80-89 años, respectivamente). A los

5 años la diferencia de la supervivencia actuarial del injerto se incrementó entre ambos grupos, 66% versus 56-51%, respectivamente; pero es importante resaltar que los receptores de los donantes añosos tenían patologías hepáticas primarias más graves y de carácter recidivante, hepatocarcinoma y hepatopatía por virus de la hepatitis C, que los receptores de los donantes jóvenes [38].

La aceptación de donantes mayores de 65 años tiene un impacto espectacular sobre el número de trasplantes realizados. Aunque el número de órganos desechados para trasplante en los donantes añosos es sustancialmente superior al desechado de los donantes jóvenes [28,30] (Tabla 2), la utilización de donantes añosos es desde un punto de vista epidemiológico uno de los factores más importantes que determina el número de trasplantes de hígado y riñón (Tabla 5).

El trasplante cardíaco procedente de donantes mayores de 60 años no empeora los resultados del trasplante a medio plazo [40,41]. La selección cuidadosa de los donantes cardíacos añosos puede hacer del trasplante cardíaco una opción segura, incluso trasplantados en receptores añosos [41]. En el trasplante pulmonar, los protocolos de selección del donante establecen que la edad del donante sea menor de 60 años y con antecedentes de consumo de tabaco inferior a 20-30 paquetes año; sin embargo, tanto la edad como los antecedentes tabáquicos del donante deberían ser más flexibles ante receptores potenciales de pulmón en situación precaria. La liberalización de los criterios de tabaquismo ha permitido obtener resultados de trasplante pulmonar comparables a los obtenidos de donantes no fumadores [27]. Cualquier historia de tabaquismo en el donante podría ser aceptable al menos que en la radiografía de pulmón del donante se evidenciara enfermedad pulmonar obstructiva crónica o fibrosis pulmonar [42].

Los donantes con alcoholismo crónico pueden presentar cardiopatía o hepatopatía alcohólica, especialmente aquellos con consumo elevado de alcohol



durante muchos años. Estos órganos deben ser adecuadamente evaluados antes y después de su extracción al objeto de descartar patología significativa, la biopsia puede ser útil. Tras la evaluación, tanto hígado como corazón puede ser válido para trasplante [43,44].

### **Órganos con lesiones estructurales o funcionales**

Las anomalías anatómicas de los órganos no constituyen una contraindicación para su utilización en trasplante: el hígado de donantes con situs inversus [45], riñón con múltiples arterias o uréter doble o en herradura o con ectopia [46-48]. Todos estos órganos han sido trasplantados y se han obtenido resultados similares a los obtenidos con órganos sin anomalías. Las arterias o venas cortas ya tengan un origen congénito o sean el resultado de lesiones ocasionadas durante la extracción se pueden reconstruir [46]. El porcentaje de lesiones vasculares durante la extracción es elevado, la mayoría de estos órganos pueden ser trasplantados sin repercusión adversa en la supervivencia del injerto [49]. Las lesiones arteriales localizadas, placas de ateroma y estenosis, que pueda presentar el donante pueden ser reparadas quirúrgicamente y permitir el trasplante del órgano. Se pueden realizar by-pass coronario en el corazón del donante antes de proceder a su trasplante [40,50]. Las lesiones localizadas y adquiridas que presente el donante en el parénquima de pulmón, hígado o riñón tales como quistes simples, hematoma alrededor del órgano, laceraciones o urolitiasis no son contraindicación para la utilización de dichos órganos, una vez que la lesión ha sido resecada o reparada y el órgano tenga suficiente parénquima sin dañar [46,51-56].

Los órganos con lesiones estructurales extensas que tengan suficiente reserva funcional pueden ser trasplantados. Los riñones con lesiones crónicas tales como diabetes, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, lupus o hemosiderosis [57-62] o con lesiones agudas tales como nefropatía asociada al síndrome de Hellp, eclampsia o síndrome de Reye, rabdomiolisis o coagulación intravascular diseminada [43,63-68] trasplantados a receptores que no presenten

las respectivas patologías revierten las lesiones glomerulares y tubulares en pocas semanas o meses tras el trasplante, y consiguen tanto una buena función como supervivencia del injerto. Los depósitos del injerto renal con glomerulonefritis mesangial IgA generalmente desaparecen rápidamente tras el trasplante [69-71], algunos autores han apuntado el riesgo incrementado de rechazo agudo con estos riñones [69], riesgo que no ha sido confirmado por otros autores [70,71]. La prevalencia de la esteatosis hepática en los donantes de hígado es del 9-26% [72]. Sólo la macroesteatosis severa (>60%) está asociada con fallo primario del injerto, mientras que los hígados con cualquier grado de microesteatosis no se asocian a fallo primario del injerto y no influencia la supervivencia de injerto ni paciente, y es reversible [73]. El hígado de donantes que presentan moderada macroesteatosis (30-60%) tiene un riesgo bajo de fallo primario del injerto, pero los hígados que presentan de leve a moderada esteatosis (<30%) no tienen peor función inmediata o grado de supervivencia del injerto o paciente que los hígados sin esteatosis [74]. El injerto hepático o renal procedente de donantes con enfermedad poliquística autosómica dominante suelen alcanzar buena función y supervivencia [75-78]. Los corazones de donantes que presenten hipertrofia ventricular izquierda leve o de leve a moderada mediante ecocardiografía pueden ser utilizados para trasplante, la supervivencia del injerto en los receptores que reciben estos corazones de donantes que adicionalmente no presenten hipertensión arterial asociada o tiempo de isquemia fría prolongado son comparables a la supervivencia que presentan los receptores que reciben corazones estrictamente normales. La hipertrofia ventricular izquierda frecuentemente regresa en el receptor, especialmente cuando la hipertrofia que presentaba el donante era leve y el donante no tenía historia de hipertensión sistémica ni cumplía criterios electrocardiográficos de hipertrofia [79].

El deterioro funcional reversible de los órganos del donante no es una contraindicación para su utilización. Frecuentemente este deterioro funcional está presente antes de la muerte encefálica. La creatinina sérica terminal del donante o un aclaramiento calculado de creatinina disminuido no es un buen parámetro para predecir la función inmediata o tardía o la supervivencia del injerto a corto o largo

plazo en el receptor [29,43,80,81]. Los injertos renales procedentes de donantes con síndrome hepatorenal que presentan elevadas creatininas séricas terminales, hasta 11,8 mg/dL, recuperan una buena función inmediatamente después de realizado el trasplante [82]. La disfunción sistólica miocárdica se asocia frecuentemente a la muerte encefálica. Esta disfunción puede ser segmentaria o global, y presenta una pobre correlación entre su distribución ecocardiográfica y los hallazgos obtenidos tras evaluación microscópica [83]. Los corazones de donantes jóvenes que presentan alteraciones de leves a severas de la contracción de la pared ventricular y/o fracción de eyección inferior al 45% pueden recuperar la normalidad funcional durante el mantenimiento o bien suelen recuperarla inmediatamente después de realizado el trasplante, y alcanzan la misma función y supervivencia del injerto que los trasplantes que se realizan con corazones de donantes sin anomalías en la contracción [84-88]. La muerte encefálica puede inducir anomalías electrocardiográficas tales como alteraciones difusas del ST similares a las que se presentan en la miocardiopatía isquémica y retraso de la conducción auriculoventricular: bloqueo completo o trifascicular. Estas alteraciones electrocardiográficas se resuelven espontáneamente tras el trasplante [87].

El edema pulmonar es una complicación frecuente asociada a la muerte encefálica, especialmente cuando la hipertensión intracraneal es de instauración brusca. Este edema pulmonar puede resolverse adecuadamente durante el mantenimiento del donante. El trasplante pulmonar a partir de estos donantes tienen los mismos resultados que los realizados con pulmones de donantes considerados ideales [89]. En el caso de donantes con lesiones pulmonares unilaterales de cualquier etiología que presenten una  $PaO_2 < 300$  mmHg con  $FiO_2$  de 1 y PEEP de 5 cm de agua, tras clampar la arteria pulmonar del pulmón lesionado la  $PaO_2$  habitualmente mejora a niveles de  $PaO_2 > 400$  mmHg. El pulmón no lesionado puede ser utilizado para trasplante [90].

## **Estrategias para conseguir la seguridad de los órganos a trasplantar e incrementar el número de órganos para trasplante**

La seguridad de los órganos a trasplantar se puede obtener eliminando el riesgo de los factores potencialmente nocivos, mediante el tratamiento del donante y/o receptor o mediante la selección de los receptores que presenten los mismos agentes que el donante o que tengan muy bajas perspectivas de desarrollar una afección que está presente en el donante.

### **Infecciones bacterianas y fúngicas**

La infección o colonización bacteriana o fúngica puede estar presente en un 60% de los donantes cadáveres y se localiza principalmente en las vías respiratorias y urinarias, el 15% presentan neumonía evidenciable mediante radiología de tórax y un 10% hemocultivo positivo. Los cadáveres generalmente no tienen fiebre, al contrario lo habitual es que estén hipotérmicos, y en los casos que presentan fiebre ésta se inició muchas horas e incluso días antes de la muerte encefálica y a partir de entonces se produce un descenso progresivo de la temperatura de manera que a las pocas horas están normotérmicos y todos ellos, sin excepción, pocas horas después hipotérmicos. En estos casos la hipertermia y posterior hipotermia se debe a las lesiones evolutivas del centro hipotalámico de control de la temperatura y su posterior destrucción completa. De forma similar, la hipotensión es la regla en la mayoría de los donantes y se debe a la destrucción completa del centro cardiovascular localizado en el bulbo encefálico [91]. Por lo tanto, la hipertermia, la hipotermia y la hipotensión no tienen validez como criterios clínicos en la evaluación séptica de un cadáver.

La transmisión donante-receptor de bacterias y hongos a través del injerto con resultado de pérdida del injerto o muerte del receptor está ampliamente documentada en la literatura [92]. Sin embargo, el tratamiento antibiótico adecuado en el donante y/o en el receptor previene la infección en este último [42,93-106]. En este contexto, los receptores de estos órganos no tienen

complicaciones diferentes, ni tienen más complicaciones médicas o quirúrgicas ni presentan peor supervivencia actuarial de injerto y paciente que las que presentan los receptores de órganos de donantes que no tienen infección [100-102].

En 1993, establecimos en nuestro hospital un protocolo de tratamiento y profilaxis de la infección bacteriana y micótica en el donante de órganos. Aquellos donantes potenciales con infección conocida antes del diagnóstico de la muerte y en tratamiento antibiótico específico o empírico contra el germen causal continuaron durante el mantenimiento como donante de órganos con el mismo tratamiento, y aquellos que no tenían infección fueron tratados profilácticamente con tratamiento antibiótico de amplio espectro. Inmediatamente después de la pérdida de la función troncoencefálica del paciente, se obtuvieron muestras de las secreciones pulmonares, orina, sangre y de los contenidos de los drenajes antes de iniciar el tratamiento antibiótico profiláctico. Durante la extracción de órganos, se obtuvieron muestras para cultivo del pulmón de aquellos donantes que tenían neumonía o que tenían colecciones libres en la cavidad torácica o abdominal. Tras la extracción de órganos, todas las puntas de los catéteres venosos centrales fueron cultivadas. Se realizó una estrecha vigilancia de los cultivos en curso. Todos los receptores recibieron tratamiento antibiótico profiláctico durante 3 días. En aquellos casos de cultivos positivos en el donante: hemocultivo, cultivo pulmonar, punta de catéter o líquido cefalorraquídeo, todos los receptores de cualquiera de sus órganos fue tratado con tratamiento específico anti-germen causal durante 7-10 días. En los casos de cultivos positivos de las secreciones bronquiales o de la orina fueron tratados con tratamiento específico anti germen causal los receptores de los pulmones y de los riñones, respectivamente. De 1994 a 1998, de 200 donantes de órganos se obtuvieron 620 órganos que se trasplantaron en 596 receptores, el 60% de los donantes habían tenido al menos un cultivo positivo para bacterias u hongos. A ningún receptor fue transmitido el germen aislado en el donante [datos no publicados].

## **Virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis C**

Los órganos, incluido el hígado, de donantes con infección por el virus de la hepatitis B (VHB) o por el virus de la hepatitis C (VHC) pueden ser considerados para su trasplante en receptores infectados por los mismos virus, respectivamente. Su utilización puede ser considerada en aquellos receptores VHB o VHC negativos que necesiten un trasplante urgente para salvar su vida.

Más del 1% de los donantes potenciales de órganos tienen una infección activa por VHB [107], demostrada mediante la presencia sérica del antígeno de superficie del VHB (HBsAg), o de los anticuerpos IgM frente al antígeno core del VHB (IgM anti-HBcAg); y un 3-4% tienen una infección pasada por el VHB en países de baja prevalencia como EE.UU [108,109] y superior al 10% en países con prevalencia más alta como España [107], demostrada mediante la presencia sérica de anticuerpos IgG frente al antígeno core del VHB (IgG anti-HBcAg) y la ausencia de HBsAg. Los órganos de los donantes positivos al HBsAg no siempre transmiten la infección a los receptores que son VHB negativos, excluyendo el hígado [94,110]. Cuando ocurre la infección el receptor puede de forma espontánea aclarar el virus y regresar a un estado serológico negativo para el HBsAg [111]. La inmunización previa del receptor, presencia de anticuerpos anti-antígeno de superficie del VHB (anti-HBsAg) tras inmunidad natural o post-vacunación, reduce sustancialmente la posibilidad de infección por el VHB [110,112,113]. Los órganos de donantes HBsAg-negativo/IgG anti-HBcAg-positivo pueden transmitir la infección VHB a los receptores de hígado que son VHB negativos en un 22-100% de los casos [107,114,115], este riesgo puede ser reducido sustancialmente en aquellos receptores que tenían con anterioridad al trasplante anticuerpos anti-HBsAg o que eran IgG anti-HBcAg positivo [107,112,115,116]. El injerto hepático proveniente de donantes HBsAg-negativo/IgG anti-HBcAg-positivo y trasplantado en receptores con cirrosis hepática por VHB no afecta a la supervivencia del injerto ni del paciente, pero tiene una incidencia aumentada en 2,5 veces de infección activa por VHB [117].

Los órganos, excluido el hígado, de donantes HBsAg-negativo/IgG anti-HBcAg-positivo es excepcional que transmitan la infección VHB al receptor que es VHB negativo [109,112-114,118-121]. Por otro lado, cuando el IgG anti-HBcAg es el único marcador sérico positivo del VHB tiene una incidencia de falsos positivos del 20 al 75% [114,122,123]. El tratamiento con inmunoglobulina anti-VHB y lamivudina puede evitar la infección por VHB en aquellos receptores negativos a este virus que reciben órganos de donantes que son positivos al HBsAg o al IgM anti-HBcAg [114], o que son trasplantados con un injerto hepático proveniente de un donante IgG anti-HBcAg positivo [108,115,124]. Los receptores HBsAg positivos de injerto renal proveniente de donantes HBsAg positivos no tienen mayor incidencia de hepatopatía aguda o crónica ni mayor severidad de la hepatopatía que la que presentan aquellos receptores HBsAg positivo que reciben el injerto de donantes VHB negativos, ni tienen una supervivencia del injerto o paciente inferior [125]. Los receptores HBsAg-negativo/IgG anti-HBcAg positivo que reciben un injerto renal de donantes HBsAg-positivo/IgG anti-HBcAg positivo no seroconvierten a HBsAg-positivo [126].

Aproximadamente el 5% de los donantes potenciales de órganos son positivos para los anticuerpos anti-VHC, y la mitad de ellos son RNA-VHC positivos mediante PCR [127]. La detección de anticuerpos anti-VHC en el donante no supone la transmisión del VHC al receptor de forma indefectible [87,127-129]. La consecuencia de recibir un órgano de un donante positivo a anticuerpos IgG anti-VHC es: al 50% de los receptores se les detectará IgG anti-VHC, al 74% RNA-VHC, y el 35% desarrollará enfermedad hepática [127]. La supervivencia actuarial de injerto y paciente a corto y medio plazo de los receptores de corazón y riñón que adquieren la infección por VHC con el trasplante es similar a la de los receptores sin infección por VHC [128,130]. El trasplante de hígado de donantes VHC positivos a receptores VHC positivos en comparación con el trasplante de hígado de donantes VHC negativos en receptores VHC positivos no incrementa la morbilidad o mortalidad de los receptores y tienen la misma supervivencia de injerto y paciente a corto y largo

plazo [131-133]. De forma similar, el *status* del donante frente al VHC no afecta los resultados del trasplante renal a corto y medio plazo en los receptores VHC positivos [134,135]. La experiencia a largo plazo con riñones de donantes VHC positivos en receptores VHC positivos ha demostrado que la enfermedad hepática y la supervivencia de injerto y paciente no es diferente con respecto a la que presentan los receptores VHC positivos cuando reciben el injerto de donantes VHC negativos [136]. Si los riñones de los donantes VHC positivos fueran trasplantados a los receptores RNA-VHC positivos, el aprovechamiento de órganos sería del 100%, el grado de transmisión del 2,4%, y la incidencia de infección de novo del 0%. Además, si se pudiera establecer el genotipo del VHC en los donantes VHC positivos antes de realizar el trasplante se podrían seleccionar receptores con el mismo genotipo al que presenta el donante y de esta manera eliminar la posibilidad de superinfección, o sea la transmisión de una secuencia genómica distinta del VHC [127].

### **Órganos procedentes de trasplantados, reutilización de órganos previamente trasplantados y trasplante dominó**

Los pacientes que recibieron un trasplante pueden ser donantes a su muerte de cualquiera de sus órganos que sean estructural y funcionalmente adecuados [137-141], incluso muchos años después de haber recibido el trasplante [139, 141]. Los receptores de estos órganos no presentan diferencias con respecto a la incidencia de rechazo precoz o tardío o en la supervivencia del injerto en comparación con los receptores de órganos de donantes que no habían sido previamente trasplantados [138]. El injerto trasplantado ha sido reutilizado con éxito en otros receptores diferentes del inicial que habían fallecido pocas horas o días después de recibir el trasplante [140,142-146], e incluso años después del trasplante [137], o ha sido transferido con éxito a otra ubicación en el mismo receptor muchos años después de haberse trasplantado [147].



Los receptores de trasplantes de órganos pueden ser donantes vivos de los órganos que se le extraen terapéuticamente. El ejemplo más frecuente, los corazones de los receptores de trasplante doble corazón-pulmón. Tienen unos resultados excelentes a corto y largo plazo [148], y en Reino Unido constituyen el 7% de los corazones que se trasplantan [149]. Otra situación cada vez más frecuente, el hígado primitivo de los receptores de hígado que están afectados por la polineuropatía amiloide familiar [150-152].

### **El hígado de un donante para dos receptores**

La partición de un hígado para trasplantar a dos receptores es un paso hacia una mayor eficiencia en la utilización de los órganos de cadáveres. Debería ser casi siempre posible identificar a dos receptores adultos, con pesos diferentes, que pudieran ambos beneficiarse de un solo hígado [153]. La técnica de partición debería eliminar la necesidad de la donación de vivo cuando el receptor es un niño. Los resultados que se obtienen son excelentes [154,155]. Cuando tanto cadáver como sendos receptores son cuidadosamente seleccionados, el trasplante hepático de una porción de hígado por receptor puede ser realizado de forma segura, sin retraso de la función del injerto, sin incremento de las complicaciones quirúrgicas o sin compromiso de la supervivencia del injerto o paciente [156].

En marzo de 2001, el comité conjunto de expertos de la *American Society of Transplant Surgeons* y de la *American Society of Transplantation* [157] que estudió los mecanismos para maximizar el uso de los órganos de cadáveres concluyó que la partición del hígado de cadáver para dos receptores, niño y adulto, debía ser la primera opción ante donantes que reunieran las condiciones adecuadas. Este comité recomienda el siguiente sistema de distribución ante un hígado de cadáver que reúne las condiciones para ser partido: oferta inicial del hígado entero a las urgencias cero, si no hay urgencia cero o el centro que tiene la urgencia cero declina la oferta tienen prioridad aquellos receptores que estén a la espera de un segmento lateral izquierdo en orden al tiempo de permanencia en

lista de espera, si el segmento lateral izquierdo es aceptado la porción derecha ampliada se ofrece en orden de prioridad de la lista convencional. Si este fragmento no queda asignado antes de la extracción del hígado, automáticamente queda asignado al centro que aceptó el segmento lateral izquierdo [157].

### **Riñones infantiles en bloque para un receptor**

El trasplante de un solo riñón de donantes menores de 12 años tiene menor supervivencia que cuando proceden de donantes mayores de 12 años o adultos. Los peores resultados se obtienen cuando el donante es menor de 5 años [158]. Los riñones de donantes de 0-5 años trasplantados en bloque a un receptor adulto tiene una supervivencia muy superior a la que se obtiene con el trasplante de un solo riñón por receptor. Estos riñones de donantes de 0-5 años de edad trasplantados en bloque a un adulto obtienen los mismos resultados que los obtenidos con el trasplante renal simple adulto-adulto [158, 159].

### **Donantes de órganos a corazón parado**

Los donantes de órganos a corazón parado constituyen una fuente adicional de riñones, hígados, pulmones y páncreas para trasplante, pueden significar un incremento sustancial sobre el total de trasplantes y suelen conseguirse buenos resultados [160-167]. El procedimiento con estos donantes es técnicamente mucho más complejo y los resultados del trasplante son inferiores en comparación con los donantes cadáveres a corazón latiente: mayor incidencia de donantes y órganos desechados [164], de injertos nunca-funcionantes [162, 165], de función retrasada del injerto [162-164,167], y menor supervivencia del injerto hepático a largo plazo [165].

Los donantes de órganos a corazón parado que tienen más interés desde la perspectiva en la que pueden incrementar sustancialmente el número de donantes y conseguir buenos resultados de trasplante son aquellos que ingresan en el hospital en parada cardíaca [164] y aquellos cuya parada cardíaca acontece de

forma súbita una vez ingresados en el hospital y que no se había precedido de una fase previa de shock cardiogénico [166].

### **Donantes vivos**

Los donantes vivos pueden aliviar la escasez de órganos de cadáveres. La donación de vivo puede ser la mejor opción en casos seleccionados. Sin embargo, la concentración de esfuerzos en promover la donación de vivo no está justificada al menos que previamente sean adoptadas las medidas adecuadas para incrementar la donación de cadáver, y maximizar el número y calidad de los órganos obtenidos de un donante cadáver [8, 9, 168]. La mortalidad peroperatoria actual de los donantes vivos de hígado y riñón es del 0,3 y 0,03%, respectivamente, e incluye donantes de hígado que donaron el segmento lateral izquierdo o el lóbulo derecho del hígado y donantes de riñón a los que el riñón les fue extraído mediante laparoscopia [169-171]. La incidencia de complicaciones peroperatorias graves en los donantes de riñón es del 0,23 al 2,5% [170] y el porcentaje de donantes que requerirá un trasplante renal a largo plazo oscila entre el 0,04% y el 0,15% [170,172]. La supervivencia del injerto y receptor hepático a corto y largo plazo con injerto procedente de donante vivo es similar a la obtenida de donante cadáver [169]. En el trasplante renal, los resultados son superiores con injertos procedentes de donantes vivos [5,173-175]; sin embargo, con injertos procedentes de donantes cadáveres se pueden obtener resultados similares a los obtenidos de donantes vivos cuando se realiza un diagnóstico precoz de la muerte encefálica y un mantenimiento fisiológico adecuado del donante conjuntamente con un tiempo de isquemia fría reducido [32, 33, 176] (Tabla 6).

### **Donantes fallecidos por intoxicación aguda**

El trasplante de órganos obtenidos de donantes fallecidos por intoxicación aguda por *Amanita phalloides*, antidepresivos (tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina), barbitúricos, benzodiazepinas, bradifacoum, butano, cianuro, cocaína, etanol, etilenglicol, éxtasis, gammahidroxibutirato,

heroína, hidrácidas, litio, metanol, monóxido de carbono, paracetamol, organofosforados, plomo, tioridazina, y tricloroetileno ha sido realizado sin transmitir la intoxicación a los receptores y sin añadir complicaciones adicionales a los receptores [43,177-194] y sin diferencias en la supervivencia del paciente e injerto a corto y largo plazo comparados con los trasplantes realizados con los órganos de donantes no intoxicados [43,181,185,186]. Los órganos torácicos y abdominales de donantes con consumo habitual de alcohol o inhalación habitual de cocaína o marihuana han sido trasplantados con éxito, y no afecta la función inmediata o tardía del injerto ni la supervivencia del injerto o paciente a corto o largo plazo [43,178,195,196].

Ante un donante fallecido por intoxicación aguda se tendrá en cuenta dos consideraciones fundamentales. Primero, hay que evaluar las posibles lesiones estructurales o funcionales de los órganos debido a las patologías asociadas o concomitantes a la causa de muerte. Segundo, hay que considerar posibles lesiones estructurales que pudieran estar en curso por acción del tóxico y por otro lado, la posibilidad de transmisión del tóxico al receptor. Este último fenómeno puede ocurrir cuando el tóxico responsable de la muerte se acumula en el órgano trasplantado. Por ejemplo, se ha descrito la transmisión de la intoxicación por antidepresivos tricíclicos en un receptor de hígado procedente de un donante que falleció por esta intoxicación [197]. Es recomendable establecer un intervalo entre la ingestión del tóxico y la extracción de los órganos que permita en función de sus características metabólicas su aclaramiento en el donante y vigilar que órganos como el corazón o el hígado no han sido finalmente dañados [185,186,190,191,198-200].

## **DONANTES DE ÓRGANOS FALLECIDOS POR INTOXICACIÓN AGUDA.**

### **EPIDEMIOLOGÍA, DIAGNÓSTICO DE LA MUERTE, EVALUACIÓN Y MANTENIMIENTO.**

#### ***Intoxicaciones agudas: tasa de mortalidad, causas de muerte encefálica***

Las intoxicaciones agudas por determinados medicamentos, drogas y productos de uso industrial y doméstico pueden ser letales. Actualmente la tasa de mortalidad producida por intoxicaciones agudas es inferior al 2% [201]. La muerte encefálica puede ser en ocasiones la última manifestación de estas intoxicaciones y se puede producir por distintos mecanismos [43,178,181,182,201,202]. Las dos causas más frecuentes de muerte encefálica en pacientes fallecidos por intoxicaciones agudas son la anoxia y el edema encefálico [43,178,201]. La anoxia encefálica puede ser secundaria a paro cardíaco primario por infarto de miocardio o arritmias graves (antidepresivos, cocaína, éxtasis), o paro respiratorio primario debido a depresión del centro respiratorio (antidepresivos, barbitúricos, benzodiazepinas, etilenglicol, metanol) o secundario a patología pulmonar (cocaína). El edema encefálico puede ser secundario a insuficiencia hepática aguda provocada por el tóxico (paracetamol, *Amanita phalloides*, éxtasis) o por hiponatremia (éxtasis); en otras ocasiones la fisiopatología que provoca el edema encefálico es desconocida (etilenglicol, metanol). Otras causas menos frecuentes de muerte encefálica son las hemorragias e infartos encefálicos (cocaína, éxtasis, metanol).

#### ***Epidemiología donantes de órganos fallecidos por intoxicación aguda***

Los fallecidos por intoxicaciones agudas pueden representar entre el 0,8-1% del total de donantes de órganos [178,183, 201,202] y pueden suponer el 1,1% del total de órganos trasplantados [201]. En España en 10 años, 1993-2002, la intoxicación aguda por fármacos o tóxicos fue la causa de la muerte de 85

donantes, lo que representó el 0,7% del total de donantes cadáveres (Fig. 2). Del total de donantes 84 (98,8%) fueron donantes en muerte encefálica y uno (1,2%) fue un donante a corazón parado. Un donante tenía 65 años de edad y el resto eran menores de 65 años. El metanol y el monóxido de carbono fueron los tóxicos más frecuentes con 34 y 18 donantes respectivamente; los fármacos más frecuentes fueron los antidepresivos tricíclicos y las benzodiazepinas con seis y cuatro donantes, respectivamente. A partir de estos donantes se realizaron 146 trasplantes renales, 45 hepáticos, 18 cardíacos, 10 pulmonares, 1 corazón-pulmón y 3 de riñón-páncreas (Tabla 7).

### ***Diagnóstico de la muerte encefálica en fallecidos por intoxicación aguda***

El protocolo diagnóstico de la muerte encefálica en todos los donantes fallecidos por intoxicación aguda se fundamenta en dos pilares:

1. Exploración clínica: coma, ausencia de reflejos de troncoencéfalo y ausencia de respiración espontánea. Y,
2. Paro circulatorio intracraneal completo y persistente, demostrado mediante sonografía Doppler transcraneal (DTC) o/y por gammagrafía cerebral con  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO. Adicionalmente se confirmó ausencia de actividad eléctrica cerebral por electroencefalograma (EEG).

### ***Evaluación de los donantes de órganos fallecidos por intoxicación aguda***

En la evaluación de estos donantes de órganos se han de tener en cuenta unos criterios generales y otros específicos (toxicológicos) [43, 178,185,189]. La evaluación funcional de los órganos se realizará en base a parámetros clínicos (historia clínica y exploración física), estructurales (radiología, ecografía, anatomía patológica, etc...) y funcionales (biología, bioquímica). La evaluación funcional de los diferentes órganos debe ser dinámica, repetida a lo largo del tiempo, y debe fundamentarse en criterios objetivos. Los parámetros ideales de aceptación de estos órganos para trasplante son: función y ecografía del órgano normales y

correcta evaluación macroscópica durante la extracción. Es importante la búsqueda de todas aquellas complicaciones sistémicas descritas en la intoxicación concreta causante de la muerte en el donante. Los criterios específicos en la evaluación de los injertos de carácter toxicológico se centrarán en la búsqueda de alteraciones irreversibles en los mismos y excepcionalmente en el riesgo potencial de transmisión de la intoxicación a los receptores de estos órganos. La interpretación de los datos toxicológicos se fundamenta frecuentemente en resultados sanguíneos y urinarios que reflejan parcialmente las concentraciones tisulares [189].

### ***Evaluación estructural y funcional del corazón***

*Radiología simple de tórax.* Nos permitirá analizar la silueta cardíaca (tamaño, morfología, etc...) y descartar posibles anomalías (derrame pericárdico, neumomediastino, etc...). *Electrocardiograma.* Se deberían realizar ECG seriados para descartar isquemia o necrosis miocárdica así como arritmias y valvulopatías. *Ecocardiograma.* En todos estos donantes potenciales de corazón se debería realizar siempre ecocardiografía (a ser posible ecocardiografía Doppler). La alteración funcional de la contractilidad miocárdica detectada por ecocardiografía es relativamente frecuente en los cadáveres en muerte encefálica y afecta principalmente al ventrículo izquierdo (VI). La realización de una segunda ecocardiografía antes de la extracción nos puede permitir evaluar la reversibilidad de esta alteración contráctil miocárdica y además nos permitirá realizar un examen completo de las estructuras cardíacas; si la fracción de eyección del VI es mayor del 45% el corazón es viable para trasplante en ausencia de otras patologías cardíacas estructurales graves. *Coronariografía.* Puede ser útil en donantes límite en términos de edad o con factores de riesgo cardiovascular. *Pruebas biológicas.* Es importante realizar la determinación de enzimas cardíacos (CK-MB y troponina T) seriados.

Los criterios de aceptación del corazón para trasplante son fundamentalmente clínicos. Los antecedentes clínicos (contusión miocárdica, paro cardíaco o hipotensión arterial sistémica prolongados pre o postmortem, exposición prolongada a monóxido de carbono) y el tratamiento con dosis elevadas de inotropos son las causas más frecuentes de no aceptación del corazón para trasplante. El aspecto macroscópico del corazón durante la extracción es un parámetro muy útil en su evaluación funcional; un corazón de consistencia y color normales con una contractilidad normal y en ausencia de ateromatosis es óptimo para trasplante.

### ***Evaluación estructural y funcional pulmonar***

*Radiología simple de tórax.* Para la evaluación pulmonar es obligatorio realizar siempre radiografías seriadas de tórax. *Gasometrías arteriales.* Es importante hacer gasometrías arteriales seriadas. *Broncoscopia.* Se debería hacer antes de iniciar la extracción de pulmones. A nivel pulmonar es importante investigar principalmente la presencia de edema, tumores, infecciones y hemorragias intraalveolares. *Cultivo microbiológico de las secreciones bronquiales.* El cultivo bacteriológico y micológico de las secreciones bronquiales permitirá instaurar tratamiento antibiótico o antifúngico adecuado y precoz en los receptores. *Biopsia pulmonar (pretrasplante).* Puede ser útil en casos de sospecha de daño estructural grave.

Los criterios de aceptación del pulmón para trasplante son clínicos, radiológicos y morfológicos. La PaO<sub>2</sub> debe ser superior a 300 mmHg con FiO<sub>2</sub> de 1 y PEEP de 5 cm de H<sub>2</sub>O y la radiografía de tórax debe ser normal. El aspecto macroscópico de los pulmones durante la extracción es muy importante en su evaluación. Unos pulmones rosados, de consistencia blanda y sin signos de infección ni tumores son óptimos para trasplante.



## ***Evaluación estructural y funcional del hígado***

*Ecografía hepática.* Se debería hacer en todos los donantes antes de la extracción de órganos. La ecografía Doppler hepática nos permitirá además estudiar el flujo sanguíneo hepático y descartar trombosis en estos territorios venosos (porta, suprahepáticas) y arteriales (hepática). *Perfil hepático.* En la evaluación hepática es importante detectar datos analíticos (enzimas hepáticas, amoniemia y los factores de coagulación de síntesis hepática) sugestivos de isquemia hepática y/o hepatotoxicidad. La cifra de transaminasas en estos donantes puede estar aumentada por isquemia, por hepatotoxicidad o por ambos [191]. Komakata *et al* [191] publicaron 22 trasplantes de hígado con injertos procedentes de 22 donantes fallecidos por intoxicación aguda: monóxido de carbono (4), cocaína (4), antidepresivos tricíclicos (3), MDMA (2), opiáceos (2), aspirina (1), gamma hidroxibutirato (1), heroína (1), insulina (1), verapamil (1), barbitúricos (1) y bromeniramina/fenilpropanolamina (1). La anoxia encefálica fue la causa de la muerte encefálica en 14 de los 22 donantes (64%) y 10 de ellos (45%) tenían cifras de AST y ALT superiores a 100 UI/L antes de la extracción hepática. No obstante, la función inmediata postrasplante en los receptores de estos 10 injertos fue similar a la de los receptores de los otros 12 injertos de donantes con cifras de transaminasas pretrasplante inferiores a 100 UI/L. *Biopsia hepática.* En estos casos la biopsia hepática pretrasplante es recomendable y puede ser útil para confirmar o descartar daño hepático isquémico y/o tóxico y otras patologías (tumores, esteatosis, etc...). Algunos autores rechazan el hígado para trasplante en aquellos casos de necrosis hepática superior al 20% del parénquima hepático, provocada por ejemplo por intoxicación por drogas como la cocaína [191].

El aspecto macroscópico del hígado durante la extracción es sin duda el parámetro más útil en su evaluación estructural: un hígado de color rojo, de consistencia blanda y de bordes lisos y finos es viable para trasplante.

### ***Evaluación estructural y funcional renal***

*Ecografía renal.* En todos los casos se debería realizar ecografía renal (estructura corticomedular, tamaño renal, etc...). *Pruebas biológicas.* La creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina son indicativos de la función renal. Es importante buscar datos analíticos sugestivos de nefrotoxicidad o factores que puedan provocar insuficiencia renal aguda (rabdomiolisis, CID, etc...). La rabdomiolisis es frecuente en donantes fallecidos por anoxia encefálica tras intoxicación aguda y puede ocasionar insuficiencia renal aguda (IRA) no oligúrica que suele ser reversible y por este motivo estos riñones pueden ser válidos para trasplante [43,177,186]. En los casos de IRA es aconsejable eliminar otros factores potencialmente lesivos en los injertos renales antes y después del trasplante (tiempos de isquemia fría prolongados o inmunosupresores nefrotóxicos). La presencia de hematuria o proteinuria no son contraindicación para la donación y trasplante de riñones. *Urinocultivos.* El cultivo microbiológico de orina se debe hacer en todos los casos y si es positivo conocer el antibiograma nos será útil para instaurar precozmente un tratamiento antibiótico adecuado en los receptores. *Biopsia renal.* El examen histológico pretrasplante puede ser útil en los casos en los que existan factores de riesgo o sospecha de daño renal grave, principalmente necrosis cortical renal.

El aspecto macroscópico de los riñones durante la extracción es un parámetro muy útil de evaluación funcional; un riñón de color rosa, de consistencia blanda y tamaño normal, sin lesiones macroscópicas ni ateromatosas en la arteria renal y con perfusión normal es viable para trasplante.

### ***Evaluación estructural y funcional pancreática***

*Ecografía pancreática.* La ecografía pancreática es obligatoria; nos permitirá descartar signos de pancreatitis aguda o crónica, tumores, etc... *Pruebas biológicas.* Lipasemia, seriadas de glucemia y hemoglobina glicosilada. La

hiperamilasemia no es una contraindicación para la extracción y trasplante de páncreas ya que puede ser de origen extrapancreático.

La evaluación pancreática se realiza en base a datos clínicos (antecedentes de pancreatitis, alcoholismo crónico, etc...), analíticos y morfológicos. Los antecedentes en el donante de diabetes, obesidad y edad superior a 55 años contraindican la donación de páncreas. El aspecto macroscópico pancreático durante la extracción es el parámetro más útil en su evaluación estructural; un páncreas de color rosado, de consistencia blanda y sin lesiones estructurales macroscópicas es a priori adecuado para trasplante.

### ***Mantenimiento del donante de órganos en muerte encefálica y a corazón latiente***

El mantenimiento hemodinámico y ventilatorio de estos donantes desde la muerte encefálica hasta la extracción de órganos debe ser realizado por un equipo especializado [9]. En primer lugar se debe asegurar la monitorización correcta de la presión arterial (catéter radial), colocar dos vías venosas (una de ellas central) y monitorización continua del ECG y de la saturación arterial de O<sub>2</sub>. También deben estar sondados, sonda gástrica y urinaria. Los objetivos más importantes del mantenimiento serán conseguir una presión arterial media superior a 65 mmHg, una diuresis superior a 100 mL/h, una PaO<sub>2</sub> superior a 100 mmHg, una Hb mayor de 10 g/dL y una temperatura corporal central aproximadamente de 37° C. El aporte de sueros glucosados y salinos lo ajustaremos en función de la diuresis y de las pérdidas sanguíneas. Las catecolaminas de elección en caso de hipotensión arterial prolongada son la noradrenalina (dosis de 0,1-0,5 µg/Kg/min) asociada a dopamina (dosis de 2-8 µg/Kg/min). El tratamiento de la diabetes insípida se debería hacer con desmopresina ya que carece de poder vasoconstrictor y de efectos deletéreos sobre la función renal.

Además de las medidas estándares que se aplican en cualquier donante son obligatorias otras medidas específicas. En primer lugar es importante corregir todas las alteraciones sistémicas consecutivas a la intoxicación aguda, principalmente la acidosis metabólica láctica asociada. En segundo lugar adoptaremos una serie de medidas específicas en función del tóxico causal de la muerte. En donantes fallecidos por intoxicación por metanol además es aconsejable que los niveles sanguíneos de metanol sean indetectables antes de la extracción de órganos. En los donantes fallecidos por intoxicación por cianuro es recomendable conseguir que los niveles sanguíneos de cianuro sean no tóxicos ( $<7 \mu\text{mol/L}$ ) antes de la extracción de órganos [189]. En intoxicaciones por antidepresivos tricíclicos (ADT) es aconsejable que las concentraciones plasmáticas de ADT sean inferiores a  $2 \mu\text{g/mL}$  particularmente antes del trasplante hepático [189]. En intoxicaciones por CO los niveles de carboxihemoglobina no permiten predecir el riesgo de lesiones miocárdicas [189].

## RESULTADOS A CORTO Y LARGO PLAZO DE TRASPLANTES REALIZADOS CON ÓRGANOS PROCEDENTES DE DONANTES FALLECIDOS POR INTOXICACIÓN AGUDA POR METANOL, ÉXTASIS Y COCAÍNA. HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU, 1994-2003.

### PACIENTES Y MÉTODOS

#### METANOL

##### *Selección de donantes y periodo de estudio*

En el periodo comprendido entre octubre de 1985 y julio de 1999, dieciséis donantes en muerte encefálica y corazón latiente fallecidos por intoxicación aguda por metanol procedentes de 10 hospitales españoles han sido incluidos en este estudio.

##### *Características de los donantes*

Los dieciséis donantes fueron trece mujeres y tres varones con una edad media de  $38,4 \pm 7,6$  años (intervalo: 26-55 años). Todos menos uno tenían antecedentes de alcoholismo crónico, uno de ellos había sido diagnosticado de hepatopatía alcohólica. No tenían otros antecedentes patológicos relevantes. La concentración sérica media de metanol al ingreso hospitalario fue de  $1,92 \pm 1,51$  g/L (intervalo:  $>0,2-6,6$  g/L). El pH de la sangre arterial fue normal en cuatro de los donantes, y evidenció acidosis grave en once, con un pH arterial medio de los que fueron valores patológicos de  $6,96 \pm 0,24$  (6,60-7,34). Seis de ellos presentaron parada respiratoria hospitalaria antes de fallecer. El período medio entre la ingesta de metanol y la muerte fue de  $2,56$  días  $\pm 0,96$  días (intervalo: 1-5 días) (Tabla 8).

*Tomografía computarizada (TC) cerebral.* La TC cerebral se realizó en 13 de los 16 donantes al ingreso hospitalario, antes de la muerte; dos fueron normales y once de los trece fueron patológicos. En ocho de ellos la lesión predominante era el edema cerebral que se asociaba a hemorragia intracerebral en uno de ellos y a hemorragia subaracnoidea en otro. Las alteraciones

observadas en la TC cerebral en los otros tres donantes consistieron en imágenes hipodensas en núcleos lenticulares, en cápsula externa, y atrofia cortical, respectivamente (Tabla 8).

### ***Evaluación de los órganos***

***Pulmón.*** *Radiología simple de tórax.* La radiología fue patológica en nueve de los 16 donantes, y normal en los siete restantes. Siete de ellos presentaban una condensación alveolar unilateral, sugestiva de neumonía; y otros dos presentaron un patrón alveolar bilateral, sugestivo de edema neurogénico (Tabla 8).

***Corazón.*** *Electrocardiograma (ECG).* El ECG fue estrictamente normal en doce de los donantes. En los otros cuatro evidenció signos de isquemia miocárdica, trastornos de la repolarización, fibrilación auricular, y BRDHH, respectivamente. *Ecocardiograma.* Fue realizado tan solo en seis donantes, en todos ellos fue normal (Tabla 8).

***Hígado.*** *Ecografía hepática.* Se realizó en 11 donantes, fue normal en nueve y en los otros dos evidenció hepatomegalia y esteatosis hepática, respectivamente. *Perfil hepático.* La ALT estaba en los valores normales de referencia en nueve de los 16 donantes y elevada en los otros siete (Tabla 10). La GGT estaba elevada en siete de los 14 donantes en los que fue determinada, y la fosfatasa alcalina y la bilirrubina total estaban elevadas en dos y cinco de ellos, respectivamente (Tabla 10).

***Riñón.*** *Ecografía renal.* Se realizó en 11 donantes, en todos ellos evidenció normalidad ecográfica de córtex y médula renal. *Pruebas biológicas.* La creatinina plasmática estaba elevada en 11 de los 16 donantes (Tabla 10). Todos ellos, salvo dos, tenían la diuresis conservada (Tabla 8).

### **Selección de los receptores y órganos a trasplantar**

***Riñón.*** Fueron trasplantados 29 pacientes cuya edad media era de  $42,4 \pm 11,9$  años (intervalo: 20-61 años). Todos los trasplantes fueron electivos. Las causas que condujeron a la insuficiencia renal terminal a estos pacientes fueron

no filiada (6), glomerulonefritis (5), enfermedad poliquística (3), pielonefritis crónica (3), nefropatía intersticial (3), nefroangiosclerosis (2), nefropatía diabética (2), nefropatía IgA (2), nefropatía por reflujo, nefropatía lúpica y nefropatía por analgésicos (Tabla 9). Los 29 riñones trasplantados procedieron de 15 donantes con edades comprendidas entre los 27 y los 55 años. La ecografía renal fue normal en los once donantes en los que se realizó, salvo la evidencia de un doble sistema excretor en uno de los riñones de un donante. Los niveles séricos de creatinina de los 15 donantes renales oscilaron entre 70 y 222  $\mu\text{mol/L}$  (Tabla 8). Tan sólo cinco de ellos presentaron niveles dentro de los de referencia. Los otros diez presentaron cifras elevadas de creatininemia, se asociaba en seis de éstos a cifras elevadas de la CK total, niveles séricos entre 303 y 4403 UI/L, en otro las cifras estaban en el rango de referencia y en otros dos no se realizó la determinación. En el único donante, de los que presentaban elevación simultánea de creatininemia y CK totales, en el que se determinó la mioglobina sérica se observó una elevación importante que superaba las 650 UI/L. Los tres riñones que no fueron trasplantados se debió a lesión vascular durante la extracción en uno de ellos y en los otros dos a la insuficiencia renal aguda del donante que tenía una creatinina sérica preextracción de 310  $\mu\text{mol/L}$  y presentaba oliguria.

**Hígado.** Fueron trasplantados cinco pacientes cuya edad media era de  $53 \pm 5,0$  años (intervalo: 47-61 años). Cuatro con carácter electivo (dos pacientes con cirrosis alcohólica, una paciente con cirrosis biliar primaria, y una paciente con hepatocarcinoma) y en un receptor tuvo carácter de emergencia debido a una hepatitis fulminante (Tabla 9). Los cinco hígados procedieron de donantes con edades comprendidas entre 33 y 43 años, en cuatro de los cuales el donante tenía antecedentes de hábito enólico. La ecografía hepática había sido normal en cuatro de ellos, y en uno no se había realizado. Los niveles séricos de ALT en cuatro de los donantes había estado dentro de los valores normales de referencia y discretamente elevado en el quinto, y la GGT fue normal en los cinco (Tabla 8).

**Corazón.** Fueron trasplantados cuatro pacientes cuya edad media era de  $51 \pm 10$  años (intervalo: 37-55 años) y como patología de base uno miocardiopatía dilatada, uno miocardiopatía restrictiva y dos miocardiopatía isquémica (Tabla 9).

Todos los trasplantes tuvieron carácter electivo. Los cuatro corazones procedieron de donantes con edades comprendidas entre los 26 y los 39 años. Todos ellos ecocardiográficamente normales, y con ECG normal salvo uno que mostraba complejos ventriculares prematuros y aplanamiento de la T en V<sub>3</sub>. Los niveles séricos de CK totales, habían sido normales en dos de ellos y elevados en los otros dos, 455 y 4403 UI/L, y la isoenzima MB o la troponina sérica había sido normal en tres de ellos, y no fue realizada en el otro (Tabla 8).

## ÉXTASIS

### ***Selección de donantes y periodo de estudio***

En el periodo comprendido entre 1997 y 2001, dos donantes en muerte encefálica y corazón latiente fallecidos por intoxicación aguda por ingesta de éxtasis procedentes de dos hospitales españoles han sido incluidos en este estudio.

### ***Características de los donantes***

**Donante 1.** Mujer de 15 años sin antecedentes patológicos de interés que ingresó por episodio de obnubilación y agitación psicomotriz tras ingesta de una tableta y media de éxtasis ocho horas antes. A los 10 minutos del ingreso la paciente presentó bruscamente midriasis bilateral arreactiva y signos clínicos de descerebración. Fue intubada y conectada a ventilación mecánica. La tomografía computadorizada (TC) encefálica mostró edema cerebral difuso y hemorragia subaracnoidea. En la bioquímica sanguínea al ingreso destacaba una hiponatremia de 119 mEq/L y una osmolaridad plasmática de 240 mOsm/L. Evolucionó a muerte encefálica a las 32 horas del ingreso hospitalario. Los hallazgos necrópsicos más relevantes fueron un edema cerebral masivo con dilatación de ventrículos laterales, piqueteado hemorrágico difuso de toda la masa encefálica y trombosis de senos venosos laterales. A nivel del parénquima pulmonar destacaban signos de atelectasia difusa masiva y presencia de émbolos



grasos en el sistema vascular pulmonar. El estudio toxicológico en sangre, orina, jugo gástrico y humor vítreo evidenció niveles de MDMA de 0,03, 0,23, 14,5 y 0,01 µg/mL, respectivamente. No se detectaron otros tóxicos en estos líquidos biológicos.

### ***Evaluación de los órganos***

***Pulmón.*** Radiografía pósterioanterior de tórax. Evidenció una atelectasia en pulmón derecho.

***Corazón.*** ECG. Sólo destacaba una taquicardia sinusal a 110 latidos por minuto. Ecocardiografía transtorácica. Fue normal.

***Hígado.*** Ecografía hepática. Fue normal. Perfil bioquímico hepático. Era normal.

***Riñón.*** Ecografía renal. El estudio era normal en ambos riñones. Perfil bioquímico renal. Era normal.

***Páncreas.*** Ecografía páncreas. Fue normal. Perfil bioquímico pancreático. Fue normal.

***Examen macroscópico peroperatorio de los órganos.*** La inspección visual de todos estos órganos durante la extracción era normal.

### ***Selección de los receptores y órganos a trasplantar***

***Corazón.*** El corazón fue trasplantado a una paciente de 65 años con insuficiencia cardiaca crónica secundaria a miocardiopatía reumática. Recibió inmunosupresión con azatioprina, ciclosporina A y prednisona.

***Hígado.*** El hígado fue trasplantado con carácter electivo a un paciente de 62 años con hepatocarcinoma en hígado con cirrosis posthepatitis C. El trasplante se realizó sin complicaciones tras un período de isquemia fría de cinco horas. Recibió inmunosupresión con azatioprina, ciclosporina A y prednisona.

***Riñón.*** El riñón izquierdo fue trasplantado a una paciente de 54 años con insuficiencia renal crónica (IRC) secundaria a pielonefritis crónica. El tiempo de isquemia fría fue de 18 horas. Recibió inmunosupresión con ciclosporina A, prednisona y micofenolato.

El riñón derecho fue trasplantado a un paciente de 27 años con IRC secundaria a hidronefrosis bilateral por reflujo vesicoureteral. El tiempo de isquemia fría fue de 20 horas. Recibió inmunosupresión con ciclosporina A, prednisona y micofenolato.

**Donante 2.** Mujer de 19 años sin antecedentes patológicos de interés con ingreso hospitalario por disminución del nivel de conciencia y desorientación tras ingesta de alcohol y MDMA ocho horas antes. Al ingreso la TC encefálica no evidenciaba lesión encefálica y destacaba una hiponatremia de 131 mEq/L y una osmolaridad plasmática de 263 mOsm/L. En el screening toxicológico destacaba etanol en suero de 2,4 mmol/L y estudio cualitativo de anfetaminas en orina positivo. No se detectaron otros tóxicos ni en sangre ni en orina. A las 10 horas del ingreso el sodio sérico era de 120 mEq/L. Cinco horas después la paciente presentó bruscamente deterioro neurológico, coma, taquicardia sinusal a 180 latidos por minuto con bigeminismo y paro respiratorio que requirió intubación inmediata y ventilación mecánica. La TC encefálica mostró edema difuso en la fosa posterior. La punción lumbar evidenció un LCR claro con proteínas y glucosa normales y sin células. El cultivo bacteriológico y virológico del LCR fue negativo. Evolucionó a muerte encefálica 23 horas después de la ingesta de MDMA. Los hallazgos necrópsicos más relevantes estaban localizados a nivel del SNC y corazón. La masa encefálica estaba macerada y presentaba signos de edema difuso. En el examen microscópico cardíaco había múltiples focos diseminados de hemorragia intersticial transmural en ventrículo izquierdo que afectaban especialmente las regiones subendocárdica y subepicárdica. Adicionalmente el estudio inmunohistoquímico constató la presencia de fibras miocárdicas aisladas con signos compatibles de isquemia reciente. El estudio toxicológico de orina fue positivo para anfetaminas y negativo para antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, benzodiacepinas, cannabis, cocaína y opiáceos. La determinación cualitativa de MDMA en bilis fue positiva.

### **Evaluación de los órganos**

**Pulmón.** *Radiografía pósterioanterior de tórax.* Fue normal. *Gasometría arterial.* La PaO<sub>2</sub> con FiO<sub>2</sub> de 1 era de 579 mmHg. *Estudio microbiológico secreciones bronquiales.* El cultivo de las secreciones bronquiales a bacterias y hongos fue negativo.

**Corazón.** *ECG.* Mostraba un ritmo sinusal a 90 latidos por minuto y una supradesnivelación del segmento ST de 1 mm en DII, DIII y de V2 a V6 y prolongación del intervalo QT (0,56s). *Ecocardiografía transtorácica.* Mostró una contractilidad global deprimida con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 38% junto con disquinesia póstero-íntero medio basal y aquinesia septal anterior. *Pruebas biológicas.* Los valores de creatincinasa (CK) y de troponina T eran de 310 UI/L y 0,138 µg/L, respectivamente.

**Hígado.** *Ecografía hepática.* Fue normal. *Perfil bioquímico hepático.* Era normal.

**Riñón.** *Ecografía renal.* El estudio era normal en ambos riñones. *Perfil bioquímico renal.* Era normal.

**Páncreas.** *Ecografía páncreas.* Fue normal. *Perfil bioquímico pancreático.* Fue normal.

**Examen macroscópico peroperatorio de los órganos.** La inspección visual de todos los órganos que iban a ser trasplantados era normal.

### **Selección de los receptores y órganos a trasplantar**

**Pulmón.** Los pulmones fueron trasplantados a un paciente de 53 años con enfisema e hipertensión pulmonar en situación clínica pretrasplante muy grave.

**Hígado.** El hígado fue trasplantado a una paciente de 63 años con antecedentes de cirrosis posthepatitis C y trasplante hepático hacía tres meses que se había complicado con una trombosis de la arteria hepática. Recibió tratamiento inmunosupresor con tacrolimus y prednisona.

**Riñón.** El riñón derecho fue trasplantado a un paciente de 43 años con IRC secundaria a nefropatía Ig A. El tiempo de isquemia fría fue de 16 horas. Recibió inmunosupresión con tacrolimus, micofenolato y prednisona.

**Riñón-Páncreas.** Se realizó un doble trasplante de riñón y páncreas a un paciente de 31 años con IRC por nefropatía diabética. El tiempo de isquemia fría fue seis horas. Recibió tratamiento inmunosupresor con tacrolimus, micofenolato y prednisona.

## **COCAÍNA**

### ***Selección de donantes y periodo de estudio***

En el periodo comprendido entre 1997 y 2003, dos donantes en muerte encefálica y corazón latiente fallecidos por intoxicación aguda tras inhalación de cocaína procedentes del hospital de la Santa Creu y Sant Pau han sido incluidos en este estudio.

### ***Características de los donantes***

**Donante 1.** Mujer de 30 años con antecedentes de asma bronquial y de consumo habitual de cocaína inhalada, no tenía antecedentes de consumo de drogas por vía parenteral, que ingresó en nuestro hospital por parada cardiorrespiratoria que vino precedida por disnea súbita, tras inhalación de cocaína una hora antes. Al proceder a la intubación endotraqueal la laringoscopia directa evidenció edema de glotis. Tras 35 minutos de reanimación cardiopulmonar avanzada recuperó ritmo sinusal. Tras la reanimación, presentaba coma profundo y pupilas midriáticas y arreactivas, la tensión arterial sistémica era de 100/60 mmHg y tenía una taquicardia sinusal a 150 latidos por minuto. El análisis toxicológico evidenció cocaína y anfetaminas en orina. No se detectaron otros tóxicos ni en sangre ni en orina. La paciente cumplía criterios clínicos de muerte encefálica 11 horas después del ingreso hospitalario. Tras el diagnóstico de la muerte encefálica, criterios clínicos y paro circulatorio intracraneal persistente, fue evaluada como donante de órganos. La serología frente a los virus de la hepatitis B, C y de la inmunodeficiencia humana fue negativa. Desde el diagnóstico de la muerte hasta la extracción de órganos la donante permaneció estable hemodinámicamente y

con diuresis conservada. La mioglobulinemia y mioglobinuria eran de 4500 µg/L y 1900 µg/L, respectivamente. Una hora antes de la extracción multiorgánica la ALT era de 89 UI/L, y la creatinina sérica de 239 µmol/L.

### **Evaluación de los órganos**

**Pulmón.** *Radiografía pósterioanterior de tórax.* Destacaba un infiltrado alveolar bilateral. *Gasometría arterial.* La PaO<sub>2</sub> con FiO<sub>2</sub> de 1 era de 171 mmHg. *Estudio microbiológico de las secreciones bronquiales.* Las secreciones bronquiales eran abundantes y hemáticas. El cultivo de las secreciones fue negativo a bacterias y hongos. *Estudio anatomopatológico pulmonar.* El examen microscópico de ambos pulmones evidenció hemorragia intraalveolar focal y de macrófagos cargados de hemosiderina junto con edema pulmonar, sin signos de vasculitis

**Corazón.** *ECG.* Destacaba una taquicardia sinusal a 145 latidos por minuto. *Ecocardiografía transtorácica.* Mostraba una aquinesia anteroapical y contractilidad global muy reducida, y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo era del 25%. *Pruebas biológicas.* La CK era de 8401 UI/L y la troponina T inferior a 0,01 µg/L. *Estudio anatomopatológico corazón.* El examen macroscópico y microscópico del corazón fue normal, incluidas las arterias coronarias.

**Hígado.** *Ecografía hepática.* Fue normal. *Perfil bioquímico hepático.* Destacaba un patrón de citolisis leve (AST 191 UI/L y ALT 88 UI/L, GGT 46 UI/L, FA 79 UI/L y BT 2 µmol/L) y la coagulación era normal.

**Riñón.** *Ecografía renal.* El estudio ecográfico de ambos riñones fue normal. *Perfil bioquímico renal.* La creatinina sérica era de 209 µmol/L; al ingreso hospitalario 11 horas antes había sido de 99 µmol/L.

**Páncreas.** *Ecografía pancreática.* Fue normal. *Perfil bioquímico pancreático.* La amilasemia y lipasemia eran de 308 UI/L y 1027 UI/L, respectivamente.

**Examen macroscópico peroperatorio de los órganos.** Trece horas después del diagnóstico de la muerte se inició la extracción de hígado y riñones

para trasplante. El hígado y los riñones eran macroscópicamente normales. No se realizó biopsia de estos órganos antes de realizar los trasplantes.

### ***Selección de los receptores y órganos a trasplantar***

**Hígado.** El hígado fue trasplantado a un paciente de 14 años con insuficiencia hepatocelular aguda por isoniacidas. El tiempo de isquemia fría fue de 8 horas. Recibió tratamiento inmunosupresor con azatioprina, ciclosporina y prednisona.

**Riñón.** El riñón izquierdo fue trasplantado a una paciente de 52 años con poliquistosis renal. El tiempo de isquemia fría fue de 12 horas. Recibió tratamiento inmunosupresor con tacrolimus, micofenolato y prednisona.

El riñón derecho fue trasplantado a un paciente de 56 años con poliquistosis renal. El tiempo de isquemia fría fue de 24 horas. Recibió tratamiento inmunosupresor con ciclosporina, micofenolato y prednisona.

**Donante 2.** Donante de 41 años de edad consumidora habitual de cocaína inhalada, no tenía antecedentes de consumo de drogas por vía parenteral, que ingresó por insuficiencia respiratoria aguda y disminución del nivel de conciencia tras inhalación de cocaína diez horas antes. Requirió intubación inmediata y ventilación mecánica. Tras la intubación endotraqueal la paciente presentaba coma profundo y pupilas midriáticas y arreactivas, la tensión arterial sistémica era de 120/70 mmHg y tenía una taquicardia sinusal a 96 latidos por minuto. La TC encefálica mostró edema encefálico difuso con colapso ventricular, de espacios aracnoideos y cisternas basales. El análisis toxicológico evidenció cocaína en orina. La paciente cumplía criterios clínicos de muerte encefálica tres horas después del ingreso hospitalario. Tras el diagnóstico de la muerte encefálica, criterios clínicos y paro circulatorio intracraneal, fue evaluada como donante de órganos. La serología frente a los virus de la hepatitis B, C y de la inmunodeficiencia humana fue negativa. Desde el diagnóstico de la muerte hasta la extracción multiorgánica la donante permaneció estable hemodinámicamente y

con diuresis conservada. Una hora antes de la extracción de órganos la ALT era de 271 UI/L y la creatininemia de 77  $\mu\text{mol/L}$ .

### **Evaluación de los órganos**

**Pulmón.** *Radiografía pósterioanterior de tórax.* En la radiografía de tórax había un neumomediastino. *Gasometría arterial.* La  $\text{PaO}_2$  con  $\text{FiO}_2$  de 1 era de 522 mmHg. *Estudio anatomopatológico bipulmonar.* El examen microscópico del pulmón izquierdo constató signos de bronconeumonía aguda y en el pulmón derecho había edema con áreas de enfisema y atelectasia.

**Corazón.** *ECG.* En el electrocardiograma destacaba una taquicardia sinusal a 115 latidos por minuto. *Ecocardiografía transtorácica.* Mostraba una aquinesia apical y contractilidad global muy reducida, y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo era del 25%. *Estudio anatomopatológico del corazón.* El examen macroscópico del corazón era normal, incluidas las arterias coronarias. El examen microscópico del corazón evidenció una miocardiopatía difusa con edema intersticial y focos de miocarditis y necrosis aislada de fibras miocárdicas.

**Hígado.** *Ecografía hepática.* El estudio ecográfico fue normal. *Perfil bioquímico hepático.* Destacaba un patrón de citolisis (AST 487 UI/L, ALT 230 UI/L, GGT 197 UI/L, FA 84 UI/L y BT 1  $\mu\text{mol/L}$ ). El INR era de 1,17. *Biopsia hepática.* Una biopsia hepática peroperatoria evidenció esteatosis macrovesicular leve (5%) con arquitectura lobulillar conservada, sin fibrosis ni inflamación.

**Riñón.** *Ecografía renal.* El estudio ecográfico de ambos riñones fue normal. *Perfil bioquímico renal.* La creatinina sérica era de 113  $\mu\text{mol/L}$ .

**Páncreas.** *Ecografía páncreas.* Fue normal. *Perfil bioquímico pancreático.* La amilasemia y lipasemia eran de 820 UI/L y 64 UI/L, respectivamente.

**Examen macroscópico peroperatorio de los órganos.** El hígado era ligeramente esteatósico y los riñones eran normales.

### ***Selección de los receptores y órganos a trasplantar***

**Hígado.** El hígado fue trasplantado de forma electiva a un paciente de 59 años con cirrosis posthepatitis C. El tiempo de isquemia fría fue de seis horas. Recibió tratamiento inmunosupresor con tacrolimus y micofenolato.

**Riñón.** El riñón izquierdo fue trasplantado a un paciente de 59 años con poliquistosis renal. El tiempo de isquemia fría fue de 24 horas. Recibió tratamiento inmunosupresor con tacrolimus, micofenolato y prednisona.

El riñón derecho fue trasplantado a un paciente de 59 años con gloméruloesclerosis. El tiempo de isquemia fría fue de 21 horas. Recibió tratamiento inmunosupresor con tacrolimus, micofenolato y prednisona.

## **RESULTADOS**

### **METANOL**

#### **Trasplantados renales (Tabla 11)**

*Postoperatorio inmediato.* Dieciocho de los 29 pacientes presentaron diuresis inmediata post-trasplante. Consideramos diuresis inmediata la existencia de diuresis en las primeras seis horas post-trasplante en aquellos receptores que no tenían pretrasplante diuresis conservada y en aquellos que la tenían cuando duplicaron su diuresis habitual. Catorce de ellos no requirieron diálisis durante la primera semana de realizado el trasplante, en tanto que los otros cuatro requirieron de dos a ocho sesiones. Quince de los 29 trasplantados presentaron función retrasada del injerto, trece requirieron de una a cuatro sesiones de diálisis en los diez días post-trasplante inmediato, y en los otros dos hubo que prolongarlas hasta las tres y cuatro semanas respectivamente. Doce debido a necrosis tubular aguda y tres debido a rechazo agudo. Cinco de los quince pacientes con función retrasada del injerto tenían a su homólogo renal con función inmediata del injerto. En los cinco casos correspondió la función inmediata al riñón entre homólogos que tenía menor tiempo de isquemia fría. Los otros diez



trasplantes con función retrasada fueron parejas homólogas procedentes de cinco donantes. No hubo paciente alguno con riñón nunca-funcionante (Tabla 9).

*Supervivencia del injerto y paciente al mes del trasplante.* Al mes del trasplante, los 29 pacientes tenían el injerto renal funcionando, ninguno precisaba diálisis. La creatinina sérica media fue de  $198,6 \pm 178,4$   $\mu\text{mol/L}$  (Tabla 12).

*Supervivencia del injerto y paciente al año.* Al año del trasplante, veinticinco de los 27 pacientes tenían el injerto normofuncionante (92,6%), todos los pacientes estaban vivos. La creatinina sérica media era de  $139,9 \pm 42,9$   $\mu\text{mol/L}$  (intervalo: 62-229  $\mu\text{mol/L}$ ). Dos pacientes habían perdido la función del injerto a los 32 días y seis meses del trasplante, respectivamente, debido a rechazo agudo refractario y falta de cumplimiento del tratamiento inmunosupresor, respectivamente. Ambos riñones habían tenido función inmediata post-trasplante.

*Supervivencia del injerto y paciente a los cinco años.* Nueve de los diez pacientes que habían superado el primer año con el injerto renal funcionando mantenían el injerto funcionando cinco años después de realizado el trasplante. El receptor que perdió la función renal sucedió a los dos años del trasplante debido a rechazo crónico. La creatinina sérica media a los cinco años era de  $164,4 \pm 82,5$   $\mu\text{mol/L}$  (intervalo: 97-330  $\mu\text{mol/L}$ ).

*Relación entre la creatinina sérica del donante y la función inmediata, la creatinina sérica en el receptor y la supervivencia actuarial del injerto.* Los receptores que recibieron el riñón de donantes cuyas creatininas séricas eran inferiores a 120  $\mu\text{mol/L}$  presentaron una función superior a la de aquellos receptores que recibieron los riñones de donantes cuyas creatininas séricas eran superiores a los 120  $\mu\text{mol/L}$ . Un 47% con función retrasada para el primer grupo versus 58,3% para el segundo grupo. No obstante las diferencias no alcanzaron significación estadística ( $P=0,68$ ). Sin embargo, las creatininas séricas media de los receptores al año, tres y cinco años fueron mejores en los riñones procedentes de donantes con creatininas séricas superiores a los 120  $\mu\text{mol/L}$  que en aquellos cuyas creatininas fueron inferiores a 120  $\mu\text{mol/L}$ : 123, 135 y 156  $\mu\text{mol/L}$  versus 156, 168 y 176,5  $\mu\text{mol/L}$ . No obstante, tampoco las diferencias alcanzaron significación estadística ( $P=0,054$ , al año;  $P=0,19$ , a los tres años;  $P=0,70$ , a los

cinco años). La supervivencia actuarial del injerto fue mejor en los receptores de riñones de donantes con creatininas más bajas de  $120 \mu\text{mol/L}$  que en los receptores con riñones procedentes de donantes con creatininas superiores al primer año del trasplante, 60% vs 40%, pero sin alcanzar validez estadística ( $P=0,18$ ), se igualaba a los tres años, y se invertía la relación a los cinco años del trasplante, 33,3% vs 66,7%, sin significación estadística ( $P=0,23$ ).

*Tiempo de isquemia fría y su relación con la diuresis y función inmediata del injerto.* Establecimos dos grupos en función del tiempo de isquemia fría del riñón trasplantado, aquellos con una isquemia fría igual o menor de 16 horas y aquellos con una isquemia fría superior a las 16 horas, y la relacionamos con la diuresis inmediata o retrasada y la función inmediata o retrasada. No se observó correlación alguna ( $P=0,13$ ;  $P=0,99$ ;  $P=0,36$ ;  $P=0,15$ ).

*Función inmediata y función retrasada del injerto y su relación con la creatininemia del receptor al mes, al año y a los tres años del trasplante.* No se observó que la función renal post-trasplante, inmediata o retrasada, se correlacionara con la creatinina sérica de los receptores al mes del trasplante ( $P=0,81$ ), al año ( $P=0,80$ ), o a los tres años del trasplante ( $P=0,89$ ).

## **Trasplantados hepáticos (Tabla 12)**

*Postoperatorio inmediato.* Los cinco trasplantados hepáticos evolucionaron favorablemente.

*Supervivencia del injerto y paciente al primer mes.* Cuatro de los cinco pacientes trasplantados estaban clínicamente bien, injerto normofuncionante y de alta hospitalaria. Uno de los trasplantados, de 47 años originariamente afectado por cirrosis alcohólica, falleció a los 16 días de realizado el trasplante debido a rechazo agudo del injerto. Había recibido el hígado de una donante de 37 años cuya ecografía y perfil biológico hepáticos habían sido estrictamente normales.

*Supervivencia del injerto y paciente al primer año.* Dos pacientes clínicamente bien, e injerto normofuncionante. Un paciente, de 52 años y originariamente afectado de cirrosis alcohólica, falleció a los 33 días de realizado

el trasplante debido a una hemorragia intracerebral espontánea, con injerto normofuncionante. Había recibido el hígado de un donante de 33 años, que no tenía antecedentes de enolismo crónico y cuya evaluación hepática, tanto la ecografía como el perfil biológico, habían sido estrictamente normales.

*Supervivencia del injerto y paciente a los cinco años y seguimiento ulterior.* Dos de los cuatro pacientes trasplantados, mujeres de 52 y 53 años de edad cuando se realizaron los trasplantes y afectadas originariamente por una hepatitis fulminante tóxica y cirrosis biliar primaria respectivamente, estaban clínicamente bien y con injerto normofuncionante a los ocho y cinco años, respectivamente, de realizados los trasplantes. Habían procedido los injertos de sendas mujeres de 35 y 39 años, las cuales tenían antecedentes de enolismo crónico y en la evaluación hepática de las mismas, en la primera donante tanto la ecografía como el perfil hepático había sido normal mientras que en la segunda donante no se había hecho ecografía y el perfil hepático había sido estrictamente normal.

### **Trasplantados cardíacos (Tabla 12)**

*Postoperatorio inmediato.* Fue favorable en los cuatro trasplantados.

*Supervivencia de injerto y paciente al mes del trasplante.* Tres de los cuatro trasplantados permanecían clínicamente bien y con alta domiciliaria. Uno de los trasplantados, de 53 años y originariamente afectado de miocardiopatía dilatada, falleció a los 24 días de realizado el trasplante debido al rechazo agudo del órgano trasplantado. El corazón que había recibido procedió de una donante de 26 años, la cual no había presentado anormalidad alguna en la evaluación cardíaca que se le había realizado.

*Supervivencia del injerto y paciente al año del trasplante.* Los tres pacientes permanecían clínicamente bien con injerto normofuncionante.

*Evolución ulterior al año del trasplante.* A los 15 meses del trasplante falleció uno de los receptores, de 55 años originariamente afectado de miocardiopatía isquémica, debido a rechazo agudo del órgano trasplantado. El corazón que había recibido había procedido de una donante de 35 años que como

única anomalía en la evaluación cardíaca que se le había realizado presentaba en el ECG complejos ventriculares prematuros frecuentes. Los otros dos receptores permanecían clínicamente bien a los 35 y 25 meses, respectivamente, de realizados los trasplantes, con estudios ecocardiográficos y coronariográficos de ambos estrictamente normales, y no habían presentado complicación clínica alguna de interés en el periodo de observación.

## ÉXTASIS

### Trasplantado cardíaco

#### Donante 1

*Postoperatorio inmediato.* La receptora no presentó ninguna complicación médica ni quirúrgica durante los 12 días de ingreso hospitalario.

*Supervivencia de injerto y paciente al mes del trasplante.* Estado clínico del receptor y función cardíaca normales.

*Supervivencia de injerto y paciente al año del trasplante.* Paciente bien clínicamente y con injerto normofuncionante.

*Evolución ulterior al año del trasplante.* A los 4,5 años postrasplante, el estado clínico y la función cardíaca eran normales, y no ha presentado ninguna complicación cardiológica durante este período.

### Trasplantado pulmonar

#### Donante 2

*Postoperatorio inmediato.* La receptora presentó fiebre, leucocitosis e insuficiencia respiratoria aguda a las 12 horas postrasplante. En la radiografía de tórax postrasplante se objetivó un infiltrado basal izquierdo que posteriormente evolucionó a un infiltrado alveolar bilateral. La broncoscopia evidenció secreciones bronquiales purulentas, suturas sin signos de isquemia, y en la biopsia bronquial aparecieron abundantes polimorfonucleares y membranas hialinas. Todos los hemocultivos y todos los cultivos microbiológicos del broncoaspirado fueron

negativos. Evolucionó a fallo multiorgánico y falleció en el quinto día postrasplante.

## **Trasplantados hepáticos**

### **Donante 1**

*Postoperatorio inmediato.* El receptor en las primeras 72 horas postrasplante presentó una ALT máxima de 263 UI/L, un INR máximo de 1,15 y una producción de bilis mínima de 410 mL/día. La biopsia hepática realizada tres días postrasplante no mostró alteraciones significativas. Permaneció ingresado 16 días sin complicaciones y al alta el estado clínico y la función hepática eran normales.

*Supervivencia de injerto y paciente al mes del trasplante.* El estado clínico y la función del injerto hepático eran normales.

*Supervivencia de injerto y paciente al año del trasplante.* El estado clínico del receptor y la función hepática eran normales.

*Evolución ulterior al año del trasplante.* A los dos años postrasplante requirió suprarrenalectomía izquierda por metástasis de hepatocarcinoma y a los cuatro años resección de un hepatocarcinoma *de novo* en el injerto. A los 4,5 años postrasplante, el paciente estaba clínicamente asintomático y con injerto hepático normofuncionante.

### **Donante 2**

*Postoperatorio inmediato.* El trasplante se realizó sin complicaciones quirúrgicas y el injerto presentó función inmediata. La receptora fue dada de alta hospitalaria a las tres semanas con función hepática normal.

*Evolución ulterior al mes del trasplante.* A los 47 días postrasplante la biopsia hepática evidenció recidiva de la hepatitis C y la PCR cuantitativa VHC (RNA-VHC) era de 475.000 UI/mL. A los siete meses postrasplante tenía un INR de 1,25 y un patrón mixto de citolisis y colestasis (AST 88 UI/L, ALT 45 UI/L, GGT 200 UI/L, FA 323 UI/L y BT de 1,7  $\mu$ mol/L).

## **Trasplantados renales**

### **Donante 1**

*Postoperatorio inmediato.* Los dos injertos renales presentaron función inmediata. Los receptores no presentaron ninguna complicación médica ni quirúrgica durante el ingreso hospitalario.

*Supervivencia del injerto y paciente al mes del trasplante.* El estado clínico de los dos receptores y la función de los injertos eran normales.

*Evolución del injerto y paciente al año del trasplante.* Un paciente clínicamente bien y con injerto normofuncionante (creatininemia de 62  $\mu\text{mol/L}$ ). El otro paciente falleció por linfoma intestinal a los seis meses postrasplante con injerto normofuncionante (creatininemia de 115  $\mu\text{mol/L}$ ).

*Evolución ulterior al año del trasplante.* A los 4,5 años de seguimiento el estado clínico y la función renal eran normales en un receptor.

### **Donante 2**

*Postoperatorio inmediato.* El receptor del riñón derecho no presentó ninguna complicación durante los nueve días de ingreso hospitalario y el injerto presentó función inmediata.

*Supervivencia del injerto y paciente al mes del trasplante.* Paciente clínicamente bien y con injerto renal normofuncionante.

*Evolución ulterior al mes del trasplante.* A los siete meses de seguimiento el estado clínico y la función renal eran normales (creatininemia de 104  $\mu\text{mol/L}$ ).

## **Trasplantado riñón-páncreas**

### **Donante 2**

*Postoperatorio inmediato.* El receptor presentó diuresis inmediata postrasplante. Requirió insulino terapia sólo en las primeras 24 horas postrasplante.

*Supervivencia del injerto y paciente al mes del trasplante.* Paciente clínicamente bien y con injerto renopancreático normofuncionante.

*Evolución ulterior al mes del trasplante.* A los siete meses de seguimiento presentaba glucemias normales y creatininemia de 106  $\mu\text{mol/L}$ .

## COCAÍNA

### Trasplantados hepáticos

#### Donante 1

*Postoperatorio inmediato.* El trasplante hepático ortotópico se realizó sin complicaciones. El injerto hepático presentó función inmediata. En las primeras 72 horas postrasplante presentó una ALT máxima de 1360 UI/L y un INR máximo de 1,7.

*Supervivencia del injerto y paciente al mes del trasplante.* Paciente clínicamente bien y con injerto hepático normofuncionante.

*Supervivencia del injerto y paciente al año del trasplante.* El estado clínico del paciente y la función hepática eran normales.

*Evolución ulterior al año del trasplante.* A los cinco años del trasplante el estado clínico era normal, tenía un INR de 1 y un perfil hepático normal (AST 23 UI/L, ALT 21 UI/L, GGT 23 UI/L y BT de 0,5  $\mu$ mol/L).

#### Donante 2

*Postoperatorio inmediato.* El injerto hepático presentó una excelente función inmediata. En las primeras 72 horas postrasplante presentó una ALT máxima de 1278 UI/L y un INR máximo de 2,75.

*Supervivencia del injerto y paciente al mes del trasplante.* Paciente clínicamente bien y con injerto hepático normofuncionante.

*Supervivencia del injerto y paciente al año del trasplante.* A los 12 meses del trasplante el estado clínico del paciente era normal, tenía un INR de 1,15 y un perfil hepático normal (AST 22 UI/L, ALT 30 UI/L, FA 83 UI/L, GGT 29 UI/L y BT 0,8 mg/dL).

### Trasplantados renales

#### Donante 1

*Postoperatorio inmediato.* Ambos injertos renales presentaron función inmediata. Ninguno de los dos receptores presentó complicaciones durante los 21 y 35 días de ingreso hospitalario postrasplante, respectivamente.

*Supervivencia del injerto y paciente al mes del trasplante.* Ambos pacientes clínicamente bien y con injertos normofuncionantes (creatininemia de 113 y de 136  $\mu\text{mol/L}$ , respectivamente).

*Supervivencia del injerto y paciente al año del trasplante.* El estado clínico de los receptores era normal y tenían creatininemias de 88 y de 82  $\mu\text{mol/L}$ , respectivamente.

*Supervivencia del injerto y paciente a los tres y cinco años del trasplante.* Estado clínico normal en ambos receptores e injertos normofuncionantes: creatininemias a los tres y cinco años de seguimiento en un receptor de 78 y 76  $\mu\text{mol/L}$  y en otro de 76 y 72  $\mu\text{mol/L}$ , respectivamente.

## **Donante 2**

*Postoperatorio inmediato.* Ambos injertos renales presentaron función inmediata. Sendos pacientes no presentaron ninguna complicación durante los nueve y diez días de ingreso hospitalario, respectivamente.

*Supervivencia del injerto y paciente al mes del trasplante.* Los dos receptores estaban clínicamente bien y con injertos normofuncionantes.

*Supervivencia del injerto y paciente al año del trasplante.* El estado clínico de los dos pacientes era normal y tenían creatininemias de 97 y de 173  $\mu\text{mol/L}$ , respectivamente.



## DISCUSIÓN

### INTRODUCCIÓN

El principal objetivo de la medicina del trasplante es proveer de un injerto funcional a cualquier paciente que pudiera beneficiarse. No obstante, desde siempre ha habido déficit de órganos para trasplante, situación que ha empeorado sustancialmente de forma progresiva. Por este motivo los criterios de aceptación de donantes y de órganos con finalidad de trasplante se han ido ampliando a lo largo de los años en un intento de paliar al menos parcialmente el déficit de órganos. En los últimos 15 años nuestro grupo de trasplante ha ampliado de forma notable estos criterios de aceptación de donantes de órganos con la inclusión entre otros de: donantes mayores de 65 años, con infecciones (meningitis, endocarditis, sífilis, hepatitis B y C) e intoxicaciones (cocaína, éxtasis, metanol). En nuestra experiencia cuando se adoptan las estrategias adecuadas se puede obtener la misma supervivencia de injerto y paciente en aquellos receptores que reciben órganos de donantes denominados marginales en comparación con aquellos que reciben órganos de los donantes clásicamente denominados ideales. El primer trabajo que presentamos recoge los criterios más amplios de aceptación de donantes y de órganos para trasplante. Es una revisión completa actualizada sobre todas las estrategias adoptadas por los diferentes grupos de trasplante a nivel mundial para incrementar el número de órganos viables para trasplante.

El concepto órgano ideal debe ser un concepto integral que incluya tanto las características del donante como las del receptor y todo el procedimiento que se realiza entre ambos, desde el proceso de obtención hasta la asignación y trasplante. Debe ser definido por el adecuado funcionamiento del órgano en el receptor y sin que le transfiera enfermedades adicionales. A partir de estas premisas nuestro grupo inició una línea de investigación hace diez años con un objetivo: incrementar el número de trasplantes con éxito con injertos generados a partir de estos donantes denominados marginales, entre ellos 20 donantes fallecidos por intoxicación aguda. Estos cadáveres pueden ser donantes

potenciales de órganos para trasplante ya que generalmente mantienen una función normal en los órganos torácicos y abdominales. Es obligatorio realizar siempre en todos estos casos una evaluación completa y rigurosa de cada donante y de cada uno de los órganos tributarios de trasplante. Los tóxicos responsables de la muerte en los 20 donantes de nuestra serie fueron metanol (16), éxtasis (2) y cocaína (2). A partir de estos donantes se generaron y trasplantaron 54 órganos: 5 corazones, 2 pulmones, 9 hígados, 37 riñones y 1 páncreas.

## **METANOL**

Los pacientes que sufren intoxicación aguda por metanol generalmente sobreviven si se instaura de forma precoz un tratamiento correcto y ocasionalmente algunos fallecen como consecuencia de edema encefálico [190]. En aquellos que sobreviven las secuelas suelen ser exclusivamente oftalmológicas, las lesiones extraoculares suelen ser reversibles y la recuperación completa suele ser la regla. Por todo esto nuestro grupo de trasplantes acepta los donantes de órganos fallecidos por intoxicación aguda por metanol. La segunda publicación [43] que incluimos en la Tesis recoge nuestra experiencia con 16 donantes de órganos a corazón latente fallecidos por intoxicación aguda por metanol en 10 hospitales españoles durante 14 años (octubre de 1985 y julio de 1999). Con los injertos procedentes de estos donantes se realizaron con éxito 38 trasplantes en 38 receptores: 29 de riñón, 5 de hígado y 4 de corazón.

La primera cuestión que nos planteamos ante la utilización de órganos de un donante fallecido por intoxicación es la posibilidad de transmitir la intoxicación a los receptores de los órganos trasplantados. En el trabajo que hemos presentado, ninguno de los 38 receptores presentó en las primeras 48 horas postrasplante acidosis metabólica por anión gap, y a lo largo de los años de seguimiento ninguno de los trasplantados manifestó las alteraciones neurológicas características de la intoxicación por metanol. Por lo que podemos concluir que las

concentraciones que pudieran existir de metanol o sus metabolitos en los órganos que se trasplantan no alcanzan concentraciones tóxicas en el receptor, y desde este punto de vista su posible presencia resulta inocua.

Nuestros resultados con los 29 trasplantes de riñón con injertos extraídos de 15 donantes fallecidos por intoxicación aguda por metanol han sido excelentes. No hubo trasplante que fuera nunca-funcionante. Catorce de los 29 trasplantados renales (48,2%) presentaron función inmediata postrasplante, y si consideramos la función inmediata desde el punto de vista del donante, al menos un riñón procedente de diez de los 15 donantes renales tuvo función inmediata (66,6%). Y ello a pesar de que 10 de los 15 donantes renales tenían creatininemias superiores a los valores de referencia, incluido el donante en el que fue documentada la rabdomiolisis y que era uno de los que presentaba los niveles séricos de creatinina más elevados. No hubo correlación estadísticamente significativa entre los niveles séricos de creatinina en el donante y la función inmediata del injerto en el receptor o la supervivencia del injerto o paciente al año, tres y cinco años. Aunque no se alcanzó correlación estadísticamente significativa entre las creatininemias del donante y las creatininemias en el receptor al mes, al año, a los tres y a los cinco años del trasplante, paradójicamente tenían mejores creatininas los receptores que habían recibido el riñón de donantes con creatininemias más elevadas.

En los 14 años de seguimiento se había producido la pérdida de función de seis injertos renales. Los otros 23 receptores renales presentaban función renal normal en el periodo de 14 meses a ocho años de evolución. La supervivencia actuarial de los injertos renales al año, tres y cinco años fueron del 92,6%, 77,8% y 75%, similares a los del Registro General de supervivencia en Cataluña [203] para receptores del mismo grupo de edad, 87%, 81% y 73%; e incluso superiores al registro de la UNOS [204] para receptores del mismo grupo de edad, 88,5%, 73,2% y 63,0%. Los resultados publicados en la literatura sobre trasplantes renales de riñones procedentes de donantes fallecidos por intoxicación aguda por metanol son similares a los nuestros. Los restantes 32 trasplantes renales

publicados en la literatura procedían de 16 donantes de órganos fallecidos por intoxicación aguda por metanol [179,182,205-209]; en 30 receptores (93,8%) los injertos eran normofuncionantes durante el periodo de seguimiento que osciló entre un mes y 2,5 años. Dos de estos 32 receptores fallecieron por sepsis a las tres y cinco semanas del implante, respectivamente, ambos con injerto funcionante [205, 206].

Se ha descrito la afectación estructural del riñón en las intoxicaciones graves por metanol, fundamentalmente a nivel del túbulo renal [205, 210]. En una serie autóptica de 28 fallecidos por intoxicación por metanol, Mittal et al [210] observaron una afectación renal en la totalidad de los intoxicados consistente en degeneración del túbulo renal en diferentes grados con necrosis en parches, y otras lesiones frecuentes tales como congestión y edema de los capilares peritubulares y glomerulares, y endotelio, y proliferación mesangial. En los intoxicados por metanol se podrían asociar otras lesiones renales por rhabdomiolisis aguda [211], como sucedió en uno de nuestros donantes el cual había tenido una parada respiratoria antes de la muerte encefálica y en el que había una intoxicación concomitante por glibenglicol; sendos injertos renales de este donante presentaron función inmediata y al año del trasplante las creatininemias eran de 89 y 110  $\mu\text{mol/L}$ , respectivamente. Dados los resultados de nuestra serie se puede deducir la escasa o nula repercusión del metanol sobre la función renal en el receptor.

Los cinco trasplantes de hígado realizados con injertos procedentes de nuestros donantes tuvieron excelente función inmediata postrasplante. Tres eran normofuncionantes ocho meses, cinco y ocho años después del trasplante, respectivamente. Dos receptores fallecieron con injertos normofuncionantes, el primero por rechazo agudo y el segundo por hemorragia cerebral espontánea, a los 16 y 33 días del trasplante, respectivamente. Nuestros resultados son similares a los publicados en la literatura con otros ocho trasplantes de hígado procedentes de donantes fallecidos por intoxicación por metanol; todos presentaron función

inmediata y excepto uno, el receptor falleció por complicaciones sépticas con injerto funcionante, eran normofuncionantes durante un periodo de seguimiento que osciló entre uno y ocho años [179, 182, 206-208]. Aunque la experiencia es limitada para poder establecer conclusiones definitivas, sin embargo, los resultados son alentadores y en nada difieren a los obtenidos con donantes fallecidos por otras patologías.

En la intoxicación aguda por metanol han sido descritos cambios estructurales en el hígado consistentes en esteatosis microvesicular [179, 210, 212, 213] que puede afectar a casi a dos tercios de los pacientes intoxicados [210]. No se ha descrito insuficiencia hepática aguda por metanol ni siquiera disfunciones hepáticas agudas de consideración, tampoco complicaciones hepáticas tardías en estos intoxicados. Por otro lado, en un porcentaje elevado esta intoxicación ocurre en pacientes con hábito enólico, como sucedió en 15 (94%) de los 16 donantes de nuestra serie, por lo cual estos donantes pueden tener bastantes posibilidades de padecer una hepatopatía alcohólica de base. Sin embargo, es frecuente encontrar en estos donantes una función hepática y ecografía hepática normales así como hígados macroscópicamente normales. En estos casos, el hígado es válido para trasplante. La evolución inmediata y tardía del injerto hepático es comparable a la de donantes sin intoxicación por metanol.

Dos de nuestros cuatro trasplantados de corazón estaban con injertos normofuncionantes y ecocardiografías y coronariografías normales a los 35 y 25 meses postrasplante, respectivamente. Los otros dos pacientes fallecieron por rechazo agudo 24 días y 1,3 años postrasplante, respectivamente. En la literatura han sido publicados otros seis trasplantes cardíacos con injertos procedentes de donantes fallecidos por intoxicación aguda por metanol [179, 206, 214]. Fallecieron dos receptores, uno de ellos presentó pobre función inmediata del injerto y falleció durante el implante [206], otro por aterosclerosis del injerto a los 18 meses del trasplante [214]. Los otros cuatro receptores estaban con injertos funcionantes durante el periodo de seguimiento que osciló entre uno y ocho años [179, 206,

214]. La experiencia acumulada con estos diez trasplantes de corazón es escasa como para alcanzar conclusiones definitivas pero los resultados a corto y largo plazo no los aleja para nada de los resultados obtenidos con corazones de cualquier otro tipo de donantes [204].

En la intoxicación grave por metanol es característica la estabilidad cardiovascular a lo largo de la fase aguda de la afección, que suele mantenerse hasta la recuperación del paciente e incluso cuando la evolución no es favorable, como sucede tras la parada respiratoria o muerte encefálica del mismo [212]. Sin embargo, han sido descritos cambios estructurales en el músculo cardíaco [179, 210, 212]. En la serie autopsica de intoxicados por metanol de Mittal et al [210], doce de los 28 presentaban cambios degenerativos en el miocardio; y en la serie autopsica de Bennett et al [212] describen hemorragias epicárdicas. Sin embargo, no han sido descritas lesiones cardíacas residuales en los supervivientes de una intoxicación por metanol.

A diferencia de lo que opinan otros autores [179, 207] quienes consideran que la intoxicación por metanol es una contraindicación para la donación de corazón aunque la función cardíaca estuviera bien, nuestra opinión es exactamente la contraria. Si el donante se ha mantenido hemodinámicamente estable, y la evaluación biológica cardíaca, el ECG y el ecocardiograma son normales, se debe proceder a la extracción y trasplante electivo del corazón. Los mismos criterios de viabilidad que propugnan Tenderich et al [181] sobre la aceptación del corazón de donantes fallecidos por diversos tóxicos.

En nuestra serie de 16 donantes de órganos fallecidos por intoxicación por metanol no se procedió a la extracción de pulmones o páncreas para trasplantes. El motivo vino determinado por la renuencia de los equipos de trasplantes a utilizar estos donantes. Los trasplantes de pulmón y páncreas en nuestro país suponen menos del 5% del total de trasplantes de órganos que se realizan, lo que lleva parejo unos criterios muy rigurosos y restrictivos en la aceptación del donante. Evrard et al [207] utilizaron con éxito los pulmones de un donante fallecido por

metanol para realizar un trasplante secuencial en un receptor, el postoperatorio inmediato fue favorable y al año del trasplante el receptor pulmonar estaba clínicamente bien. Igualmente, tan solo hay un caso referido en la literatura de trasplante reno-pancreático procedente de donante fallecido por intoxicación por metanol; Chari et al [206] trasplantaron el páncreas-riñón de un donante fallecido por metanol en un receptor, el post-operatorio inmediato y la función al año de realizado el trasplante era correcto.

En animales de experimentación a los que se provoca una intoxicación aguda por metanol, el pulmón constituye una de las vías principales de eliminación del tóxico en su forma original [215]; sin embargo, y a pesar de que probablemente también constituya la vía pulmonar un órgano de eliminación importante en humanos, en intoxicaciones graves en éstos no se han descrito lesiones pulmonares primarias por metanol, o sus metabolitos. No obstante, son frecuentes las lesiones pulmonares secundarias fundamentalmente en los pacientes en coma que requieren ventilación mecánica y especialmente en aquellos que evolucionan a la muerte. La lesión pulmonar más frecuente que hemos observado en nuestra serie es la neumonía, la presentaron siete de los 16 donantes. Probablemente, tenga como origen la broncoaspiración. Otra lesión que observamos fue el edema pulmonar bilateral, presente en dos de los donantes, y cuyo origen podría estar relacionado con la hipertensión endocraneana relacionado con el proceso de muerte encefálica. Sin embargo, todos los donantes de nuestra serie en los que no se objetivó lesión parenquimatosa pulmonar mediante radiología simple cumplían criterios gasométricos de viabilidad como donantes de pulmones, salvo dos.

En series autópsicas de intoxicados por metanol se han observado lesiones pancreáticas de grado variable tales como pancreatitis aguda, necrosis pancreática, y pancreatitis hemorrágica, en un porcentaje que oscilaba del 3,5 al 100% de los fallecidos estudiados [210, 212, 216, 217]. El metanálisis de las cuatro series da como resultado una afectación pancreática del 43,5%, 28 de 62 casos. La hiperamilasemia es un hallazgo de laboratorio frecuente en esta intoxicación, Bennett et al [212] encontraron dicha elevación en 14 de 21

evaluados; sin embargo, la elevación de dicha enzima no implica la afectación indefectible del páncreas ya que dicha elevación puede tener un origen exclusivamente extrapancreático [212, 217]. En este contexto, la lipasa sérica es un marcador más específico ante una posible afectación pancreática [218].

Como conclusión, podemos confirmar que el trasplante de órganos procedentes de donantes fallecidos por intoxicación por metanol no transfiere la toxicidad metabólica al receptor, y que el corazón, pulmones, hígado y riñones, de estos donantes son viables para tal fin. La evaluación de cada uno de estos órganos para trasplante debe seguir los principios generales que se aplican para cada uno de ellos, es decir que cumplan los criterios de validación del órgano en cuestión evaluando los parámetros clínicos, biológicos, radiológicos y ecográficos. Cuando el órgano concreto de un donante fallecido por metanol presenta estos parámetros dentro de la normalidad se debe proceder a la extracción del órgano, que permitirá en la mayoría de las ocasiones darle el visto bueno tras su valoración visual. En los donantes fallecidos por intoxicación aguda por metanol es recomendable antes de la extracción de órganos corregir la acidosis metabólica y que los niveles de metanol en sangre sean indetectables (en ocasiones esto se puede prolongar más de 100 horas tras iniciar tratamiento específico de la intoxicación) [190]. La supervivencia del injerto y de los receptores de riñón, hígado y corazón con órganos procedentes de estos donantes no difieren a corto y largo plazo de los trasplantes realizados con órganos de donantes fallecidos por otras causas. La transmisión de toxicidad por metanol con los injertos en los receptores no ha sido documentada en la literatura [190].

## **ÉXTASIS**

La incidencia de complicaciones graves asociadas al consumo de éxtasis son infrecuentes [219]. El edema cerebral y la insuficiencia hepática fulminante son dos de las complicaciones más graves asociadas al consumo de éxtasis. La intoxicación aguda por éxtasis puede convertir a un paciente en donante de



órganos o en receptor de un injerto hepático. Puede inducir infartos encefálicos, hemorragias subaracnoideas, trombosis de senos venosos cerebrales, vasculitis cerebral y edema encefálico [220-225]. Una de las causas más frecuentes de muerte encefálica en estos pacientes es el edema encefálico asociado a hiponatremia severa como ocurrió en las dos donantes de nuestra serie [185, 226-228]. Las mujeres jóvenes presentan un riesgo particular para el desarrollo de hiponatremia grave [185, 226-228]. La hiponatremia suele ser dilucional debido a intoxicación acuosa o secundaria a secreción inadecuada de hormona antidiurética [226, 229]. Han sido publicados 15 casos de hiponatremia asociados a la ingesta de MDMA, diez de ellos con edema encefálico demostrado por tomografía computadorizada (TC) encefálica de los que cinco evolucionaron a muerte encefálica [185, 226-228]. En cuatro de los cinco cadáveres se observaron además complicaciones sistémicas: edema pulmonar (1 caso) [226], edema pulmonar y necrosis hepática (1 caso) [227], atelectasia y émbolos grasos en el sistema vascular pulmonar (1 caso de nuestra serie) [185] y hemorragia intersticial transmural miocárdica (1 caso de nuestra serie) [185].

En la evaluación de estos donantes en muerte encefálica es importante buscar todas aquellas complicaciones sistémicas descritas en la intoxicación por éxtasis, principalmente en corazón, pulmón e hígado [219]. En corazón puede provocar isquemia o necrosis miocárdica en relación con vasoespasmo coronario [230, 231], así como arritmias [232]. La prolongación del intervalo QT es un factor de riesgo para el desarrollo de arritmias malignas y asistolia en estos donantes, como ocurrió en una de las dos donantes de nuestra serie [185, 233]. En pulmón puede provocar edema, infartos y hemorragias intraalveolares [226, 232, 234-236]. En la evaluación hepática buscaremos datos clínicos y analíticos sugestivos de hepatotoxicidad por éxtasis. La biopsia hepática pretrasplante puede ser útil para confirmar o descartar hepatotoxicidad por MDMA. Entre las complicaciones renales descritas en consumidores de MDMA destaca la insuficiencia renal aguda (IRA) de etiología probablemente multifactorial [237]. Entre las posibles causas de esta IRA destacan la coagulación intravascular diseminada (CID), la rabdomiolisis, y según

algunos autores un posible efecto nefrotóxico directo por éxtasis [237]. Ninguno de nuestros donantes presentó CID ni rabdomiolisis. No ha sido descrito ningún caso de insuficiencia renal crónica por consumo de éxtasis [238]. En la literatura no se ha descrito ningún tipo de alteración pancreática en relación con el consumo de MDMA [232, 234-236, 239, 240].

La incidencia de complicaciones neurológicas por éxtasis es desconocida y pueden provocar la muerte encefálica en personas jóvenes y sanas. Estos casos letales pueden ser donantes de órganos [185, 191]. La segunda publicación [185] incluida en la Tesis recoge dos donantes multiorgánicos fallecidos por edema encefálico asociado a hiponatremia severa inducida por éxtasis y tres pacientes que requirieron un trasplante hepático urgente ortotópico como tratamiento de una insuficiencia hepatocelular aguda severa inducida por esta droga. Los donantes eran mujeres de 15 y 19 años de edad, respectivamente y sin antecedentes patológicos de interés. Ambas ingresaron por disminución del nivel de conciencia tras la ingesta de una tableta y media de MDMA en un caso y de alcohol y una dosis desconocida de MDMA en el otro. La TC encefálica mostró edema encefálico difuso en ambas. Evolucionaron a muerte encefálica 23 y 40 horas después de la ingesta de éxtasis, respectivamente. En ambas donantes, el intervalo entre la ingesta de éxtasis y la extracción multiorgánica fue de 50 y 51 horas, respectivamente. Todos los órganos de las dos donantes fueron viables para trasplante excepto los pulmones en una y el corazón en otra que presentaban lesiones estructurales pulmonares y cardíacas extensas, respectivamente. A partir de los órganos de estas dos donantes en muerte encefálica se realizaron ocho trasplantes: un corazón, un bipulmonar, tres riñones, un riñón-páncreas y dos hígados. La evaluación pretrasplante de los diez órganos mostró un patrón funcional y morfológico estrictamente normal. Macroscópicamente todos los órganos que iban a ser trasplantados eran normales. En ningún receptor se evidenció tras el trasplante ninguna de las manifestaciones clínicas descritas en la intoxicación por MDMA. El trasplantado cardíaco presentaba a los 4,5 años del trasplante estado clínico y función cardíaca normales. El trasplante bipulmonar fue

realizado sin complicaciones quirúrgicas. No obstante en las primeras 24 horas el receptor presentó fiebre, insuficiencia respiratoria secundaria a neumonía bilateral e insuficiencia renal y falleció por fallo multiorgánico en el quinto día. Todos los injertos renales tuvieron función inmediata. Uno de los receptores falleció a los seis meses por linfoma intestinal con función renal preservada. Los otros tres receptores no presentaron ninguna complicación durante el seguimiento de siete meses a 4,5 años y mantenían una función renal normal. El receptor del trasplante renopancreático mantuvo la glucemia y la función renal normales durante los siete meses de seguimiento. En los dos trasplantados hepáticos recidivaron en los injertos las patologías que motivaron el trasplante, hepatopatía por VHC y hepatocarcinoma, respectivamente, y estaban clínicamente estables a los siete y 54 meses de seguimiento, respectivamente. La evaluación de los injertos hepáticos antes del trasplante (perfil hepático, ecografía hepática y evaluación macroscópica) y las biopsias hepáticas postrasplante no evidenciaron signos de hepatotoxicidad por éxtasis.

Recientemente, Komokata et al [191] publicaron dos trasplantes de hígado procedentes de dos donantes fallecidos por intoxicación por MDMA en un caso y por MDMA y ácido lisérgico (LSD) en el otro. El perfil hepático y la biopsia hepática del donante intoxicado sólo por MDMA eran normales pero el receptor presentó fallo primario del injerto y requirió un segundo trasplante en el tercer día del postoperatorio. El otro injerto hepático procedente del donante intoxicado por MDMA y LSD presentó función inmediata. Los dos receptores estaban clínicamente bien y con injertos normofuncionantes a los 22 meses del trasplante.

Como conclusión, aunque la experiencia es limitada, el trasplante de órganos procedentes de donantes fallecidos por intoxicación por MDMA no ha transferido la toxicidad a los receptores y todos los órganos torácicos y abdominales de estos donantes en muerte encefálica pueden ser viables para trasplante. La supervivencia a corto y medio plazo del injerto y del receptor son similares a las del resto de trasplantes.

Estos donantes de órganos también pueden ser donantes de tejidos. En concreto en una de las donantes de nuestra serie se extrajeron y trasplantaron con éxito las córneas en dos receptores. En ninguno de los dos receptores se produjo transmisión de toxicidad por éxtasis con los injertos. En relación con el consumo de MDMA se han descrito lesiones oftalmológicas: lagoftalmos, lesiones epiteliales y erosiones corneales [241]. El trasplante de córneas procedentes de donantes fallecidos por intoxicación por éxtasis no ha sido documentado en la literatura.

La MDMA es una droga potencialmente hepatotóxica [235, 242-244]. La etiología de esta toxicidad hepática es probablemente multifactorial y se han involucrado mecanismos inmunológicos y la hipertermia [239, 242, 243]. Según algunos autores la intensidad del daño hepático parece no estar relacionada ni con la cantidad ni con la frecuencia de ingesta de éxtasis y sugieren una reacción de tipo idiosincrásico [235, 243]. El patrón clínico varía desde la alteración asintomática de los tests de función hepática hasta la insuficiencia hepática aguda [185, 235, 242-244]. La hepatitis aguda es la forma de presentación clínica más frecuente [235, 244], el intervalo entre la ingesta de éxtasis y la sintomatología puede oscilar entre uno y 28 días [235, 243, 244] y la recuperación espontánea normalmente ocurre entre tres semanas y tres meses [235, 244]. También han sido descritos casos de toxicidad subaguda, fibrosis hepática y hepatitis recidivante tras ingesta repetida de esta sustancia [235, 242]. No se ha descrito ningún caso de cirrosis ni hepatocarcinoma por consumo de MDMA. La histología hepática puede evidenciar múltiples lesiones estructurales desde esteatosis microvesicular hasta necrosis hepatocelular masiva [185, 235, 236, 242-247]. La insuficiencia hepática aguda por éxtasis tiene una tasa de mortalidad superior al 50% [235, 243]. El trasplante hepático urgente es una opción terapéutica eficaz en pacientes con insuficiencia hepática aguda por éxtasis como ocurrió en los tres pacientes de nuestra serie [185, 245-247]. En nuestra experiencia los tres trasplantados de hígado por insuficiencia hepatocelular aguda inducida por éxtasis

estaban asintomáticos y con injertos hepáticos normofuncionantes a los 3,5 años, 15 y 11 meses de seguimiento, respectivamente.

## **COCAÍNA**

Las lesiones encefálicas inducidas por consumo de cocaína pueden provocar la muerte encefálica. Estos casos letales pueden ser donantes de órganos [178, 191]. La cuarta publicación [186] incluida en la Tesis recoge nuestra experiencia con el trasplante de hígado y riñones procedentes de una donante fallecida por intoxicación aguda por cocaína. El hígado y los riñones eran macroscópicamente normales. No se realizó biopsia de estos órganos antes del trasplante. No se transmitió la toxicidad por cocaína a ningún receptor. El injerto hepático presentó una excelente función inmediata, el receptor no presentó complicaciones durante el ingreso hospitalario, y el estado clínico y la función del injerto han sido excelentes durante los cinco años de seguimiento. La función renal de ambos injertos era excelente al mes del trasplante, y se mantuvo normal en ambos durante los cinco años de seguimiento. Ninguno de los receptores de riñón presentó crisis de rechazo agudo y durante los cinco años de seguimiento no han presentado ninguna complicación médica o quirúrgica de interés. La IRA mioglobinúrica que presentaba la donante no influyó en la función inmediata de los injertos renales ni ha influido en la función del injerto a corto ni a largo plazo. Tras la publicación de este trabajo tuvimos otra donante de 41 años de edad fallecida por edema encefálico secundario a intoxicación aguda por cocaína. Macroscópicamente el hígado era ligeramente esteatósico y los riñones eran normales. Una biopsia hepática peroperatoria evidenció esteatosis macrovesicular leve (5%). No se realizó biopsia de los riñones antes del trasplante. A partir de esta donante en muerte encefálica y a corazón latiente realizamos tres trasplantes, hígado y riñones, en tres receptores. En ninguno de los tres receptores se constató transmisión de toxicidad por cocaína con los injertos. El injerto hepático presentó una excelente función inmediata. A los 12 meses del trasplante el estado clínico del paciente y la función del injerto eran normales. Los dos injertos renales

presentaron función inmediata. A los 12 meses del trasplante los dos receptores tenían creatininemias de 97 y de 173  $\mu\text{mol/L}$ , respectivamente.

Nuestra experiencia con el trasplante de seis órganos en seis receptores, dos hígados y cuatro riñones, procedentes de estos dos donantes es similar a la publicada en la literatura [178, 191]. Leikin *et al* [178] publicaron tres donantes de órganos fallecidos por acción directa de la cocaína, en dos de los donantes la causa de muerte encefálica fue anoxia encefálica, y en el tercero una hemorragia intracraneal. En dos de ellos junto a la cocaína se evidenció niveles de etanol en sangre superiores a 300 mg/dL en el momento de la muerte. Se realizaron ocho trasplantes a partir de los tres donantes, dos de hígado y seis de riñón. En ninguno de los ocho receptores se evidenció efectos atribuibles a la acción de la cocaína en el post-trasplante inmediato. Los dos hígados trasplantados presentaron función correcta en los respectivos donantes con perfil bioquímico dentro de la normalidad. A los 10 días post-trasplante ambos injertos presentaban buena función, al año del trasplante un paciente estaba vivo con injerto normofuncionante y el otro receptor había fallecido con injerto funcionante. Dos de los donantes renales habían presentado una creatinina terminal superior a 1,5 mg/dL, el tercer donante correcta, y los tres con diuresis conservada. Tres receptores de los dos donantes renales con creatinina sérica elevada presentaron función inmediata, el cuarto de ellos presentó función retrasada del injerto por necrosis tubular. Al año del trasplante, dos receptores tenían el injerto normofuncionante y en los otros dos no se pudo realizar el seguimiento. Uno de los dos receptores del donante renal con creatinina sérica normal presentó función inmediata del injerto y al año del trasplante presentaba injerto normofuncionante, el segundo receptor presentó una trombosis de la arteria renal del injerto a los cinco días del trasplante y pérdida definitiva del injerto. Recientemente, Komokata *et al* [191] publicaron cuatro trasplantes de hígado procedentes de cuatro donantes a corazón latiente fallecidos por intoxicación aguda por cocaína. En dos donantes los tóxicos implicados en la intoxicación fueron dos (cocaína y anfetaminas) y en otro donante fueron cuatro (cocaína, paracetamol, barbitúricos y opiáceos). Tres donantes

fallecieron por hemorragia intracraneal y uno por anoxia encefálica secundaria a paro cardiorrespiratorio. Tres de los cuatro injertos tuvieron función inmediata. El hígado del donante con intoxicación múltiple no presentó función inmediata pero se recuperó espontáneamente y fue dado de alta en situación estable a los siete días del trasplante. Un receptor falleció por meningitis fúngica con injerto normofuncionante a los diez días postrasplante. El estado clínico y la función de los injertos eran normales en los otros tres receptores a los 85, 95 y 101 meses de seguimiento, respectivamente.

Las alteraciones hepáticas asociadas a la intoxicación aguda por cocaína son frecuentes. La etiología de esta toxicidad hepática es multifactorial [248]. El patrón varía desde la elevación asintomática de las transaminasas hasta la insuficiencia hepática aguda. Se han descrito diferentes lesiones histológicas, desde esteatosis hasta necrosis hepática masiva [191, 249]. No se ha descrito ningún caso de cirrosis ni de hepatocarcinoma inducidos por cocaína [248-251]. La insuficiencia renal aguda secundaria a rhabdomiólisis es una complicación frecuente en la intoxicación aguda [248, 252]. Excepcionalmente, ha sido asociado el consumo de cocaína con infartos renales, glomeruloesclerosis, arterioesclerosis renal, vasculitis y enfermedades inmunológicas [253]. Los efectos de la cocaína en la función pancreática son desconocidos [254].

En resumen, podemos concluir que los donantes de órganos fallecidos en muerte encefálica por acción directa de la cocaína no transmiten el tóxico al receptor del injerto. El trasplante de hígado y riñones procedentes de estos donantes pueden presentar buenos resultados a corto y largo plazo, y no se ha observado ni documentado complicación en los receptores de estos órganos que difieran de las habituales [178, 186, 191].

La cocaína tiene efectos cardiotóxicos potencialmente letales [255]. Puede provocar cardiopatía isquémica, arritmias malignas, miocarditis y disfunción miocárdica [255, 256]. En nuestra experiencia ninguno de los dos donantes

fallecidos por intoxicación aguda por cocaína fue donante de corazón; en ambos donantes la ecocardiografía transtorácica evidenció una fracción de eyección del 25%. El examen anatomopatológico del corazón fue normal en uno de nuestros donantes y el otro tenía una miocardiopatía difusa probablemente secundaria a consumo crónico de cocaína. No se ha descrito en la literatura la utilización del corazón de donantes fallecidos por acción directa de la cocaína, sin embargo se han utilizado para trasplantes corazones de donantes con antecedentes de consumo crónico de cocaína, que no tenían antecedentes de administración parenteral de droga alguna, fallecidos por otras causas. En la revisión de Freimark et al [195] de 102 trasplantes consecutivos de corazón la prevalencia de donantes de corazón con antecedentes de consumo crónico de cocaína vía no parenteral era del 16%, en algunos de los donantes se evidenció la presencia de cocaína en el análisis toxicológico realizado en el momento de su evaluación como donante. La supervivencia de los receptores cardíacos de estos donantes al mes, y primer y segundo año post-trasplante fue del 100%, 93% y 93%, respectivamente.

El consumo de cocaína puede provocar lesiones pulmonares graves y edema de glotis [257-259]. El edema pulmonar y la hemorragia pulmonar son dos de las complicaciones más frecuentes. En nuestra experiencia ninguno de los dos donantes fallecidos por intoxicación aguda por cocaína fue donante de pulmón ya que presentaron hemorragia pulmonar y bronconeumonía, respectivamente. No se ha comunicado en la literatura el trasplante pulmonar procedente de donantes cuya causa de muerte fuera inducida directamente por la cocaína. Bhorade et al [196] publicaron 20 trasplantes de pulmón procedentes de donantes con antecedentes de consumo inhalado de cocaína o cannabis. La función pulmonar y la supervivencia de los receptores de pulmón de estos donantes al año del trasplante fueron similares a la que presentaron los receptores de pulmón con injerto proveniente de donantes sin antecedentes de inhalación de cocaína y que cumplían criterios de donante ideal de pulmón.



## **DONANTES DE ÓRGANOS FALLECIDOS POR INTOXICACIÓN AGUDA. REVISIÓN DE LA LITERATURA (Tabla 13)**

### **AMANITA PHALLOIDES**

#### ***Amanitinas: fisiopatología y farmacodinámica***

La *Amanita phalloides* es la responsable del 90-95% de las intoxicaciones graves por setas en Europa y EE.UU. [260, 261]. Las toxinas responsables de estas intoxicaciones se denominan amanitinas o amatoxinas que son unas de las toxinas conocidas más potentes [262]. Su acción consiste en la inhibición de la enzima RNA-polimerasa II con cese de la síntesis de proteínas y posterior necrosis celular. En humanos, los hepatocitos, los túbulos renales y el epitelio intestinal son los más afectados [262-265]. Aproximadamente el 60% de las amanitinas se eliminan por la bilis y posteriormente son reabsorbidas vía circulación enterohepática [266]. El resto de amanitinas se eliminan por vía renal rápidamente. En intoxicaciones en humanos las amanitinas pueden detectarse en sangre y en orina hasta las 48 y 96 horas postingesta, respectivamente [261].

#### ***Intoxicación por Amanita phalloides: mortalidad y complicaciones clínicas***

La ingesta de una única seta puede provocar la muerte. La dosis letal de amatoxinas es aproximadamente de 0,1 mg/Kg. La tasa de mortalidad en estas intoxicaciones es superior al 20% en adultos y al 50% en niños. La causa más frecuente de muerte es la insuficiencia hepatocelular aguda por necrosis hepática [260, 266]. Las amanitinas también pueden provocar nefrotoxicidad directa, generalmente necrosis tubular [265, 267]. En las fases iniciales de esta intoxicación la incidencia de IRA prerrenal transitoria secundaria a la deshidratación por vómitos y diarreas puede ser del 30% [261]. En algunos casos letales suele asociarse tardíamente un síndrome hepatorenal. Las amanitinas pueden provocar pancreatitis aguda [264].

### ***Trasplante de órganos de donantes fallecidos por intoxicación por Amanita phalloides***

En algunos pacientes con insuficiencia hepática aguda por intoxicación por *Amanita phalloides* la causa más frecuente de muerte es el edema encefálico secundario a la insuficiencia hepática. Hemos encontrado una publicación que recoge un donante de órganos fallecido tras intoxicación por *Amanita phalloides* [180]. Era un niño de nueve años de edad que ingresó con necrosis hepática a las 48 horas de su ingesta. Evolucionó a insuficiencia hepática aguda, hipertensión endocraneal, y muerte encefálica siete días después de la intoxicación mientras estaba en lista para trasplante hepático urgente. El electrocardiograma, la ecocardiografía y el gasto cardíaco eran normales. La radiografía de tórax y la gasometría arterial también eran normales. La creatininemia era de 1,3 mg/dL y la diuresis superior a 100 mL/h. El corazón, los riñones y las córneas del donante fueron trasplantados en cinco receptores. El corazón fue trasplantado a un paciente de siete años y presentó función inmediata. El receptor falleció a los 40 días del trasplante probablemente por rechazo. Un riñón fue trasplantado a un paciente de 17 años tras un periodo de isquemia fría de 25 horas. El riñón presentó buena función inmediata pero hubo pérdida del injerto por trombosis vascular al cuarto día del trasplante. El receptor estaba vivo y en diálisis crónica a los seis meses del trasplante. El otro riñón fue trasplantado a un paciente de 19 años tras un periodo de isquemia fría de 14 horas; el injerto renal no presentó función inmediata debido a necrosis tubular y el paciente requirió diálisis durante dos semanas. A los seis meses la creatininemia era de 1,8 mg/dL. En ninguno de los tres receptores se constató la transmisión de toxicidad por amatoxinas con los injertos ni cambios en los niveles séricos de transaminasas en la primera semana post-trasplante. Los pulmones del donante no fueron trasplantados por ausencia de receptores. Para estos autores, antes de la extracción de órganos, es obligatorio eliminar las amatoxinas en el donante con un tratamiento médico adecuado durante al menos cinco días después de la ingesta para evitar el riesgo de transmisión de toxicidad. Concluyen que, una vez eliminadas las amatoxinas,

todos los órganos extrahepáticos que estén indemnes pueden ser válidos para trasplante.

## **ANTICOAGULANTES (Raticidas)**

### ***Superwarfarinas: mecanismo de acción y farmacodinámica***

Los raticidas o matarratas se clasifican en tres grupos: gaseosos, minerales y orgánicos. Los raticidas orgánicos que contienen anticoagulantes tipo warfarina son los más utilizados en la actualidad [268]. Las superwarfarinas o raticidas de segunda generación se caracterizan porque tienen un efecto antiocoagulante 100 veces más potente que la warfarina y más prolongado (vida media de al menos 24,2 días) [269]. Existen dos grandes grupos de superwarfarinas: derivados de la 4-hidroxicumarina (brodifacoum, difenacoum) o de la indano-1,3-diona (difacinona, clorfacinona, pindona, valona). El brodifacoum es la superwarfarina más utilizada y es el principio activo disponible comercialmente en muchos raticidas [270, 271]. Se estima que la vida media del brodifacoum oscila entre 16 y 62 días probablemente por su acumulación en tejido adiposo e hígado donde la concentración es 20 veces superior a la sanguínea [270, 271]. El mecanismo de acción del brodifacoum es idéntico al de la warfarina inhibiendo la síntesis hepática de los factores de la coagulación vitamina K-dependientes [269]. Se absorbe fácilmente por vía gastrointestinal y destaca la gran variabilidad individual de su metabolismo hepático.

### ***Intoxicación por raticidas anticoagulantes: mortalidad***

La ingesta accidental (en niños) o voluntaria (en adultos) ha aumentado en los últimos años [272, 273] y aunque frecuentemente la coagulopatía es leve, ocasionalmente puede provocar hemorragias multisistémicas letales [274, 275]. En EE.UU en 1998 el 87% de estas intoxicaciones se describieron en niños menores de seis años, el 4% en personas entre 6-19 años y el 8% en mayores de 19 años [276]. Los síntomas generalmente aparecen tardíamente tres a cuatro días

después de la ingestión y la coagulopatía puede persistir durante más de 18 meses [277]. La coagulopatía en intoxicados por superwarfarinas requiere un tratamiento prolongado con vitamina K<sub>1</sub> a dosis elevadas (50-100 mg/día) [273]. Las hemorragias intracraneales son una de las causas más frecuentes de muerte, generalmente pacientes jóvenes y sanos [274, 278, 279]. Estos cadáveres en muerte encefálica pueden ser donantes de órganos [274, 278, 279] ya que no se ha documentado toxicidad directa en humanos de los raticidas anticoagulantes sobre los órganos torácicos y abdominales tributarios de trasplante.

### ***Trasplantes de órganos de donantes fallecidos por intoxicación por raticidas anticoagulantes (brodifacoum)***

En la literatura hay tres trabajos publicados sobre trasplantes de órganos con injertos procedentes de tres donantes fallecidos por ingestión de brodifacoum [274, 278, 279]. Kruse *et al* [274] publicaron el trasplante de dos riñones procedentes de un donante de 25 años que falleció por hemorragia intracraneal secundaria a intoxicación por brodifacoum. Tenía antecedentes de un primer ingreso hospitalario aproximadamente tres meses antes por coagulopatía severa tras ingesta de 8,8 mg de brodifacoum que requirió tratamiento específico. Quince semanas después del alta hospitalaria reingresó por diátesis hemorrágica tras ingesta voluntaria de 11 mg de brodifacoum. La TC encefálica al ingreso reveló una hemorragia subaracnoidea. Recibió tratamiento con hemoderivados y vitamina K<sub>1</sub>. Evolucionó a muerte encefálica en las primeras 24 horas del ingreso. Los hallazgos autópsicos más relevantes fueron una hemorragia subaracnoidea e intracerebral junto con una hemorragia digestiva. Fue donante de riñones que fueron trasplantados con éxito y sin complicaciones hemostáticas en los receptores. Al año de seguimiento los dos injertos renales eran normofuncionantes. Ornstein *et al* [278] publicaron seis trasplantes de órganos y dos trasplantes de córnea con injertos procedentes de un donante fallecido por intoxicación por brodifacoum. El donante era una mujer de 39 años de edad con antecedentes patológicos psiquiátricos. Ingresó por diátesis hemorrágica, cefalea

y confusión. Los estudios realizados confirmaron un déficit importante de factores de coagulación vitamina K-dependientes y una función de síntesis hepática normal. Los autores estimaron que aproximadamente la donante había ingerido 9,4 mg de brodifacoum cinco a siete días antes del ingreso. El nivel plasmático de brodifacoum era de 160 ng/mL y no se detectó warfarina. En la TC encefálica se objetivó una hemorragia subaracnoidea. Evolucionó a muerte encefálica en las primeras 12 horas de ingreso. Fue evaluada como donante de órganos. La función hepática y renal eran normales. Al ingreso el INR era de 19 y tras administración de vitamina K el INR se estabilizó en 1,4 en el momento de la donación. No presentaba hemorragias macroscópicas en ningún órgano. El corazón, los pulmones, el hígado, el páncreas y los riñones fueron trasplantados en seis pacientes y todos presentaron función inmediata. Ninguno de los seis receptores presentó complicaciones hemorrágicas relacionadas con el brodifacoum. A los nueve meses del trasplante los receptores de corazón y pulmón estaban clínicamente bien, el receptor hepático tenía una bilirrubina total de 1,0 mg/dL, el receptor del páncreas tenía injerto normofuncionante y los trasplantados renales tenían creatininemias de 1 y 3 mg/dL, respectivamente. Las dos córneas del donante fueron trasplantadas en sendos pacientes. Emre *et al* [279] publicaron el trasplante de un hígado procedente de un donante de 21 años fallecido por hemorragia intracraneal secundaria a intoxicación por brodifacoum. Ingresó en coma y la TC encefálica evidenció hemorragia intracraneal e hidrocefalia. Recibió tratamiento específico con hemoderivados y vitamina K<sub>1</sub>. Evolucionó a muerte encefálica un día después del ingreso. Los niveles séricos de brodifacoum preextracción hepática eran de 290 ng/mL. Los enzimas hepáticos eran normales. Fue donante de órganos. El corazón y los pulmones del donante fueron rechazados para trasplante por los antecedentes tóxicos. El hígado fue trasplantado en una mujer de 45 años con hepatocarcinoma secundario a una hepatitis B. El primer día postrasplante recibió 50 mg de vitamina K y dos unidades de plasma por alargamiento del tiempo de protrombina. La evolución posttrasplante fue favorable con niveles plasmáticos de los factores de la coagulación II, VII y X normales el 3º y 6º día postrasplante. Los niveles séricos de brodifacoum

en el receptor fueron indetectables (<4 ng/mL) al 1º, 3º y 6º día del trasplante. El estado clínico y la coagulación del receptor así como la función del injerto eran normales a los 15 meses del trasplante.

En resumen, hay publicados tres casos en la literatura de donantes fallecidos por hemorragia intracraneal secundaria a ingesta voluntaria de brodifacoum. A partir de estos donantes se trasplantaron diez órganos en nueve receptores: 1 corazón, 1 bipulmonar, 1 páncreas, 2 hígados, y 4 riñones. En ninguno de los receptores se observó coagulopatía inducida por brodifacoum durante el seguimiento que osciló entre nueve y 15 meses. Los receptores de corazón, pulmón y páncreas estaban con injertos normofuncionantes a los nueve meses del trasplante. Los dos receptores de hígado tenían injerto normofuncionante a los nueve y 15 meses de seguimiento, respectivamente. Los cuatro receptores de riñón estaban con injertos normofuncionantes entre nueve meses y un año de seguimiento.

## **ANTIDEPRESIVOS**

### **Tipos de antidepresivos: farmacocinética y farmacodinámica**

En la actualidad existen dos grandes grupos de fármacos antidepresivos: los antidepresivos tricíclicos (ADT) y los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS). Los ADT son fármacos que se absorben rápidamente por la mucosa intestinal, se metabolizan en el hígado, tienen recirculación enterohepática y sólo un 5% es eliminado por la orina de forma inalterada [280]. La vida media plasmática es de 12 horas para la amitriptilina y 39 horas para la trimipramina. Los ADT son fármacos muy lipofílicos con importante acumulación tisular en todo el organismo, especialmente hígado y corazón, donde pueden llegar a concentraciones 40 veces mayores que la plasmática [280, 281].

## **Toxicidad por antidepresivos: mortalidad**

La gran mayoría de intoxicaciones medicamentosas en España son producidas por ADT. La tasa de mortalidad por sobredosificación de ADT es del 1-2%. Las complicaciones más graves en la intoxicación por ADT son neurológicas, cardíacas y hepáticas [280]. La muerte generalmente se produce por parada cardiorrespiratoria secundaria a arritmias malignas o por anoxia encefálica secundaria a paro cardiorrespiratorio en aquellos que responden a la reanimación cardiopulmonar. La prolongación del intervalo QRS por encima de 160 ms y las ondas R mayores de 3 mm en aVR son signos de cardiotoxicidad y de riesgo de arritmias ventriculares graves [282]. También han sido descritos casos de miocarditis por hipersensibilidad y de infarto agudo de miocardio [283]. El edema pulmonar es excepcional en la intoxicación por ADT [280]. Estos fármacos también son potencialmente hepatotóxicos. Pueden ocasionar desde colestasis hasta hepatitis fulminante [284-286], y la histología desde esteatosis hasta necrosis hepática masiva. La hepatotoxicidad grave por ADT es excepcional y no parece estar relacionada con la dosis.

Los ISRS tienen una eficacia clínica similar a la de los ADT pero menos efectos secundarios cardíacos. La vida media de los ISRS es de cuatro horas para la venlafaxina y de 70 horas para la fluoxetina [287].

### ***Trasplante de órganos procedentes de donantes fallecidos por intoxicación por antidepresivos***

Los pacientes fallecidos por intoxicación por antidepresivos han sido donantes de órganos a corazón latiente y en asistolia. En la literatura hay publicados siete trabajos sobre trasplante de órganos con injertos procedentes de estos donantes [182, 183, 191, 193, 197, 198, 201].

Brems *et al* [197] publicaron dos trasplantes, un hígado y un riñón, de un donante fallecido por sobredosis de amitriptilina. El donante permaneció ingresado durante aproximadamente 24 horas antes de la extracción multiorgánica en situación hemodinámica estable. En el perfil bioquímico hepático del donante destacaba AST 121 UI/L, ALT 112 UI/L y bilirrubina total de 0,7 mg/dL. El hígado fue trasplantado a una paciente de 29 años con hepatitis B crónica y hepatocarcinoma irreseccable. En el postoperatorio inmediato el receptor presentó varios episodios de fibrilación ventricular, disminución del nivel de conciencia y disfunción grave del injerto hepático. Clínicamente estas complicaciones eran más consistentes con intoxicación por ADT que con fallo primario del injerto. El examen microscópico del hígado trasplantado evidenció colestasis difusa, infiltración periportal de polimorfonucleares, proliferación de los conductos biliares y necrosis hepática. Debido a esta histopatología y a la elevada concentración hepática de amitriptilina los autores concluyeron que este caso representaba la transmisión de la toxicidad con el injerto. La paciente evolucionó favorablemente tras ser sometida a un retrasplante hepático seis días después del primer trasplante. Un riñón fue trasplantado con éxito y el paciente permanecía con injerto normofuncionante pero no consta el periodo de seguimiento.

Hantson *et al* [201] publicaron cuatro trasplantes de riñón procedentes de dos donantes fallecidos por intoxicación por ADT en un caso y ADT y benzodiazepinas en el otro. Al mes del trasplante la evolución fue favorable en dos receptores y las creatininemias eran normales. Un año después del trasplante un receptor tenía una creatininemia de 2,1 mg/dL y el otro había perdido el injerto por rechazo crónico. En los otros dos receptores los autores no tenían información de la evolución de los trasplantes renales.

Fattinger *et al* [198] publicaron dos trasplantes de riñón en dos receptores, con injertos generados por un donante a corazón parado fallecido por intoxicación por trimipramina. El donante era una mujer de 38 años de edad que ingirió aproximadamente 8,4 g de este fármaco y falleció 10 días después por parada



cardiorrespiratoria irreversible. Los niveles séricos premortem de trimipramina eran similares a los niveles de pacientes que toman dosis terapéuticas de este fármaco. La función renal del donante era normal. Los dos riñones fueron trasplantados con éxito y sin evidencia de transmisión de toxicidad por trimipramina en sendos receptores. El hígado no fue trasplantado por problemas logísticos. Los autores sugieren que ante concentraciones séricas de trimipramina en el donante inferiores a 2000 µg/L su concentración en hígado es insignificante sin riesgo de transmisión de toxicidad en el receptor.

O'Connor *et al* [182] publicaron la casuística del New England Organ Bank (NEOB) durante diez años (1990-1999) con 42 trasplantes de órganos procedentes de 13 donantes fallecidos por distintas intoxicaciones agudas. Tres de estos donantes fallecieron por intoxicación por nortriptilina, desimipramina e imipramina, respectivamente. A partir de los órganos de estos tres donantes en muerte encefálica se realizaron 11 trasplantes en 11 receptores: 6 riñón, 2 hígado, 1 corazón, 1 pulmón y 1 páncreas. En todos los receptores el estado clínico y la función del injerto eran normales al mes del trasplante.

Naya *et al* [183] publicaron la casuística en España durante cinco años (1993-1997) con trasplantes de riñón procedentes de 41 donantes fallecidos por intoxicación aguda, cinco trasplantes de riñón procedieron de tres donantes fallecidos por intoxicación por ADT. La creatininemia en los tres donantes era normal. Los cinco receptores no presentaron complicaciones relevantes durante el primer mes postrasplante. La función de todos los injertos se mantuvo preservada durante el seguimiento que osciló entre un mes y cuatro años.

Tenderich *et al* [193] publicaron el trasplante de un corazón de un donante de 30 años que falleció por anoxia encefálica tras intoxicación por venlafaxina y fluoxetina, que había provocado fibrilación ventricular y había requerido reanimación cardiopulmonar durante más de 30 minutos. Permaneció en ventilación mecánica durante cuatro días antes de la extracción del corazón. La

evaluación macroscópica y la contractilidad del corazón eran normales y una biopsia endomiocárdica no mostró anomalías histopatológicas. El corazón fue trasplantado a un paciente con miocardiopatía dilatada. El injerto cardíaco presentó función inmediata y el ecocardiograma post-trasplante inmediato evidenció una fracción de eyección del 75% y una disquinesia ánteroseptal. El receptor fue dado de alta con injerto normofuncionante a los 26 días post-trasplante.

Komokata *et al* [191] publicaron tres trasplantes de hígado procedentes de tres donantes a corazón latiente fallecidos por anoxia encefálica tras paro cardiorrespiratorio secundario a intoxicación por ADT en un caso y ADT junto con opiáceos (oxycodona) en dos casos. Los tres injertos tuvieron función inmediata. Ninguno de los tres receptores presentó complicaciones médicas ni quirúrgicas durante el seguimiento. En dos receptores el estado clínico y la función del injerto eran normales a los 38 y 97 meses de seguimiento; el otro receptor falleció a los 48 meses del trasplante por recidiva de hepatitis C.

En resumen, en la literatura hay publicados 14 casos de donantes de órganos, 13 en muerte encefálica y uno a corazón parado, fallecidos por intoxicación aguda por antidepresivos [182, 183, 191, 193, 197, 198, 201]. A partir de los órganos generados por estos 14 donantes se realizaron 28 trasplantes: 18 riñón, 6 hígado, 2 corazón, 1 pulmón y 1 páncreas. En 15 receptores de riñón la función de los injertos permaneció conservada durante el seguimiento que osciló entre un mes y cuatro años, otro receptor perdió el injerto por rechazo crónico al año del trasplante y en los dos receptores restantes no había información disponible sobre la evolución de los trasplantes. Los diez receptores de órganos extrarrenales estaban con injertos normofuncionantes al mes del trasplante excepto un receptor hepático que sufrió una disfunción grave del injerto por hepatotoxicidad por amitriptilina y requirió un retrasplante. Este último caso es el único publicado en la literatura de transmisión de toxicidad medicamentosa al

receptor de un órgano procedente de un donante fallecido por una sobredosificación farmacológica.

## **BARBITÚRICOS**

### ***Clasificación y farmacocinética***

Los barbitúricos son fármacos sedantes e hipnóticos. Su acción potencia la actividad del GABA, que es el mayor inhibidor de la neurotransmisión del sistema nervioso central [288, 289]. Los barbitúricos se clasifican según la duración de su acción en: 1) barbitúricos de acción ultracorta: tiopental, 2) barbitúricos de acción corta: pentobarbital, ciclobarbital, 3) barbitúricos de acción media: butabarbital, amilobarbital y 4) barbitúricos de acción prolongada: barbital, fenobarbital. La rapidez de acción esta asociada a la mayor liposolubilidad y por tanto a una mayor facilidad para distribuirse en el cerebro [288, 289]. Los barbitúricos actúan principalmente a nivel del sistema nervioso central provocando sedación e hipnosis. Los barbitúricos lipofílicos como el tiopental poseen una acción anestésica al penetrar rápidamente en el tejido cerebral. Asimismo los barbitúricos también poseen una acción anticonvulsivante [288, 289].

Los barbitúricos de acción corta son más liposolubles, se ligan más a proteínas y se metabolizan en el hígado a metabolitos inactivos que se eliminan por la orina. Los barbitúricos de acción larga son menos liposolubles, se acumulan más lentamente en los tejidos y se excretan por el riñón en forma activa [288]. Los barbitúricos de acción corta tienen una vida media de 6-24 horas y los de acción larga de 1-8 días [288].

A dosis terapéuticas, los barbitúricos producen depresión del centro respiratorio, así como una depresión cardiovascular al deprimir el centro vasomotor. A altas dosis pueden provocar compromiso de la contractilidad cardíaca y del tono vascular, pudiendo provocar colapso cardiovascular [289].

### ***Intoxicación aguda por barbitúricos: mortalidad***

La intoxicación aguda por barbitúricos se asocia habitualmente a alcohol u otros fármacos como benzodiazepinas o antidepresivos tricíclicos. La muerte por sobredosis pura de barbitúricos es rara. La intoxicación aguda por barbitúricos puede provocar manifestaciones respiratorias (depresión respiratoria, apnea, e hipoxia) y cardiovasculares (taquicardia, bradicardia, hipotensión y shock).

Los barbitúricos pueden provocar alteraciones cardiovasculares, con disminución del trabajo cardíaco, de las resistencias sistémicas y de la tensión arterial. La sobredosis de barbitúricos no es una contraindicación para la donación de órganos. La donación cardíaca puede ser considerada siempre que se corrija las alteraciones hemodinámicas existentes [290].

### ***Trasplantes de órganos procedentes de donantes fallecidos por intoxicación por barbitúricos***

Leikin *et al* [178] publicaron los resultados de varios trasplantes realizados a partir de 17 donantes fallecidos por intoxicación aguda por fármacos o tóxicos. Entre ellos, refiere la realización de un trasplante hepático y cuatro de riñón procedentes de dos donantes fallecidos por sobredosis de barbitúricos. El hígado presentó una buena función precoz, pero no así al año de seguimiento. De los cuatro riñones, tres tuvieron una buena función precoz y dos de ellos mantenían una buena función renal al año de seguimiento. En este trabajo, no se especifican las causas que motivaron las pérdidas de función del hígado y de dos de los riñones. Hantson *et al* [179, 201] publicaron los resultados de cuatro trasplantes renales, uno hepático, uno cardíaco y uno de islotes pancreáticos procedentes de dos donantes fallecidos también por sobredosis de barbitúricos. Todos los receptores presentaron una buena función precoz y al año de seguimiento.

Komokata *et al* [191] publicaron recientemente el trasplante con éxito de un hígado de un donante de 32 años de edad que falleció en muerte encefálica tras intoxicación por barbitúricos y cocaína. El hígado fue trasplantado con éxito en una mujer de 60 años de edad con cirrosis alcohólica. El estado clínico y la función del injerto eran normales a los 79 meses de seguimiento.

En resumen, los órganos procedentes de fallecidos por sobredosis de barbitúricos no poseen ninguna contraindicación para la donación de órganos siempre que en la valoración previa del donante no se objetive ninguna alteración que contraindique la utilización de los órganos [290].

## **BENZODIACEPINAS**

### ***Farmacocinética***

Las benzodiazepinas son fármacos que se emplean como agentes ansiolíticos, relajantes musculares, tranquilizantes y anticonvulsivantes. Su acción potencia la actividad del GABA, que es el mayor inhibidor de la neurotransmisión del sistema nervioso central, lo que provoca su efecto sedante, la relajación de la musculatura estriada, y sus efectos ansiolíticos y anticonvulsivantes [291]. Las benzodiazepinas se absorben por vía digestiva y se ligan a las proteínas plasmáticas en un 85-99%. Las benzodiazepinas más hidrosolubles (ej. lorazepam) tienen una acción más prolongada sobre el sistema nervioso central que las que son más liposolubles (ej. diazepam). Las benzodiazepinas se metabolizan en el hígado mediante oxidación y/o conjugación produciendo metabolitos activos (excepto el triazolam y el midazolam que se metabolizan por vía renal de forma lenta y sus metabolitos se eliminan por vía renal) [291].

### ***Intoxicación aguda por benzodiazepinas***

La intoxicación por benzodiazepinas produce depresión neurológica. A

dosis muy altas provoca coma, hipotensión y depresión del centro respiratorio [289, 291]. La muerte por intoxicación pura por benzodiazepinas es rara y normalmente se asocia a la ingesta concomitante de alcohol u otros fármacos como barbitúricos o antidepresivos tricíclicos. La administración de una sobredosis IV de benzodiazepinas de acción corta (ej. triazolam) se asocia más frecuentemente con apnea y muerte. Los individuos mayores y los muy jóvenes son los más susceptibles al efecto depresor del SNC de las benzodiazepinas [291].

Las benzodiazepinas no producen una afectación tóxica directa a los órganos, por lo que el corazón, los pulmones, el hígado, el páncreas y los riñones pueden ser considerados para la donación [199, 290].

### ***Trasplantes de órganos procedentes de donantes fallecidos por intoxicación aguda por benzodiazepinas***

Existen varios casos publicados de trasplantes de órganos realizados a partir de donantes fallecidos por intoxicación aguda por benzodiazepinas. Hantson *et al* [201, 292] publicaron los resultados de 1 trasplante cardíaco, 1 hepático y 2 renales procedentes de un donante. El receptor hepático y los renales presentaron una buena evolución tras un año de seguimiento. Sin embargo, el receptor cardíaco falleció a las pocas horas del implante por un accidente cerebrovascular agudo. Tenderich *et al* [181] publicaron un trasplante cardíaco con buena evolución tras un año de seguimiento.

Según el registro de la Organización Nacional de Trasplantes, durante el periodo 1993-2002 hubo en España cuatro donantes fallecidos por sobredosis de benzodiazepinas, a partir de los cuales se realizaron seis trasplantes: 1 corazón, 1 pulmón, 2 hígados y 2 riñones. Uno de los receptores hepáticos estaba vivo y con injerto funcionando tras dos años de seguimiento. Sin embargo, el otro receptor hepático, requirió un retrasplante a los cuatro meses del implante por deterioro de

la función hepática con colestasis importante de origen incierto. Se realizó una biopsia hepática en la que apareció esteatosis microvesicular, infiltrado inflamatorio mixto y pequeños focos de necrosis. Uno de los riñones nunca fue funcional debido a necrosis tubular aguda y arteriosclerosis de moderada a severa que se diagnosticó por biopsia. Hay que destacar que la donante era una mujer de 54 años diagnosticada de demencia e hipertensión arterial sistémica y en el que el riñón contralateral se había desechado tras la extracción. El otro receptor renal se mantuvo con buena función renal a los dos años de seguimiento [183, 293, 294].

En resumen, las benzodiazepinas no producen una afectación tóxica directa a los órganos, por lo que el corazón, hígado, pulmones, riñón y páncreas pueden ser viables para trasplante [199, 290].

## **CIANURO**

### ***Introducción***

El cianuro se emplea en la industria química y en productos biológicos. La intoxicación por cianuro puede ocurrir por tres mecanismos diferentes: por vía inhalatoria, los cianuros que se encuentran en estado gaseoso a temperatura ambiente son el ácido cianhídrico (CHN), el cianógeno (CN) y los derivados halogenados (CCN). La toxicidad del cianuro inhalado aparece en menos de 1 minuto. Estos cianuros, se utilizan principalmente en la síntesis química de fumigantes y limpiadores de metales, en el refinado de minerales y en la producción sintética de caucho; por vía digestiva, el cianuro potásico, el cianuro sódico y el cianuro cálcico, cuya toxicidad se presenta entre los 10 minutos y 2 horas de la ingestión dependiendo de la repleción gástrica; y por vía percutánea, como es el caso de algunos nitrilos (nitroprusiato), que puede liberar cianuro durante varios días y provocar una grave intoxicación [295, 296].

El cianuro produce hipoxia tisular al combinarse intracelularmente con el ión férrico de la citocromoxidasa mitocondrial, formando un complejo inactivo que bloquea la respiración celular. Todo ello provoca la inutilización periférica del oxígeno, la falta de generación del ATP y la producción excesiva de ácido láctico [194, 295, 296]. Los órganos más afectados por la intoxicación por cianuro son los que más requerimientos de oxígeno precisan, como son el cerebro y el corazón [295, 296]. Igualmente, la parada respiratoria es frecuente debido a la extrema susceptibilidad de las células nerviosas del centro respiratorio al cianuro. La causa de la muerte encefálica es el edema y/o el infarto encefálico producidos tras parada cardiorrespiratoria y por la acción directa del cianuro sobre el SNC [297, 298].

El cianuro se absorbe rápidamente por todos los tejidos y especialmente por el pulmón. Los datos disponibles sugieren que el 60% del cianuro se liga a proteínas y su volumen de distribución es de 0,4-0,5 L/kg [194]. El 80% del cianuro se metaboliza por el hígado a través de la enzima rodenasa que convierte el cianuro en tiocianato que no es tóxico y posteriormente se elimina por la orina. No existe correlación entre los niveles plasmáticos de cianuro y los hallazgos clínicos o la alteración de los órganos [194].

### ***Intoxicación por cianuro***

La intoxicación por cianuro puede provocar convulsiones generalizadas y coma, midriasis, apnea, hipotensión, edema pulmonar no cardiogénico, taquicardia o bradicardia, taquiarritmias atrioventriculares, bloqueo AV, arritmias ventriculares, cambios isquémicos en el ECG y asistolia. La afectación miocárdica del cianuro se manifiesta por disfunción ventricular y alteraciones de la conducción. El cianuro produce vasoconstricción arterial e isquemia miocárdica. Es frecuente que el paciente presente olor a almendras amargas [296]. No hay evidencia clínica de que el cianuro sea un tóxico directo para el pulmón, hígado, riñón o páncreas [290].



La aplicación precoz de antídotos (tiosulfato sódico, oxigenoterapia, EDTA-dicobalto), el soporte ventilatorio y hemodinámico adecuado y la corrección de la acidosis láctica, permite que las víctimas con afectación encefálica irreversible por intoxicación por cianuro puedan minimizar la posible afectación de otros órganos, como el corazón, hígado y riñones [182, 187, 297, 298].

### ***Trasplantes de órganos (corazón, hígado, riñón y páncreas) realizados a partir de donantes fallecidos por intoxicación por cianuro***

#### ***Trasplantes de corazón***

En la literatura hay cuatro trabajos que recogen cuatro trasplantes de corazón procedentes de cuatro donantes fallecidos por intoxicación por cianuro. Tenderich *et al* [181] describieron un trasplante cardíaco con buena evolución tras 11 meses de seguimiento. Swanson-Bierman *et al* [194] describieron un trasplante de un corazón con buena evolución tras ocho meses de seguimiento. Snyder *et al* [297] publicaron el trasplante del corazón y el receptor estaba bien y con injerto normofuncionante tras un año de seguimiento. Este autor concluye que si el donante presenta una ecocardiografía, ECG y niveles de CK normales a las 6, 12 y 24 horas de la exposición al tóxico, el corazón de estos donantes podría ser valorado para trasplante. Barkoukis *et al* [298] publicaron un trasplante de un corazón en una mujer de 48 años diagnosticada de miocardiopatía dilatada y que precisó inicialmente drogas vasoactivas para mantener el gasto cardíaco, mejorando al séptimo día del implante.

#### ***Trasplantes de hígado***

En la literatura hay dos trabajos que recogen dos trasplantes de hígado procedentes de dos donantes fallecidos por intoxicación por cianuro. Swanson-Bierman *et al* [194] publicaron un receptor hepático con injerto funcionante a los

ocho meses de seguimiento. Snyder *et al* [297] publicaron un receptor hepático con injerto funcional tras un año de seguimiento. Este autor concluye que si el donante presenta niveles de transaminasas y de GGT inferiores al doble del valor normal a las 48 horas de la exposición al cianuro el hígado de estos donantes puede ser valorado para trasplante. En España, durante el periodo 1993-2002 hubo dos donantes fallecidos por intoxicación por cianuro. A partir de estos donantes se realizaron un trasplante hepático y dos renales. No dispusimos del seguimiento del receptor hepático [183, 294].

### ***Trasplantes de riñón***

En la literatura hay siete trabajos que recogen 14 trasplantes de riñón procedentes de siete donantes fallecidos por intoxicación por cianuro [201, 297-302]. Snyder *et al* [297] publicaron el trasplante de dos riñones. En la biopsia renal, aparecieron glomerulos edematosos sin signos de necrosis tubular aguda. Uno de los receptores renales era una mujer de 45 años diagnosticada de glomerulonefritis membranoproliferativa que desarrolló una necrosis tubular aguda y un rechazo agudo que se diagnosticó por biopsia, al año de seguimiento presentaba una creatininemia de 3,4 mg/dL. El otro receptor era un varón de 20 años diagnosticado también de glomerulonefritis membranoproliferativa, al año de seguimiento presentaba una creatininemia de 2,3 mg/dL. Este autor concluye que en ausencia de enfermedad transmisible o de alteración de los órganos a trasplantar, la intoxicación por cianuro no debe ser considerada como una contraindicación para la donación. Barkoukis *et al* [298] publicaron el trasplante de dos riñones, a los 3 meses de seguimiento los receptores renales tenían una creatininemia de 1,4 mg/dL y 1,7 mg/dL, respectivamente. Brown *et al* [299] publicaron los resultados de dos trasplantes renales realizados a partir de una donante de 24 años que había fallecido tras la inhalación de cianuro. Ambos receptores precisaron diálisis postoperatoria durante 11 días, y en la biopsia renal sólo aparecieron signos de necrosis tubular aguda. A los 6 meses, ambos riñones tenían una buena función. Hantson *et al* [300] publicaron la realización de un

trasplante renal procedente de un donante fallecido por inhalación de cianuro con buena evolución a los 6 meses de seguimiento. Los autores refieren que el corazón no fue considerado al encontrar en el ECG alteraciones compatibles con un síndrome WPW, ni tampoco el hígado por la existencia de una marcada hipotensión e hipernatremia en el donante. Sin embargo, en la autopsia posterior no se observó ninguna alteración hepática. Hantson *et al* [201] publicaron los resultados de dos trasplantes renales y los receptores tenían una buena evolución al mes y año de seguimiento, respectivamente. Ravishankar *et al* [301] publicaron dos trasplantes renales en sendos receptores que presentaron una buena evolución tras nueve meses de seguimiento. Puig *et al* [302] publicaron los resultados de los dos trasplantes renales realizados a partir de una donante que había sufrido una parada cardiorrespiratoria que le provocó la muerte encefálica tras haber ingerido cianuro potásico. Ambos riñones presentaron una buena función precoz. A los 9 meses del implante, uno de los receptores volvió a diálisis por rechazo agudo secundario al abandono voluntario de la medicación inmunosupresora, mientras que el otro tuvo una excelente evolución tras dos años de seguimiento.

### ***Trasplante de páncreas***

Hantson *et al* [300] publicaron un trasplante de riñón-páncreas de un donante fallecido por intoxicación por cianuro con buena evolución tras un año de seguimiento.

En resumen, las víctimas de intoxicación por cianuro pueden sufrir una alteración cerebral irreversible, pero sin embargo, los órganos pueden ser viables para trasplante. Por tanto, no deben ser descartados como potenciales donantes hasta realizar una adecuada evaluación que descarte afectación de los órganos [298]. De hecho, se han trasplantado con éxito corazones, hígados, riñones y páncreas procedentes de estos donantes. No existe en la literatura ningún caso publicado de trasplante pulmonar procedente de donantes intoxicados por cianuro.

## ETILENGLICOL

### ***Introducción***

El etilenglicol es un producto tóxico utilizado habitualmente en la industria como anticongelante o disolvente. Las intoxicaciones por etilenglicol son generalmente resultado de su ingesta accidental o suicida [303, 304]. Es muy rápida su absorción gastrointestinal y su metabolismo hepático, y tanto él como sus metabolitos se eliminan por el riñón. La vida media oscila entre tres y diez horas. La dosis letal mínima es de aproximadamente 100 mL. La grave toxicidad de este glicol es producida por sus metabolitos activos, principalmente los ácidos glicólico, glioxílico y oxálico [303]. A partir de este último se forman cristales de oxalato cálcico que precipitan rápidamente, de una a tres horas postingesta, en múltiples tejidos.

### ***Intoxicación aguda por etilenglicol: manifestaciones clínicas y mortalidad***

La intoxicación por etilenglicol puede producir múltiples complicaciones sistémicas y la muerte en pacientes sin un tratamiento precoz y adecuado [304]. Clásicamente la intoxicación aguda por etilenglicol se ha dividido en tres estadios clínicos. El estadio I se caracteriza por depresión del SNC provocada directamente por el etilenglicol habitualmente en las primeras 12 horas tras la ingestión. En el estadio II destaca una acidosis metabólica severa y la toxicidad multisistémica de los metabolitos del etilenglicol que puede ocasionar la muerte por fallo multiorgánico. En el estadio III predomina la nefrotoxicidad, generalmente entre 24 y 48 horas de la ingestión. Las complicaciones más frecuentes son nefrológicas y las más graves son cardiopulmonares y neurológicas. La muerte generalmente se produce por paro cardiorrespiratorio secundario a la depresión profunda del SNC provocada por el etilenglicol o por edema encefálico difuso. La etiología del edema encefálico es desconocida, pero estudios neuropatológicos han mostrado hiperemia, hemorragias parenquimatosas, petequias y depósitos de oxalato

cálcico en cerebro, cerebelo, troncoencéfalo y leptomeninges [305]. En corazón, puede provocar arritmias e insuficiencia cardíaca, y en pulmón hemorragias, neumonitis intersticial, y edema [304, 306]. En riñón, la lesión más frecuente es la necrosis tubular e insuficiencia renal aguda (IRA) oligoanúrica, generalmente reversible, aunque la función renal puede tardar en normalizarse más de dos meses [307-309]. La necrosis de la corteza renal es excepcional. La atrofia tubular y la fibrosis intersticial generalmente indican una insuficiencia renal permanente que suele ser una complicación excepcional. La cristaluria por oxalato puede causar también uropatía obstructiva e hidronefrosis. El daño hepático ha sido documentado en pacientes fallecidos por intoxicación por etilenglicol y se ha relacionado con los depósitos de oxalato cálcico y con los efectos tóxicos directos de algunos de sus metabolitos ácidos [310]. La histología puede evidenciar desde esteatosis hasta necrosis hepática, pero al contrario que la IRA la insuficiencia hepatocelular aguda es excepcional.

### ***Trasplante de órganos (riñón, hígado) procedentes de donantes fallecidos por intoxicación aguda por etilenglicol***

En la literatura hay dos publicaciones sobre trasplantes de órganos procedentes de estos donantes [177, 192].

#### ***Trasplantes de riñón***

Klimek *et al* [177] publicaron cuatro trasplantes de riñón procedentes de dos donantes en asistolia fallecidos por paro cardiorrespiratorio secundario a intoxicación por etilenglicol. Un donante tenía 63 años y falleció 20 horas después de la intoxicación. La concentración sérica de etilenglicol más elevada fue 17,5 mg/dL. En la bioquímica sanguínea destacaba una creatininemia de 176  $\mu\text{mol/L}$  y una acidosis metabólica. Los dos riñones fueron trasplantados a dos receptores con glomerulonefritis (GMN) crónica en hemodiálisis desde hacía dos años y cinco meses, respectivamente. Ninguno de los dos injertos presentó función inmediata,

los receptores estaban oligoanúricos y requirieron hemodiálisis. Ambos injertos normalizaron su función en la 4ª semana después del trasplante. Un receptor estuvo ingresado 41 días y al alta la creatininemia era de 150  $\mu\text{mol/L}$ . El otro receptor a los 39 días del trasplante sufrió una insuficiencia respiratoria, hemoptisis e infiltrados perihiliares por lo que recibió antibioticoterapia y hemodiálisis; cinco días después durante una sesión de hemodiálisis sufrió un paro cardíaco y falleció. En la autopsia se objetivaron abscesos en la zona del trasplante y focos de neumonía bilateral parcialmente hemorrágicos.

El otro donante tenía 33 años de edad y falleció 28 horas después de la intoxicación. La concentración de etilenglicol más elevada en suero y orina fue de 300 y 9000 mg/dL, respectivamente. La creatininemia terminal en el donante fue de 221  $\mu\text{mol/L}$ . Un riñón fue trasplantado a un paciente de 20 años en hemodiálisis desde hacía diez meses por GMN crónica. El injerto no presentó función inmediata, el receptor estaba anúrico y requirió hemodiálisis durante el primer mes. El riñón recuperó su función en la quinta semana y al alta la creatininemia era de 180  $\mu\text{mol/L}$ . El otro riñón fue trasplantado a un paciente de 26 años con pielonefritis crónica y en hemodiálisis desde hacía 11 meses. La diuresis diaria durante la primera semana osciló entre 2 y 5,4 litros, descendió en la 2ª y 3ª semanas y requirió tres sesiones de hemodiálisis. El riñón recuperó su función una semana después y al alta la creatininemia era de 165  $\mu\text{mol/L}$ .

### ***Trasplante de hígado***

Dy-Liacco *et al* [192] publicaron el trasplante de un hígado procedente de un donante de 41 años de edad fallecido tras ingesta voluntaria de etilenglicol. La concentración sérica de etilenglicol fue de 9,7 mg/dL 24 horas después de la ingestión. En la analítica sanguínea destacaba acidosis metabólica e insuficiencia renal con creatininemia máxima de 8,5 mg/dL. El donante cumplía criterios de muerte encefálica 48 horas después de la ingestión de etilenglicol. Los tests de función hepática y la biopsia hepática peroperatoria eran normales. El hígado fue

trasplantado con éxito a un paciente de 54 años con cirrosis alcohólica complicada con ascitis y encefalopatía. El receptor estaba bien y con injerto normofuncionante a los seis meses del trasplante.

En resumen, en la literatura hay publicados tres casos de donantes de órganos fallecidos por intoxicación aguda por etilenglicol [177, 192]. A partir de los órganos de estos tres donantes se realizaron cinco trasplantes: cuatro de riñón y uno de hígado. Después de un periodo de dos a tres semanas de oliguria o anuria tres de los cuatro injertos renales normalizaron su función en la cuarta semana después del trasplante. En la función retrasada de los injertos renales probablemente intervinieron como factores el que fueron donantes a corazón parado y tiempos de isquemia fría prolongados. Los tres injertos renales eran normofuncionantes durante un periodo de seguimiento que osciló entre tres y cinco años. A los seis meses del trasplante el receptor hepático estaba con injerto normofuncionante. El trasplante de corazón, pulmón y páncreas procedentes de donantes fallecidos por intoxicación por etilenglicol no ha sido documentado en la literatura.

## **HIDROCARBUROS**

### ***Clasificación y toxicidad***

Los hidrocarburos representan un amplio grupo de compuestos orgánicos formados por carbón e hidrógeno. Se encuentran ampliamente difundidos en la industria y en el hogar, en forma de disolventes de pinturas, abrillantadores de muebles, combustibles, etc. Su toxicidad depende del tipo de hidrocarburo, de su viscosidad, volatilidad y la vía de exposición [295, 311, 312]. Los hidrocarburos se clasifican en: 1) *Hidrocarburos alifáticos*: Suponen el 80% de las intoxicaciones agudas por hidrocarburos [311]. Los hidrocarburos alifáticos se dividen a su vez en: a) *Hidrocarburos alifáticos de cadena corta o lineales*: el gas natural (*metano, etano*) y el gas embotellado (*propano y butano*). Estos gases no producen efectos

sistémicos generales y actúan como simples afixiantes. Su toxicidad deriva de la producción de un descenso de la presión parcial de oxígeno en la atmósfera. Tras su inhalación, desplazan el gas alveolar y producen hipoxia. Asimismo se ha descrito que pueden atravesar la membrana alveolocapilar y producir síntomas neurológicos y arritmias cardíacas fatales, debido a la sensibilización del miocardio a las catecolaminas endógenas, lo que predispone a la arritmia por la hipoxia [295, 311-314].

b) *Hidrocarburos alifáticos de cadena larga: pentanos, hexanos, heptanos y octanos.* A temperatura ambiente son líquidos. Pueden producir depresión del sistema nervioso central [295, 311, 312].

c) *Destilados del petróleo: gasolina y el queroseno.* Son derivados por destilación del petróleo, obtenidos a partir del fraccionamiento del petróleo crudo, que contienen hidrocarburos alifáticos, aromáticos y una gran variedad de hidrocarburos ramificados e insaturados. La intoxicación por estos compuestos puede ser secundaria a la inhalación de sus vapores o a su ingesta. Los destilados del petróleo pueden provocar alteraciones neurológicas, pulmonares, cardíacas y gastrointestinales. La lesión pulmonar se produce por inhalación directa o bien por inhalación durante el vómito. Su inhalación, produce una inhibición del surfactante pulmonar que puede provocar colapso alveolar e hipoxemia. Asimismo puede inducir broncospasmo y lesión capilar directa y provocar neumonitis química con edema y hemorragia alveolar, lo que se traducirá en una alveolitis hemorrágica difusa con infiltrados granulomatosos. Las arritmias pueden ser mortales. Las alteraciones neurológicas son secundarias a la hipoxemia y a la acidosis y pueden provocar coma [295, 312].

2) *Hidrocarburos halogenados:* Corresponden al 12% del total de las intoxicaciones agudas por hidrocarburos [311]. Entre estos hidrocarburos se encuentran: *el tetracloruro de carbono, diclorometano, tricloroetileno, tricloroetano, y el cloroformo.* A temperatura ambiente son líquidos, pero son extremadamente volátiles. Su toxicidad puede producirse por la inhalación de sus vapores o bien por su ingestión. *El tetracloruro de carbono* se emplea en los extintores de incendios, como quitamanchas, en productos de limpieza, etc... Su inhalación puede provocar toxicidad hepática y renal, convulsiones y coma, depresión respiratoria, hipotensión, arritmias y asistolia. La toxicidad hepática se puede



producir por dos mecanismos; por un lado, por alteración de la capacidad de los hepatocitos para ligar triglicéridos a las lipoproteínas transportadoras, lo que produce acumulación intracelular de grasa en el hígado; y por otro lado, por formación de metabolitos tóxicos que producen necrosis hepática centrolobulillar. La toxicidad renal se produce por afectación directa del tetracloruro de carbono al túbulo renal y al asa de Henle, provocando una necrosis tubular aguda [295, 312].

3) *Hidrocarburos aromáticos o cíclicos*: Son el tipo de hidrocarburos menos frecuentes en las intoxicaciones agudas, solo el 4% [311]. Entre ellos se encuentran: a) *Benceno*: es utilizado en la industria del calzado, como disolvente, en la fabricación de barnices, pinturas, etc... Es muy volátil e inflamable. Su toxicidad se presenta por vía inhalatoria y digestiva. Es muy liposoluble por lo que se acumula en el tejido graso incluida la médula ósea. Los efectos tóxicos incluyen taquipnea, arritmias cardíacas y coma. b) *Tolueno*: Es uno de los solventes de abuso más frecuentemente utilizados (en esnifadores de cola). Se emplea como disolvente de pinturas, barnices, lacas, colas, y esmaltes. Su toxicidad se presenta por vía inhalatoria y digestiva. Su acción tóxica se ejerce sobre el SNC, sistema nervioso periférico, el riñón y el corazón, provocando también alteraciones metabólicas y electrolíticas. Produce irritación de la piel y conjuntivas, midriasis y lagrimeo. A dosis mas altas puede provocar taquipnea, convulsiones, depresión del SNC y parada respiratoria, arritmias y rabdomiolisis [311].

### ***Trasplantes de órganos (pulmón, riñón) procedentes de donantes fallecidos por intoxicación aguda por hidrocarburos***

Según el Registro de la Organización Nacional de Trasplantes, durante el periodo 1993-2002, hubo en España tres donantes fallecidos por intoxicación aguda por hidrocarburos: 2 por inhalación de gas butano y 1 por inhalación de gasolina. Sólo disponemos del seguimiento de los receptores de los órganos procedentes de los donantes fallecidos por inhalación de gas butano. Uno de los donantes era un varón de 29 años, alcohólico, que falleció tras la inhalación voluntaria de gas butano. El corazón no fue valorado para trasplante porque

presentaba hipoquinesia global y fracción de eyección deprimida. Tampoco se valoraron los riñones al presentar un fracaso renal agudo por rhabdomiólisis que precisó diálisis. Finalmente el hígado tampoco fue válido por esteatosis. El donante presentaba una buena gasometría y la radiografía de tórax era normal. Se realizaron 2 trasplantes pulmonares, falleciendo los 2 receptores, uno en el acto operatorio y otro a los 10 días por distress respiratorio.

La otra donante, era una mujer de 59 años, de la que sólo se realizó extracción renal. Uno de los riñones nunca fue funcionante por rechazo agudo corticorresistente, mientras que el otro presentó una buena evolución con una creatinina en sangre de 1,4 mg/dL a los 4 años de evolución [183, 293, 294]. No hemos encontrado ninguna referencia publicada en la literatura con estos donantes.

En resumen, la experiencia con el trasplante de órganos procedente de donantes fallecidos por intoxicación aguda por hidrocarburos es muy escasa. La afectación de los órganos depende del tipo de hidrocarburo causante de la muerte y de la vía de ingestión del mismo. La mayor parte de ellos producen depresión del SNC y arritmias cardíacas fatales. Los hidrocarburos alifáticos de cadena corta además son gases asfixiantes. Los destilados del petróleo, pueden producir también una grave afectación pulmonar tras su inhalación. Los hidrocarburos halogenados pueden provocar afectación renal y hepática grave. Los hidrocarburos aromáticos pueden producir grave afectación hematológica y en algún caso renal.

## **INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS**

### ***Clasificación***

Existe una gran variedad de insecticidas comercializados tanto para su uso

en el hogar como en la agricultura. Los grupos de insecticidas más importantes son: 1) insecticidas organofosforados, 2) carbamatos, 3) organoclorados, y 4) piretroides. Los insecticidas más frecuentemente empleados son los organofosforados y los carbamatos. La mayor parte del gas nervioso que ha sido empleado en las guerras eran componentes organofosforados similares a los pesticidas. En función de su toxicidad, los insecticidas organofosforados se clasifican en: Muy tóxicos: Carbofenotión, Clorfenvinfos, Disulfotón, Fonofos, Foratos, Fosfamidón, Mercarban, Metamidofos, Metil-paratión, Mevifos, Omeotoato, Paration, Sulfotepp; Moderada toxicidad: Acetato, Clorpirifos, Diazinon, Diclorvos, Dicrotofos, Dimeoato, Etión, Fentiión, Metidatiión, Monocrotofos, Merfos, Ticlorfon; Baja toxicidad: Malatiión, fenitrotiión y Temefós [315].

### ***Mecanismo de acción***

Los insecticidas organofosforados causan una inhibición de la acetilcolinesterasa por fosforilación, provocando la acumulación del neurotransmisor acetilcolina en la sinapsis nerviosa lo que produce inicialmente una hiperestimulación nerviosa y posteriormente un agotamiento e interrupción de la transmisión nerviosa tanto en el sistema nervioso central como en el periférico [315, 316]. En los humanos, la acetilcolina se encuentra en las terminaciones postganglionares del parasimpático (receptores muscarínicos), en las sinapsis neuromusculares (receptores nicotínicos), en los ganglios simpáticos y parasimpáticos (receptores nicotínicos) y en el sistema nervioso central. Además, los insecticidas organofosforados son inhibidores también de la acetilcolinesterasa intraeritrocitaria (o colinesterasa verdadera), de la colinesterasa plasmática y de la hepática (o seudocolinesterasa) y aunque se desconocen las repercusiones clínicas de este hecho, su monitorización permite establecer, con limitaciones, la gravedad de la intoxicación y el tiempo transcurrido desde la exposición. Por último, estos insecticidas también inhiben la esterasa neurotóxica, la cual se ha relacionado con una neuropatía retardada [316]. Los organofosforados se

absorben rápidamente por el pulmón, la piel, el tracto gastrointestinal y las membranas mucosas [315]. Tienen un amplio volumen de distribución y se metabolizan en el hígado a través del citocromo P<sub>450</sub> (generándose en ocasiones compuestos más tóxicos) y posteriormente se eliminan por la orina [317].

### ***Toxicidad por insecticidas organofosforados: manifestaciones clínicas***

La clínica de la intoxicación por insecticidas organofosforados dependerá del tipo del insecticida organofosforado, de la vía de administración, de la dosis y de la susceptibilidad individual. Pueden provocar manifestaciones muscarínicas y nicotínicas. Otras complicaciones como pancreatitis y nefropatías son muy raras [315, 316]. La muerte se puede producir por coma convulsivo, arritmias y depresión respiratoria [316].

Analíticamente, en la intoxicación por insecticidas organofosforados se puede encontrar niveles elevados de urea, creatinina y alteraciones electrolíticas secundarios a la hipersecreción producida por los síntomas muscarínicos. También, hipoxia e hipercapnia, debido a la congestión y broncoconstricción causados por el incremento de las secreciones pulmonares inducidas igualmente por los síntomas muscarínicos. Aunque algunos insecticidas pueden ser detectados en el laboratorio, dada su complejidad técnica su determinación puede no estar disponible en muchos laboratorios. Es posible observar disminución de los niveles de la acetilcolinesterasa intraeritrocitaria. El seguimiento de esta determinación nos puede indicar si se está realizando un adecuado tratamiento ya que su nivel se recupera entre 0,5-1% al día. Asimismo en la intoxicación por insecticidas organofosforados es posible observar una disminución del nivel de acetilcolinesterasa sérica, que es más sensible pero menos específica ya que se afecta también por diferentes enfermedades y situaciones como la cirrosis hepática, las neoplasias, la cocaína, el embarazo, etc. En la radiografía de tórax puede aparecer edema pulmonar o congestión aunque es muy raro. En el ECG se

puede observar arritmias, como fibrilación auricular, taquicardia ventricular y la prolongación del intervalo QT [315, 316].

La intoxicación aguda por insecticidas organofosforados puede cursar con arritmias cardíacas, taquicardia ventricular y prolongación del intervalo QT. Así mismo, se ha descrito en raras ocasiones pancreatitis y algún caso aislado de nefropatía con proteinuria significativa, que se ha resuelto en un mes de forma espontánea [317].

### ***Trasplantes de órganos procedentes de donantes intoxicados por insecticidas organofosforados***

Sólo hemos encontrado una referencia bibliográfica sobre el empleo de este tipo de donantes. Dribben *et al* [184] publicaron la realización de un trasplante hepático y dos trasplantes renales realizados a partir de una donante de 17 años fallecida tras la ingestión de Malatión. Los tres receptores estaban bien tras un año de seguimiento. En este caso, el corazón y los pulmones no fueron considerados para trasplante debido a inestabilidad hemodinámica y a la existencia de una neumonía por aspiración.

Según el registro de la Organización Nacional de Trasplantes, durante el periodo 1993-2002 hubo en España tres donantes fallecidos por intoxicación aguda por insecticidas organofosforados, a partir de los cuales se realizaron 1 trasplante cardíaco, 3 hepáticos, 3 renales y 1 riñón-páncreas. Se publicaron los resultados de los trasplantes realizados a partir de uno de estos donantes. Se trataba de un varón de 28 años que falleció tras la ingesta de insecticidas organofosforados. Los pulmones fueron descartados para trasplante porque tenían un infiltrado pulmonar bilateral que se consideró secundario a neumonía por aspiración. El donante presentaba ECG, ecocardiografía, perfil hepático, pancreático (amilasemia) y renal normal, por lo que se realizó la extracción del corazón, hígado, riñones y páncreas. No obtuvimos el seguimiento del receptor

cardíaco. A los 4 años el receptor hepático tenía buen estado general con injerto funcionante, al igual que el del riñón-páncreas. El otro receptor renal presentaba en una biopsia renal realizada a los tres años del implante una glomerulopatía mal definida de aspecto crónico y a los cuatro años tenía una creatinina sérica de 2,2 mg/dL [183, 293, 294].

En resumen, existen muy pocos datos publicados sobre trasplantes de órganos procedentes de donantes fallecidos por insecticidas organofosforados. Se han realizado con éxito dos trasplantes hepáticos, tres renales y uno de riñón-páncreas. No existen datos publicados sobre los resultados de trasplantes cardíacos ni pulmonares.

## **ISONIACIDA**

### ***Introducción***

La isoniacida es un agente antimicrobiano que se emplea como fármaco de primera línea en la profilaxis y tratamiento de la tuberculosis. La intoxicación aguda por isoniacida puede presentarse tanto en casos de errores en su administración normal, como en casos de sobredosis intencional o accidental [318].

La isoniacida se liga al piridoxal 5-fosfato, que es la forma activa de la piridoxina (vitamina B6). El piridoxal 5-fosfato es un cofactor del ácido glutámico descarboxilasa y del GABA transaminasa en la síntesis del GABA. La sobredosis de isoniacida produce disminución del piridoxal 5-fosfato y de la síntesis del GABA, lo que conduce a un incremento de la excitabilidad cerebral y a la aparición de convulsiones recurrentes. La isoniacida bloquea el paso de lactato a piruvato, lo que puede provocar una acidosis láctica [318, 319].

La isoniacida es rápidamente absorbida por vía digestiva, ligándose a proteínas en el 30%. Su volumen de distribución es de 0,6 L/kg. La metabolización de la isoniacida se produce en el hígado, a través de su acetilación produciéndose N-acetil-isoniacida. Este metabolito es transformado por hidrólisis en ácido isonicotínico y en monoacetilhidralacina. Esta última, se transforma por el citocromo P<sub>450</sub> en acetilhidralacina que es un metabolito tóxico responsable de los efectos hepatotóxicos de la isoniacida. A las 24 horas de la ingesta, entre el 50-70% de la dosis de isoniacida se excreta por secreción tubular renal y entre el 4-20% restante por filtración glomerular. La vida media de la isoniacida es de 1-4 horas [318, 319].

### ***Intoxicación por isoniacida: manifestaciones clínicas y mortalidad***

La ingestión de una dosis superior a los 15 g de isoniacida es mortal si no es adecuadamente tratado. La mortalidad global de la sobredosis de isoniacida se calcula alrededor de 19% [318]. El cuadro tóxico aparece entre los 30 minutos y las 3 horas tras la ingesta masiva de isoniacida. La triada típica de convulsiones, acidosis metabólica y coma aparecerá en sobredosis superiores a 200 mg/kg. Asimismo aparecen fiebre, hipotensión, taquicardia, retención urinaria, alteraciones de la coagulación (CID), hiperreflexia, arreflexia y cianosis. La intoxicación aguda por isoniacida produce también hiperglucemia, elevación transitoria de las transaminasas, hipopotasemia y leucocitosis. Como otras complicaciones pueden presentarse neumonía por aspiración, rabdomiolisis como consecuencia de las convulsiones, coma y parada cardiorrespiratoria [318-322].

Los efectos adversos del tratamiento crónico a dosis terapéuticas de isoniacida son la neuritis periférica y la hepatitis (cuyo riesgo estará incrementado en el caso de mujeres, asociación con rifampicina, alcohol y fenobarbital). La administración crónica a dosis terapéuticas de isoniacida produce elevación de las enzimas hepáticas en el 10-20% de los casos que retornan a la normalidad a las pocas semanas. El 1% de los pacientes tratados con isoniacida puede desarrollar

un fallo hepático agudo. La hepatotoxicidad producida por la isoniacida no es predecible ya que aparece sólo en algunos individuos y es debida a metabolización anormal del fármaco por idiosincrasia [318, 319]. No existe una dosis mínima causante de las lesiones ni se puede establecer una correlación entre la dosis ingerida y la gravedad de la lesión. Habitualmente hay un periodo variable de latencia entre la exposición a la isoniacida y la aparición de la manifestación de la toxicidad. El cuadro clínico es similar al de una hepatitis aguda. La biopsia hepática puede revelar cambios morfológicos similares al de una hepatitis aguda con evidencia de necrosis hepática. Esta enfermedad es muy severa causando la muerte en el 10% de los casos. Se ha descrito un cuadro similar a la hepatitis crónica activa en algunos pacientes. No existe relación entre los niveles en sangre de la isoniacida y la severidad de la intoxicación [318].

***Trasplantes de órganos (hígado y riñón) procedentes de donantes fallecidos por intoxicación por isoniacida***

Según el Registro de la Organización Nacional de Trasplantes durante el periodo 1993-2002 hubo un donante en España cuya causa de muerte fue una sobredosis de isoniacida. Se trataba de un niño de 5 años que había ingerido una sobredosis de isoniacida de forma accidental. En la alarma solamente consta que fue una intoxicación accidental por ingestión de isoniacidas y que no presentó parada cardíaca. Presentaba una AST de 57 U/L y ALT de 47 U/L y la función renal era normal. El ECG, la ecocardiografía y la radiografía de tórax eran normales. El corazón no fue extraído por falta de receptor. Se extrajo el hígado y los riñones. El receptor hepático falleció a los 2 días por fallo primario del injerto. De los 2 trasplantes renales, sólo disponemos del seguimiento de uno de ellos. Este receptor estaba bien tras 4 años de seguimiento y su creatinina sérica era de 1,3 mg/dL [183, 293, 294]. No hemos encontrado ninguna referencia en la literatura de trasplantes de órganos procedentes de estos donantes.



En resumen, existen muy pocos datos publicados en relación con el empleo de órganos procedentes de donantes fallecidos por intoxicación aguda por isoniácida. Se ha referido un único caso de trasplante renal con buena evolución.

## **MONÓXIDO DE CARBONO (CO)**

### ***Introducción***

El monóxido de carbono (CO) es un gas inodoro e incoloro producto de la combustión incompleta de hidrocarburos. Su toxicidad se relaciona con la hipoxia tisular y con la acción directa del CO a nivel celular. La hipoxia tisular se produce porque el CO compite con el oxígeno para ligarse a la hemoglobina y transformarse en carboxihemoglobina (HbCO). La afinidad de la hemoglobina por el CO es 200 a 250 veces más alta que por el oxígeno. La consecuencia es una desviación a la izquierda de la curva de disociación de la oxihemoglobina lo que produce la reducción de la cantidad de oxígeno liberado a los tejidos [323, 324]. A nivel celular, el CO interfiere con el sistema citocromooxidasa provocando una inhibición de la respiración celular a nivel mitocondrial [325]. El CO se absorbe fácilmente por los pulmones y se elimina también por el pulmón de forma inalterada [323]. El CO afecta primariamente a los órganos más sensibles a la falta de oxígeno, particularmente al sistema nervioso central y al miocardio [324, 325]. Existe una pobre correlación entre el nivel de carboxihemoglobina en sangre y el tisular, y por tanto el nivel de carboxihemoglobina en sangre se relaciona poco con el daño tisular existente [325].

### ***Intoxicación aguda por monóxido de carbono***

Las víctimas de intoxicación aguda por CO pueden presentar taquipnea para compensar la hipoxia celular, taquicardia y arritmias, angor, edema pulmonar no cardiogénico y convulsiones [324]. Finalmente coma, depresión respiratoria e hipotensión. La muerte encefálica se puede producir por edema encefálico secundario a la vasodilatación cerebral por efecto directo del CO o bien

secundaria a la anoxia encefálica por una parada cardíaca o respiratoria primaria. En encéfalo, el CO produce desmielinización de la sustancia blanca que produce edema y áreas de necrosis focal típicamente a nivel del glomus pallidum bilateral [324]. A nivel del miocardio, el CO se liga a la mioglobina e interfiere con el transporte de oxígeno a nivel mitocondrial, provocando depresión miocárdica e hipotensión que empeorará la hipoxia tisular. A nivel celular el CO produce depósitos de glucógeno asociados a edema y alteración mitocondrial, edema intracelular, pérdida de los límites de la membrana y desorganización de los miofilamentos [187, 326].

La intoxicación aguda por CO aparece habitualmente en incendios por lo que las lesiones del aparato respiratorio pueden ser de etiología química o térmica. Las alteraciones térmicas se limitan habitualmente al aparato respiratorio superior. Sin embargo, las alteraciones químicas son debidas a la inhalación de gases tóxicos contenidos en el humo y a las partículas de carbón contenidas que pueden alterar la vía aérea distal. El tamaño de las partículas inhaladas, la solubilidad de los gases y la duración de la exposición al CO determinarán probablemente la localización de la alteración. Se han descrito la existencia de congestión, edema y hemorragias en pulmones. Al microscopio electrónico puede observarse edema de las células endoteliales y deplección de los cuerpos lamelares en las células tipo II, así como incremento en la permeabilidad vascular [326]. En algunos casos se ha observado alteración hepática secundaria a la exposición por CO, lo que provoca elevación de las transaminasas y alteración en el tiempo de protrombina. Estas alteraciones suelen retornar a la normalidad en unos días. Es probable que la toxicidad del CO a nivel cardíaco y encefálico no permita que las víctimas sobrevivan el tiempo suficiente como para presentar manifestaciones hepáticas [327]. Ocasionalmente el CO puede producir necrosis tubular aguda secundaria a rabdomiolisis en las primeras 12-24 horas tras la intoxicación [182, 328]. Se ha descrito elevación de la amilasemia de origen salivar en el 40% de los pacientes [290].

## ***Trasplantes de órganos (corazón, pulmón, hígado, riñón y páncreas) procedentes de donantes intoxicados por monóxido de carbono***

### ***Trasplantes de corazón***

Hasta la fecha se han publicado 17 trasplantes cardíacos realizados a partir de donantes intoxicados por CO. Karwande *et al* [329] describieron malos resultados en un trasplante cardíaco realizado a partir de un donante intoxicado por CO. Este donante tenía una ecocardiografía normal y cambios inespecíficos en el ST del ECG. El receptor falleció a los 4 días por insuficiencia cardíaca y la biopsia evidenció necrosis e infiltración grasa difusa de los miocitos. Hantson *et al* [201, 330] publicaron otro trasplante cardíaco con un donante con ECG y ecocardiograma normal. El receptor falleció a las 7 horas del implante por shock cardiogénico. La causa del shock fue desconocida, pero no se pudo descartar que la disfunción cardíaca fuese debida a la exposición previa al CO del donante.

Otros autores han obtenido buenos resultados con estos donantes. Smith *et al* [325] publicaron dos trasplantes cardíacos con una buena evolución tras 3 meses de seguimiento. Estos autores concluyeron que el corazón de estos donantes puede ser utilizado si el ECG y la ecocardiografía es normal, las enzimas cardíacas normales o mínimamente elevadas y hay estabilidad hemodinámica con escasa necesidad de drogas vasoactivas. Iberer *et al* [331] y Roberts *et al* [332] publicaron sendos trasplantes cardíacos con buena evolución tras 4 meses de seguimiento. En la biopsia endomiocárdica no se observó signos de necrosis, fibrosis o isquemia. Koerner *et al* [181, 333] publicaron 5 trasplantes cardíacos, tres receptores fallecieron por causas no relacionadas con el CO: uno en las primeras 24 horas por problemas técnicos en la cirugía, otro por isquemia intestinal que requirió hemicolectomía en las primeras 24 horas del trasplante y falleció a los 2,5 meses por sepsis bacteriana secundaria a fallo multiorgánico y otro por adenocarcinoma de páncreas a los cuatro meses del trasplante. Los otros dos receptores tenían el injerto normofuncionante a los tres años del trasplante. En

la biopsia endomiocárdica no se observó signo alguno de intoxicación por CO. En su opinión el trasplante cardíaco a partir de estos donantes puede ser útil si no hay signos de disfunción hemodinámica severa en el donante con mínimas dosis de drogas vasoactivas, la PVC es normal, y no existen cambios en el ECG ni elevación de la CK-MB o troponina T, lo que indicaría daño miocárdico. Rodrigus *et al* [334] describieron un trasplante cardíaco realizado a partir de un donante intoxicado por CO que sufrió un fallo primario del injerto que fue tratado con éxito mediante una asistencia biventricular como puente hasta su recuperación. Luckraz *et al* [326] publicaron seis trasplantes cardíacos, de los que uno falleció a las 12 horas del implante debido a fallo cardíaco, y el resto presentaban una buena evolución con un seguimiento que osciló entre 68-1879 días (media  $969 \pm 823$  días). Estos autores concluyeron que la decisión de emplear corazones procedentes de estos donantes, no debe basarse en el nivel de carboxihemoglobina en sangre, sino en la existencia de una adecuada estabilidad hemodinámica del donante con mínima necesidad de drogas vasoactivas.

En España durante el periodo 1993-2002 hubo 18 donantes de órganos fallecidos por intoxicación por CO y ninguno de ellos fue valorado como posible donante de corazón.

### ***Trasplantes de pulmón***

Sólo se han publicado dos trasplantes pulmonares. Shennib *et al* [335] describieron un trasplante de pulmón derecho realizado a partir de una donante fallecida por suicidio por inhalación de CO del tubo de escape de un coche. La donante estaba hemodinámicamente estable sin drogas vasoactivas, tenía una buena gasometría arterial con  $F_{I}O_2$  al 100%, una radiografía de tórax y una broncoscopia normal. La evolución del receptor fue buena tras 8 meses de seguimiento. Estos autores concluyeron que la inhalación de CO del tubo de escape de un coche probablemente no se asocia a alteración química de la vía aérea distal, y por tanto, este tipo de fallecidos podrían ser considerados como

donantes pulmonares siempre que se demostrase esta circunstancia como la causa de la intoxicación por CO y que no se observe alteración pulmonar en la evaluación previa del donante. Luckarz *et al* [326] publicaron otro trasplante pulmonar derecho con una buena evolución inicial pero que falleció a los 8 meses por una neumonía por *Pneumocystis carinii*. Estos autores concluyeron que la decisión de usar estos órganos tampoco puede basarse en los niveles en sangre de la carboxihemoglobina, sino en el tiempo transcurrido entre la intoxicación por CO y la extracción de los órganos (duración de la ventilación del donante), la existencia de una adecuada estabilidad hemodinámica del donante y una buena gasometría arterial.

Ninguno de los 18 donantes que hubo en España durante el periodo 1993-2002 fallecidos por intoxicación por CO fue valorado como posible donante pulmonar.

### ***Trasplantes de hígado***

Leikin *et al* [178] publicaron los resultados de tres trasplantes hepáticos con buena evolución precoz y en uno en el que obtuvo el seguimiento al año del implante su evolución era favorable. Hantson *et al* [179, 201] obtuvieron los mismos resultados en otro trasplante hepático. Verran *et al* [327] describieron dos trasplantes hepáticos en los que los donantes tenían alteración de la bioquímica hepática, uno de ellos una alteración marcada y otro de forma discreta. En ambos, el hígado tenía aspecto normal en la extracción. La función precoz del injerto fue buena en ambos. En uno de ellos se realizó biopsia postperfusión y en el otro a los 10 días del trasplante donde aparecieron áreas de necrosis parcheada que se relacionó con el tóxico. Ambos receptores evolucionaron bien y con injerto funcional. Estos autores sugieren que aunque las víctimas de intoxicación por CO pueden presentar alteración hepática, elevación de transaminasas y/o necrosis hepática en la biopsia, en su experiencia dicha alteración fue transitoria y reversible [187].

Recientemente Komokata *et al* [191] publicaron los resultados con cuatro trasplantes de hígado procedentes de cuatro donantes a corazón latiente fallecidos por intoxicación por CO. Todos los injertos presentaron función inmediata. El estado clínico de los cuatro receptores y la función de los cuatro injertos eran normales a los 36, 52, 57 y 70 meses del trasplante, respectivamente.

Durante el periodo 1993-2002 en España se realizaron 12 trasplantes hepáticos procedentes de donantes fallecidos por intoxicación por CO. Fueron estudiados los resultados de los seis realizados entre 1993 y 1997 [293, 294]. Cinco de estos donantes presentaban elevación moderada de las transaminasas antes de la extracción de los cuales cuatro habían presentado una parada cardiaca previa. El hígado presentó un aspecto macroscópico normal en todos ellos. De los seis receptores, dos fallecieron precozmente: uno por fracaso multiorgánico y disfunción primaria del injerto a los dos días del implante y el otro por fallo multiorgánico y sepsis a los 13 días. Al mes del implante, los otros cuatro receptores estaban vivos y con el injerto funcionante. Se dispuso de la biopsia hepática de los cuatro, no observándose signos de necrosis hepática en ningún caso. Al año de seguimiento, los cuatro receptores estaban vivos y con el injerto funcionante.

### ***Trasplantes de riñón***

Leikin *et al* [178] publicaron 10 trasplantes renales, de los que ocho tenían una buena función a los 10 días del trasplante. Sólo refirieron el seguimiento al año de dos de estos trasplantes obteniendo también una buena evolución. Hantson *et al* [179, 201, 330] publicaron la realización de dos trasplantes renales con buena función del injerto al mes y año de seguimiento. Hebert *et al* [328] también refirieron una buena evolución de dos trasplantes renales a partir de un donante.

Durante el periodo 1993-2002 se realizaron en España 35 trasplantes renales procedentes de donantes fallecidos por intoxicación por CO. De estos, se publicaron los resultados de los 15 realizados entre 1993 y 1997 [183]. Hubo un injerto nunca funcional por trombosis arterial del injerto y dos pérdidas del injerto a los pocos días, uno por rotura renal a los tres días y otro por trombosis venosa a los 22 días que obligó a la trasplantectomía. El injerto en el que se produjo una trombosis arterial procedía de una donante de 30 años que había presentado una parada cardíaca previa y en el que la creatinina se había elevado a 3,3 mg/dL y fue implantado tras 19 horas de isquemia fría. En este pequeño grupo de pacientes se apreció una menor supervivencia del injerto al mes y al año del trasplante (73% y 64%, respectivamente) en comparación a la referida por la UNOS (91,2% y 86,6%) [204] o por el Registro General de supervivencia en Cataluña (89,8% y 85,3%) [203] para el mismo periodo. Las causas de esta menor supervivencia no se relacionaron con la exposición al CO del donante.

### ***Trasplante de páncreas***

Hantson *et al* [179, 201] publicaron dos trasplantes de páncreas con buena evolución tras un año de seguimiento.

En resumen, todos los órganos de donantes fallecidos por intoxicación por CO pueden ser considerados para trasplante. Un buen número de corazones, hígados y riñones han sido trasplantados con éxito. No existe contraindicación para el empleo del hígado, riñones ni páncreas. El corazón puede ser valorado en el caso de que exista una buena estabilidad hemodinámica con mínimas dosis de drogas vasoactivas, y ECG, ecocardiograma y enzimas cardíacas normales. Con respecto a los pulmones, existe muy poca experiencia para poder extraer conclusiones válidas con solo dos trasplantes publicados en la literatura, ambos con buenos resultados.

## NEUROLÉPTICOS

### ***Clasificación***

Los neurolépticos son un grupo de fármacos cuya acción es reducir la confusión, las alucinaciones y la agitación psicomotora en pacientes con psicosis. Existen siete grupos de agentes neurolépticos: fenotiacinas (clorpromacina, tioridazina, levomepromazina, pipotiazida, etc...), dibenzepinas (clotiapina, clozapina), derivados del tioxanteno (clorprotixeno, tiotixeno), butirofenonas (haloperidol), difenilbutilpiperazinas (pimozida), reserpínicos (reserpina), y benzamidas (sulpirida) [336].

Los neurolépticos bloquean los receptores dopaminérgicos. También poseen efectos sobre los receptores histamínicos, receptores alfa<sub>1</sub> y alfa<sub>2</sub> adrenérgicos, receptores muscarínicos y receptores serotoninérgicos [336]. Su volumen de distribución es de 20 L/kg y se unen a proteínas plasmáticas entre el 90-99%. Se acumulan en el tejido adiposo y metabolizan en hígado, eliminándose solo el 1% sin transformación por la vía renal. Su vida media es de 18 horas (2-100h) [336, 337]. La sobredosis de neurolépticos es más frecuente en pacientes psiquiátricos, y en niños la ingestión accidental.

### ***Toxicidad por neurolépticos: manifestaciones clínicas y mortalidad***

La mayoría de los neurolépticos pueden producir hipotensión secundaria al bloqueo de los receptores alfa adrenérgicos; efectos anticolinérgicos, tales como taquicardia, hipertermia, retención urinaria, ileo, midriasis, etc; Síndrome neuroléptico maligno: fiebre, rigidez muscular, elevación de la CK, leucocitosis y trastornos electrolíticos; convulsiones, depresión neurológica central y coma, depresión respiratoria; alteraciones cardíacas, como prolongación del intervalo QT, bloqueos AV y arritmias; e hipotermia [336, 337]. La muerte por intoxicación pura por neurolépticos no es frecuente, salvo en asociación a sobredosis de otros



fármacos. Sin embargo, en el caso de que se produzca un síndrome neuroléptico maligno, la tasa de mortalidad puede elevarse entre el 20-30% de los casos [336]. La causa de la muerte encefálica es la anoxia encefálica secundaria a parada cardiorrespiratoria.

La sobredosis aguda de neurolépticos puede provocar principalmente afectación cardíaca, en forma de arritmias ventriculares, prolongación del intervalo QT y bloqueos AV. La presencia de arritmias puede dar lugar a otras complicaciones como edema pulmonar, hipotensión severa y fallo renal agudo [338]. El síndrome neuroléptico maligno se ha observado en el tratamiento habitual con neuroléptico, pero rara vez ocurre en las sobredosis. Prácticamente la totalidad de los neurolépticos pueden producir este síndrome y no parece relacionarse con la dosis. El síndrome neuroléptico maligno puede cursar con fiebre elevada, rigidez muscular, disfunción autonómica con alteraciones en la tensión arterial, taquicardia, taquipnea, diaforesis, incontinencia urinaria, elevación de la CK, rhabdomiólisis con fallo renal agudo, leucocitosis, colapso circulatorio, fallo hepático y trastornos de la coagulación tales como coagulopatía de consumo o coagulación intravascular diseminada. Otras complicaciones, la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar, neumonía por aspiración, infarto de miocardio y sepsis [336, 339]. Según qué alteraciones estén presentes en el síndrome neuroléptico maligno contraindicarían la donación de órganos [290].

### ***Trasplantes de órganos (hígado, riñón) procedentes de donantes fallecidos por intoxicación por neurolépticos***

En España, durante el periodo 1993-2002, hubo un donante fallecido por sobredosis de tioridacina. La donante era una mujer de 23 años con antecedentes de bulimia. Tras la sobredosis de tioridacina presentó una asistolia. Falleció por anoxia encefálica tras parada cardiorrespiratoria. En la analítica se observó una moderada alteración de la bioquímica hepática y la función renal era normal. Se realizó un trasplante hepático y dos renales. El receptor hepático falleció a los 9

meses por recidiva de la hepatitis C y rechazo agudo corticorresistente. Los dos receptores renales tenían una adecuada función renal tras dos años de seguimiento [183, 293, 294]. No hemos encontrado en la literatura ninguna publicación de trasplantes de órganos procedentes de donantes fallecidos por sobredosis de neurolépticos. Hubo un donante fallecido por ingestión de carbamacepina, clorhidrato de biperidino y sulpiride. La causa de la muerte encefálica fue una anoxia encefálica post paro cardiorrespiratorio. Se realizaron cinco trasplantes: 1 corazón, 1 pulmón, 1 hígado y 2 riñones pero no disponemos del seguimiento de ninguno de los receptores

En resumen, existe muy poca experiencia con estos donantes. El hígado y los riñones pueden ser válidos para trasplante. Ante un síndrome neuroléptico maligno, antes de la extracción de órganos se requiere de una evaluación metódica y precisa de cada órgano dado las múltiples alteraciones asociadas a este síndrome.

## **PARACETAMOL**

### ***Intoxicación aguda por paracetamol: manifestaciones clínicas y mortalidad***

El paracetamol (acetaminofén) se metaboliza en el hígado y sus metabolitos no tóxicos se eliminan por el riñón. La vida media es aproximadamente de 2-3 horas con dosis terapéuticas. Es el fármaco más utilizado con fines suicidas en Inglaterra [340, 341]. La dosis tóxica mínima de paracetamol tras una ingestión única en niños y adultos es aproximadamente de 140 y de 150 mg/Kg, respectivamente. A estas dosis el paracetamol excede la capacidad de glucuronoconjugación del hígado y se acumula un metabolito tóxico que es inactivado por el glutatión intracelular, pero una vez agotadas estas reservas, se produce la lesión del hepatocito. El efecto adverso más grave de la sobredosis aguda de paracetamol es la necrosis hepática que es dosis-dependiente [342]. En los adultos, la hepatotoxicidad puede ocurrir después de la ingesta de una única dosis de 10 a 15 g. La tasa de mortalidad en los pacientes con insuficiencia

hepática aguda por intoxicación por paracetamol es superior al 40%, y las causas más frecuentes de muerte son el edema encefálico secundario a insuficiencia hepática y la sepsis [342-344].

Las complicaciones extrahepáticas en los pacientes intoxicados por paracetamol generalmente no están relacionadas con este fármaco ni con sus metabolitos y a menudo ocurren como resultado de la insuficiencia hepática y consecuente fracaso multiorgánico [345]. Los antecedentes de alcoholismo crónico y la ingesta simultánea de otros fármacos pueden ser responsables de estas complicaciones más que el paracetamol o sus metabolitos [340, 345]. La posible cardiotoxicidad directa del paracetamol no está demostrada [346, 347]. Ocasionalmente, la intoxicación aguda por paracetamol se ha asociado con alteraciones electrocardiográficas inespecíficas, miocarditis y necrosis miocárdica [348-353]. El edema pulmonar en intoxicados por paracetamol sólo se han descrito en presencia de insuficiencia hepática aguda [354]. Este grupo de pacientes con lesiones pulmonares se caracteriza por hipotensión arterial sistémica, edema pulmonar y encefálico y mortalidad elevada. La hipertensión endocraneal, la posible toxicidad directa pulmonar por metabolitos del paracetamol y la acción de un vasodilatador endógeno como el óxido nítrico se postulan como posibles causas del daño pulmonar [354]. En la intoxicación por paracetamol la nefrotoxicidad es menos frecuente que la hepatotoxicidad pero el daño tubular y la insuficiencia renal aguda (IRA) pueden ocurrir en ausencia de hepatotoxicidad [355]. La incidencia de insuficiencia renal aguda es del 50-70% en los pacientes con insuficiencia hepática aguda grave [345, 356]. La lesión patológica primaria es la necrosis tubular proximal, generalmente reversible y se produce por mecanismos similares a los que provocan el daño hepático [345, 356-358]. Excepcionalmente han sido descritos casos de nefritis intersticial y de lesiones en el túbulo distal [345]. También se han descrito casos de pancreatitis aguda en intoxicados por paracetamol pero su fisiopatología es desconocida [343, 359]. La incidencia de pancreatitis en series necrópsicas de fallecidos por la intoxicación es superior a la estimada clínicamente [343]. En la revisión de Gazzard et al [343] cuatro (12%) de

los 34 pacientes fallecidos por necrosis hepática aguda por intoxicación por paracetamol presentaron en la autopsia pancreatitis hemorrágica o necrosis grasa peripancreática.

### ***Trasplante de órganos (corazón, riñón) procedentes de donantes fallecidos por intoxicación aguda por paracetamol***

La sobredosis aguda de paracetamol puede provocar la muerte encefálica, generalmente por edema encefálico secundario a insuficiencia hepática aguda [343]. En la literatura hemos encontrado siete publicaciones que recogen 10 donantes de órganos fallecidos en muerte encefálica por intoxicación aguda por paracetamol [181, 182, 201, 360-363]. A partir de estos 10 donantes se realizaron 12 trasplantes, cinco de corazón y siete de riñón, en 12 receptores.

### ***Trasplante de corazón***

Price *et al* [360] publicaron un trasplante de corazón a partir de una donante de 16 años que falleció tras ingesta intencionada de 15 g de paracetamol. La donante al cuarto día de ingreso presentó elevación de transaminasas y encefalopatía hepática y fue incluida en lista de espera para trasplante hepático urgente que no se pudo realizar. Tres días después la paciente estaba en coma. Falleció por edema encefálico al noveno día de ingreso. El corazón de la donante fue trasplantado en una mujer de 18 años con una cardiopatía congénita. Los datos necrópsicos más relevantes en la donante fueron necrosis hepática, necrosis tubular renal y edema pulmonar. La receptora falleció por isquemia intestinal complicada con sepsis por gramnegativos a los 14 días del trasplante. El examen microscópico del corazón trasplantado evidenció una necrosis hemorrágica subendocárdica extensa, degeneración grasa de los miocitos, edema intersticial y calcificación distrófica sin signos de rechazo agudo. Jackson *et al* [361] publicaron un trasplante de corazón procedente de un donante de 33 años fallecido tras ingesta de 30 tabletas de paracetamol y alcohol. El donante en las

primeras 24 horas de ingreso presentó insuficiencia hepática aguda, encefalopatía grado III e insuficiencia renal que requirió diálisis. Evolucionó a muerte encefálica el cuarto día de ingreso. El corazón de este donante fue trasplantado con éxito. Los autores concluyen que el estado clínico del receptor y la función del injerto eran excelentes pero no consta el periodo de seguimiento. Tenderich *et al* [181] publicaron el trasplante con éxito de un corazón. El donante requirió reanimación cardiopulmonar y cardioversión. No obstante, la función cardíaca permaneció normal durante los cuatro días posteriores al diagnóstico de la muerte encefálica. El corazón fue trasplantado a un paciente con miocardiopatía dilatada secundaria a hemosiderosis. El trasplante cardíaco se realizó sin complicaciones. La fracción de eyección al año del trasplante era del 52%. El receptor falleció por un hepatocarcinoma a los 36,6 meses del trasplante con injerto cardíaco normofuncionante. O'Connor *et al* [182] publicaron un trasplante de corazón, el estado clínico del receptor y la función del injerto eran normales al mes del trasplante. Hantson *et al* [201, 362] publicaron el trasplante de un corazón y dos riñones generados por una donante de 30 años de edad que falleció tras ingesta de 20 g de paracetamol. La donante ingresó en insuficiencia hepática aguda y coma 74 horas después. Falleció al segundo día de ingreso por edema encefálico difuso. El electrocardiograma, la ecocardiografía y la función renal eran normales (creatininemia de 107  $\mu\text{mol/L}$ ). El corazón fue trasplantado a un paciente de 64 años con miocardiopatía dilatada por hemocromatosis. El trasplante cardíaco se realizó sin complicaciones. Al mes del trasplante la fracción de eyección del corazón era del 68% y la función cardíaca se mantuvo normal durante los 28 meses de seguimiento. En los dos trasplantados renales las creatininemias al mes del trasplante eran de 2,1 y 1,7 mg/dL, respectivamente.

### ***Trasplante de riñón***

Andrews *et al* [363] publicaron cinco trasplantes de riñón procedentes de cinco donantes fallecidos por intoxicación aguda por paracetamol. Los cinco donantes eran mujeres con edades comprendidas entre 17 y 47 años. En dos

casos realizaron biopsia renal pre-trasplante y el examen microscópico fue normal. Durante el periodo de seguimiento que osciló entre uno y 12 meses la creatininemia en los cinco receptores era de 65, 84, 93, 83 y 134  $\mu\text{mol/L}$ , respectivamente. Estos autores no encontraron dificultades en el manejo de estos receptores.

En resumen, en cuatro de los cinco trasplantados de corazón la función del injerto fue normal durante un periodo de seguimiento que osciló entre uno y 36,6 meses [182, 201, 362] y en otro receptor la evolución fue favorable pero no constaba el periodo de seguimiento [361]. La causa de la muerte en el receptor que falleció a las dos semanas del trasplante no tuvo relación con el paracetamol [360]. En los siete receptores de riñón la función del injerto fue normal durante el seguimiento que osciló entre uno y 12 meses [201, 363].

No han sido publicados trasplantes de hígado, pulmón ni páncreas con injertos procedentes de donantes fallecidos por intoxicación aguda por paracetamol. Estos cadáveres pueden ser también donantes de tejidos [201, 360].

## **PLOMO**

### ***Toxicidad por plomo***

La intoxicación por plomo afecta sobre todo a niños menores de 6 años y a adultos que trabajan en contacto con pintura, gasolina con plomo, material de soldadura, manipulación de baterías, instalaciones de fontanería, imprentas, cerámicas, cristales emplomados, etc [364-371]. En los últimos años se ha prestado un interés especial por los efectos de los perdigones empleados en la caza [370]. La intoxicación por plomo se ha asociado también a la inhalación del humo de los coches, al polvo doméstico, y a la ingestión de verduras contaminadas por plomo del suelo [365-367, 369]. Los niños son más susceptibles que los adultos a presentar efectos secundarios de la intoxicación por

plomo [364, 365, 368, 369]. El principal origen de la exposición elevada al plomo en niños residentes en EE.UU es la pintura deteriorada que se empleaba en el pasado y que contiene una elevada cantidad de plomo. La pintura para las paredes de las casas construidas antes de 1940 tenían niveles de plomo superiores al 50%. Por ello, la intoxicación por plomo es más frecuente en personas que viven en edificios construidos antes de 1960.

Aunque el plomo no suele producir intoxicaciones agudas, su acumulación en el organismo hace que la exposición a dosis bajas durante largo tiempo pueda dar lugar a intoxicaciones crónicas. La toxicidad por plomo puede ser producida por plomo orgánico (gasolina con plomo) o lo mas frecuente por plomo inorgánico. El plomo puede penetrar en el organismo por ingestión, por inhalación o por absorción transdérmica. [370]. En los niños es mas frecuente la ingestión oral. El plomo se absorbe bien por los pulmones en forma de humos en forma de partículas pequeñas que son fagocitadas por los macrófagos alveolares. La absorción transdérmica es mas frecuente en el plomo orgánico, como por ejemplo en el contacto con la gasolina con plomo. El plomo inhibe dos enzimas que intervienen en la síntesis del hemo, que son la delta-aminolevulínico deshidratasa y la ferroquelatasa, lo que producirá un aumento de la coproporfirina urinaria y de la protoferrina eritrocitaria. Ello producirá una anemia normocítica normocromica con la presencia de un punteado basófilo típico en los hematíes [370].

La mayor parte del plomo una vez absorbido pasa a la sangre en donde secuestrado por los hematíes, ligándose a la hemoglobina y a otros componentes de los hematíes. El plomo se distribuye bien por todos los tejidos, aunque alcanza una mayor concentración en huesos y dientes, y menos importante en hígado, pulmón, riñón, y cerebro. El plomo que se deposita en el cerebro puede tardar en eliminarse mas de 2 años, el depositado en el hueso trabecular unos 90 días y el del hueso cortical entre 10-20 años [370]. El plomo se excreta por filtración glomerular y por las heces [365, 368, 370]. La vida media del plomo en la sangre es de unos 30-70 días en el adulto y 10 meses en niños. La Academia Americana

de Pediatría y el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) define la intoxicación por plomo como la concentración de plomo en sangre superior a 10  $\mu\text{g/dL}$  ( $0,50 \mu\text{mol/L}$ ) [364, 368, 369].

### ***Intoxicación aguda por plomo: manifestaciones clínicas***

Los síntomas de la intoxicación aguda por plomo es análoga a la crónica, pero de un curso más rápido [370]. Los síntomas de la intoxicación por plomo ocurren en niños que presentan concentraciones de plomo en sangre superiores a  $3,9 \mu\text{mol/L}$  ( $80 \mu\text{g/dL}$ ) y se caracteriza por dolor abdominal, irritabilidad, letargia, anorexia, palidez, ataxia, dificultad para hablar, convulsiones, fallo renal, coma y muerte debido a edema cerebral [364-366, 368]. La encefalopatía secundaria a intoxicación por plomo esta asociada a concentraciones de plomo en sangre superiores a  $100 \mu\text{g/dL}$ , aunque ha sido descrita con niveles de  $70 \mu\text{g/dL}$  [367, 368]. En los adultos, los síntomas aparecen con concentraciones de plomo en sangre superiores a  $3,9 \mu\text{mol/L}$  ( $80 \mu\text{g/dL}$ ). Pueden presentar alteración de la conciencia, bradicardia, hipertensión, depresión respiratoria, papiledema y coma [364, 365, 370].

La intoxicación crónica por plomo puede producir nefritis intersticial crónica, alteración tubular renal, hiperuricemia, hipertensión arterial, disminución de la filtración glomerular e insuficiencia renal crónica. En algunos casos, se ha descrito cardiotoxicidad con aparición de miocarditis, disritmias y retraso de la conducción cardiaca [370]. Aunque el plomo se comporta como carcinogénico en modelos experimentales, no existe evidencia de carcinogenicidad humana [370, 372].

La intoxicación por plomo produce principalmente afectación renal. Se han descrito dos formas de nefropatía por plomo: nefropatía aguda y nefropatía crónica. La nefropatía aguda por plomo remeda un “síndrome de Fanconi like” que cursa con afectación tubular proximal. Estos pacientes presentan una acidosis tubular proximal, glucosuria, hipofosfatemia, hipouricemia, hipokalemia, aminoaciduria y proteinuria de bajo peso molecular tubular [371, 373]. Esta



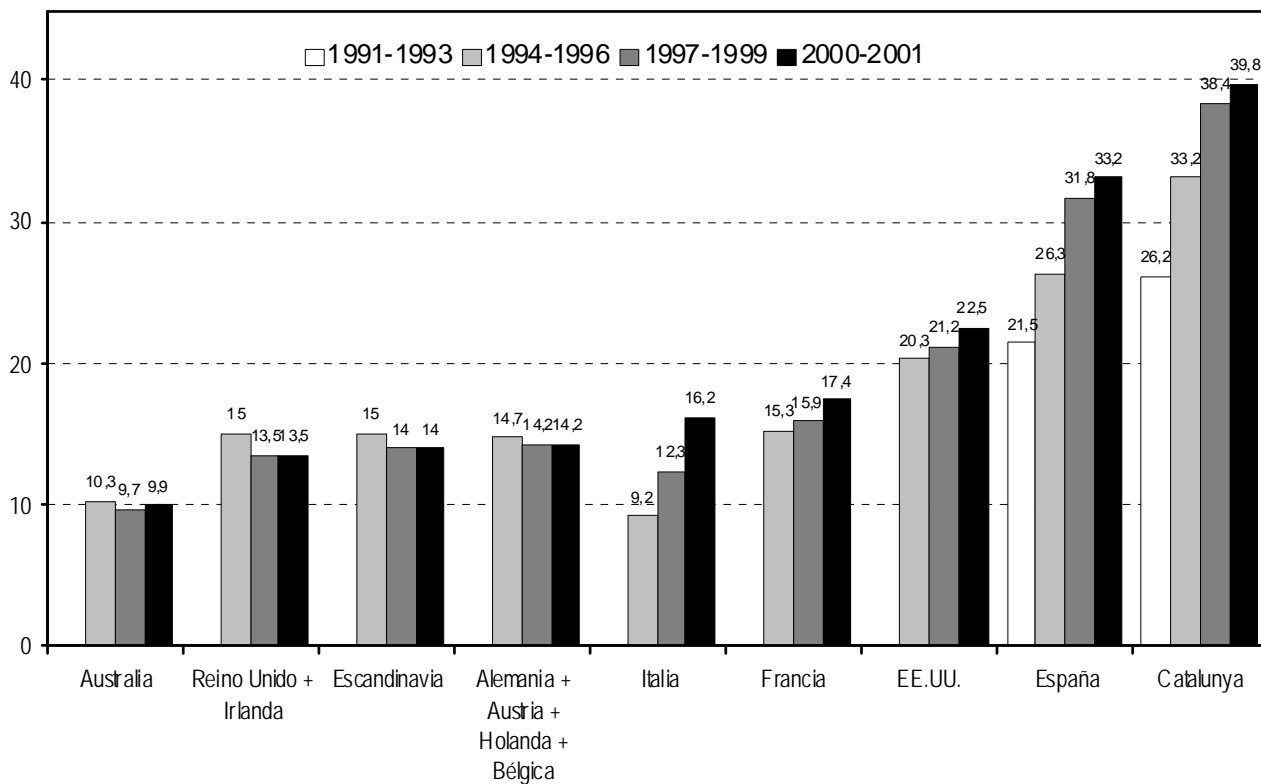
afectación aparece en pacientes que presentan encefalopatía, neuropatía periférica, dolor abdominal y anemia secundaria a intoxicación por plomo. En la biopsia renal aparecen cuerpos de inclusión intranucleares en el túbulo proximal. Esta afectación puede ser reversible [373]. La nefropatía crónica por plomo, cursa con insuficiencia renal crónica e hipertensión arterial sistémica. Suele asociarse con hiperuricemia y el 50% de los pacientes presentan también gota. En la biopsia renal aparece una nefropatía intersticial crónica con infiltrado inflamatorio escaso y esclerosis arteriolar prominente [371, 373]. Se han descrito algunos casos de cardiotoxicidad con miocarditis, disritmias y retraso en la conducción cardiaca [370].

### ***Trasplantes de órganos realizados a partir de donantes fallecidos por intoxicación por plomo***

El único caso que hemos encontrado en la literatura sobre trasplante de órganos de donantes fallecidos por intoxicación por plomo está referido por Leikin *et al* [178]. Estos autores refirieron una donante de 2 años de edad fallecida por intoxicación aguda. La función hepática de la donante era normal, y se realizó un trasplante hepático. El receptor falleció durante el acto quirúrgico, pero la causa de muerte no se relacionó con mala función del injerto.

Como conclusión, sólo existe un único caso de trasplante hepático publicado realizado a partir de una donante fallecida por intoxicación por plomo, donde el receptor falleció intraoperatoriamente por causa ajena al fallo del injerto. No se ha descrito trasplante de ningún otro órgano procedente de este tipo de donantes. En principio, riñones y probablemente el corazón deberían ser evaluados cuidadosamente dada la afectación de ambos por el plomo para descartar lesiones estructurales y funcionales avanzadas e irreversibles. Sin embargo, el hígado, el páncreas y los pulmones podrían ser empleados siempre y cuando no se observe ninguna otra alteración en el donante o en el órgano a trasplantar que contraindique la donación.

**TABLAS Y FIGURAS**



**Figura 1.** Índice anual de cadáveres donantes de órganos por millón de población (pmp) 1991-2001

**Tabla 1.** Muerte encefálica no donantes potenciales de órganos. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP) 1994-2001 (total de muertes encefálicas: 471)

<b>Causa</b>	<b>N (%)</b>	<b>% total de muertes encefálicas</b>
Cáncer extra-craneal	19 (54,2%)	4%
Lesiones estructurales severas de los órganos	12 (34,3%)	2,5%
Enfermedad crónica hepatobirrenal	10	
Fracaso multiorgánico agudo [post- circulación extracorpórea]	2	
<i>Infecciones</i>		
VIH(+) o promiscuidad sexual y homosexualidad	2	4 (11,4%)
VHC(+) y toxicómano vía parenteral	1	
Endocarditis con múltiples metástasis sépticas	1	
<b>Total</b>	<b>35</b>	<b>7,4%</b>

**Tabla 2.** Causa de la muerte encefálica y órganos generados/ implantados. 363 donantes reales con edades de 0-90 años. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau 1994-2001

Causa de Muerte encefálica	<15 años OG-d/OI-d (n)	15-50 años OG-d/OI-d (n)	50-65 años OG-d/OI-d (n)	>65 años OG-d/OI-d (n)	Total OG-d/OI-d (n)
TCE	4 / 3,6 (17)	4,5 / 3,9 (59)	3,3 / 2,8 (12)	3,1 / 2,2 (17)	4 / 3,5 (105)
HSA	- / -	4,8 / 4,4 (17)	3,6 / 3,1 (11)	3 / 1,3 (9)	4 / 3,3 (37)
IE	- / -	3,7 / 3,3 (7)	3,2 / 2,2 (6)	3 / 1,7 (12)	3,2 / 2,3 (25)
HICE	4 / 3 (3)	3,9 / 3,2 (28)	3,3 / 2,6 (44)	2,8 / 1,5 (74)	3,1 / 2,2 (149)
Mn / Tm	2 / 1 (1)	4 / 3,5 (2)	3 / 2 (2)	3 / 1,5 (2)	3,1 / 2,1 (7)
AE	3,5 / 3,2 (4)	3,2 / 2,6 (11)	2,8 / 1,7 (15)	2,6 / 0,6 (7)	2,9 / 1,9 (37)
EE	- / -	4,5 / 4,5 (2)	2 / 0 (1)	- / -	3,6 / 3 (3)
Total	3,8 / 3,4 (25)	4,2 / 3,7 (126)	3,2 / 2,5 (91)	2,8 / 1,6 (121)	3,5 / 2,7 (363)

AE= anoxia encefálica; d= donante; EE= edema encefálico;  
HICE= hemorragia intracerebral espontánea; HSA= hemorragia subaracnoidea;  
IE= infarto encefálico; Mn= meningoencefalitis; OG= órganos generados; OI= órganos implantados; TCE= traumatismo craneoencefálico; Tm= tumor encefálico primario.

**Tabla 3.** Donantes reales de órganos no efectivos. HSCSP 1994-2001  
(363 donantes reales; edad media: 51,7 años  $\pm$  24,9; rango:0,2-90 años)

<b>Causa [Edad media <math>\pm</math> DE (rango), en años]</b>	<b>N (%)</b>	<b>% total de donantes reales</b>
Lesiones estructurales severas [70,7 $\pm$ 9,2 (51-86)]	23 (49%)	6,3%
Lesiones arteriales [72,2 $\pm$ 7,4 (51-77)]	12	
Lesiones parenquimatosas [69,2 $\pm$ 11(53-86)]	11	
Cáncer extra-craneal [67,5 $\pm$ 12,2(35-82)]	12 (25,5%)	3,3%
Hipoperfusión/trombosis venosa [56 $\pm$ 12,7 (40-72)]	6 (12,7%)	1,6%
No receptores donantes VHC(+) [76 $\pm$ 6,9(69-85)]	6 (12,7%)	1,6%
<b>Total</b>	<b>47</b>	<b>12,9%</b>

**Tabla 4.** Trasplante renal simple y doble con injertos procedentes de cadáveres  
añosos. Supervivencia actuarial y función del injerto

	Donantes	Supervivencia actuarial del injerto			Creatininemia del receptor		
		1er año	3er año	5º año	1er año	3er año	5º año
HSCSP-F. Puigvert, 1992-1997 Transplantation 1998; 66:1159 [Ref. 32]	Donante >60 años/ACC >55 mL/min X =69 [60-87] Receptor: Tx renal simple n=84; X=57,8 [16-71]	87%	81%	81%	177	233	205
H. 12 de Octubre, Madrid 1996-1998 Transplantation 2000; 69:2060 [Ref. 35]	Donante >75 años o 60-74 & GE>15% n=21; X=75±7 [61-89] Receptor: Tx renal doble n=21; X =60±5 [49-69]	95%			141		
	Donante 60-74 años, no GE >15% X =67.4 [60-74] Receptor: Tx renal simple n=40; X =63±5 [51-72]	90%			168		
HSCSP- F. Puigvert, 1993-1999 Transplantation 2002; 73:1673 [Ref. 33]	Donante>60 años/ACC > 55 mL/min X =67,1 [60-88] Receptor< 60 años: Tx renal simple n=63; X =52,6	95%	88%	83%	169	171	169

ACC= aclaramiento calculado de creatinina; GE= glomeruloesclerosis; Tx= trasplante;  
X=edad media.

**Tabla 5.** Donantes cadáveres de órganos (DCO) y trasplante de riñón, hígado y corazón procedentes de cadáveres por millón de población (pmp) en Reino Unido e Irlanda, EE.UU, España y Cataluña en el año 2000

	<b>RU + IR (62,88)</b>	<b>EE.UU (268)</b>	<b>España (39,66)</b>	<b>Cataluña (6,1)</b>
DCO pmp	13,4	22,3	33,9	41
DCO >65 años pmp (% sobre el total de DCO)	1,36 <b>(5,8%)</b>	2,79 <b>(7,9%)</b>	10,5 <b>(31%)</b>	12,45 <b>(31%)</b>
Tx renal pmp	23,0	33,5	47,3	60
Tx hepático pmp	11,2	18,5	24,0	31
Tx cardíaco pmp	3,7	8,4	8,9	11

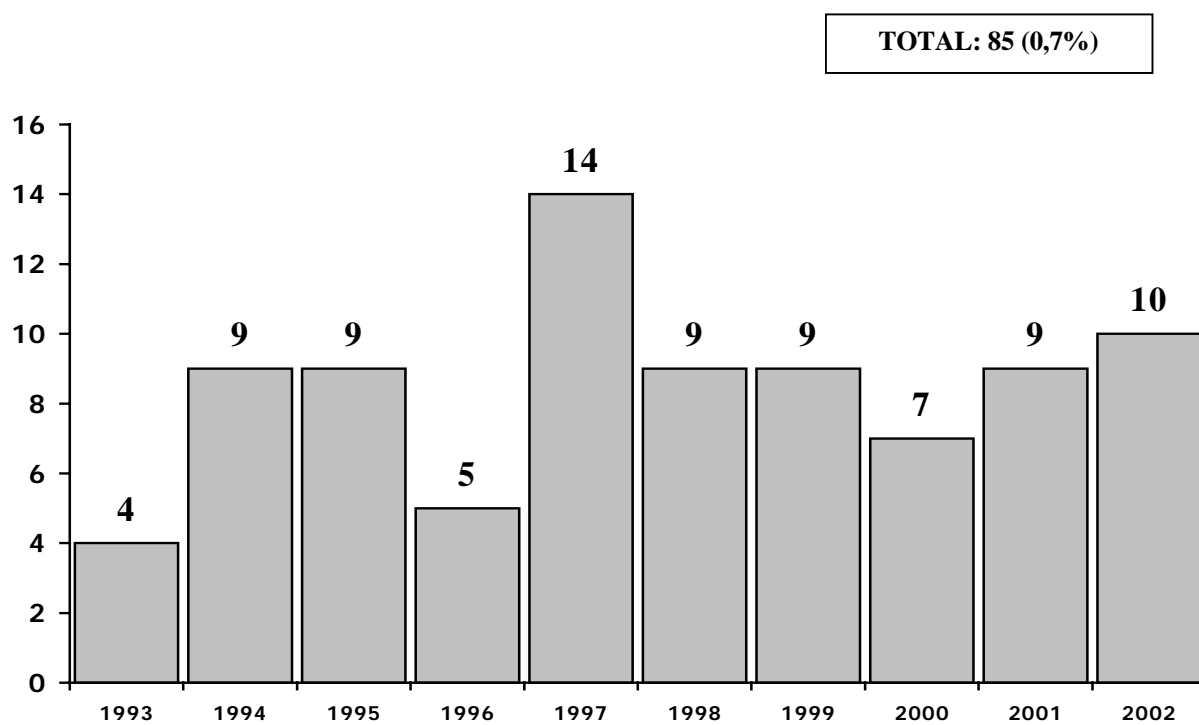
Tx= trasplante



**Tabla 6.** Supervivencia actuarial del injerto renal procedente de donantes vivos y donantes cadáveres

	Donante vivo y Donante cadáver	Supervivencia actuarial injerto		
		1 <sup>er</sup> año	3 <sup>er</sup> año	5 <sup>o</sup> año
HSCSP-F. Puigvert 1992-1997 Transplantation 1998;66:1159 [Ref. 32]	Donante cadáver: Donante < 60 años, X= 33,9 [9-57] Receptores: n = 125, X =39,2 [15-69]	89%	85%	85%
	Donante > 60 años, X= 69 [60-87] Receptores: n = 84, X = 57,8 [16-71]	87%	81%	81%
UNOS, EE.UU NEJM 1995;333:333 [Ref. 187]	Donante cadáver (n = 43341)	82%	70%	
	Donante vivo:			
	No relacionado (n = 129)	91%	81%	
	Padres (n = 3348)	90%	82%	
	Esposos (n = 368)	90%	85%	
UK Transplant, Reino Unido BMJ 2002;324:530 [Ref. 189]	Donante vivo	92%	85%	78%
	Donante cadáver	83%	78%	73%
Massachusetts General Hospital 1984-2000 NEJM 2002;346:580 [Ref. 188]	Donante vivo (n=422)	92%	84%	78%
	Donante cadáver (n=645)	86%	76%	64%
HSCSP-Fundació Puigvert 1993-1999 Transplantation 2002; 73:1673 [Ref. 33]	Donante cadáver (n=298): Donante >60 años Receptores: n=63; X=67,5	95%	88%	83%
	Donante <60 años Receptores: n=235; X=40,6	94%	90%	81%

**Fig. 2.-** Donantes de órganos cuya causa de muerte fue una intoxicación aguda por fármacos ó tóxicos. España (1993-2002).



**Tabla 7.** Órganos trasplantados de donantes fallecidos por intoxicación aguda por fármacos o tóxicos. España (1993-2002)

<b>TOXICOS</b>	<b>Nº donantes</b>	<b>Tx Corazón</b>	<b>Tx Pulmón</b>	<b>Tx hígado</b>	<b>Tx riñón</b>
Metanol	34	8 + 1 CP	3 Bp	12	61
Monóxido Carbono	18	-	-	12	35
Benzodiacepinas	4	1	1 Up	2	2
Antidepresivos Tricíclicos	4	1	-	1	7*
Insect. Organofosforados	3	1	-	3	4**
Intoxicación alcohólica	3	2	1 Bp	2	6
Cocaína	3	-	-	3	4
Gas Butano	2	-	2 Up	-	2
Anfetaminas	2	-	-	-	3*
Cianuro	2	-	-	1	2
Gasolina	1	1	-	1	2
Éxtasis	1	1	-	1	2
Isoniacida	1	-	-	1	2
Agua Fuerte	1	-	-	-	2
Clometiazol +Alprazolam	1	-	-	1	2
Tioridazina	1	-	-	1	2
Metanol + Antidep.tricíclicos	1	-	-	1	2
Litio+Antidepr.tricíclicos	1	1	1 Bp	1	2
Carbamacepina+ Clorhidrato de biperideno+Sulpiride	1	1	2 Up	1	2
Ac. Valproico+Risperidina	1	1	-	1	2
<b>TOTAL</b>	<b>85</b>	<b>18 + 1 CP</b>	<b>5 Bp + 5Up</b>	<b>45</b>	<b>146</b>

Tx= trasplante; CP= corazón-pulmón; \* 1 Tx riñón páncreas; \*\* 2 Tx riñón-páncreas.

TABLA 8 . PARÁMETROS CLÍNICOS Y BIOLÓGICOS DE LOS DONANTES

Donante órganos	Fecha donación	Edad / Sexo	<i>Étilismo crónico/ otros antecedentes</i> patológicos	Metanol en Sangre (g/L) / PH arterial (nivel más bajo)	Ingestión- muerte (días)	Parada Respiratoria/ TC cerebral	Catecolaminas antes de la extracción (µg / K g / min)	TAs / PVC (en mmHg)/ Diuresis conservada	ECG / Ecocardiografía/ CK-MB	RX tórax / PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub>	Perfil hepático (AST, ALT, GGT, F Alc, BT) / INR / Ecografía abdominal	Creatinina sérica (µmol/L) (nivel más alto - más bajo) / CK
1	07/10/85	35 / M	Sí / No	1,15 / 7,1	3	No / edema cerebral difuso	Dopamina (1,5)	125 / NR / Sí	Normal / NR / NR	Neumonía / 170 / FiO <sub>2</sub> 1	120, 60, 138, NR, 15 / NR / NR	123-NR / NR
2	18/12/91	35 / M	Sí / No	1,8 / 7,2	5	No / edema cerebral difuso	Dopamina (20)	170 / 14 / Sí	T aplanada en V3 y ESV aislada / Normal / 26,5	Neumonía / 450/ FiO <sub>2</sub> 1	21, 37, 41, 148, 2,2 / 1,45 / Normal	70-NR / 122
3	12/08/93	37/ M	Sí / No	2,9 / 7,21	2,5	No / Normal	Dopamina (8)	150 / NR / Sí	Normal / NR / 17	Normal / 90 / FiO <sub>2</sub> 0,4	45, 23, 50, NR, NR / 2,15 / Normal	73-NR / 473
4	04/07/94	27 / V	Sí / No	1,6 / 7,1	3	No / edema cerebral difuso	Dopamina (5)	145 / 5 / Sí	Isquemia y trastornos repolariza-ción / NR / 49	Neumonía / 400/ FiO <sub>2</sub> 1	105, 109, 323, 244, 14/ NR / NR	221-70 / 1140
5	11/08/94	39 / M	Sí / No	1,2 / 7,4	2	No / edema cerebral	Dopamina (6)	90 / 8 / Sí	Normal / NR / 47	Normal / 164/ FiO <sub>2</sub> 0,4	51, 33, 19, 117, 19 / 1,4 / NR	150-106 / 720
6	13/03/95	47 / M	Sí / No	0,45 / 6,61	3	Sí / Hipodensidad núcleos lenticulares	Dopamina (30) Noradrena (0.4)	110 / 20 / Sí	Fibrilación auricular / NR / NR	EAP / 317/ FiO <sub>2</sub> 1	132, 76, 79, 64, 20 / 1,25 / Normal	167-141 / 98
7	09/03/96	26 / M	Sí / No	1,7 / 7,39	2	No / Edema cerebral e HICE edema cerebral	Dopamina (9,3)	97 / 6 / No	Normal / Normal / 75	Normal / 175 / FiO <sub>2</sub> 1	NR, 38, 454, 60, 17 / 0,96 / Normal	310-309 / 130
8	22/09/96	41 / M	Sí / Hepatopatía alcohólica	1,4 / 7,4	2	Sí / NR	Dopamina (25) Dobutam (40)	85/ 18/ No	Normal / NR / NR	Neumonía / 100 / FiO <sub>2</sub> 1	NR, 41, 171, 54, NR / 1,6 / Normal	222-NR / NR
9	12/11/96	41 / M	Sí / No	NR / 7,01	2	No / Edema cerebral difuso	Dopamina (7)	110 / 8 / Sí	Normal / NR / 40	EAP / 192/ FiO <sub>2</sub> 1	112, 49, NR, 204, 41 / 1,05 / NR	97-NR / 612
10	30/03/97	45 / M	Sí / No	1,3 / 7,4	2	Sí / Edema cerebral y HSA edema cerebral	Dopamina (5)	120 / 10 / Sí	Normal / NR / 58	Neumonía / 134/ FiO <sub>2</sub> 0,6	120, 97, 376, 307, 19 / 1 / NR	112-NR / 2758
11	23/05/97	29 / M	Sí / No	>0,2 / 6,7	2	Sí / Normal	Dopamina (10) Dobuta (10) Noradrena (1,3)	105 / 9 / Sí	Normal / NR / NR	Normal / 305/ FiO <sub>2</sub> 0,5	38, 20, 19, 57, 10 / 1,75 / Hepatomegalia	115-53 / 761
12	23/06/97	55 / V	Sí / No	6,66 / 6,91	3	No / NR	Dopamina (15)	110 / NR/ Sí	Normal / Normal / 15	Normal / 633/ FiO <sub>2</sub> 1	37, 28, NR, NR, 20 / 1,3 / Esteatosis hepática	115-70 / 303
13	06/11/97	33 / V	No / No	3 / 6,6	4	Sí / NR	Dopamina (2,5)	100 / 5 / Sí	Normal / Normal / 50	Normal / 479/ FiO <sub>2</sub> 1	49, 32, 18, 104, 6 / 1,08 / Normal	201-120 / 4403
14	18/08/98	39 / M	Sí / No	1,54 / 6,78	1	No / Hipodensidad en cápsula externa	Dopamina (5)	110 / 8 / Sí	Normal / Normal / NR	Neumonía / 428/ FiO <sub>2</sub> 1	18, 11, 16, 54, 11 / 1,1/ RD: doble sistema Calicial	95-NR / 455
15	26/03/99	43 / M	Sí / No	1,7 / 7,34	2	Sí / Edema cerebral	Dopamina (10)	100 / NR/ Sí	BIRDHH / NR / 36	Normal / 207 / FiO <sub>2</sub> 1	59, 68, 79, NR, 7,6 / 1,1 / Normal	115-106 / 546
16	27/07/99	43 / M	Sí / No	2,24 / 7,05	3	No / Atrofia cerebral	Dopamina (6,6)	90 / 6 / Sí	Normal / Normal / 22'8	Neumonía / 481/ FiO <sub>2</sub> 1	57, 55, 19, 64, 6 / 1,7 / Normal	115-100 / NR

ALT= alanina aminotransferasa; AST= aspartato aminotransferasa; BT= bilirrubina total; CK-MB= subunidad miocárdica de la creatinquinasa; EAP= edema agudo de pulmón; ECG= electrocardiograma; F. ALC.= fosfatasa alcalina; GGT= gamma glutamil-transpeptidasa; INR= ratio de protrombina; PaO<sub>2</sub>; presión arterial de oxígeno (en mmHg); PVC= presión venosa central; TAs= tensión arterial sistólica; TC= tomografía computadorizada; NR= no realizado.

TABLA 9. PARÁMETROS CLÍNICOS Y BIOLÓGICOS DE LOS RECEPTORES

Donante de órganos	Órganos trasplantados	Patología primaria	Meses en hemodiálisis	Edad/Sexo/ N° Tx	Horas de isquemia fría	Diuresis inmediata	Función inmediata (Sí/No: NTA vs rechazo)	Diálisis 1ª semana/ N° diálisis/ Último día diálisis	Biopsia renal 1º mes post-Tx	Creatininemia (µmol/L) 1 mes y 1, 3 y 5 años post-trasplante renal	Años seguimiento / Función injerto preservada (riñones: última creatininemia µmol/L)	Causa pérdida del injerto / Años post-trasplante (si muerte receptor: causa)
1	RD	GMN mesangiocapilar	84	21 / M / 2º	9,7	Sí	Sí	No	No	177, 123, 132, 150	7 / No	Rechazo crónico / 7
	RI	Nefropatía IgA	10	40 / V / 1º	16,5	No	No (rechazo)	Sí / 1 / 1º	Sí / Rechazo	224, 130, 173, 330	8 / No	Rechazo crónico + recidiva nefropatía IgA / 8
2	RD	Nefritis intersticial crónica	2	30 / V / 1º	24	Sí	No (rechazo)	Sí / 2 / 4º	Sí / Rechazo	176, 212, 229, 212	8 / Sí (212)	----
	RI	GMN crónica	48	45 / M / 1º	14,7	Sí	No*	Sí / 8 / 21º	No	256, 150	2,3 / No	Rechazo crónico / 2,3 (éxitus: muerte súbita)
	Hígado	Hepatitis fulminante		52 / M / 1º			Sí				8 / Sí	----
	Corazón	Miocardopatía isquémica		55 / V / 1º			Sí				1,3 / No	Rechazo agudo / 1,3 (éxitus : rechazo agudo)
3	RD	GMN crónica	9	21 / V / 1º	23	Sí	Sí	No	No	168, 168, 230, 141	6 / Sí	
	RI	Nefropatía no filiada	58	54 / V / 1º	25,5	No	No (NTA)	Sí / 4 / 8º	No	131, 177	2 / No	Rechazo crónico / 2 (éxitus: sarcoma de Kaposi)
	Hígado	Cirrosis alcohólica		47 / M / 1º			Sí			----	----	Rechazo agudo 16 días post-Tx (éxitus: rechazo agudo)
4	RD	Nefropatía por reflujo	48	20 / V / 1º	18	No	No (NTA)	Sí / 3 / 3º	No	71, 97, 115, 115	5 / Sí (115)	----
	RI	Nefropatía no filiada	48	60 / V / 2º	22	No	No (NTA)	Sí / 3 / 8º	No	212, 123, 115, 97	5 / Sí (106)	----
5	RD	Poliquistosis	30	34 / M / 1º	13	Sí	Sí	No	No	132, 88, 106, 106	5 / Sí (108)	----
	RI	Nefroangiosclerosis	42	41 / V / 1º	24	Sí	Sí	No	Sí / Rechazo	1061	32 días / No	Rechazo agudo refractario / 32 días post-Tx
	Hígado	CBP		53 / M / 1º			Sí				5 / Sí	----
6	RD	GMN crónica	100	59 / M / 1º	19	No	No (NTA)	Sí / 4 / 10º	No	212, 115, 106, 107	5 / Sí	----
	RI	Nefropatía analgésicos	133	61 / M / 1º	21	No	No (NTA)	Sí / 3 / 7º	No	141, 212, 194, 190	5 / Sí	----
7	Corazón	Miocardopatía dilatada		53 / M / 1º			Sí				24 días / No	Rechazo agudo / 24 días post-Tx (éxitus: rechazo agudo)
8	RD	Nefropatía no filiada	No inició HD	24 / V / 1º	17,7	Sí	Sí	No	No	167, 146, 141	3 / Sí (141)	----
	RI	Nefropatía no filiada	11	49 / V / 2º	23	Sí	No (rechazo)	Sí / 2 / 5º	No	339	0,5 / No	Falta cumplimiento tratamiento inmunosupresor / 6 meses post-Tx renal
9	RD	Nefropatía intersticial	24	58 / M / 1º	8	No	No (NTA)	Sí / 2 / 5º	No	106, 106, 104	3 / Sí (106)	----
	RI	Nefropatía diabética	36	49 / M / 1º	10	No	No (NTA)	Sí / 3 / 6º	No	123, 159, 150	3 / Sí (159)	----
10	RD	Pielonefritis crónica	45	33 / V / 2º	2,5	Sí	Sí	No	Sí / Normal	141, 229, 150	3 / Sí (150)	----
	RI	GMN membranoproliferat.	22	45 / V / 1º	16	Sí	Sí	No	Sí / Normal	141, 150, 150	3 / Sí (97)	----
11	RD	Nefroangiosclerosis	33	50 / V / 1º	15	Sí	Sí	No	No	238, 159	2,5 / Sí	----
	RI	Nefropatía no filiada	20	36 / V / 1º	15	Sí	No (NTA)	No	No	265, 203	2,5 / Sí	----
12	RD	Nefropatía lúpica	18	38 / M / 1º	15,4	Sí	Sí	No	No	71, 62	2,5 / Sí	----
	RI	Pielonefritis crónica	33	52 / V / 1º	16,5	Sí	Sí	No	Sí / Normal	88, 130	2,5 / Sí (125)	----
13	RD	Nefropatía IgA	42	45 / M / 1º	14	Sí	Sí	No	No	80, 89	2,3 / Sí (89)	----
	RI	Poliquistosis	24	37 / V / 1º	28	No	No (NTA)	Sí / 2 / 7º	No	176, 110	2,3 / Sí (110)	----
	Hígado	Cirrosis alcohólica		52 / M / 1º			Sí				33 días / Sí	Exitus 33 días post-Tx por HICE (injerto hepático normofuncionante)
	Corazón	Miocardopatía restrictiva		37 / V / 1º			Sí				2,3 / Sí	----
14	RD	Nefropatía diabética	15	35 / V / 1º	25	Sí	Sí	No	No	141, 203	1,5 / Sí (95)	----
	Corazón	Miocardopatía isquémica		53 / M / 1º			Sí				1,5 / Sí	----
15	RD	Nefropatía no filiada	35	58 / V / 1º	24	No	No (NTA)	Sí / 3 / 8º	No	141, 115	1 / Sí (115)	----
	RI	Poliquistosis	9	44 / V / 1º	27	Sí	No (NTA)	Sí / 4 / 7º	No	194, 124	1 / Sí (124)	----
16	RD	Pielonefritis crónica	4	53 / M / 1º	23	Sí	Sí	No	No	107	0,8 / Sí (107)	----
	RI	Necrosis túbulo-intersticial crónica	54	39 / M / 1º	26	No	No (NTA)	Sí / 7 / 30º	No	281	0,8 / Sí (281)	----
	Hígado	Hepatocarcinoma		61 / M / 1º			Sí			----	0,8 / Sí	----

BIRDHH= bloqueo incompleto de rama derecha del haz de Hiss; CBP= cirrosis biliar primaria; GMN= glomerulonefritis; HICE= hemorragia intracerebral espontánea; HSA= hemorragia subaracnoidea; NTA= necrosis tubular aguda; RD= riñón derecho; RI= riñón izquierdo; Tx= trasplante; \*= insuficiencia renal aguda por peritonitis fecaloidea secundaria a fístula intestinal post-Tx renal.

**TABLA 10.** Parámetros biológicos de los donantes de órganos fallecidos por intoxicación por metanol

Determinación (unidades)	rango de normalidad	N° de donantes con analíticas	Resultado analítico		Valor analítico patológico Media ± DE (intervalo)
			Normal (%)	Patológica (%)	
pH arterial	7,35-7,45	16	4 (25%)	12 (75%)	6,96 ± 0,24 (6,60 - 7,34)
PaO <sub>2</sub> (F <sub>I</sub> O <sub>2</sub> 1)	>300mmHg	13	7 (53,8%)	6 (46,2%)	168,7 ± 36,8 (100-207)
Creatininemia (μmol/L)	68-114	16	5 (31,2%)	11 (68,8%)	168,5 ± 63,7 (115 - 310)
CK (U/L)	<180	13	3 (23,1%)	10 (76,9%)	1.217,1 ± 1.323,8 (303 - 4.403)
CK-MB (μg/L)	<30	11	4 (36,4%)	7 (63,6%)	50,7 ± 12,8 (36-75)
AST (U/L)	11-28	14	4 (28,6%)	10 (71,4%)	85 ± 35,4 (45 -132)
ALT (U/L)	12-41	16	9 (56,2%)	7 (43,8%)	73,4 ± 22,3 (49 -109)
GGT (U/L)	13-54	14	7 (50%)	7 (50%)	231,4 ± 151,5 (79 - 454)
F. ALC. (U/L)	95-235	12	10 (83,3%)	2 (16,7%)	275,5 ± 45,5 (244 - 307)
BT (μmol/L)	<17	14	9 (64,3%)	5 (35,7%)	23,8 ± 9,6 (19 - 41)
Amilasas (U/L)	<100	12	6 (50%)	6 (50%)	264,3 ± 145,6 (123 - 467)
Lipasas (U/L)	<200	2	1 (50%)	1 (50%)	245
Tiempo de Protrombina (INR)	0,75-1,2	14	7 (50%)	7 (50%)	1,62 ± 0,3 (1,3-2,15)

PaO<sub>2</sub> (F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> 1)= presión arterial de oxígeno en mmHg (con fracción inspiratoria de oxígeno de 1); CK= creatinquinasa; AST= aspartato aminotransferasa; ALT= alanina aminotransferasa; GGT= gamma glutamil-transpeptidasa; F. ALC.= fosfatasa alcalina; BT= bilirrubina total.

**TABLA 11.** Creatininas séricas de los receptores renales al mes y 1, 3 y 5 años postrasplante renal

Periodo post-Tx	Nº	Media $\pm$ DE	Intervalo
1 mes*	29	198,6 $\pm$ 178,4	71-106,1
1 año**	27	139,9 $\pm$ 42,9	62-229
3 años***	18	150,4 $\pm$ 42,8	106-230
5 años****	12	164,4 $\pm$ 82,5	97-330

\*\*\* p=0,100; \*\*\*\* p=0,685; \*\*\*\*\* p=0,963; \*\*/\*\*\*\* p=0,695; \*\*/\*\*\*\*\* p=0,348; \*\*\*/\*\*\*\*\* p=0,804

**TABLA 12.** Supervivencia actuarial de injerto y receptor de riñón, hígado y corazón al mes, año, tres y cinco años

		1 mes		1 año		3 años		5 años	
		injerto	receptor	injerto	receptor	injerto	receptor	injerto	receptor
Riñón	29	29/29 (100%)	29/29 (100%)	25/27 (92%)	27/27 (100%)	14/18 (77,8%)	16/18 (88,9%)	9/12 (75%)	10/12 (83,3%)
Hígado	5	4/5 (80%)	4/5 (80%)	2/4 (50%)	2/4 (50%)	2/3 (66,7%)	2/3 (66,7%)	2/3 (66,7%)	2/3 (66,7%)
Corazón	4	3/4 (75%)	3/4 (75%)	3/4 (75%)	3/4 (75%)	0/2 (0%)	0/2 (0%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)



**TABLA 13.** Trasplantes de órganos procedentes de donantes fallecidos por intoxicación aguda

Tóxico (Vida media,horas)	ÓRGANOS DIANA(Tóxicos)					ÓRGANOS TRASPLANTADOS(n)					Horas ingesta-extracción (intervalo)	Función Injerto (FI/FR/NF)	Transmisión Toxicidad Donante-Receptor (Sí/No)	
	Corazón	Pulmón	Hígado	Riñón	Páncreas	Corazón	Pulmón	Hígado	Riñón	Páncreas				
<b>A.Phalloides</b>	-	-	+++	++	+	1			2		168	2 FI 1 FR (NTA)	No	
<b>Anticoagulantes (Raticidas)</b> (384-1488)	-	-	-	-	-	1	1	2	4	1	24-120	9 FI	No	
<b>Antidepresivos</b> (12-39)	++	+	+	-	-	2	1	6	18 <sup>a</sup>	1	24-240	25 FI 1 NF (hígado)	Sí (1 hígado)	
<b>Barbitúricos</b> (acción corta: 3-48 h) (acción larga: 1-6 días)	-	-	-	-	-	2		3	8	islotes		12 FI 1 NF (riñón)	No	
<b>Benzodiacepinas</b> (acción corta: 6-24 h) (acción larga: 1-8 días)	-	-	-	-	-	3 <sup>b</sup>		4 <sup>b</sup>	8 <sup>b</sup>			9 FI 1NF (corazón) 1NF (riñón)	No	
<b>Cianuro</b>	++	-	-	-	-	4		3 <sup>c</sup>	13	2	40-54	19 FI 2 FR (riñón)	No	
<b>Cocaína</b> (0,5-1)	+++	++	+++	+++	-			8	10		25	16 FI 1 FR (NTA) 1 FR (hígado)	No	
<b>Etilenglicol</b> (3-10)	+	+	+	+++	-			1	4		20-48	2 FI 3 FR	No	
<b>Éxtasis</b> (8)	+++	++	+++	+	-	1	1 <sup>d</sup>	4	4	1	50-51	9 FI 1 NF (hígado)	No	
<b>Hidrocarburos:</b> -alifáticos <sup>h</sup> -halogenados -aromáticos	++ ++ ++	++ <sup>h</sup> - ++	- +++ -	- +++ ++	- - -			2 <sup>e</sup>		2 <sup>e</sup>			1 NF y 1 FI (riñón)	No
<b>Insecticidas Organofosforados</b>	++	+	-	+	+	1 <sup>f</sup>		2	3	1	120	6 FI	No	
<b>Isoniacida</b> (1-4)	-	-	+++ <sup>g</sup>	-	-			1 <sup>g</sup>	2 <sup>g</sup>			1 NF (hígado) 1 FI (riñón)	No	
<b>Metanol</b> (24-60)	+	+	+	++	++	10	2	13	61 <sup>h</sup>	1	24-120	65 FI 17 FR (riñón) 1 NF (corazón)	No	
<b>Monóxido de carbono</b>	++	++	+	+	-	17 <sup>i</sup>	2	16 <sup>i</sup>	29	2	36-60	63 FI 3 NF (corazón)	No	
<b>Neurolépticos</b> (2-100)	++	-	-	-	-	-	-	1	2	-		3 FI	No	
<b>Paracetamol<sup>j</sup></b> (2-3)	+	+	+++	++	+	6			9 <sup>k</sup>		48-216	13 FI	No	

FI= Función inmediata; FR= Función retrasada; NF= Nunca funcionante; NTA= Necrosis tubular aguda.

<sup>a</sup> Antidepresivos: en dos receptores no consta información sobre la evolución de los trasplantes de riñón.

<sup>b</sup> Benzodiacepinas: Uno de los receptores cardiacos falleció a las pocas horas por parada cardiaca y de otro no disponemos de la evolución. Uno de los receptores hepáticos recibió un trasplante a los 4 meses y de otro no se dispone de la evolución. No se dispone de la evolución de 2 trasplantes renales.

<sup>c</sup> Cianuro: no se dispone del seguimiento de uno de los receptores hepáticos.

<sup>d</sup> Éxtasis: el receptor pulmonar falleció por neumonía bilateral y fallo multiorgánico el 5º día después del trasplante bipulmonar.

<sup>e</sup> Hidrocarburos alifáticos: Los destilados del petróleo producen neumonitis química. Los 2 receptores de pulmón con injertos procedentes del donante fallecido por inhalación de gas butano fallecieron, uno en el acto operatorio y otro a los 10 días por distress respiratorio. Uno de los riñones nunca fue funcionante por rechazo agudo corticorresistente.

<sup>f</sup> Insecticidas organofosforados: no se dispone del seguimiento del receptor cardiaco.

<sup>g</sup> Isoniacida: Produce toxicidad hepática no predecible en algunos individuos por metabolización anormal del fármaco por idiosincrasia. El receptor hepático falleció a los 2 días por fallo primario del injerto. No se dispone del seguimiento de 1 de los receptores renales.

<sup>h</sup> Metanol: en cuatro receptores no consta información sobre la evolución de los trasplantes de riñón.

<sup>i</sup> Monóxido de carbono: 3 receptores cardiacos fallecieron a las pocas horas por fallo cardiaco. Uno de los receptores hepáticos falleció a los 13 días por fallo multiorgánico y sepsis y otro por fracaso multiorgánico a los 2 días del implante.

<sup>j</sup> Paracetamol: en dos receptores no consta información sobre la evolución de los trasplantes de riñón.

## **CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

1. El porcentaje de cadáveres en muerte encefálica y a corazón latiente que no cumplen los criterios para la donación de órganos para trasplante, debido a las contraindicaciones absolutas para la donación o para la utilización de órganos concretos, puede ser inferior al 7,5%.
2. No existe límite de edad para la donación de órganos para trasplante. Un 33% del total de donantes de órganos pueden ser mayores de 65 años de edad y pueden representar desde un punto de vista epidemiológico uno de los factores más importantes que determina el número de trasplantes de hígado y riñón.
3. La supervivencia actuarial del injerto renal simple de donantes de 60-87 años de edad en receptores mayores de 60 años ha sido del 87% y 81% al año y 5 años del trasplante, respectivamente. Cuando los receptores eran menores de 60 años de edad la supervivencia del injerto renal fue del 95% y 83%, respectivamente.
4. Existe una correlación directa entre la edad del donante y causa de su muerte con el número de órganos generados y trasplantados. De los donantes menores de 50 años se extraen y trasplantan más órganos que de los mayores de 50 años, especialmente de aquellos donantes fallecidos por traumatismo craneoencefálico y hemorragia subaracnoidea. De los donantes mayores de 50 años se desechan post-extracción más órganos para trasplante que de los donantes jóvenes, especialmente de aquellos donantes fallecidos por anoxia encefálica secundaria a paro cardíaco primario por miocardiopatía isquémica.
5. Los donantes reales de órganos no efectivos pueden ser inferiores al 13%. Suelen ser donantes mayores de 65 años de edad que presentan una mayor incidencia de lesiones estructurales arteriales o parenquimatosas severas y de cáncer previamente no diagnosticado, generalmente de riñón y próstata.

6. La supervivencia del injerto y receptores de corazón, hígado y riñones a corto y largo plazo con órganos de donantes fallecidos por intoxicación por metanol es similar a la del resto de trasplantes con órganos de donantes no intoxicados.
7. Los órganos torácicos y abdominales procedentes de donantes fallecidos por intoxicación aguda por éxtasis pueden ser válidos para trasplante, y la evolución de los trasplantes a corto y medio plazo estrictamente normal.
8. El trasplante de hígado y riñones con órganos procedentes de donantes fallecidos por intoxicación aguda por cocaína puede tener una evolución de injerto y receptor estrictamente favorable.
9. La transmisión del tóxico y sus efectos tóxicos a través del órgano trasplantado, de donante a receptor, es excepcional.

**BIBLIOGRAFIA**

**BIBLIOGRAFIA**

1. Rosengard BR, Feng S, Alfrey EJ, et al. Report of the Crystal City Meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. *Am J Trasplant* 2002; 2: 701-711.
2. The United Network for Organ Sharing: Organ Donation and Transplantation. <http://www.unos.org/news> (Accessed on March 24, 2004).
3. Cecka JM, Terasaki PI, eds. *Clinical transplants 1996*. Los Angeles: UCLA Tissue 1 Typing Laboratory, 1997: 25-36.
4. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriessche HU, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 589-597.
5. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes. Paired donor kidney analysis. *Transplantation* 2002; 74: 1377-1381.
6. Freeman RB, Edwards EB. Liver transplant waiting time does not correlate with waiting list mortality: implications for liver allocation policy. *Liver Transplant* 2000; 6: 543-552.
7. Brandsater B, Höckerstedt K, Friman S, et al. Fulminant hepatic failure: outcome after listing for highly urgent liver transplantation-12 years experience in the nordic countries. *Liver Transplant* 2002; 8: 1055-1062.
8. López-Navidad A, Caballero F. For a rational approach to the critical points of the cadaveric donation process. *Transplant Proc* 2001; 33: 795-805.

9. López-Navidad A, Caballero F, Guirado L, Solá R. The medical-nursing team specialized in the maintenance of the brain-dead heart-beating organ donor exclusively dedicated to caring for the donor reduces donor loss from asystolia to zero. *Transplant Proc* 2002; 34: 20-22.
10. Schnuelle P, Berger S, de Boer J, Persijn G, Van der Woude FJ. Effects of catecholamine application to brain-dead donors on graft survival in solid organ transplantation. *Transplantation* 2001; 72: 455-463.
11. Guesde R, Barrou B, Leblanc I, et al. Administration of desmopressin in brain-dead donors and renal function in kidney recipients. *Lancet* 1998; 352: 1178-1181.
12. Kinoshita Y, Yahata K, Yoshioka T, Onishi S, Sugimoto T. Long-term renal preservation after brain death maintained with vasopressin and epinephrine. *Transplant Int* 1990; 3: 15-18.
13. Kunzendorf U, Hohenstein B, Oberbarnscheid M, et al. Duration of donor brain death and its influence on kidney graft function. *Am J Transplant* 2002; 2: 292-294.
14. Penn I. The problem of cancer in organ transplant recipients: an overview. *Transpl Sci* 1994; 4: 23-32.
15. Buell JF, Trofe J, Hanaway MJ, et al. Transmission of donor cancer into cardiothoracic transplant recipients. *Surgery* 2001; 130: 660-668.
16. Brown P, Gajdusek C, Gibbs CJ, Asher DM. Potential epidemic of Creutzfeldt-Jakob disease from human growth hormone therapy. *N Engl J Med* 1985; 313: 728-731.
17. Rutala W, Weber DJ. Creutzfeldt-Jakob disease: recommendations for disinfection and sterilization. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1348-1356.

18. Kumar P, Pearson JE, Martin DH, et al. Transmission of human immunodeficiency virus by transplantation of a renal allograft, with development of the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1987; 106: 244-245.
19. MMWR. HIV human immunodeficiency virus infection transmitted from an organ donor screened for HIV antibody-North Carolina. *JAMA* 1987; 258: 308-309.
20. Samuel D, Castaing D, Adam R, et al. Fatal acute HIV infection with aplastic anaemia, transmitted by liver graft. *Lancet* 1988; 1: 1221-1222.
21. Simonds RJ, Holmberg SD, Hurwitz RL, et al. Transmission of human immunodeficiency virus type 1 from a seronegative organ and tissue donor. *N Engl J Med* 1992; 326: 726-732.
22. Coll P, Montserrat I, Ballester M, et al. Epidemiologic evidence of transmission of donor-related bacterial infection through a transplanted heart. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 464-467.
23. Kauffman HM, Bennett LE, McBride MA, Ellison MD. The expanded donor. *Transplant Rev* 1997; 11: 165-190.
24. Kauffman HM, McBride MA, Delmonico FL. First report of the United Network for Organ Sharing transplant tumor registry: donors with a history of cancer. *Transplantation* 2000; 70: 1747-1751.
25. Kauffman HM, McBride MA, Cherikh WS, Spain PC, Delmonico FL. Transplant tumor registry: donors with central nervous system tumors. *Transplantation* 2002; 73: 579-582.
26. Kauffman HM, McBride MA, Cherikh WS, Spain PC, Marks WH, Roza AM. Transplant tumor registry: donor related malignancies. *Transplantation* 2002; 74: 358-362.



27. DeMeo DL, Ginns LC. Clinical status of lung transplantation. *Transplantation* 2001; 72: 1713-1724.
28. Caballero F, López-Navidad A, Leal J, García-Sousa S, Domingo P. Donor age and cause of brain death influence the number of organs retrieved and grafted. *Transplant Proc* 1999; 31: 2589-2590.
29. Ojo AO, Leichtman AB, Punch JD, et al. Impact of pre-existing donor hypertension and diabetes mellitus on cadaveric renal transplant outcomes. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 153-159.
30. Miranda B, Fernández Zincke E, Cañón J, Cuende N, Naya MT, Garrido G. Características de los donantes renales en España: factores de riesgo y órganos desechados para trasplante. *Nefrología* 2001; 21 (Supl.4): S111-S118.
31. Becker YT, Levenson GE, D'Alessandro AM, Sollinger HW, Becker BN. Diabetic kidneys can safely expand the donor pool. *Transplantation* 2002; 74: 141-145.
32. Solá R, Guirado LI, López Navidad A, et al. Renal transplantation with limit donors. To what should the good results obtained be attributed?. *Transplantation* 1998; 66: 1159-1163.
33. Solá R, Guirado L, Díaz JM, López-Navidad A, Caballero F, Gich I. Elderly donor kidney grafts into young recipients: results at 5 years. *Transplantation* 2002; 73: 1673-1675.
34. Pokorná E, Vítko S, Chadimová M, Schüch O, Ekberg H. Proportion of glomerulosclerosis in procurement wedge renal biopsy cannot alone discriminate for acceptance of marginal donors. *Transplantation* 2000; 69: 36-43.

35. Andrés A, Morales JM, Herrero J, et al. Double versus single renal allografts from aged donors. *Transplantation* 2000; 69: 2060-2066.
36. Emre S, Schwartz ME, Altaca G, et al. Safe use of hepatic allografts from donors older than 70 years. *Transplantation* 1996; 62: 62-65.
37. Jiménez Romero C, Moreno González E, Colina Ruíz F, et al. Use of octogenarian livers safely expands the donor pool. *Transplantation* 1999; 68: 572-591.
38. Cuende N, Grande L, Sanjuan F, Cuervas-Mons V. Liver transplant with organs from elderly donors: Spanish experience with more than 300 liver donors over 70 years of age. *Transplantation* 2002; 73: 1360.
39. Nardo B, Montalti R, Vistoli F, et al. Liver transplantation from donor age over 80 years: Italian multicenter experience. *Transplantation* 2002; 74 (Suppl. 4): S139.
40. Tenderich G, Koerner MM, Stuetzgen B, et al. Extended donor criteria. Hemodynamic follow-up of heart transplant recipients receiving a cardiac allograft from donors >60 years of age. *Transplantation* 1998; 66: 1109-1113.
41. Potapov EV, Loebe M, Hübler M, et al. Medium-term results of heart transplantation using donors over 63 years of age. *Transplantation* 1999; 68: 1834-1838.
42. Shumway SJ, Hertz MI, Petty MG, Bolman RM III. Liberalization of donor criteria in lung and heart-lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 92-95.
43. López-Navidad A, Caballero F, Cabrer C, González-Segura C, Frutos MA. Short- and long-term success of organs transplanted from acute methanol poisoned donors. *Clin Transplant* 2002; 16: 151-162.

44. Houyel L, Petit J, Nottin R, Duffet JP, Macé L, Neveux JY. Adult heart transplantation: adverse role of chronic alcoholism in donors on early graft function. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 1184-1187.
45. Herrera LA, Castillo J, Martino E, Rabanal JM, Fleitas MG. Orthotopic liver transplantation from a donor with abdominal situs inversus. *Transplantation* 1996; 62: 133-135.
46. Mandal AK, Kalligonis AN, Ratner LE. Expanded criteria donors: attempts to increase the renal transplant donor pool. *Adv Ren Replace Ther* 2000; 7: 117-130.
47. Rosenthal JT, Khetan U. Transplantation of cadaver kidneys from a donor with crossed nonfused renal ectopia. *J Urol* 1989; 141: 1184-1185.
48. Stroosma OB, Scheltinga RM, Stubenitsky M, Kootstra G. Horseshoe kidney transplantation: an overview. *Clin Transplant* 2000; 14: 515-519.
49. Wigmore SJ, Seeney FM, Pleass HCC, Praseedom RK, Forsythe JLR. Kidney damage during organ retrieval: data from UK national transplant database. *Lancet* 1999; 354: 1143-1146.
50. Laks H, Gates RN, Ardehali A, et al. Orthotopic heart transplantation and concurrent coronary bypass. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 810-815.
51. Jiménez Romero C, Moreno González E, García García I, et al. Successful transplantation of a liver graft with a calcified hydatid cyst after back-table resection. *Transplantation* 1995; 60: 883-884.
52. Schulak JA, Matthews LA, Hricik DE. Renal transplantation using a kidney with a large benign cyst. *Transplantation* 1997; 63: 783-785.

53. Prabhakaran K, Wise B, Colombani PM, Yang SC, Mogayzel PJ. Bilateral cadaveric lobar transplantation from a marginal adult donor to a pediatric recipient. *Transplantation* 2002; 74: 286-287.
54. Torrecilla Ortiz C, González-Satué C, Riera Canals L, et al. Incidencia y tratamiento de la litiasis urinaria en el injerto renal. *Actas Urol Esp* 2001; 25: 357-363.
55. Lu HF, Shekarriz B, Stoller ML. Donor-gifted allograft urolithiasis: early percutaneous management. *Urology* 2002; 59: 25-27.
56. Avolio AW, Agnes S, Chirico ASA, Cillo U, Frongillo F, Castagneto M. Successful transplantation of an injured liver. *Transplant Proc* 2000; 32: 131-133.
57. Abouna GM, Al-Adnani MSA, Kremer GD, Kumar SA, Daddah SK, Kusma G. Reversal of diabetic nephropathy in human cadaveric kidneys after transplantation into non-diabetic recipients. *Lancet* 1983; 2: 1274-1276.
58. Orłowski JP, Spees EK, Aberle CL, Fitting KM. Successful use of kidneys from diabetic cadaver kidney donors: 67- and 44-month graft survival. *Transplantation* 1994; 57: 1133-1134.
59. Gómez E, Aguado S, Tejada F, Díaz-Corte C, Seco M, Alvarez-Grande J. Successful transplant of kidneys with diffuse diabetic glomerulosclerosis. *Transplantation* 1995; 59: 156-157.
60. Rea R, Smith C, Sandhu K, Kwan J, Tomson C. Successful transplant of a kidney with focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 416-417.
61. Lipkowitz GS, Madden RL, Kurbanov, et al. Transplantation and 2-year follow-up of kidneys procured from a cadaver donor with a history of lupus nephritis. *Transplantation* 2000; 69: 1221-1224.

62. Sakopoulos A, Yum M, Filo RS, Jindal RM. Successful transplantation of kidneys with hemosiderosis. *Transplantation* 1995; 60: 1180-1182.
63. Flynn MF, Power RE, Murphy DM, et al. Successful transplantation of kidneys from a donor with HELLP syndrome-related death. *Transpl Int* 2001; 14: 108-110.
64. Woodside KJ, Knisely AS, Strauss AW, Gugliuzza KK, Daller JA. Progression of hepatic damage during cold storage after procurement in a liver and kidney donor with HELLP syndrome. *Transplantation* 2001; 72: 1990-1993.
65. Firlit CF, Jonasson O, Kahan BD, Bergan JJ. Reye syndrome cadaveric kidneys. Their use in human transplantation. *Arch Surg* 1974; 109: 797.
66. Richardson CC, Warner OG, Callender CO. Renal transplantation in Reye's syndrome: fate of the recipient-a case report. *J Urol* 1979; 121: 497-498.
67. Hefty TR, Cotterell LW, Fraser SC, Goodnight SH, Hatch TR. Disseminated intravascular coagulation in cadaveric organ donors. Incidence and effect on renal transplantation. *Transplantation* 1993; 55: 442-443.
68. Pastural M, Barrou B, Delcourt A, Bitker MO, Ourahma S, Richard F. Successful kidney transplantation using organs from a donor with disseminated intravascular coagulation and impaired renal function: case report and review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 412-415.
69. Sanfilippo F, Croker BP, Bollinger RR. Fate of four cadaveric donor renal allografts with mesangial IgA deposits. *Transplantation* 1982; 33: 370-376.

70. Koselj M, Rott T, Vizjak A, Kveder R. IgA nephropathy as a donor-transmitted disease in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1991; 23: 2643-2646.
71. Curschellas E, Landmann J, Dürig M, et al. Morphologic findings in "zero-hour" biopsies of renal transplants. *Clin Nephrol* 1991; 36: 215-222.
72. Urena MAG, Moreno Gonzalez E, Romero CJ, Ruiz-Delgado FC, Moreno Sanz C. An approach to the rational use of steatotic donor livers in liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1164-1173.
73. Fishbein TM, Fiel MI, Emre S, et al. Use of livers with microvesicular fat safely expands the donor pool. *Transplantation* 1997; 64: 248-251.
74. Markin RS, Wisecarver JL, Radio SJ, et al. Frozen section evaluation of donor livers before transplantation. *Transplantation* 1993; 56: 1403-1409.
75. Caballero F, Domingo P, López-Navidad A. Successful liver transplantation using a polycystic donor liver. *J Hepatol* 1997; 26: 1428.
76. Glanemann M, Langrehr JM, Stange B, Settmacher U, Neuhaus P, Bechstein WO. Polycystic liver grafts for orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2000; 32: 134-135.
77. Spees EK, Orlowski JP, Schorr WJ, Temple DM, Fink DW, Bruno AJ. Successful use of polycystic cadaver donor kidneys. *Transplant Proc* 1990; 22: 374-375.
78. Howard RJ, Reed AI, Van der Werf WJ, Silkensen JA, Patton PR, Scornik JC. Development of polycystic disease in a kidney 10 years after transplantation. *Transplantation* 1999; 68: 1620.

79. Marelli D, Laks H, Fazio D, Moore S, Moriguchi J, Kobashigawa J. The use of donor hearts with left ventricular hypertrophy. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 496-503.
80. Alexandre L, Eschwege P, Blanchet P, et al. Effect on kidney graft function of donor creatininemia over 200  $\mu\text{mol/L}$ . *Transplant Proc* 1996; 28: 2815-2816.
81. Pokorná E, Schüick O, Vítko S, Ekberg H. Estimated and measured creatinine clearance are poor predictors of long-term renal graft function and survival. *Am J Transplant* 2002; 2: 373-380.
82. Koppel MH, Coburn JW, Mims MM, Goldstein H, Boyle JD, Rubini ME. Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome. Evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease. *N Engl J Med* 1969; 280: 1367-1371.
83. Dujardin KS, McCully RB, Wijdicks EFM, et al. Myocardial dysfunction associated with brain death: clinical, echocardiographic, and pathologic features. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 350-357.
84. Seiler C, Laske A, Gallino A, Turina M, Jenni R. Echocardiographic evaluation of left ventricular wall motion before and after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 867-874.
85. Kron IL, Tribble CG, Kern JA, et al. Successful transplantation of marginally acceptable thoracic organs. *Ann Surg* 1993; 217: 518-524.
86. Wheeldon DR, Potter CDO, Oduro A, Wallwork J, Large SR. Transforming the "unacceptable" donor: outcomes from the adoption of a standardized donor management technique. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 734-742.

87. Jeevanandam V, Furukawa S, Prendergast TW, Todd BA, Eisen HJ, McClurken JB. Standard criteria for an acceptable donor heart are restricting heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1268-1275.
88. Kono T, Nishina T, Morita H, Hirota Y, Kawamura K, Fujiwara A. Usefulness of low-dose dobutamine stress echocardiography for evaluating reversibility of brain death-induced myocardial dysfunction. *Am J Cardiol* 1999; 84: 578-582.
89. Straznicka M, Follette DM, Eisner MD, Roberts PF, Menza RL, Babcock WD. Aggressive management of lung donors classified as unacceptable: excellent recipient survival one year after transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 250-258.
90. Puskas JD, Winton TL, Miller JD, Scavuzzo M, Patterson GA. Unilateral donor lung dysfunction does not preclude successful contralateral single lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 1015-1018.
91. Jorgensen PB, Jorgensen EO, Rosenklint A. Brain death pathogenesis and diagnosis. *Acta Neurol Scand* 1973; 49: 355-367.
92. Gottesdiener KM. Transplanted infections: donor-to-host transmission with the allograft. *Ann Intern Med* 1989; 110: 1001-1016.
93. Weber TR, Freier DT, Turcotte JG. Transplantation of infected kidneys. Clinical and experimental results. *Transplantation* 1979; 27: 63-65.
94. Lammermeier DE, Sweeney MS, Haupt HE, Radovancevic B, Duncan M, Frazier OH. Use of potentially infected donor hearts for cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 222-225.
95. Voltz C, Jacob F, Perrier JF, Strub P, Mariot J. Relation bactériologique entre donneur et receveur d'organes. Enquête à propos de 100 patients en état de mort cérébrale. *Agrossologie* 1992; 33: 154-156.



96. López-Navidad A, Domingo P, Caballero F, González C, Santiago C. Successful transplantation of organs retrieved from donors with bacterial meningitis. *Transplantation* 1997; 64: 365-368.
97. Little DM, Farrell JG, Cunningham PM, Hickey DP. Donor sepsis is not a contraindication to cadaveric organ donation. *QJM* 1997; 90: 641-642.
98. Caballero F, López-Navidad A, Domingo P, Solá R, Guirado L, Figueras J. Successful transplantation of organs retrieved from a donor with enterococcal endocarditis. *Transpl Int* 1998; 11: 387-389.
99. Caballero F, López-Navidad A, Perea M, Cabrer C, Guirado L, Solà R. Successful liver and kidney transplantation from cadaveric donors with left-sided bacterial endocarditis. *Am J Transplant* 2005; 5: 781-787.
100. Freeman RB, Giatras I, Falagas ME, et al. Outcome of transplantation of organs procured from bacteremic donors. *Transplantation* 1999; 68: 1107-1111.
101. Satoi S, Bramhall SR, Solomon M, et al. The use of liver grafts from donors with bacterial meningitis. *Transplantation* 2001; 72: 1108-1113.
102. Lumbreras C, Sanz F, González A, et al. Clinical significance of donor-unrecognized bacteremia in the outcome of solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 722-726.
103. Gibel LJ, Sterling W, Hoy W, Harford A. Is serological evidence of infection with syphilis a contraindication to kidney donation? Case report and review of the literature. *J Urol* 1987; 138: 1226-1227.
104. Caballero F, Domingo P, Rabella N, López-Navidad A. Successful transplantation of organs retrieved from a donor with syphilis. *Transplantation* 1998; 65: 598-599.

105. Ko WJ, Chu SH, Lee YH, et al. Successful prevention of syphilis transmission from a multiple organ donor with serological evidence of syphilis. *Transplant Proc* 1998; 30: 3667-3668.
106. Zamboni F, Livigni S, Ricci P, Salizzoni M. A single case of orthotopic liver transplantation with a graft from a donor with tetanus. *Transpl Int* 2000; 13: 234-235.
107. Prieto M, Gómez MD, Berenguer M, et al. De novo hepatitis B after liver transplantation from hepatitis B core antibody-positive donors in an area with high prevalence of anti-HBc positivity in the donor population. *Liver Transplant* 2001; 7: 51-58.
108. Dodson SF, Bonham A, Geller DA, Cacciarelli TV, Rakela J, Fung JJ. Prevention of the novo hepatitis B infection in recipients of hepatic allografts from anti-HBc positive donors. *Transplantation* 1999; 68: 1058-1061.
109. Fong TL, Bunnapradist S, Jordan SC, Cho YW. Impact of hepatitis B core antibody status on outcomes of cadaveric renal transplantation: analysis of United Network of Organ Sharing database between 1994 and 1999. *Transplantation* 2002; 73: 85-89.
110. Chan PCK, Lok ASF, Cheng IKP, Chan MK. The impact of donor and recipient hepatitis B surface antigen status on liver disease and survival in renal transplant recipients. *Transplantation* 1992; 53: 128-131.
111. González-Peralta RP, Andres JM, Tung FY, et al. Transplantation of a hepatitis B surface antigen-positive donor liver into a hepatitis B virus-negative recipient. *Transplantation* 1994; 58: 114-116.
112. Dodson SF, Issa S, Araya V, et al. Infectivity of hepatic allografts with antibodies to hepatitis B virus. *Transplantation* 1997; 64: 1582-1584.

113. Delmonico FL, Snydman DR. Organ donor screening for infectious diseases. Review of practice and implications for transplantation. *Transplantation* 1998; 65: 603-610.
114. Chung RT, Feng S, Delmonico FL. Approach to the management of allograft recipients following the detection of hepatitis B virus in the prospective organ donor. *Am J Transplant* 2001; 1: 185-191.
115. Muñoz SJ. Use of hepatitis B core antibody-positive donors for liver transplantation. *Liver Transplant* 2002; 8 (Suppl.1): S82-S87.
116. Manzarbeitia C, Reich DJ, Ortiz JA, Rothstein KD, Araya VR, Muñoz SJ. Safe use of livers from donors with positive hepatitis B core antibody. *Liver Transplant* 2002; 8: 556-561.
117. Joya-Vázquez PP, Dodson FS, Dvorchik I, et al. Impact of anti-hepatitis Bc-positive grafts on the outcome of liver transplantation for HBV-related cirrhosis. *Transplantation* 2002; 73: 1598-1602.
118. Wachs ME, Amend WJ, Ascher NL, et al. The risk of transmission of hepatitis B from HBsAg(-), HBcAb(+), HBIgM(-) organ donors. *Transplantation* 1995; 59: 230-234.
119. Cirocco R, Zucker K, Contreras N, et al. The presence of hepatitis B core antibody does not preclude kidney donation. Lack of viral DNA in the serum and biopsies of core-antibody-positive donors and clinical follow-up. *Transplantation* 1997; 63: 1702-1704.
120. Satterthwaite R, Ozgu I, Shidban H, et al. Risks of transplanting kidneys from hepatitis B surface antigen-negative, hepatitis B core antibody-positive donors. *Transplantation* 1997; 64: 432-435.

121. Blanes M, Gomez D, Cordoba J, et al. Is there any risk of transmission of hepatitis B from heart donors hepatitis B core antibody positive?. *Transplant Proc* 2002; 34: 61-62.
122. Caldwell SH. Hard times and imperfect organs. *Liver Transplant Surg* 1997; 3: 181-184.
123. Turner DPJ, Zucherman M, Alexander GJM, Waite J, Wreghitt T. Risk of inappropriate exclusion of organ donors by introduction of hepatitis B core antibody testing. *Transplantation* 1997; 63: 775-777.
124. Yu AS, Vierling JM, Colquhoun SD, et al. Transmission of hepatitis B core antibody-positive liver allografts is prevented by lamivudine therapy. *Liver Transplant* 2001; 7: 513-517.
125. Andrés A, Praga M, Ortuño T, Hernández E, Morales J. El donante marginal en el trasplante renal. *Nefrología* 2001; 21: 104-110.
126. Delmonico FL. Cadaver donor screening for infectious agents in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 781-786.
127. Pereira BJC, Levey AS. Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 1997; 51: 981-999.
128. Ong JP, Barnes DS, Younossi ZM, et al. Outcome of de novo hepatitis C virus infection in heart transplant recipients. *Hepatology* 1999; 30: 1293-1298.
129. Marelli D, Bresson J, Laks H, et al. Hepatitis C-positive donors in heart transplantation. *Am J Transplant* 2002; 2: 443-447.
130. Bouthot BA, Murthy BVR, Schmid CH, Levey AS, Pereira BJC. Long-term follow-up of hepatitis C virus infection among organ transplant recipients. *Transplantation* 1997; 63: 849-853.

131. Testa G, Goldstein RM, Netto G, et al. Long-term outcome of patients transplanted with livers from hepatitis C-positive donors. *Transplantation* 1998; 65: 925-929.
132. Ghobrial RM, Steadman R, Gornbein J, et al. A 10-year experience of liver transplantation for hepatitis C: analysis of factors determining outcome in over 500 patients. *Ann Surg* 2001; 234: 384-394.
133. Velidedeoglu E, Desai NM, Campos L, et al. The outcome of liver grafts procured from hepatitis C-positive donors. *Transplantation* 2002; 73: 582-587.
134. Morales JM, Campistol JM, Castellano, et al. Transplantation of kidneys from donors with hepatitis C antibody into recipients with pre-transplantation anti-HCV. *Kidney Int* 1995; 47: 236-240.
135. Ali MK, Light JA, Barhyte DY, et al. Donor hepatitis C virus status does not adversely affect short-term outcomes in HCV+ recipients in renal transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 1694-1697.
136. Morales JM, Campistol JM. Transplantation in the patient with hepatitis C. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1343-1353.
137. Nghiem DD. Procurement of transplantable organs from brain dead transplant recipients. *Transplant Proc* 1997; 29: 3319.
138. Lowell JA, Taranto SE, Singer GG, et al. Transplant recipients as organ donors: the domino transplant. *Transplant Proc* 1997; 29: 3392-3393.
139. Arvieux C, Cornforth B, Gunson B, et al. Use of grafts procured from organ transplant recipients. *Transplantation* 1999; 67: 1074-1077.

140. González-Segura C, Tormos P, Torras J, et al. Recipients and donors: a life-paradox. *Transplant Proc* 1999; 31: 2496-2497.
141. Frutos MA, Suarez MA, Santoyo J, Acedo C. Successful transplant of a liver from a kidney transplant recipient 11 years after transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 1225-1226.
142. Moreno EG, García GI, González-Pinto I, Gómez SR, Loinaz SC. Successful reuse of a liver graft. *Br J Surg* 1991; 78: 813-814.
143. Pasic M, Gallino A, Carrel T, et al. Reuse of a transplanted heart. *N Engl J Med* 1993; 328: 319-320.
144. Andrés A, Lloveras J. Reuse of a transplanted kidney. *N Engl J Med* 1993; 328: 1644.
145. Moreno González E, Gómez R, Gonzalez Pinto I, et al. Reuse of liver grafts after early death of the first recipient. *World J Surg* 1996; 20: 309-313.
146. Meiser BM, Überfuhr P, Reichenspurner H, Stang A, Kreuzer E, Reichart B. One heart transplanted successfully twice. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 339-340.
147. Antretter H, Plözl G, Margreiter J, et al. Successful transfer of a cardiac allograft from a heterotopic to an orthotopic position 16 years after transplantation. *Transplantation* 2002; 74: 540-543.
148. Smith JA, Roberts M, McNeil K, et al. Excellent outcome of cardiac transplantation using domino donor hearts. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 10: 628-633.

149. Anyanwu AC, Rogers CA, Murday AJ. Variations in cardiac transplantation: comparisons between the United Kingdom and the United States. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 297-303.
150. Monteiro E, Perdigoto R, Furtado AL. Liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 1375-1380.
151. Hemming AW, Cattral MS, Chari RS, et al. Domino liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy. *Liver Transpl Surg* 1998; 4: 236-238.
152. Azoulay D, Samuel D, Castaing D, et al. Domino liver transplants for metabolic disorders: experience with familial amyloidotic polyneuropathy. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 584-593.
153. Gridelli B, Remuzzi G. Strategies for making more organs available for transplantation. *N Engl J Med* 2000; 343: 404-410.
154. Spada M, Gridelli B, Colledan M, et al. Extensive use of split liver for pediatric liver transplantation: a single-center experience. *Liver Transplant* 2000; 6: 415-428.
155. Deshpande RR, Bowles MJ, Vilca-Melendez H, et al. Results of split liver transplantation in children. *Ann Surg* 2002; 236: 248-253.
156. Kilic M, Seu P, Stribling RJ, Ghalib R, Goss JA. In situ splitting of the cadaveric liver for two adult recipients. *Transplantation* 2001; 72: 1853-1858.
157. Edmond JC, Freeman RB, Renz JF, Yersiz H, Rogiers X, Busuttil RW. Optimizing the use of donated cadaver livers: analysis and policy development to increase the application of split-liver transplantation. *Liver Transplant* 2002; 8: 863-872.

158. Bresnahan BA, McBride MA, Cherikh WS, Hariharan S. Risk factors for renal allograft survival from pediatric cadaver donors: an analysis of United Network for Organ Sharing data. *Transplantation* 2001; 72: 256-261.
159. Merkel FK. Transplantation of small en bloc kidneys including a horseshoe kidney from donors aged 2 to 60 months to adult recipients: a 13-year experience. *Transplant Proc* 2001; 33: 3783-3784.
160. Casavilla A, Ramirez C, Shapiro R, et al. Experience with liver and kidney allografts from non-heart-beating donors. *Transplantation* 1995; 59: 197-203.
161. D'Alessandro AM, Hoffmann RM, Knechtle SJ, et al. Successful extrarenal transplantation from non-heart-beating donors. *Transplantation* 1995; 59: 977-982.
162. Cho YW, Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW. Transplantation of kidneys from donors whose hearts have stopped beating. *N Engl J Med* 1998; 338: 221-225.
163. González-Segura C, Castelao AM, Torras J, et al. A good alternative to reduce the kidney shortage. Kidneys from nonheartbeating donors. *Transplantation* 1998; 65: 1465-1470.
164. Alvarez J, Del Barrio R, Arias J, et al. Non-heart-beating donors from the streets. An increasing donor pool source. *Transplantation* 2000; 70: 314-317.
165. D'Alessandro AM, Hoffmann RM, Knechtle SJ, et al. Liver transplantation from controlled non-heart-beating donors. *Surgery* 2000; 128: 579-588.
166. Steen S, Sjöberg T, Pierre L, Liao Q, Eriksson L, Algotsson L. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. *Lancet* 2001; 357: 825-829.



167. Weber M, Dindo D, Demartines N, Ambühl PM, Clavien PA. Kidney transplantation from donors without a heartbeat. *N Engl J Med* 2002; 347: 248-255.
168. López-Navidad A, Caballero F, Bartlett ST, et al. Organs for transplantation. *N Engl J Med* 2000; 343: 1730-1732.
169. Trotter JF, Wachs M, Everson GT, Kam I. Adult-to-adult transplantation of the right hepatic lobe from a living donor. *N Engl J Med* 2002; 346: 1074-1082.
170. Bia MJ, Ramos EL, Danovitch GM, et al. Evaluation of living renal donors. The current practice of US transplant centers. *Transplantation* 1995; 60: 322-327.
171. Surman OS. Transplantation of the right hepatic lobe. *N Engl J Med* 2002; 347: 618.
172. Ellison MD, McBride MA, Taranto SE, Delmonico FL, Kauffman HM. Living kidney donors in need of kidney transplants: a report from the organ procurement and transplantation network. *Transplantation* 2002; 74: 1349-1354.
173. Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, Takemoto S. High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *N Engl J Med* 1995; 333: 333-336.
174. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002; 346: 580-590.
175. Andrews PA. Renal transplantation. *BMJ* 2002; 324: 530-534.

176. López-Navidad A, Solà R. Spain's system for procuring organs operates in hospitals. *BMJ* 2002; 324: 1524.
177. Klimek D, Wiecek A, Kokot F. Czy mozna przeszczepic nerki pobrane od osób zmarlych po zatruciu glikolem etylenowym?. *Pol Arch Med Wewn* 1993; 89: 178-183.
178. Leikin JB, Heyn-Lamb R, Aks S, Erickson T, Snyder J. The toxic patient as a potential organ donor. *Am J Emerg Med* 1994; 12: 151-154.
179. Hantson P, Vekemans MC, Vanormelingen P, de Meester J, Persijn G, Mahieu P. Organ procurement after evidence of brain death in victims of acute poisoning. *Transplant Proc* 1997; 29: 3341-3342.
180. Langer M, Gridelli B, Piccolo G, et al. A liver transplant candidate (fulminant hepatic failure from *Amanita phalloides* poisoning) as a multiorgan donor. *Transplant Proc* 1997; 29: 3343-3344.
181. Tenderich G, Koerner MM, Posival H, et al. Hemodynamic follow-up of cardiac allografts from poisoned donors. *Transplantation* 1998; 66: 1163-1167.
182. O'Connor KJ, Delmonico FL. Organ donation and transplantation from poisoned donors. *Transplant Rev* 1999; 13: 52-54.
183. Naya MT, Miranda B, Cuende N, González I, Felipe C. Trasplantes renales con riñones procedentes de donantes fallecidos por intoxicación aguda por fármacos o tóxicos. *Nefrología* 1999; 19: 434-442.
184. Dribben WH, Kirk MA. Organ procurement and successful transplantation after malathion poisoning. *Clin Toxicol* 2001; 39: 633-636.

185. Caballero F, López-Navidad A, Cotorruelo J, Txoperena G. Ecstasy-induced brain death and acute hepatocellular failure: multiorgan donor and liver transplantation. *Transplantation* 2002; 74: 532-537.
186. Caballero F, López-Navidad A, Gómez M, Solá R. Successful transplantation of organs from a donor who died from acute cocaine intoxication. *Clin Transplant* 2003; 17: 89-92.
187. Hantson P. The poisoned donors. *Curr Opin Organ Transplant* 1999; 4: 125-129.
188. Zota V, Popescu I, Ciurea S, et al. Successful use of the liver of a methanol-poisoned, brain dead donor. *Transpl Int* 2003; 16: 444-446.
189. Hantson P, de Tourtchaninoff M, Mahieu P, Guérit JM. Prélèvements d'organes consécutifs aux décès par intoxication: expérience et problèmes diagnostiques. *Réan Urg* 2000; 9: 197-209.
190. Hantson P. Organ donation after fatal poisoning: an update with recent literature data. *Adv Exp Med Biol* 2004; 550: 207-213.
191. Komokata T, Nishida S, Ganz S, Suzuki T, Olson L, Tzakis AG. The impact of donor chemical overdose on the outcome of liver transplantation. *Transplantation* 2003; 76: 705-708.
192. Dy-Liacco MS, Tuttle-Newhall EJ, Collins BH, Kuo PC. Liver transplantation from a cadaver donor with ethylene-glycol-induced brain death. *Transplantation* 2003; 75: 1056.
193. Tenderich G, Dagge A, Schulz U, et al. Successful use of cardiac allograft from serotonin antagonist intoxication. *Transplantation* 2001; 72: 529-530.

194. Swanson-Biearman B, Krenzelok EP, Snyder JW, Unkle DW, Nathan HM, Yang SL. Successful donation and transplantation of multiple organs from a victim of cyanide poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993; 31: 95-99.
195. Freimark D, Czer LSC, Admon D, et al. Donors with a history of cocaine use: effect on survival and rejection frequency after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 1138-1144.
196. Borhade SM, Vigneswaran W, McCabe MA, Garrity ER. Liberalization of donor criteria may expand the donor pool without adverse consequence in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 1199-1204.
197. Brems JJ, Merenda GO, Hayek ME, Kane RE, Flynn MF, Kaminski DL. Orthotopic liver transplantation resulting in amitriptyline toxicity in the recipient. *Transplantation* 1989; 48: 159-161.
198. Fattinger KE, Rentsch KM, Meier PJ, Dazzi H, Krähenbühl S. Safety of liver donation after fatal intoxication with the tricyclic antidepressant trimipramine. *Transplantation* 1996; 62: 1259-126.
199. Jones AL, Simpson KJ. Drugs abusers and poisoned patients: a potential source of organs for transplantation?. *QJM* 1998; 91: 589-592.
200. Wood DM, Dargan PI, Jones AL. Poisoned patients as potential organ donors: postal survey of transplant centres and intensive care units. *Crit Care* 2003; 7: 147-154.
201. Hantson P, Vekemans MC, Squifflet JP, Mahieu P. Outcome following organ removal from poisoned donors: experience with 12 cases and a review of the literature. *Transpl Int* 1995; 8: 185-189.
202. Hantson P. Prélèvements d'organes après intoxication. *Presse Med* 2004; 33: 871-880.

203. Anónimo. Registre de malalts renals de Catalunya. Informe estadístic 1997. Barcelona, Servei Català de la Salut, maig 1999.
204. Anónimo. UNOS Scientific Registry Data as of September 8, 1998.
205. Friedlaender MM, Rosenmann E, Rubinger D, et al. Successful renal transplantation from two donors with methanol intoxication. *Transplantation* 1996; 61: 1549-1552.
206. Chari RS, Hemming AW, Cattral M. Successful kidney pancreas transplantation from donor with methanol intoxication. *Transplantation* 1998; 66: 674-675.
207. Evrard P, Hantson P, Ferrant E, Vanormelingen P, Mathieu P. Successful double lung transplantation with a graft obtained from a methanol-poisoned donor. *Chest* 1999; 115: 1458-1459.
208. Bobdanov-Berezovsky A, Glesinger R, Kachko L, Arbel E, Rosenberg L, Grossman N. Accreditation of skin from a methanol-poisoned victim for banking and grafting. *Transplantation* 2002; 73: 1913-1917.
209. Zavala E, Nogué S. Intoxicación por metanol y trasplante renal. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1986; 33: 373.
210. Mittal BV, Desai AP, Khade KR. Methyl alcohol poisoning: an autopsy study of 28 cases. *J Postgrad Med* 1990; 37: 9-13.
211. Grufferman S, Morris D, Alvarez J. Methanol poisoning complicated by myoglobinuric renal failure. *Am J Emerg Med* 1985; 3: 24-26.
212. Bennett IL, Carey FH, Mitchell GL. Acute methyl alcohol poisoning: a review based on experience in an outbreak of 323 cases. *Medicine* 1953; 32: 431-463.

213. Gonda A, Gault H, Churchill D, Hollomby D. Hemodialysis for methanol intoxication. *Am J Med* 1978; 64: 749-758.
214. Bentley MJ, Mullen JC, Lopushinsky SR, Modry DL. Successful cardiac transplantation with methanol or carbon monoxide-poisoned donors. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1194-1197.
215. Roe O. The metabolism and toxicity of methanol. *Pharmacol Rev* 1955; 7: 399-412.
216. Kenney AH, Mellinkoff SM. Methyl alcohol poisoning. *Ann Intern Med* 1951; 34: 331-338.
217. Burhans EC. Methyl alcohol poisoning (a clinical and pathological study of 11 fatal cases). *Illinois Med J* 1930; 57: 260-263.
218. Eckfeldt JH, Kershaw MJ. Hyperamylasemia following methyl alcohol intoxication. Source and significance. *Arch Intern Med* 1986; 146: 193-194.
219. Gowing LR, Henry-Edwards SM, Irvine RJ, Ali RL. The health effects of ecstasy: a literature review. *Drug Alcohol Rev* 2002; 21: 53-63.
220. Manchanda S, Connolly MJ. Cerebral infarction in association with ecstasy abuse. *Postgrad Med J* 1993; 69: 874-875.
221. Hughes JC, McCabe M, Evans RJ. Intracranial haemorrhage associated with ingestion of 'ecstasy'. *Arch Emerg Med* 1993; 10: 372-374.
222. Gledhill JA, Moore DF, Bell D, et al. Subarachnoid hemorrhage associated with MDMA abuse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1036-1037.
223. Rothwell PM, Grant R. Cerebral venous sinus thrombosis induced by 'ecstasy'. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1035.

224. Bitsch A, Thiel A, Rieckmann P, Prange H. Acute inflammatory CNS disease after MDMA ('ecstasy'). *Eur Neurol* 1996; 36: 328-329.
225. Wilkins B. Cerebral oedema after MDMA ("ecstasy") and unrestricted water intake: hyponatraemia must be treated with low water input. *BMJ* 1996; 313: 689-690.
226. Parr MJ, Low HM, Botterill P. Hyponatraemia and death after "ecstasy" ingestion. *Med J Aust* 1997; 166: 136-137.
227. O'Connor A, Cluroe A, Couch R, Galler L, Lawrence J, Synek B. Death from hyponatraemia-induced cerebral oedema associated with MDMA ("Ecstasy") use. *N Z Med J* 1999; 112: 255-256.
228. Balmelli C, Kupferschmidt H, Rentsch K, Schneemann M. Tödliches Hirnödem nach Einnahme von Ecstasy und Benzylpiperazin. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 809-811.
229. Henry JA, Fallon JK, Kicman AT, Hutt AJ, Cowan DA, Forsling M. Low-dose MDMA ("ecstasy") induces vasopressin secretion. *Lancet* 1998; 351: 1784.
230. Massari FM, Comerio G, Perlini S, et al. Infarto miocardico acuto in età giovanile e tossicodipendenze. Revisione della letteratura ed esperienza personale. *G Ital Cardiol* 1995; 25: 1273-1283.
231. Qasim A, Townend J, Davies MK. Ecstasy induced acute myocardial infarction. *Heart* 2001; 85: E10.
232. Dowling GP, McDonough E, Bost R. "Eve" and "ecstasy". A report of five deaths associated with the use of MDEA and MDMA. *JAMA* 1987; 257: 1615-1617.

233. Maxwell DL, Polkey MI, Henry JA. Hyponatraemia and catatonic stupor after taking "Ecstasy". *BMJ* 1993; 307: 1399-1401.
234. McCann UD, Slate SO, Ricaurte GA. Adverse reactions with 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA; 'Ecstasy'). *Drug Saf* 1996; 15: 107-115.
235. Henry JA, Jeffreys KJ, Dawling S. Toxicity and deaths from 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"). *Lancet* 1992; 340: 384-387.
236. Milroy CM, Clark JC, Forrest ARW. Pathology of deaths associated with "ecstasy" and "eve" misuse. *J Clin Pathol* 1996; 49: 149-153.
237. Fahal IH, Sallomi DF, Yaqoob M, Bell GM. Acute renal failure after ecstasy. *BMJ* 1992; 305: 29.
238. Bakir AA, Dunea G. Drugs of abuse and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5: 122-126.
239. Kalant H. The pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs. *CMAJ* 2001; 165: 917-928.
240. Burgess C, O'Donohoe A, Gill M. Agony and ecstasy: a review of MDMA effects and toxicity. *Eur Psychiatry* 2000; 15: 287-294.
241. O'Neill D, Dart JK. Methylenedioxyamphetamine ('Ecstasy') associated keratopathy. *Eye* 1993; 7:805-806.
242. Jones AL, Simpson KJ. Review article: mechanisms and management of hepatotoxicity in ecstasy (MDMA) and amphetamine intoxications. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 129-133.
243. Ellis AJ, Wendon JA, Portmann B, Williams R. Acute liver damage and ecstasy ingestion. *Gut* 1996; 38: 454-458.



244. Dykhuizen RS, Brunt PW, Atkinson P, Simpson JG, Smith CC. Ecstasy induced hepatitis mimicking viral hepatitis. *Gut* 1995; 36: 939-941.
245. Brauer RB, Heidecke CD, Nathrath W, et al. Liver transplantation for the treatment of fulminant hepatic failure induced by the ingestion of ecstasy. *Transplant Int* 1997; 10: 229-233.
246. Garbino J, Henry JA, Mentha G, Romand JA. Ecstasy ingestion and fulminant hepatic failure: liver transplantation to be considered as a last therapeutic option. *Vet Hum Toxicol* 2001; 43: 99-102.
247. De Carlis L, De Gasperi A, Slim AO, et al. Liver transplantation for ecstasy-induced fulminant hepatic failure. *Transplant Proc* 2001; 33: 2743-2744.
248. Silva MO, Roth D, Reddy KR, Fernandez JA, Albores-Saavedra J, Schiff ER. Hepatic dysfunction accompanying acute cocaine intoxication. *J Hepatol* 1991; 12: 312-315.
249. Hurtova M, Duclos-Vallee JC, Saliba F. Liver transplantation for fulminant hepatic failure due to cocaine intoxication in an alcoholic hepatitis C virus-infected patient. *Transplantation* 2002; 73: 157-160.
250. Kanel GC, Cassidy W, Shuster L, Reynolds TB. Cocaine-induced liver injury: comparison of morphological features in man and in experimental models. *Hepatology* 1990; 11: 646-651.
251. Ndikum-Moffor FM, Schoeb TR, Roberts SM. Liver toxicity from norcocaine nitroxide, an N-oxidative metabolite of cocaine. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 284: 413-419.
252. Welch RD, Todd K, Krause GS. Incidence of cocaine-associated rhabdomyolysis. *Ann Emerg Med* 1991; 20: 154-157.

253. Nzerue CM, Hewan-Lowe K, Riley LJ Jr. Cocaine and the kidney: a synthesis of pathophysiologic and clinical perspectives. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 783-795.
254. Gourgoutis G, Das G. Gastrointestinal manifestations of cocaine addiction. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994; 32: 136-141.
255. Lange RA, Hillis LD. Cardiovascular complications of cocaine abuse. *N Engl J Med* 2001; 345: 351-358.
256. Bertolet BD, Freund G, Martin CA, Perchalski DL, Williams CM, Pepine CJ. Unrecognized left ventricular dysfunction in an apparently healthy cocaine abuse population. *Clin Cardiol* 1990; 13: 323-328.
257. Brody SL, Slovis CM, Wrenn KD. Cocaine-related medical problems: consecutive series of 233 patients. *Am J Med* 1990; 88: 325-331.
258. Garcia Castaño J, Muiño Miguez A, Gonzalez Lopez-Cobos C, Gilsanz Fernandez C. Complicaciones pulmonares y cocaína. A propósito de un nuevo caso de neumomediastino. *An Med Interna* 1994; 11: 519.
259. Heffner JE, Harley RA, Schabel SI. Pulmonary reactions from illicit substance abuse. *Clin Chest Med* 1990; 11: 151-162.
260. Broussard CN, Aggarwal A, Lacey SR, et al. Mushroom poisoning-from diarrhea to liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3195-3198.
261. Piqueras Carrasco J. Intoxicación por setas tipo *Amanita phalloides*. *Med Clín* 1985; 85: 330-340.
262. Vetter J. Toxins of *Amanita phalloides*. *Toxicon* 1998; 36: 13-24.

263. Zimmerman HJ, Lewis JH. Chemical-and toxin-induced hepatotoxicity. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; 24: 1027-1045.
264. Larrey D, Pageaux GP. Hepatotoxicity of herbal remedies and mushrooms. *Semin Liver Dis* 1995; 15: 183-188.
265. Costantino D, Falzi G, Langer M, Rivolta E. Amanita-phalloides-related nephropathy. *Contrib Nephrol* 1978; 10: 84-97.
266. Klein AS, Hart J, Brems JJ, et al. Amanita poisoning: treatment and the role of liver transplantation. *Am J Med* 1989; 86: 187-193.
267. Vesconi S, Langer M, Iapichino G, Constantino D, Busi C, Fiume L. Therapy of cytotoxic mushroom intoxication. *Crit Care Med* 1985; 13: 402-406.
268. Chua JD, Friedenbergr WR. Superwarfarin poisoning. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1929-1932.
269. Park BK, Leck JB. A comparison of vitamin K antagonism by warfarin, difenacoum and brodifacoum in the rabbit. *Biochem Pharmacol* 1982; 31: 3635-3639.
270. Weitzel JN, Sadowski JA, Furie BC, et al. Surreptitious ingestion of a long-acting vitamin K antagonist/rodenticide, brodifacoum: clinical and metabolic studies of three cases. *Blood* 1990; 76: 2555-2559.
271. Katona B, Wason S. Superwarfarin poisoning. *J Emerg Med* 1989; 7: 627-631.
272. Litovitz TL, Smilkstein M, Felberg L, Klein-Schwartz W, Berlin R, Morgan JL. 1996 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 1997; 15: 447-500.

273. Rauch AE, Weininger R, Pasquale D, et al. Superwarfarin poisoning: a significant public health problem. *J Community Health* 1994; 19: 55-65.
274. Kruse JA, Carlson RW. Fatal rodenticide poisoning with brodifacoum. *Ann Emerg Med* 1992; 21: 331-336.
275. Routh CR, Triplett DA, Murphy MJ, Felice LJ, Sadowski JA, Bovill EG. Superwarfarin ingestion and detection. *Am J Hematol* 1991; 36: 50-54.
276. Litovitz TL, Smilkstein M, Felberg L, Klein-Schwartz W, Berlin R, Morgan JL. 1998 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 1999; 17: 435-487.
277. Smolinske SC, Scherger DL, Kearns PS, Wruk KM, Kulig KW, Rumack BH. Superwarfarin poisoning in children: a prospective study. *Pediatrics* 1989; 84: 490-494.
278. Ornstein DL, Lord KE, Yanofsky NN, Cornell CJ, Zacharski LR. Successful donation and transplantation of multiple organs after fatal poisoning with brodifacoum, a long-acting anticoagulant rodenticide: case report. *Transplantation* 1999; 67: 475-478.
279. Emre S, Kitabayashi K, Miller CM. Successful liver transplantation from a donor with brodifacoum intoxication. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 509-511.
280. Tolosa C, Duñó R, Escoté S. Antidepresivos tricíclicos: efectos adversos y ventajas de la monitorización terapéutica. *Med Clin* 2002; 119: 620-626.
281. Preskorn SH, Irwin HA. Toxicity of tricyclic antidepressants-kinetics, mechanism, intervention: a review. *J Clin Psychiatry* 1982; 43: 151-156.

282. Liebelt EL, Francis PD, Woolf AD. ECG lead aVR versus QRS interval in predicting seizures and arrhythmias in acute tricyclic antidepressant toxicity. *Ann Emerg Med* 1995; 26: 195-201.
283. Morrow PL, Hardin NJ, Bonadies J. Hypersensitivity myocarditis and hepatitis associated with imipramine and its metabolite, desipramine. *J Forensic Sci* 1989; 34: 1016-1020.
284. Biagi RW, Bapat BN. Intrahepatic obstructive jaundice from amitriptyline. *Br J Psychiatry* 1967; 13: 1113-1114.
285. Yon J, Anuras S. Hepatitis caused by amitriptyline therapy. *JAMA* 1975; 232: 833-834.
286. Danan G, Bernuau J, Mouillot X, Degott C, Pessayre D. Amitriptyline-induced fulminant hepatitis. *Digestion* 1984; 30: 179-184.
287. Benfield P, Heel RC, Lewis SP. Fluoxetine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs* 1986; 32: 481-508.
288. Khatiwala M, Lafferty K, Lee DC, et al. Toxicity Barbiturate. September 11, 2001. Available from URL: <http://www.emedicine.com/emerg/topic52.htm>
289. Marruecos Sant L. Intoxicación medicamentosa aguda. En: Farreras, Rozman, eds. *Medicina Interna*, 13<sup>a</sup> ed. Madrid: Mosby-Doyma, 1995; 2593-2596.
290. Hantson P. Organ procurement from poisoned donors. Université Catholique de Louvain Faculté de Médecine. Département des Urgences et des Soins Intensifs. Grade de Docteur en Sciences Médicales. Orientation: Toxicologie. Année académique 1998-1999.

291. Mantooth R, Lee DC, Vandervoot JT, Burns M, Halamka J, Roberge R. Toxicity Benzodiazepine. September, 2001. Available from URL: <http://www.emedicine.com/emerg/topic58.htm>
292. Hantson P, Evrard P, Vekemans MC, Mahieu P. Heart or lung transplantation from poisoned donors. *Chest* 1997; 112: 49S-50S.
293. Naya MT, Miranda B, Cuende N. Organ donors died due to drug or toxic poisoning outcome of kidney and liver transplants. Proceeding of the 9<sup>th</sup> Congress of the European Society for Organ Transplantation; 1999: June 19-24. Oslo.
294. Naya MT, Miranda B, Cuende N, Crespo M. Outcome of kidney and liver grafts from donors who died due drug or toxic poisoning. Proceeding of the First Joint annual meeting of the American Society of Transplantation; 2000. May 13-17. Chicago, Illinois.
295. Nolla Salas J, Nogué Xarau S. Intoxicación por productos industriales. En: Farreras, Rozman, eds. *Medicina Interna*, 13<sup>a</sup> ed. Barcelona: Doyma, 1995; 2611-2615.
296. Borron SW, Baud FJ, Lee DC, et al. Toxicity Cyanide. June 5, 2001. Available from URL: <http://www.emedicine.com/emerg/topic118.htm>
297. Snyder JW, Unkle DW, Nathan HM, Yang S. Successful donation and transplantation of multiple organs from a victim of cyanide poisoning. *Transplantation* 1993; 55: 425-427.
298. Barkoukis TJ, Sarbak C, Lewwis D, Whittier F. Multiorgan procurement from a victim of cyanide poisoning. A case report and review of the literature. *Transplantation* 1993; 55: 1434-1436.
299. Brown PW, Buckels JA, Jain AB, McMaster P. Successful cadaveric renal transplantation from a donor who died of cyanide poisoning. *Br Med J* 1987; 294: 1325.

300. Hantson P, Squifflet JP, Evrard MC, et al. Successful pancreas and renal transplantations from a donor who died of cyanide poisoning. *Clin Transplant* 1991; 5: 419-421.
301. Ravishankar DK, Kashi SH, Lam FT. Organ transplantation from donor who died of cyanide poisoning: a case report. *Clin Transplant* 1998; 12: 142-143.
302. Puig JM, Lloveras J, Knobel H, Nogues X, Aubia J, Masramon J. Victims of cyanide poisoning make suitable organ donors. *Transpl Int* 1996; 9: 87-88.
303. Jacobsen D, McMartin KE. Methanol and ethylene glycol poisonings. Mechanism of toxicity, clinical course, diagnosis and treatment. *Med Toxicol* 1986; 1: 309-334.
304. Davies DP, Bramwell KJ, Hamilton RS, Williams SR. Ethylene glycol poisoning: case report of a record-high level and a review. *J Emerg Med* 1997; 15: 653-667.
305. Berger JR, Ayyar DR. Neurological complications of ethylene glycol intoxication: report of a case. *Arch Neurol* 1981; 38: 724-726.
306. Case Records of the Massachusetts General Hospital (Case 38-1979). *N Engl J Med* 1979; 301: 650-657.
307. Levy RI. Renal failure secondary to ethylene glycol intoxication. *JAMA* 1960; 173: 1210-1213.
308. Berman LB, Schreiner GE, Feys J. The nephrotoxic lesion of ethylene glycol. *Ann Intern Med* 1957; 46: 611-619.

309. Collins JM, Hennes DM, Holzgang CR, et al. Recovery after prolonged oliguria due to ethylene glycol intoxication: the pronostic value of serial, percutaneous renal biopsy. *Arch Intern Med* 1970; 125: 1059-1062.
310. Kawamoto T, Matsuno K, Kayama F, et al. Induction of r-GTP by ethylene glycol monomethyl ether. *Toxicol Ind Health* 1991; 7: 473-478.
311. Johnson JJ, Barron TP, VandeVoort JT, Benitez J, Hlamka J, Roberge R. Toxicity Hydrocarbons. June 6, 2001. Available from URL: <http://www.emedicine.com/emerg/topic873.htm>
312. Barranco Ruiz F, Blasco J, Merida A, et al. Intoxicación por productos industriales. Available from URL: [www.uninet.edu/tratado/c100803.html](http://www.uninet.edu/tratado/c100803.html)
313. Williams DR, Cole SJ. Ventricular fibrillation following butane gas inhalation. *Resuscitacion* 1998; 37: 43-45.
314. Rohrig TP. Sudden death due to butane inhalation. *Am J Forensic Med Pathol* 1997; 18: 299-302.
315. Slapper D, Stearns DA, VanDeVoort JT, Harchelroad F, Halamka J, Roberge R Toxicity, Organophosphate and Carbamate. June 5, 2001. Available from URL: [www.emedicine.com/emerg/topic346.htm](http://www.emedicine.com/emerg/topic346.htm)
316. Nogué Xarau S. Intoxicación por productos agrícolas. En: Farreras, Rozman, eds. *Medicina Interna*. 13<sup>a</sup> ed. Madrid: Mosby-Doyma, 1995; 2606-2610.
317. Seyffart G. Organophosphates. In: Seyffart G, ed. *Poisson Index : The treatment of acute intoxication*. 4<sup>th</sup> edition. Lengerich: PABST, 1997; 501-511.



318. Crawford Mechem C, Lee DC, VandeVoort JT, Benitez J, Halamka, Roberge RJ, Toxicity, Isoniazid. June 5, 2001. Available from URL: <http://www.emedicine.com/emerg/topic287.htm>
319. Seyffart G. Isoniazid. In: Seyffart G, ed. *Poison Index: The treatment of acute intoxication*. 4th edition. Lengerich: PABST, 1997; 281-283.
320. Alvarez FG, Guntupalli KK. Isoniazid overdose: four case reports and review of the literature. *Intensive Care Med* 1995; 21: 641-644.
321. Romero JA, Kuczler FJ Jr. Isoniazid overdose: recognition and management. *Am Fam Physician* 1998; 57: 749-752.
322. Panganiben LR, Makanilao IR, Corte-Maramba NP. Rhabdomyolysis in isoniazid poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 39: 143-151.
323. Ernst A, Zibrak JD. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 1998; 339: 1603-1608.
324. Shochat G, Lucchesi M. Toxicity, Carbon Monoxide. May 23, 2001. Available from URL: <http://www.emedicine.com/emerg/topic817.htm>
325. Smith JA, Bergin PJ, Williams TJ, Esmore DS: Successful heart transplantation with cardiac allografts exposed to carbon monoxide poisoning. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 698-700.
326. Luckraz H, Tsui SS, Parameshwar J, Wallwork J, Large SR. Improved outcome with organs from carbon monoxide poisoned donors for intrathoracic transplantation. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 709-713.
327. Verran D, Chui A, Painter D, et al. Use of liver allografts from carbon monoxide poisoned cadaveric donors. *Transplantation* 1996; 62: 1514-1515.

328. Hebert MJ, Boucher A, Beacauge G, Girad R, Dandavino R. Transplantation of kidneys from a donor with carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med*.1992; 326: 1571.
329. Karwande SV, Hopfenbenck JA, Renlud DG, Burton NA, Gay WZ. An avoidable pitfall in donor selection for heart transplantation. *Utah Heart Transplant Program. J Heart Transplant* 1989; 8: 422-424.
330. Hantson P, Vekemans MC, Squifflet JP, Mahieu P. Organ transplantation from victims of carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med* 1995; 27: 673-674.
331. Iberer F, Konigsrainer A, Wasler A, Petutschinigg B, Auer T, Tscheliesnigg K. Cardiac allograft harvesting after carbon monoxide poisoning. Report of a successful orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12; 499-500.
332. Roberts J, Bain M, Klachko M, Seigel E, Wason S. Successful heart transplantation from a victim of a carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med* 1995; 26: 652-655.
333. Koerner MM, Tenderich G, Minami K, et al. Extended donor criteria: use of cardiac allografts after carbon monoxide poisoning. *Transplantation* 1997; 63: 1358-1360.
334. Rodrigus IE, Conraads V, Amsel BJ, Moulijn AC. Primary cardiac allograft failure after donor carbon monoxide poisoning treated with biventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 1345-1348.
335. Shennib H, Adoumie R, Fraser R. Successful transplantation of a lung allograft from a carbon monoxide-poisoning victim. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 68-71.

336. Challoner K, Newton E, DeBlieux P, et al. Toxicity neuroleptic agents. July 26, 2002. Available from URL: [www.emedicine.com/emerg/topic338.htm](http://www.emedicine.com/emerg/topic338.htm)
337. Seyffart G. Chlorpromazine. In: Seyffart G. Poison Index : The treatment of acute intoxication. 4th edition. Lengerich: PABST, 1997; 225-227.
338. Blaye L, Donatini B, Krupp P. Acute overdosage with thioridazine: a review of the available clinical exposure. *Vet Hum Toxicol* 1993; 35: 147-150.
339. Pelonero AL, Levenson JL, Pandurangi AK. Neuroleptic malignant syndrome: a review. *Psychiatr Serv* 1998; 49: 1163-1172.
340. Vale JA, Proudfoot AT. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Lancet* 1995; 346: 547-552.
341. Sheen CL, Dillon JF, Bateman DN, Simpson KJ, Macdonald TM. Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health-care system. *QJM* 2002; 95: 609-619.
342. Bray GP. Liver failure induced by paracetamol. *BMJ* 1993; 306: 157-158.
343. Gazzard BG, Portmann B, Murray-Lyon IM, Williams R. Causes of death in fulminant hepatic failure and relationship to quantitative histological assessment of parenchymal damage. *Q J Med* 1975; 44: 615-626.
344. Nyberg SL, Pfeifer EA. Cerebral edema with herniation during acetaminophen-induced fulminant hepatic failure. *Liver Transpl* 2000; 6: 495-496.
345. Jones AL, Prescott LF. Unusual complications of paracetamol poisoning. *Q J Med* 1997; 90: 161-168.
346. Lip GY, Vale JA. Does acetaminophen damage the heart?. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996; 34: 145-147.

347. Hillis WS. Areas of emerging interest in analgesia: cardiovascular complications. *Am J Ther* 2002; 9: 259-269.
348. Armour A, Slater SD. Paracetamol cardiotoxicity. *Postgrad Med J* 1993; 69: 52-54.
349. Weston MJ, Talbot IC, Howorth PJN, Mant AK, Capildeo R, Williams R. Frequency of arrhythmias and other cardiac abnormalities in fulminant hepatic failure. *Br Heart J* 1976; 38: 1179-1188.
350. Mann JM, Pierre-Louis M, Kragel PJ, Kragel AH, Roberts WC. Cardiac consequences of massive acetaminophen overdose. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1018-1021.
351. Wakeel RA, Davies HT, Williams JD. Toxic myocarditis in paracetamol poisoning. *Br Med J* 1987; 295: 1097.
352. Sanerkin NG. Acute myocardial necrosis in paracetamol poisoning. *Br Med J* 1971; 3: 478.
353. Will EJ, Tomkins AM. Acute myocardial necrosis in paracetamol poisoning. *Br Med J* 1971; 4: 430-431.
354. Baudouin SV, Howdle P, O'Grady JG, Webster NR. Acute lung injury in fulminant hepatic failure following paracetamol poisoning. *Thorax* 1995; 50: 399-402.
355. Jones AF, Vale JA. Paracetamol poisoning and the kidney. *J Clin Pharm Ther* 1993; 18: 5-8.
356. Wilkinson SP, Moodie H, Arroyo VA, Williams R. Frequency of renal impairment in paracetamol overdose compared with other causes of acute liver damage. *J Clin Pathol* 1977; 30: 141-143.

357. Kleinman JG, Breitenfield RV, Roth DA. Acute renal failure associated with acetaminophen ingestion: report of a case and review of the literature. *Clin Nephrol* 1980; 14: 201-205.
358. Prescott LF. The nephrotoxicity and hepatotoxicity of antipyretic analgesics. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 7: 453-462.
359. Mofenson HC, Caraccio TR, Nawaz H, Steckler G. Acetaminophen induced pancreatitis. *Clin Toxicol* 1991; 29: 223-230.
360. Price LM, Poklis A, Johnson DE. Fatal acetaminophen poisoning with evidence of subendocardial necrosis of the heart. *J Forensic Sci* 1991; 36: 930-935.
361. Jackson S, Nightingale P, Shelly MP. Organ donation after paracetamol overdose. *BMJ* 1993; 306: 718.
362. Hantson P, Vekemans MC, Laterre PF, Vanormelingen P, Mahieu P, Koerner MM. Heart donation after fatal acetaminophen poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35: 325-326.
363. Andrews PA, Koffman CG. Kidney donation after paracetamol overdose. *BMJ* 1993; 306: 1129.
364. Bardawy M, Connors G, Zempsky W, et al. Toxicity Lead. September 16, 2002. Available from URL: <http://www.emedicine.com/emerg/topic293.htm>
365. Haward Hu. Intoxicación por metales pesados. En Harrison. Principios de Medicina Interna. 15ª Edición. México: MacGraw-Hill Interamericana, 2002; 3033-3038.
366. Fatal pediatric lead poisoning--New Hampshire, 2000. *MMWR* 2001; 50: 457-459.

367. Fatal pediatric poisoning from leaded paint-- Wisconsin, 1990. *MMWR* 1991; 40: 193-195.
368. Lidsky TI, Scheneider JS. Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates. *Brain* 2003; 126: 5-19.
369. Seyffart G. Lead. In: Seyffart G, ed. *Poison Index: The treatment of acute intoxication*. 4<sup>th</sup> edition. Lengerich: PABST, 1997; 391-397.
370. Ferrer A. Intoxicación por metales pesados. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 2003; 23: 141-155.
371. Sanborn MD, Abelsohn A, Campbell M Weir E. Identifying and managing adverse environmental health effects: 3. Lead exposure. *CMAJ* 2002; 166: 1287-1292.
372. Wong O, Harris F. Cancer mortality study of employees at lead battery plants and lead smelters, 1947-1995. *Am J Ind Med* 2000; 38: 255-270.
373. Ortiz A. Nefropatías intersticiales no infecciosas. En: Hernando Avendaño L. *Nefrología Clínica*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1998; 384-395.

**ARTICULOS PUBLICADOS**

**ARTICULOS PUBLICADOS**

1. López-Navidad A, Caballero F. Extended criteria for organ acceptance. Strategies for achieving organ safety and for increasing organ pool. Clin Transplant 2003; 17: 308-324. *Original Article.*
2. López-Navidad A, Caballero F, González-Segura C, Cabrer C, Frutos MA. Short-and long-term success of organs transplanted from acute methanol poisoned donors. Clin Transplant 2002; 16: 151-162. *Original Article.*
3. Caballero F, López-Navidad A, Cotorruelo J, Txoperena G. Ecstasy-induced brain death and acute hepatocellular failure: multiorgan donor and liver transplantation. Transplantation 2002; 74: 532-537. *Original Article.*
4. Caballero F, López-Navidad A, Gómez M, Solà R. Successful transplantation of organs from a donor who died from acute cocaine intoxication. Clin Transplant 2003; 17: 89-92. *Case Report.*



**López-Navidad A, Caballero F.**

**Extended criteria for organ acceptance. Strategies for achieving organ safety and for increasing organ pool.**

**Clin Transplant 2003; 17: 308-324. *Original Article***

# Extended criteria for organ acceptance. Strategies for achieving organ safety and for increasing organ pool

López-Navidad A, Caballero F. Extended criteria for organ acceptance. Strategies for achieving organ safety and for increasing organ pool. Clin Transplant 2003: 17: 308–324. © Blackwell Munksgaard, 2003

**Abstract:** The terms extended donor or expanded donor mean changes in donor acceptability criteria. In almost all cases, the negative connotations of these terms cannot be justified. Factors considered to affect donor or organ acceptability have changed with time, after showing that they did not negatively affect graft or patient survival *per se* or when the adequate measures had been adopted. There is no age limit to be an organ donor. Kidney and liver transplantation from donors older than 65 years can have excellent graft and patient actuarial survival and graft function. Using these donors can be from an epidemiological point of view the most important factor to establish the final number of cadaveric liver and kidney transplantations. Organs with broad structural parenchyma lesion with preserved functional reserve and organs with reversible functional impairment can be safely transplanted. Bacterial and fungal donor infection with the adequate antibiotic treatment of donor and/or recipient prevents infection in the latter. The organs, including the liver, from donors with infection by the hepatitis B and C viruses can be safely transplanted to recipients with infection by the same viruses, respectively. Poisoned donors and non-heart-beating donors, grafts from transplant recipients, reuse of grafts, domino transplant and splitting of one liver for two recipients can be an important and safe source of organs for transplantation.

## Antonio López-Navidad and Francisco Caballero

Department of Organ & Tissue Procurement for Transplantation, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

**Key words:** aging donor – bacterial infection – domino transplant – extended donor – hepatitis B virus – hepatitis C virus

Corresponding author: Dr. Antonio López-Navidad, Department of Organ and Tissue Procurement for Transplantation, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Avinguda Sant Antoni Maria Claret 167, 08025 Barcelona, Spain  
Tel.: 34-93 291 93 35; fax: 34-93 291 94 10  
e-mail: alopeznavidad@hsp.santpau.es

Accepted for publication 23 April 2003

There is a growing disparity between the demand for and the supply of organs for transplantation. In the last decade, the annual rate of cadaveric donors has been relatively stagnant in most western countries (Fig. 1), while the number of patients on waiting lists, the median waiting times, and the patients who died while on the waiting list for transplantation has considerably increased, and goes on growing. Moreover, many patients who can benefit from a transplant are not in the waiting list because of organ shortage, for heart transplant is higher than three times the patients on waiting list (1, 2). In 2001 in the United States, there were 6081 cadaveric organ donors; 24 076 solid organ transplants; 84 798 registrations on the waiting list at the end of the year and 6124 people who died while waiting (3). Moreover, about 100 000

potential candidates for transplantation die before they are placed on a waiting list (4).

The main goal in transplantation medicine is to provide a successful transplanted graft to all patients who can benefit from it. In the European Union and the United States, 10–30% of patients on waiting list for a heart or liver transplant die before obtaining the graft, and 40% for lung transplant (1). In USA, patients entering the liver waiting list at the highest medical urgency, status I patients, have more than a 12 times higher risk for death while on the list compared with those entering at the lowest two medical urgency categories (5). And the mortality rate of heart transplant waiting list for status I is about 45% (2). In Scandinavia in 1990–2001, 27% of patients listed for a highly urgent liver transplantation did not get

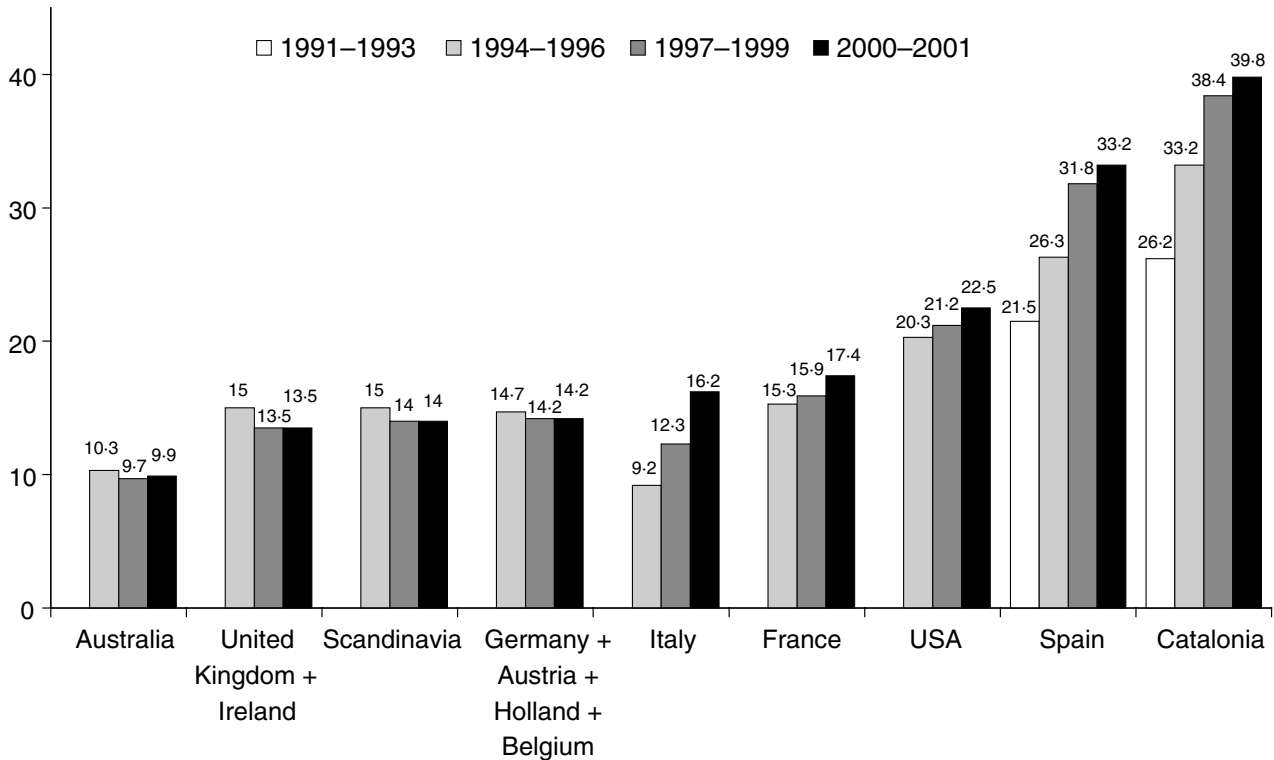


Fig. 1. Annual rate of cadaveric organ donors per million population (pmp) 1991-2001.

the graft and 16% died without transplantation (6). The so-called marginal organ donor offers the only possibility for living to many patients with a severe clinical status with urgent need for transplant or those potential recipients who would have never obtained a transplant due to their clinical characteristics in the face of the universal problem of organ shortage. For heart transplantation, alternate list recipients who receive 'non-ideal' graft can provide the most important source of the increasing heart transplant rate and alternate elderly recipients can have the same short and medium survival rate as the elderly who are transplanted on the regular list with 'ideal' grafts (7, 8). Waiting time on dialysis before transplantation is quantitatively one of the largest risk factors for graft loss after kidney transplantation (9). A functioning kidney graft is substantially more efficient than the best of dialysis. The classically so-called marginal kidney donors have shown a substantial increase in life expectancy for their recipients, a substantial improvement in quality of life and a cheaper cost compared with those who are wait-listed kidney transplant candidates and doing dialysis (10).

The terms extended donor or expanded donor mean changes in donor acceptability criteria. In almost all cases, the negative connotations of these

terms cannot be justified. Factors considered to affect donor acceptability have changed with time, after showing that they did not negatively affect graft or patient survival *per se* or when the adequate measures had been adopted. The term ideal organ should imply an integral concept that involves donor and recipient characteristics and all the procedure performances between both, the organ procurement procedure, allocation scheme and transplant; it should be gauged by how it can adapt and safely maintain adequate function in the recipient. Similar patient and graft survival can be obtained with these so-called marginal organs or donors compared with the classically so-called ideal when the adequate management strategies and allocation scheme are adopted.

#### Cadaveric organ procurement process

The adequate selection and evaluation of cadaveric donors and of organs for transplantation should be performed within a context of the adequate fulfillment of the prior organ procurement phases: early identification of potential donors, early diagnosis of brain death, and early, close and strict physiological maintenance of the donor. The procurement of the greatest number of viable organs requires excellence in each of the phases. The

results of inadequate maintenance are loss of donors, loss of organs for transplantation, functional and structural alteration of organs transplanted, an increase in the morbi-mortality of the recipient, and a reduction in the actuarial graft and recipient survival (11). Early and aggressive physiologic support in the maintenance of potential donors can reduce organ donor loss due to irreversible asystole or multiorgan failure to absolute zero (and it is almost always possible to maintain a correct organ perfusion pressure in all the donors) (12) and can increase the number of organs retrieved and transplanted per donor without increasing post-transplant morbidity or mortality (13, 14). Using catecholamines or desmopressin does not generally alter function or survival of the graft (15–18), and its combined use is usually the only way to obtain prolonged organ donor maintenance with adequate organ perfusion and good organ function (19). Short and long-term kidney graft survival and function are not negatively affected by prolonged organ donor maintenance. The main concept is obtaining a correct hemodynamic and hydro-electrolytic donor status (20).

#### **Absolute contraindications for being an organ donor**

There are a few absolute medical contraindications for being an organ donor: those whose donor-recipient transmissible agents can provoke the death of the recipient or a severe disease. Extracranial cancer with the capacity to metastasize and which is not considered to have been cured (21, 22). Creutzfeldt-Jakob disease and diseases caused by other prions such as kuru, Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome and fatal familial insomnia syndrome, or patients treated with human pituitary-derived hormones (23, 24). And infections: human immunodeficiency virus (HIV); active, disseminated and invasive infection by virus, microbacteria or fungi; and systemic infection by methicillin-resistant staphylococci (25–29).

The presence of an active malignancy is an absolute contraindication to organ donation. Nevertheless, low-grade skin cancers, such as basal cell carcinoma and many squamous carcinomas; carcinoma *in situ*, uterine and cervix; and primary brain tumors without extracranial metastases, do not preclude organ donation (30–34). Additionally, patients with previously treated malignancies after 5-yr disease-free interval can be considered as cured. UNOS' report on 257 donors with a past history of cancer resulted in 650 organ transplants and indicated that there were no instances of donor tumor transmission after a mean follow-up time of 45 months (32), and an update of that data included

488 donors with a past history of cancer that resulted in 1276 organ transplants with the result of no cancer transmission donor-recipient (34).

Thoracic and abdominal cavities and all the organs not used for transplant from all the organ donors, without exception, should be meticulously revised for solitary masses or lymphadenopathy during and after retrieval to discard malignancies. Donors with a prior history of malignancies or with primary brain tumors or with an intracranial mass or hemorrhage of unclear etiology should have a complete autopsy performed on conclusion of the organ procurement process (30, 31, 35).

#### **Absolute contraindications for using an organ for transplantation**

The criteria which exclude a specific organ from use in transplantation are broad structural lesion or permanent and severe functional deficit or the active infection of organ parenchyma in which the organ is unlikely to function or which can provoke by itself a high risk for the life of the recipient. Every organ should be evaluated independently, and the discarding of an organ does not invalidate the use of other organs from the same donor, whether anatomically distant or adjacent, when these are free of lesions; for example, unilateral pneumonia or trauma does not preclude donation of the contralateral lung (36).

The percentage of discarded brain-dead heart-beating cadavers for organ donation due to absolute medical contraindications can be <7.5% (Table 1).

#### **Donor age**

There is no age limit to be an organ donor. The key concept for organ acceptance is defined by the functional and structural state of the organ subject to removal and transplantation. The lowest number of retrieved and implanted organs per donor is directly related to highest donor age with brain anoxia due to cardiac arrest (37) (Table 2). Older donors have a higher incidence of generalized chronic severe arterial lesion, hepatic and lung arteries not usually being affected due to the fact that these vascular systems are low-pressure systems, and a higher incidence of lesions of parenchyma such as fatty liver and multiple simple cysts of kidneys. Moreover, they have a significant incidence of unknown cancer, usually kidney and prostate cancer, which can be evidenced during organ retrieval (Table 3). Older donors have a higher prevalence of hypertension and diabetes mellitus, frequently of long-standing course.

Table 1. Brain deaths non-potential organ donors. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP) 1994–2001 (471 total brain deaths)

Cause	n (%)	% total brain deaths
Extracranial cancer	19 (54.2)	4
Severe structural damage of retrievable organ	12 (34.3)	2.5
Chronic hepatobirenal diseases	10	
Acute multiorgan failure (post-extracorporeal circulation)	2	
Infections	4 (11.4)	0.85
HIV(+) or sexual promiscuity and homosexuality	2	
HCV(+) and parenteral drug abuser	1	
Endocarditis with multiple septic metastasis	1	
Total	35	7.4

Table 2. Cause of brain death and organs generated/ implanted from the 363 actual organ donors aged 0–90 yr old. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau 1994–2001

Cause of brain death	<15 yr OG-d/OI-d (n)	15–50 yr OG-d/OI-d (n)	50–65 yr OG-d/OI-d (n)	>65 yr OG-d/OI-d (n)	Total OG-d/OI-d (n)
BT	4/3.6 (17)	4.5/3.9 (59)	3.3/2.8 (12)	3.1/2.2 (17)	4/3.5 (105)
SAH	–/–	4.8/4.4 (17)	3.6/3.1 (11)	3/1.3 (9)	4/3.3 (37)
BI	–/–	3.7/3.3 (7)	3.2/2.2 (6)	3/1.7 (12)	3.2/2.3 (25)
ICH	4/3 (3)	3.9/3.2 (28)	3.3/2.6 (44)	2.8/1.5 (74)	3.1/2.2 (149)
Bi/Bt	2/1 (1)	4/3.5 (2)	3/2 (2)	3/1.5 (2)	3.1/2.1 (7)
BA	3.5/3.2 (4)	3.2/2.6 (11)	2.8/1.7 (15)	2.6/0.6 (7)	2.9/1.9 (37)
BE	–/–	4.5/4.5 (2)	2/0 (1)	–/–	3.6/3 (3)
Total	3.8/3.4 (25)	4.2/3.7 (126)	3.2/2.5 (91)	2.8/1.6 (121)	3.5/2.7 (363)

OG = organs generated; OI = organs implanted; d = donor; BT = brain trauma; SAH = subarachnoid hemorrhage; BI = brain infarction; ICH = spontaneous intracerebral hemorrhage; Bi = brain infection; Bt = brain tumor; BA = brain anoxia; BE = brain edema.

Table 3. Non-effective actual organ donors in the HSCSP 1994–2001 (363 Total actual donors; average age: 51.7 yr ± 24.9, range:0.2–90 yr)

Cause [Donor age: Average ± SD (range), years]	n (%)	% total actual donors
Severe structural lesions [70.7 ± 9.2 (51–86)]	23 (49%)	6.3%
Arterial lesions [72.2 ± 7.4 (51–77)]	12	
Parenchyma lesions [69.2 ± 11(53–86)]	11	
Extracranial cancer [67.5 ± 12.2(35–82)]	12 (25.5%)	3.3%
Hypoperfusion or venous thrombosis [56 ± 12.7 (40–72)]	6 (12.7%)	1.6%
Non-recipients from HCV(+) donors [76 ± 6.9(69–85)]	6 (12.7%)	1.6%
Total	47	12.9%

HSCSP = Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Primary hypertension and diabetes mellitus affect 25 and 6% of the US adult population, respectively (38). In the USA from 1995 to 2000, 18.5 and 2.9% of cadaveric kidney donors were hypertensive and diabetic, respectively (39), and in 2000–2001 the figures were over 23 and 5%, respectively (14); in Spain during 2000, 20 and 6% of the cadaveric organ donors were hypertensive and diabetic, respectively (40). The target lesion for both diseases is the arterial vascular system and the vascular system inside organ parenchyma, specially of kidneys and heart. Well-treated while alive

hypertensive and diabetic donors can have minimal arterial and parenchyma lesions, and can donate any of their organs with good transplant results. Pre-existing donor hypertension and diabetes mellitus can exert only a modest negative effect on several transplant outcomes (38). Longstanding donor hypertension can exert a strong negative impact on kidney post-transplant outcome, delayed graft function and graft function at least up to 1 yr, in cases of important histologic lesions (41). For diabetes mellitus, other authors with a more precise analysis did not find any short and long-term graft and patient survival differences with kidneys from diabetic donors compared with kidneys from non-diabetic donors (42).

Kidney transplantation from cadaveric older donors can have excellent graft and patient actuarial survival and graft function (43, 44). There is correlation between donor age, glomerulosclerosis and fibrosis, but the proportion of glomerulosclerosis in the biopsy does not correlate with either short- or long-term graft function or graft survival (45), and severe glomerular sclerosis of kidney grafts can have similar rates of delayed graft function and 2-yr graft survival to kidney grafts without glomerular sclerosis (46). Our results with single grafts from donors aged 60–87 yr with calculated creatinine clearance above 55 mL/min

(performed using their best creatinemia), including donors with hypertension and/or diabetes and without performing prior renal biopsy, to older recipients, were an actuarial graft survival of 87 and 81%, at 1 and 5 yr, respectively; and none of them was a never-functioning graft [43]. More recently, results with single grafts from donors aged 60–88 yr to recipients younger than 60 were 95 and 83%, respectively (44). Using double renal grafts from aged donors to one aged recipient does not improve actuarial graft survival (47) (Table 4). Similarly, older livers can be used safely (16, 48–52). The analysis from the Spanish Registry for Liver Transplantation for the period 1994–2000 (51) evidences that liver transplantation from cadaveric older donors aged 60–90 yr only had a slightly lower actuarial graft survival at 1 yr than livers from 15 to 60-yr-old donors, of 80% vs. 76–72% (60–69 and 80–89-yr old, respectively). At 5 yr, the differences in the actuarial graft survival between both groups were higher, 66% vs. 56–51%, respectively, but it is important to stress that recipients from older donors had more severe

relapsing diseases, hepatocarcinoma and hepatitis C virus, than the recipients from younger donors (51).

Using cadaveric donors older than 65 yr has a spectacular major impact on the rate of organ transplantation. Although the number of discarded organs for transplantation from these donors is higher (37, 39, 40) (Table 2), using these donors can be from an epidemiological point of view the most important factor to establish the final number of cadaveric liver and kidney transplantations (39) (Table 5).

Heart transplantation from donors older than 60 yr does not worsen the medium-term outcome of the recipients (53, 54). The careful selection of older donors could make heart transplant with older hearts a safe option, even in older recipients (54). Lung transplantation from donors older than 55 yr does not worsen the medium-term outcome of the recipients (55). For lung transplantation, guidelines suggest that donor age should be less than 60 yr and with a smoking history of no greater than 20–30 pack-years; nevertheless, age and smoking criteria

Table 4. Renal transplant with graft from elderly cadaveric donor. Actuarial survival of the graft and renal function

Cadaveric donors	Actuarial graft survival			Creatinemia recipient		
	First year	Third year	Fifth year	First year	Third year	Fifth year
HSCSP-Fundació Puigvert, 1992–1997 Transplantation 1998; 66:1159 (43) Donor >60 yr/CCC >55 mL/min, $\bar{X}$ = 69 [60–87] Recipient: Single renal Tx. n = 84; $\bar{X}$ = 57.8 [16–71]	87%	81%	81%	177	233	205
H. 12 de Octubre, Madrid 1996–1998 Transplantation 2000; 69:2060 (47) Donor >75 yr or 60–74 & GE > 15%, n = 21; $\bar{X}$ = 75 ± 7 [61–89] Recipient: Double renal Tx. n = 21; $\bar{X}$ = 60 ± 5 [49–69]	95%			141		
Donor 60–74 yr, no GE > 15%, $\bar{X}$ = 67.4 [60–74] Recipient: Single renal Tx. n = 40; $\bar{X}$ = 63 ± 5 [51–72]	90%			168		
HSCSP- F. Puigvert, 1993–1999 Transplantation 2002; 73:1673 (44) Donor >60 yr/CCC > 55 mL/min, $\bar{X}$ = 67.1 [60–88] Recipient <60 yr: Single renal Tx. n = 63; $\bar{X}$ = 52.6	95%	88%	83%	169	171	169

CCC = Calculated creatinine clearance; GE = Glomerulosclerosis; HSCSP = Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; Tx = Transplant;  $\bar{X}$  = Average age.

	UK + IR (62.88)	USA (268)	Spain (39.66)	Catalonia (6.1)
COD pmp	13.4	22.3	33.9	41
COD >65-yr-old pmp (% over total cadaveric donors)	1.36 (5.8%)	2.79 (7.9%)	10.5 (31%)	12.45 (31%)
Cadaveric kidney Tx pmp	23.0	33.5	47.3	60
Cadaveric liver Tx pmp	11.2	18.5	24.0	31
Heart transplant pmp	3.7	8.4	8.9	11

Table 5. Cadaveric organ donors and cadaveric kidney, liver and heart transplantation per million population in United Kingdom and Ireland, USA, Spain and Catalonia. 2000

COD = cadaveric organ donors; pmp = per million population; Tx = transplant.

may be more flexible when a waiting recipient's survival is precarious. Liberalized smoking criteria have resulted in comparable results (36); any kind of smoking history could be acceptable unless there is chronic obstructive pulmonary disease or pulmonary fibrosis on the chest radiograph (56). For pancreas transplantation, guidelines suggest that donor age should be less than 45 yr; nevertheless, using pancreas with good appearance in inspection after retrieval from donors aged 45–62 yr can achieve the same graft survival as pancreas from donors aged under 45 yr (17).

Chronic alcoholism in donors can mainly affect liver and heart, provoking chronic hepatopathy and/or myocardopathy, specially in heavy and long-standing drinkers. These organs should be adequately evaluated before and after organ retrieval to discard liver or heart pathology; additionally, a biopsy can be useful. After evaluation, livers and hearts from these donors can be valid for transplantation (57, 58).

#### **Organs with structural or functional lesions**

Organ anatomical anomalies are not a contraindication for use for transplantation: liver from donors with situs inversus (59), kidneys with multiple arteries, double ureters, 'horseshoe' kidneys, crossed non-fused renal ectopia, etc (60–62). All of these organs have been transplanted with survival rates equal to those with normal anatomy. Congenital short or injured (during retrieval) veins and arteries can be reconstructed (60). The rate of damage to kidneys at retrieval is high; most of the organs can be transplanted with no adverse effect on transplant survival (63). Localized structural arterial lesion, atheroma plaques and stenosis, can be surgically remediable and would let the organ be used for transplantation. Successful coronary artery bypass grafting at the time of heart transplantation has been reported (53, 64). Acquired and localized parenchyma lesion of lung, liver or kidney, such as simple cysts, hematoma around the organ, small laceration or urolithiasis can be adequate organs for transplantation, after the lesion has been inspected on the back-table and resected or repaired and if the organ has sufficient and undamaged parenchyma mass (60, 65–70).

Organs with broad structural parenchyma lesion with preserved functional reserve can be transplanted. Kidneys with chronic lesion (diabetic, focal segmental glomerulosclerosis, lupus or hemosiderosis) (71–76) or with acute lesion (nephropathy related to Hellp or Reye syndrome, rhabdomyolysis, or disseminated intravascular coagulation)

(57, 77–82) transplanted in recipients without these respective diseases usually reversed their glomerular or tubular lesions in a few weeks or months, maintaining a good function and graft survival. Glomerular mesangial Immunoglobulin A deposits of renal grafts usually disappear quickly following transplantation (83–85), but some authors pointed out the risk that irreversible acute rejection might be greater in the recipients of such kidneys (83), this not being confirmed by others (84, 85). The prevalence of hepatic steatosis in liver donors is 9–26% (86) – only severe macrosteatotic (>60%) grafts have been associated with primary non-function, while donor livers with any severity of microsteatosis are not associated with primary non-function and do not influence graft or recipient survival – and is reversible (87). Donor livers with moderate macrosteatosis (30–60%) have a low risk of primary non-function (86), but livers with mild to moderate steatosis (<30%) do not have worse immediate function or graft survival rate than non-fat livers (16, 88). Liver or kidney graft from donors with autosomal dominant polycystic kidney disease can reach a good function and graft survival (89–92). Donor hearts with mild or mild to moderate left ventricular hypertrophy by echocardiography can be safely used, and the survival for recipients receiving these hearts from donors without an associated history of hypertension or long ischemia time are comparable to survival of recipients receiving optimal hearts. The left ventricular hypertrophy can potentially regress in the recipient, is more frequent in donor hearts with mild grade, and those donors who did not have hypertension or did not have electrocardiographic criteria of hypertrophy (93).

Reversible functional impairment of donor organs is not a contraindication for organ transplantation. Frequently, it is present before brain death. Elevated terminal creatininemia or a reduced terminal calculated clearance of creatinine in the organ donor is not a good predictor of the immediate and late graft kidney function or graft survival in the recipient (38, 57, 94, 95). Similarly, kidney grafts from donor with hepatorenal syndrome and very elevated terminal creatinine in serum, up to 11.8 mg/100 mL, recover good function after transplantation (96). Systolic myocardial dysfunction is common after brain-injury-related brain death, may be either segmental or global, and there is a poor correlation between the echocardiographic distribution of dysfunction and light microscopic pathologic findings (97). These hearts from young donors with mild to severe wall motion abnormalities and/or with low ejection fractions can recover normal function during organ donor

maintenance or improve shortly after transplantation, and they usually achieve the same function and graft survival rate as heart graft without wall motion dysfunction (98–103). Brain death can cause diffuse ST-T wave abnormalities that can mimic ischemia, and atrioventricular conduction delay: complete heart block or trifascicular block. These abnormalities are spontaneously resolved after transplantation (102).

Pulmonary edema is a frequent complication associated with brain death that can be resolved with the adequate management of the donor. Lung transplants from these donors have the same results as those obtained from ideal donors (104). In the face of a unilateral lung injury of any etiology and a  $\text{PaO}_2 < 300$  mm Hg with  $\text{FiO}_2$  of 1 and positive end-expiratory pressure of 5 cm of water, after clamping the pulmonary artery to the injured lung the  $\text{PaO}_2$  often improves to  $> 400$  mm Hg. The uninjured lung can be used for transplantation (105). Hyperglycemia and hyperamylasemia are frequent events observed in brain death in donors without history of diabetes. These two factors do not affect pancreas graft function or survival (17).

### **Strategies for achieving organ safety and for increasing organ pool**

Organ safety for transplantation can be achieved by eliminating potential risk factors with treatment in donor and/or recipient or by selecting recipients who have the same agents as donors or have low prospects of developing an affection that was present in the donor.

#### Bacterial and fungal infections

A bacterial or mycotic infection or colonization can be present in 60% of cadaver organ donors and mainly affects the respiratory and urinary tracts, 15% with pneumonia and 10% with positive hemoculture. Cadaveric organ donors do not usually have fever; on the contrary, they are usually hypothermic. When they have fever, it begins many hours or days before brain death, then progressively decreases and lasts a few hours, and 24 h after brain death all of them are hypothermic. This fact is associated with the lesion events of the hypothalamic temperature-regulatory center. Similarly, hypotension is the rule in almost all organ donors, this being due to the irreversible and complete functional loss of the medulla oblongata cardiovascular center (106). Therefore, hypothermia, hyperthermia, and hypotension are not valid clinical parameters for evaluating the septic state of donors.

Bacterial and fungal donor-to-host transmission with the allograft with result of loss of the infected graft or death of the recipient has been widely documented (107). Nevertheless, the adequate antibiotic treatment of donor and/or recipient prevents infection in the latter (56, 108–121). In this context, recipients from these donors do not have different complications, and do not have more medical or surgical early or late complications, than recipients transplanted with organs from donors without infection, and both recipients present the same patient and graft actuarial survival rate (115–117).

In 1993, we established in our hospital a prophylaxis or treatment protocol to prevent or treat organ donor bacterial and fungal infections (122). Those potential organ donors with known infections before death went on specific or empiric treatment against causal germs during maintenance, and those without any infection were treated prophylactically with broad-spectrum antibiotics. Immediately after brainstem death, from all potential organ donors we always obtained samples of bronchial secretion, urine, blood and secretions from drainage tubes for culture before starting prophylactic antibiotic treatment. During organ harvesting, we obtained from those with pneumonia a lung sample for culture and a thoracic or abdominal sample from those with free collection in these cavities; after organ retrieval, all the tips of venous central catheter were cultured. Then, a strict surveillance of the different donor cultures was performed. All recipients received prophylactic antibiotic treatment for 3 d. In the face of a donor positive culture from blood, lung sample, catheter, or cerebrospinal fluid all the recipients of any organ were treated with specific antibiotic or fungal anti-causal germ treatment for 7–10 d. In the face of positive culture from bronchial secretion all lung recipients were treated, and with positive urine culture kidney recipients were treated. From 1994 to 1998 we had 199 effective actual organ donors that procured 622 organs for 596 recipients; 60% of donors had at least one positive culture for bacteria or fungus. In none of them was any bacterial or fungal infection transmitted from donor to recipient following the above-mentioned protocol.

#### Hepatitis B virus and hepatitis C virus

The organs, including the liver, from donors with infection by the hepatitis B virus (HBV) and C virus (HCV) can be safely transplanted to recipients with infection by the same viruses, respectively. Their use can also be considered in life-



saving transplantation for recipients not infected by HBV or HCV. In HBV naive recipients, effective vaccination against HBV before transplant can prevent HBV infection; similarly, preemptive treatment with HBIg and lamivudine can be effective.

More than 1% of potential organ donors have an active HBV infection (40, 123) and over 12% in hyper-endemic areas (124), demonstrated by a HBsAg-positive or Immunoglobulin M (IgM) anti-HBc-Ag positive serology, and from 3 to 4% have a past history of HBV infection in countries with a low prevalence like USA (125, 126), and over 10% in some areas of USA (127) or some European countries like Spain (123), and over 50% in HBV-hyperendemic areas like Taiwan (124), demonstrated by a positive Immunoglobulin G (IgG) anti-HBcAg and a negative HBsAg. Organs from HBsAg positive donor do not always transmit HBV infection to non-HBV-vaccinated HBV-negative recipients (109, 128), excluding liver graft. When the HBV infection occurs, the recipient can spontaneously clear the virus and turn to a negative HBsAg status, including liver graft (129). Prior recipient immunization, presence of anti-HBsAg positive antibodies after natural or post-vaccine immunity, or IgG anti-HBcAg-positive recipients are protected from HBsAg positive organs against HBV infection (124, 128, 130–132). Kidney or heart graft from HBsAg-positive donors to HBsAg-positive recipients does not have a higher rate of acute or chronic recipient hepatopathy or severe hepatopathy than kidneys or hearts, respectively, from HBsAg-negative donors to HBsAg-positive recipients, nor does it have a poorer graft and patient survival rate (124, 133). Kidney or heart graft from HBsAg-positive/anti-HBcAg-positive donor to HBsAg-negative/IgG anti-HBcAg-positive recipient does not become newly HBsAg-positive (124, 130, 134). Organs from HBsAg-negative/IgG anti-HBcAg-positive donor can transmit HBV infection to HBV-negative liver recipients at a rate of 22–100% (123, 135–139), and the risk can be dramatically reduced for recipients who have pre-existing antibodies anti-HBsAg or who were IgG anti-HBcAg-positive (123, 127, 131, 136, 138–141). Liver graft from HBsAg-negative/IgG anti-HBc-positive donor to recipients with HBV-related cirrhosis does not affect graft or patient survival, but they are 2.5 times more likely to develop HBV recurrence (142), although those recipients who receive preemptive treatment with HBIg and lamivudine do not develop HBV recurrence (140). In contrast to liver transplantation, with HBsAg-negative/IgG anti-HBcAg-positive donor, HBV infection is excep-

tional with extrahepatic recipients who are negative for HBV (124, 126, 131, 132, 137, 143–146), and kidney recipients with a history of prior HBV infection or reported vaccination do not develop HBV clinical infection or seroconversion to HBsAg-positive (147). Moreover, isolated IgG anti-HBcAg positivity can have a false-positive rate of over 20% (137, 148, 149), the simultaneous presence of antibodies anti-HBsAg and histological findings consistent with cirrhosis or hepatitis on liver biopsy would strongly suggest that the result is true positive (1). Prophylactic regimen with HBIg, HBIg plus lamivudine, pre-transplant vaccination plus lamivudine or lamivudine alone can prevent HBV infection in naive recipients transplanted with grafts from donors who are positive for HBV, including liver transplantation (150, 151). HBIg and lamivudine treatment can prevent HBV infection in those naive recipients who are transplanted with grafts from donors who are HBsAg-positive or IgM anti-HBcAg-positive (137) or who are transplanted with a liver graft from donors who are IgG anti-HBcAg-positive (125, 138–141, 150–153).

Approximately 5% of all potential organ donors in USA and Europe are positive for antibody to HCV (154–156), and half of these are RNA-HCV positive by PCR (155, 156). Detection of antibody to HCV by serological screening of the donor is not predictive of HCV transmission to the recipient (102, 154–158). The consequence of receiving an organ from a donor who is positive for IgG antibody to HCV is: 50% of the recipients will have detectable antibody to HCV, 74% will have detectable hepatitis C viremia by PCR analysis, and 35% may develop liver disease (155, 156). Short and medium-term patient and graft survival for heart and kidney recipients with *de novo* HCV infection acquired with transplant has been similar to patient and graft survival with their matched cohort recipients without HCV infection (157, 159). Liver transplantation from an anti-HCV-positive donor to an anti-HCV-positive recipient does not seem to cause an increased morbidity or mortality in the liver recipient and they have the same graft and patient actuarial survival as when the graft was from an anti-HCV-negative donor (160–163). Those liver recipients in whom the donor HCV strain becomes predominant can have significant longer liver disease-free survival than recipients who retain their own HCV strain (161). Similarly, donor HCV status does not adversely affect short or medium-term outcomes in HCV-positive recipients in renal transplantation (164–166). Long-term experience with kidneys from HCV-positive donors that are transplanted to

HCV-positive recipients has shown that liver disease and graft and patient survival are not different than the results obtained transplanting organs from HCV-negative donors to HCV-positive recipients (167). If HCV-positive kidneys were transplanted into HCV-RNA-positive recipients, organ loss would be 0%, the transmission rate 2.4%, and the rate of new infection 0% (155, 156). Moreover, if it were possible to test anti-HCV positive donors by PCR and genotype match PCR positive donors and recipients, superinfection with a different strain could also be eliminated (155).

#### Poisoned donors

Transplantation of organs obtained from patients who die from intoxication with acetaminophen, amanita phalloides, barbiturates, benzodiazepines, butane, carbon monoxide, cocaine, cyanide, ecstasy, ethanol, ethylene glycol, isoniazid, lead, lithium, methanol, organophosphate, rodenticides (brodifacoum), thioridazine, trichloroethylene and tricyclic antidepressants has been performed without transmitting intoxication to recipients and without adding additional complications to the recipients compared with organs from non-intoxicated donors (57, 168–177), and without different short and long-term graft and patient actuarial survival compared with organs from non-intoxicated donors (57, 172, 176, 177). Thoracic and abdominal organs have been successfully transplanted from donors who were chronic consumers of ethanol or inhaled cocaine or marijuana, without affecting immediate and late graft function or short and long-term graft and patient survival (57, 169, 178, 179).

Two main considerations are necessary in all donors who die from poisonings. First, a specific assessment of the structural and functional lesions of the organs caused by the pathologies associated or concomitant with the cause of death. Second, it is mandatory to rule out possible organ structural lesions in progress in addition to the possibility of toxic action subsequent to the transplantation. This last phenomenon may occur when the toxic responsible for the death of the donor accumulates in the organ transplanted. For example, the transmission of intoxication due to tricyclic antidepressant has been described in the recipient of a liver from a donor who died from this intoxication (180). It is recommended to establish an interval between the ingestion of toxic and organ removal related to its specific metabolism to let the toxic be cleared and to assure that an organ such as heart or liver has not been affected (176, 177, 181).

Use of grafts from transplant recipients, reuse of grafts and domino transplant

Transplant recipients can be organ donors of any of their organs structurally and functionally well after death (182–186), even many years after transplantation (184, 186), without differences in the incidence of early or late rejection and with the same graft survival compared to the cohort of recipients whose donor had not been previously transplanted (183). The transplanted graft has been successfully reused a few hours or days after transplantation (185, 187–191), or even more than 2 yr after transplantation (182), or has been successfully transferred to another anatomical position many years after transplantation (192). Moreover, transplant recipients can be organ living-donors of their own therapeutically retrieved organs with successful transplant outcomes and without harmful effect on heart or liver donation; for example, the hearts donated by recipients of heart–lung transplants that are associated with an excellent early and longer-term outcome (193), and in United Kingdom comprise 7% of heart transplants (194); or the liver donated by recipients of liver transplants who were affected by familial amyloidotic polyneuropathy (195–197).

#### Splitting of one cadaveric liver for two recipients

Splitting the liver for transplantation into two adults is a further step toward the more efficient use of cadaveric organs. It should almost always be possible to identify two adult recipients, of different sizes, who can benefit from one donated liver (198). The split-liver technique can eliminate the need for obtaining a graft from a living related donor when a child requires liver transplantation, and the results obtained can be excellent (199, 200). In adults, when both the cadaveric organ donor and the transplant recipients are chosen carefully, split-liver transplantation can be safely performed without a delay in allograft function, increase in technical complications, or compromise in graft or patient survival (201).

In March 2001, the American Society of Transplant Surgeons and the American Society of Transplantation (202) jointly sponsored a conference to explore mechanisms for maximizing the cadaver-organ donor pool. These committee members concluded that there is adequate experience with adult/child splitting for an adult to argue that a split liver should be the first option for donors meeting the appropriate criteria for the split procedure. A national policy for splitting appropriate

donors into left lateral and extended right grafts whenever possible was recommended.

Small en bloc kidneys in one recipient

Single kidney transplants with kidneys from donors under 12-yr old have a poorer graft survival than kidneys from donors above 12 yr or from adults. The poorest results are obtained with kidneys from donors under 5-yr old (203). Kidney transplantation with *en bloc* grafts from donors aged 0–5-yr old to adult recipients has much better survival rates than single grafts. These small *en bloc* kidneys transplanted in one adult recipient allow similar results to be obtained to adult-to-adult single kidney transplantation (203, 204).

**Non-heart-beating donors**

Kidneys, livers, pancreas and lungs from non-heart-beating donors have been successfully transplanted with good results (205–212). This can be a substantial additional source of cadaveric organs for transplantation. The procedure with these donors is much more complex and the transplant results are worse than with heart-beating organ donors: higher rate of discarded donors or organs after retrieval (209), never-functioning graft (207, 210), delayed graft function (207–209, 212) and lower long-term liver graft survival rate (210). The most interesting types of non-heart-beating donors from a point of view of increasing donor pool and obtaining better transplant results are those who

are dead on hospital arrival (209), and those hospital patients with sudden cardiac arrest and without prior cardiovascular agonizing phase (211).

**Living donors**

Living donors can alleviate cadaveric organ shortage. This could be the best option in selected cases. However, the concentration of all the efforts to promote living organ donation in western countries is not justified unless adequate measures are first adopted to increase cadaveric organ donor rate, and maximize the number and quality of organs procured from a cadaveric donor (11, 12, 213). In USA during 2001, for the first time, the number of living donors surpassed the number of cadaveric donors, 6445 of 12 522 total donors, an increase of 12.5% over 2000, while cadaveric donors increased by just 1.7%. Current peroperative mortality rate among liver and kidney living donor is 0.3 and 0.03%, respectively. This includes liver donors who donated the left lateral segment or the right lobe and kidney donors who underwent laparoscopic nephrectomy (214–217). More than 14% of living liver donors can have one or more serious complications and more than 0.2% can require a liver transplant a few days after their partial-liver living donation (217). The incidence of potentially life-threatening or permanent debilitating complications of kidney living-donation is 0.23% (215), and the rate of kidney living-donors with advanced renal disease after donation can be between 0.04 and 0.15% (215, 218). Short-term graft survival

Table 6. Actuarial renal graft survival from cadaveric and living donors

	Living donor and cadaveric donor	Actuarial renal graft survival		
		First year (%)	Third year (%)	Fifth year (%)
HSCSP-Fundación Puigvert 1992–1997 Transplantation 1998; 66:1159 (43)	Cadaveric donors			
	<60 yr, $\bar{X}$ = 33.9 [9–57], Recipients: n = 125, $\bar{X}$ = 39.2 [15–69]	89	85	85
	>60 yr, $\bar{X}$ = 69 [60–87], Recipients: n = 84, $\bar{X}$ = 57.8 [16–71]	87	81	81
UNOS, USA NEJM 1995; 333:333 (219)	Cadaveric donors (n = 43341)	82	70	
	Living donors			
	Unrelated (n = 129)	91	81	
	Parents (n = 3348)	90	82	
	Spouses (n = 368)	90	85	
UK Transplant BMJ 2002; 324:530 (221)	Living donor	92	85	78
	Cadaveric donor	83	78	73
Massachusetts General Hospital 1984–2000 NEJM 2002; 346:580 (220)	Living donor (n = 422)	92	84	78
	Cadaveric donor (n = 645)	86	76	64
HSCSP-Fundación Puigvert 1993–1999 Transplantation 2002; 73:1673 (44)	Cadaveric donor (n = 298)			
	Donor > 60 yr, Recipients: n = 63; $\bar{X}$ = 67.5	95	88	83
	Donor < 60 yr, Recipients: n = 235; $\bar{X}$ = 40.6	94	90	81

HSCSP = Hospital de la Santa Creu i Sant Pau;  $\bar{X}$  = Average age.

after living-donor liver transplantation is similar to that after cadaveric transplantation (214). Short and long-term graft survival after living-donor kidney transplantation is higher than after cadaveric kidney transplantation (9, 219–221). But similar or better graft and patient survival rates to those obtained from living-donor grafts can be obtained with cadaveric kidney grafts when the recipient is aged between 18 and 59 yr and the cadaveric donor age and number of HLA mismatches is less than that for the live kidney donor (222), and even with older donors when early diagnosis of brain death and adequate physiologic maintenance of the cadaveric donor are performed together with a reduced number of HLA mismatches and shortened cold ischemia time (43, 44, 223) (Table 6).

### References

- ROSENGARD BR, FENG S, ALFREY EJ et al. Report of the crystal city meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. *Am J Transplant* 2002; 2: 701.
- ZARO JC, ROSENGARD BR, ARMSTRONG WF et al. Maximizing use of organs recovered from the cadaver donor: cardiac recommendations. *Circulation* 2002; 106: 836.
- The critical organ shortage. United Network for Organ Sharing, 2001. <http://www.unos.org>.
- CECKA JM, TERASAKI PI, eds. *Clinical Transplants 1996*. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1997: 25.
- FREEMAN RB, EDWARDS EB. Liver transplant waiting time does not correlate with waiting list mortality: implications for liver allocation policy. *Liver Transplant* 2000; 6: 543.
- BRANDSATER B, HÖCKERSTEDT K, FRIMAN S et al. Fulminant hepatic failure: outcome after listing for highly urgent liver transplantation – 12 years experience in the nordic countries. *Liver Transplant* 2002; 8: 1055.
- LAKS H, MARELLI D. The alternate recipient list for heart transplantation: a model for expansion of the donor pool. *Adv Card Surg* 1999; 11: 235.
- MARELLI D, LAKS H, BRESSON J et al. Sixteen-year experience with 1,000 heart transplants at UCLA. In CECKA, TERASAKI eds. *Clinical Transplants*. Los Angeles: UCLA Immunogenetics Center, 2000: 297.
- MEIER-KRIESCHE HU, KAPLAN B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes. Paired donor kidney analysis. *Transplantation* 2002; 74: 1377.
- OJO AO, HANSON JA, MEIER-KRIESSCHE HU et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 589.
- LÓPEZ-NAVIDAD A, CABALLERO F. For a rational approach to the critical points of the cadaveric donation process. *Transplant Proc* 2001; 33: 795.
- LÓPEZ-NAVIDAD A, CABALLERO F, GUIRADO L, SOLÁ R. The medical-nursing team specialized in the maintenance of the brain-dead heart-beating organ donor exclusively dedicated to caring for the donor reduces donor loss from asystolia to zero. *Transplant Proc* 2002; 34: 20.
- LLOYD-JONES H, WHEELDON DR, SMITH JA, POTTER CDO, WALLVORK J, LARGE SR. An approach to the retrieval of thoracic organs for transplantation. *AORN J* 1996; 63: 416.
- ROSENDALE JD, KAUFFMAN HM, MCBRIDE MA et al. Aggressive pharmacologic management results in more transplanted organs. *Transplantation* 2003; 75: 482.
- SCHNUELLE P, BERGER S, DE BOER J, PERSIJN G, VAN DER WOUDE FJ. Effects of catecholamine application to brain-dead donors on graft survival in solid organ transplantation. *Transplantation* 2001; 72: 455.
- FILIPPONI F, CATALANO G, OLIVERI F, BIANCOFIORI G, URBANI L, MOSCA F. Changing typology of brain death liver donors: characteristics and impact of risk factors on short-term outcome. *Gastroenterology* 2002; 49: 1395.
- KAPUR S, BONHAM CA, DODSON SF, DVORCHIK I, CORRY RJ. Strategies to expand the donor pool for pancreas transplantation. *Transplantation* 1999; 67: 284.
- GUESDE R, BARROU B, LEBLANC I et al. Administration of desmopressin in brain-dead donors and renal function in kidney recipients. *Lancet* 1998; 352: 1178.
- KINOSHITA Y, YAHATA K, YOSHIOKA T, ONISHI S, SUGIMOTO T. Long-term renal preservation after brain death maintained with vasopressin and epinephrine. *Transplant Int* 1990; 3: 15.
- KUNZERDORF U, HOHENSTEIN B, OBERBARNSCHEID M et al. Duration of donor brain death and its influence on kidney graft function. *Am J Transplant* 2002; 2: 292.
- PENN I. The problem of cancer in organ transplant recipients: an overview. *Transpl Sci* 1994; 4: 23.
- BUELL JF, TROFE J, HANAWAY MJ et al. Transmission of donor cancer into cardiothoracic transplant recipients. *Surgery* 2001; 130: 660.
- BROWN P, GAJDUSEK C, GIBBS CJ, ASHER DM. Potential epidemic of Creutzfeldt-Jakob disease from human growth hormone therapy. *N Engl J Med* 1985; 313: 728.
- RUTALA W, WEBER DJ. Creutzfeldt-Jakob disease: recommendations for disinfection and sterilization. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1348.
- KUMAR P, PEARSON JE, MARTIN DH et al. Transmission of human immunodeficiency virus by transplantation of a renal allograft, with development of the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Int Med* 1987; 106: 244.
- MMWR. HIV human immunodeficiency virus infection transmitted from an organ donor screened for HIV antibody-North Carolina. *JAMA* 1987; 258: 308.
- SAMUEL D, CASTAING D, ADAM R et al. Fatal acute HIV infection with aplastic anaemia, transmitted by liver graft. *Lancet* 1988; i: 1221.
- SIMONDS RJ, HOLMBERG SD, HURWITZ RL et al. Transmission of human immunodeficiency virus type 1 from a seronegative organ and tissue donor. *N Engl J Med* 1992; 326: 726.
- COLL P, MONTSERRAT I, BALLESTER M et al. Epidemiologic evidence of transmission of donor-related bacterial infection through a transplanted heart. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 464.
- KAUFFMAN HM, BENNETT LE, MCBRIDE MA, ELLISON MD. The expanded donor. *Transplant Rev* 1997; 11: 165.
- DETRY O, HONORÉ P, HANS MF, DELBOUILLE MH, JACQUET N, MEURISSE M. Organ donors with primary central nervous system tumors. *Transplantation* 2000; 70: 244.
- KAUFFMAN HM, MCBRIDE MA, DELMONICO FL. First report of the United Network for Organ Sharing transplant tumor registry: donors with a history of cancer. *Transplantation* 2000; 70: 1747.

33. KAUFFMAN HM, McBRIDE MA, CHERIKH WS, SPAIN PC, DELMONICO FL. Transplant tumor registry: donors with central nervous system tumors. *Transplantation* 2002; 73: 579.
34. KAUFFMAN HM, McBRIDE MA, CHERIKH WS, SPAIN PC, MARKS WH, ROZA AM. Transplant tumor registry: donor related malignancies. *Transplantation* 2002; 74: 358.
35. FENG S, BUELL JF, CHERIKH WS et al. Organ donors with positive viral serology or malignancy: risk of disease transmission by transplantation. *Transplantation* 2002; 74: 1657.
36. DEMEO DL, GINNS LC. Clinical status of lung transplantation. *Transplantation* 2001; 72: 1713.
37. CABALLERO F, LÓPEZ-NAVIDAD A, LEAL J, GARCÍA-SOUSA S, DOMINGO P. Donor age and cause of brain death influence the number of organs retrieved and grafted. *Transplant Proc* 1999; 31: 2589.
38. OJO AO, LEICHTMAN AB, PUNCH JD et al. Impact of pre-existing donor hypertension and diabetes mellitus on cadaveric renal transplant outcomes. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 153.
39. PORT FK, BRAGG-GRESHAM JL, METZGER RA et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation* 2002; 74: 1281.
40. MIRANDA B, FERNÁNDEZ ZINCKE E, CAÑÓN J, CUENDE N, NAYA MT, GARRIDO G. Características, de los donantes renales en España: factores de riesgo y órganos desechados para trasplante. *Nefrología* 2001; 21 (Suppl. 4): S111.
41. DI PAOLO S, STALLONE G, SCHENA A, INFANTE B, GESUALDO L, SHENA FP. Hypertension is an independent predictor of delayed graft function and worse renal function only in kidneys with chronic pathological lesions. *Transplantation* 2002; 72: 623.
42. BECKER YT, LEVERSON GE, D'ALESSANDRO AM, SOLINGER HW, BECKER BN. Diabetic kidneys can safely expand the donor pool. *Transplantation* 2002; 74: 141.
43. SOLÁ R, GUIRADO L, LÓPEZ NAVIDAD A et al. Renal transplantation with limit donors. To what should the good results obtained be attributed? *Transplantation* 1998; 66: 1159.
44. SOLÁ R, GUIRADO L, DÍAZ JM, LÓPEZ-NAVIDAD A, CABALLERO F, GICH I. Elderly donor kidney grafts into young recipients: results at 5 years. *Transplantation* 2002; 73: 1673.
45. POKORNÁ E, VÍTKO S, CHADIMOVÁ M, SCHÜCK O, EKBERG H. Proportion of glomerulosclerosis in procurement wedge renal biopsy cannot alone discriminate for acceptance of marginal donors. *Transplantation* 2000; 69: 36.
46. LU AD, DESAI D, MYERS BD, DAFOE DC, ALFREY EJ. Severe glomerular sclerosis is not associated with poor outcome after kidney transplantation. *Am J Surg* 2000; 180: 470.
47. ANDRÉS A, MORALES JM, HERRERO J et al. Double versus single renal allografts from aged donors. *Transplantation* 2000; 69: 2060.
48. EMRE S, SCHWARTZ ME, ALTACA G et al. Safe use of hepatic allografts from donors older than 70 years. *Transplantation* 1996; 62: 62.
49. JIMÉNEZ ROMERO C, MORENO GONZÁLEZ E, COLINA RUÍZ F et al. Use of octogenarian livers safely expands the donor pool. *Transplantation* 1999; 68: 572.
50. GRAZI GL, CESCO M, RAVAIOLI M et al. A revised consideration on the use of very aged donors for liver transplantation. *Am J Transplant* 2001; 1: 61.
51. CUENDE N, GRANDE L, SANJUAN F, CUERVAS-MONS V. Liver transplant with organs from elderly donors: Spanish experience with more than 300 liver donors over 70 years of age. *Transplantation* 2002; 73: 1360.
52. NARDO B, MONTALTI R, VISTOLI F et al. Liver transplantation from donor age over 80 years: Italian multicenter experience. *Transplantation* 2002; 74 (Suppl.): S139.
53. TENDERICH G, KOERNER MM, STUETTGEN B et al. Extended donor criteria. Hemodynamic follow-up of heart transplant recipients receiving a cardiac allograft from donors >60 years of age. *Transplantation* 1998; 66: 1109.
54. POTAPOV EV, LOEBE M, HÜBLER M et al. Medium-term results of heart transplantation using donors over 63 years of age. *Transplantation* 1999; 68: 1834.
55. MEYER DM, BENNETT LE, NOVICK RJ, HOSENPUD JD. Effect of donor age and ischemic time on intermediate survival and morbidity after lung transplantation. *Chest* 2000; 118: 1255.
56. SHUMWAY SJ, HERTZ MI, PETTY MG, BOLMAN RM, III. Liberalization of donor criteria in lung and heart-lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 92.
57. LÓPEZ-NAVIDAD A, CABALLERO F, CABRER C, GONZÁLEZ-SEGURA C, FRUTOS MA. Short- and long-term success of organs transplanted from acute methanol poisoned donors. *Clin Transplant* 2002; 16: 151.
58. HOUYEL L, PETIT J, NOTTIN R, DUFFET JP, MACÉ L, NEVEUX JY. Adult heart transplantation: adverse role of chronic alcoholism in donors on early graft function. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 1184.
59. HERRERA LA, CASTILLO J, MARTINO E, RABANAL JM, FLEITAS MG. Orthotopic liver transplantation from a donor with abdominal situs inversus. *Transplantation* 1996; 62: 133.
60. MANDAL AK, KALLIGONIS AN, RATNER LE. Expanded criteria donors: attempts to increase the renal transplant donor pool. *Adv Ren Replace Ther* 2000; 7: 117.
61. ROSENTHAL JT, KHETAN U. Transplantation of cadaver kidneys from a donor with crossed nonfused renal ectopia. *J Urol* 1989; 141: 1184.
62. STROOSMA OB, SCHELTINGA RM, STUBENITSKY M, KOOTSTRA G. Horseshoe kidney transplantation: an overview. *Clin Transplant* 2000; 14: 515.
63. WIGMORE SJ, SEENEY FM, PLEASS HCC, PRASEEDOM RK, FORSYTHE JLR. Kidney damage during organ retrieval: data from UK national transplant database. *Lancet* 1999; 354: 1143.
64. LAKS H, GATES RN, ARDEHALI A et al. Orthotopic heart transplantation and concurrent coronary bypass. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 810.
65. JIMÉNEZ ROMERO C, MORENO GONZÁLEZ E, GARCÍA GARCÍA I et al. Successful transplantation of a liver graft with a calcified hydatid cyst after back-table resection. *Transplantation* 1995; 60: 883.
66. SCHULAK JA, MATTHEWS LA, HRICK DE. Renal transplantation using a kidney with a large benign cyst. *Transplantation* 1997; 63: 783.
67. PRABHAKARAN K, WISE B, COLOMBANI PM, YANG SC, MOGAYZEL PJ. Bilateral cadaveric lobar transplantation from a marginal adult donor to a pediatric recipient. *Transplantation* 2002; 74: 286.
68. TORRECILLA ORTIZ C, GONZÁLEZ-SATUÉ C, RIERA CANALS L et al. Incidencia y tratamiento de la litiasis urinaria en el injerto renal. *Actas Urol Esp* 2001; 25: 357.
69. LU HF, SHEKARRIZ B, STOLLER ML. Donor-gifted allograft urolithiasis: early percutaneous management. *Urology* 2002; 59: 25.

70. AVOLIO AW, AGNES S, CHIRICO ASA, CILLO U, FRON-  
GILLO F, CASTAGNETO M. Successful transplantation of  
an injured liver. *Transplant Proc* 2000; 32: 131.
71. ABOUNA GM, AL-ADNANI MSA, KREMER GD, KUMAR  
SA, DADDAH SK, KUSMA G. Reversal of diabetic  
nephropathy in human cadaveric kidneys after trans-  
plantation into non-diabetic recipients. *Lancet* 1983; 2:  
1274.
72. ORLOWSKI JP, SPEES EK, ABERLE CL, FITTING KM.  
Successful use of kidneys from diabetic cadaver kidney  
donors: 67- and 44-month graft survival. *Transplantation*  
1994; 57: 1133.
73. GÓMEZ E, AGUADO S, TEJADA F, DÍAZ-CORTE C, SECO  
M, ALVAREZ-GRANDE J. Successful transplant of kidneys  
with diffuse diabetic glomerulosclerosis. *Transplantation*  
1995; 59: 156.
74. REA R, SMITH C, SANDHU K, KWAN J, TOMSON C. Suc-  
cessful transplant of a kidney with focal segmental  
glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 416.
75. LIPKOWITZ GS, MADDEN RL, KURBANOV et al. Trans-  
plantation and 2-year follow-up of kidneys procured from  
a cadaver donor with a history of lupus nephritis.  
*Transplantation* 2000; 69: 1221.
76. SAKOPOULOS A, YUM M, FILO RS, JINDAL RM. Suc-  
cessful transplantation of kidneys with hemosiderosis.  
*Transplantation* 1995; 60: 1180.
77. FLYNN MF, POWER RE, MURPHY DM et al. Successful  
transplantation of kidneys from a donor with HELLP  
syndrome-related death. *Transpl Int* 2001; 14: 108.
78. WOODSIDE KJ, KNISELY AS, STRAUSS AW, GUGLIUZZA  
KK, DALLER JA. Progression of hepatic damage during  
cold storage after procurement in a liver and kidney  
donor with HELLP syndrome. *Transplantation* 2001; 72:  
1990.
79. FIRLIT CF, JONASSON O, KAHAN BD, BERGAN JJ. Reye  
syndrome cadaveric kidneys. Their use in human trans-  
plantation. *Arch Surg* 1974; 109: 797.
80. RICHARDSON CC, WARNER OG, CALLENDER CO. Renal  
transplantation in Reye's syndrome: fate of the recipient –  
a case report. *J Urol* 1979; 121: 497.
81. HEFTY TR, COTTERELL LW, FRASER SC, GOODNIGHT  
SH, HATCH TR. Disseminated intravascular coagulation  
in cadaveric organ donors. Incidence and effect on renal  
transplantation. *Transplantation* 1993; 55: 442.
82. PASTURAL M, BARROU B, DELCOURT A, BITKER MO,  
OURAHMA S, RICHARD F. Successful kidney transplanta-  
tion using organs from a donor with disseminated intra-  
vascular coagulation and impaired renal function: case  
report and review of the literature. *Nephrol Dial Trans-  
plant* 2001; 16: 412.
83. SANFILIPPO F, CROKER BP, BOLLINGER RR. Fate of four  
cadaveric donor renal allografts with mesangial IgA  
deposits. *Transplantation* 1982; 33: 370.
84. KOSELJ M, ROTT T, VIZJAK A, KVEDER R. IgA nephro-  
pathy as a donor-transmitted disease in renal transplant  
recipients. *Transplant Proc* 1991; 23: 2643.
85. CURSHELLAS E, LANDMANN J, DÜRIG M et al. Mor-  
phologic findings in "zero-hour" biopsies of renal trans-  
plants. *Clin Nephrol* 1991; 36: 215.
86. URENA MAG, MORENO GONZALEZ E, ROMERO CJ,  
RUIZ-DELGADO FC, MORENO SANZ C. An approach to  
the rational use of steatotic donor livers in liver trans-  
plantation. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1164.
87. FISHBEIN TM, FIEL MI, EMRE S et al. Use of livers with  
microvesicular fat safely expands the donor pool. *Trans-  
plantation* 1997; 64: 248.
88. MARKIN RS, WISECARVER JL, RADIO SJ et al. Frozen  
section evaluation of donor livers before transplantation.  
*Transplantation* 1993; 56: 1403.
89. CABALLERO F, DOMINGO P, LÓPEZ-NAVIDAD A. Success-  
ful liver transplantation using a polycystic donor liver.  
*J Hepatol* 1997; 26: 1428.
90. GLANEMANN M, LANGREHR JM, STANGE B, SETTMACHER  
U, NEUHAUS P, BECHSTEIN WO. Polycystic liver grafts for  
orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2000;  
32: 134.
91. SPEES EK, ORLOWSKI JP, SCHORR WJ, TEMPLE DM, FINK  
DW, BRUNO AJ. Successful use of polycystic cadaver  
donor kidneys. *Transplant Proc* 1990; 22: 374.
92. HOWARD RJ, REED AI, VAN DER WERF WJ, SILKENSEN  
JA, PATTON PR, SCORNIK JC. Development of polycystic  
disease in a kidney 10 years after transplantation.  
*Transplantation* 1999; 68: 1620.
93. MARELLI D, LAKS H, FAZIO D, MOORE S, MORIGUCHI J,  
KOBASHIGAWA J. The use of donor hearts with left ven-  
tricular hypertrophy. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19:  
496.
94. ALEXANDRE L, ESCHWEGE P, BLANCHET P et al. Effect  
on kidney graft function of donor creatininemia  
over 200  $\mu\text{mol/L}$ . *Transplant Proc* 1996; 28: 2815.
95. POKORNÁ E, SCHÜCK O, VÍTKO S, EKBERG H. Estimated  
and measured creatinine clearance are poor predictors  
of long-term renal graft function and survival. *Am J  
Transplant* 2002; 2: 373.
96. KOPPEL MH, COBURN JW, MIMS MM, GOLDSTEIN H,  
BOYLE JD, RUBINI ME. Transplantation of cadaveric kid-  
neys from patients with hepatorenal syndrome. Evidence  
for the functional nature of renal failure in advanced liver  
disease. *N Engl J Med* 1969; 280: 1367.
97. DUJARDIN KS, MCCULLY RB, WIJDIKS EFM et al.  
Myocardial dysfunction associated with brain death:  
clinical, echocardiographic, and pathologic features.  
*J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 350.
98. SEILER C, LASKE A, GALLINO A, TURINA M, JENNI R.  
Echocardiographic evaluation of left ventricular wall  
motion before and after heart transplantation. *J Heart  
Lung Transplant* 1992; 11: 867.
99. BOUCEK MM, MATHIS CM, KANAKRIYEH MS et al.  
Donor shortage: use of the dysfunctional donor heart.  
*J Heart Lung Transplant* 1993; 12: S186.
100. KRON IL, TRIBBLE CG, KERN JA et al. Successful trans-  
plantation of marginally acceptable thoracic organs. *Ann  
Surg* 1993; 217: 518.
101. WHEELDON DR, POTTER CDO, ODURO A, WALLWORK J,  
LARGE SR. Transforming the "unacceptable" donor:  
outcomes from the adoption of a standardized donor  
management technique. *J Heart Lung Transplant* 1995;  
14: 734.
102. JEEVANANDAM V, FURUKAWA S, PRENDERGAST TW,  
TODD BA, EISEN HJ, MCCLURKEN JB. Standard criteria  
for an acceptable donor heart are restricting heart trans-  
plantation. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1268.
103. KONO T, NISHINA T, MORITA H, HIROTA Y, KAWAMURA  
K, FUJIWARA A. Usefulness of low-dose dobutamine  
stress echocardiography for evaluating reversibility of  
brain death-induced myocardial dysfunction. *Am J Car-  
diol* 1999; 84: 578.
104. STRAZNICKA M, FOLLETTE DM, EISNER MD, ROBERTS  
PF, MENZA RL, BABCOCK WD. Aggressive management  
of lung donors classified as unacceptable: excellent  
recipient survival one year after transplantation. *J Thorac  
Cardiovasc Surg* 2002; 124: 250.

105. PUSKAS JD, WINTON TL, MILLER JD, SCAVUZZO M, PATTERSON GA. Unilateral donor lung dysfunction does not preclude successful contralateral single lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 1015.
106. JORGENSEN PB, JORGENSEN EO, ROSENKLINT A. Brain death pathogenesis and diagnosis. *Acta Neurol Scand* 1973; 49: 355.
107. GOTTESDIENER KM. Transplanted infections: donor-to-host transmission with the allograft. *Ann Int Med* 1989; 110: 1001.
108. WEBER TR, FREIER DT, TURCOTTE JG. Transplantation of infected kidneys. Clinical and experimental results. *Transplantation* 1979; 27: 63.
109. LAMMERMEIER DE, SWEENEY MS, HAUPT HE, RADOVANECVIC B, DUNCAN M, FRAZIER OH. Use of potentially infected donor hearts for cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 222.
110. VOLTZ C, JACOB F, PERRIER JF, STRUB P, MARIOT J. Relation bactériologique entre donneur et receveur d'organes. Enquête à propos de 100 patients en état de mort cérébrale. *Agressologie* 1992; 33: 154.
111. LÓPEZ-NAVIDAD A, DOMINGO P, CABALLERO F, GONZÁLEZ C, SANTIAGO C. Successful transplantation of organs retrieved from donors with bacterial meningitis. *Transplantation* 1997; 64: 365.
112. LITTLE DM, FARRELL JG, CUNNINGHAM PM, HICKEY DP. Donor sepsis is not a contraindication to cadaveric organ donation. *QJM* 1997; 90: 641.
113. CABALLERO F, LÓPEZ-NAVIDAD A, DOMINGO P, SOLÁ R, GUIRADO L, FIGUERAS J. Successful transplantation of organs retrieved from a donor with enterococcal endocarditis. *Transpl Int* 1998; 11: 387.
114. CALVO V, BORRO JM, MORALES P et al. Antifungal prophylaxis during the early postoperative period of lung transplantation. *Chest* 1999; 115: 1301.
115. FREEMAN RB, GIATRAS I, FALAGAS ME et al. Outcome of transplantation of organs procured from bacteremic donors. *Transplantation* 1999; 68: 1107.
116. SATOI S, BRAMHALL SR, SOLOMON M et al. The use of liver grafts from donors with bacterial meningitis. *Transplantation* 2001; 72: 1108.
117. LUMBRERAS C, SANZ F, GONZÁLEZ A et al. Clinical significance of donor-unrecognized bacteremia in the outcome of solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 722.
118. GIBEL LJ, STERLING W, HOY W, HARFORD A. Is serological evidence of infection with syphilis a contraindication to kidney donation? Case report and review of the literature. *J Urol* 1987; 138: 1226.
119. CABALLERO F, DOMINGO P, RABELLA N, LÓPEZ-NAVIDAD A. Successful transplantation of organs retrieved from a donor with syphilis. *Transplantation* 1998; 65: 598.
120. KO WJ, CHU SH, LEE YH et al. Successful prevention of syphilis transmission from a multiple organ donor with serological evidence of syphilis. *Transplant Proc* 1998; 30: 3667.
121. ZAMBONI F, LIVIGNI S, RICCI P, SALIZZONI M. A single case of orthotopic liver transplantation with a graft from a donor with tetanus. *Transpl Int* 2000; 13: 234.
122. LÓPEZ-NAVIDAD A, CABALLERO F. Criterios de selección del donante de órganos respecto a la transmisión de infecciones. *Med Clin [Barc]* 1999; 113: 637.
123. PRIETO M, GÓMEZ MD, BERENQUER M et al. De novo hepatitis B after liver transplantation from hepatitis B core antibody-positive donors in an area with high prevalence of anti-HBc positivity in the donor population. *Liver Transplant* 2001; 7: 51.
124. KO WJ, CHOU NK, HSU RB et al. Hepatitis B virus infection in heart transplant recipients in a hepatitis B endemic areas. *J Heart Lung Transplant* 2001; 10: 865.
125. DODSON SF, BONHAM A, GELLER DA, CACCIARELLI TV, RAKELA J, FUNG JJ. Prevention of the novo hepatitis B infection in recipients of hepatic allografts from anti-HBc positive donors. *Transplantation* 1999; 68: 1058.
126. FONG TL, BUNNAPRADIST S, JORDAN SC, CHO YW. Impact of hepatitis B core antibody status on outcomes of cadaveric renal transplantation: analysis of United Network of Organ Sharing database between 1994 and 1999. *Transplantation* 2002; 73: 85.
127. MANZARBEITIA C, REICH DJ, ORTIZ JA, ROTHSTEIN KD, ARAYA VR, MUNOZ SJ. Safe use of livers from donors with positive hepatitis B core antibody. *Liver Transplant* 2002; 8: 556.
128. CHAN PCK, LOK ASF, CHENG IKP, CHAN MK. The impact of donor and recipient hepatitis B surface antigen status on liver disease and survival in renal transplant recipients. *Transplantation* 1992; 53: 128.
129. GONZÁLEZ-PERALTA RP, ANDRES JM, TUNG FY et al. Transplantation of a hepatitis B surface antigen-positive donor liver into a hepatitis B virus-negative recipient. *Transplantation* 1994; 58: 114.
130. BEDROSSIAN J, AKPOSSO K, METIVIER F, MOAL MC, PRUNA A, IDATTE JM. Kidney transplantation with HBsAg+ donors. *Transplant Proc* 1993; 25: 1481.
131. DODSON SF, ISSA S, ARAYA V et al. Infectivity of hepatic allografts with antibodies to hepatitis B virus. *Transplantation* 1997; 64: 1582.
132. DELMONICO FL, SNYDMAN DR. Organ donor screening for infectious diseases. Review of practice and implications for transplantation. *Transplantation* 1998; 65: 603.
133. ANDRÉS A, PRAGA M, ORTUÑO T, HERNÁNDEZ E, MORALES J. El donante marginal en el trasplante renal. *Nefrología* 2001; 21: 104.
134. DELMONICO FL. Cadaver donor screening for infectious agents in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 781.
135. DICKSON RC, EVERHART JE, LAKE JR et al. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. *Gastroenterology* 1997; 113: 668.
136. BARCENA MARUGÁN R, GARCÍA GARZÓN S, LÓPEZ SAN ROMÁN A et al. Riesgo de transmisión del virus de la hepatitis B de donantes de hígado anti-HBc positivos. *Med Clin [Barc]* 2001; 116: 125.
137. CHUNG RT, FENG S, DELMONICO FL. Approach to the management of allograft recipients following the detection of hepatitis B virus in the prospective organ donor. *Am J Transplant* 2001; 1: 185.
138. ROQUE-AFONSO AM, FERAY C, SAMUEL D et al. Antibodies to hepatitis B surface antigen prevent viral reactivation in recipients of liver grafts from anti-HBc positive donors. *Gut* 2002; 50: 95.
139. MUÑOZ SJ. Use of hepatitis B core antibody-positive donors for liver transplantation. *Liver Transplant* 2002; 8(Suppl. 1): S82.
140. NERY JR, GEDALY R, VIANNA R et al. Are liver grafts from hepatitis B surface antigen negative/anti-hepatitis B core antibody positive donors suitable for transplantation? *Transplant Proc* 2001; 33: 1521.
141. HOLT D, THOMAS R, VAN THIEL D, BREMS JJ. Use of hepatitis B core antibody-positive donors in orthotopic liver transplantation. *Arch Surg* 2002; 137: 572.

142. JOYA-VÁZQUEZ PP, DODSON FS, DVORCHIK I et al. Impact of anti-hepatitis Bc-positive grafts on the outcome of liver transplantation for HBV-related cirrhosis. *Transplantation* 2002; 73: 1598.
143. WACHS ME, AMEND WJ, ASCHER NL et al. The risk of transmission of hepatitis B from HBsAg(-), HbcAb(+), HBIgM(-) organ donors. *Transplantation* 1995; 59: 230.
144. CIROCCO R, ZUCKER K, CONTRERAS N et al. The presence of hepatitis B core antibody does not preclude kidney donation. Lack of viral DNA in the serum and biopsies of core-antibody-positive donors and clinical follow-up. *Transplantation* 1997; 63: 1702.
145. SATTERTHWAITTE R, OZGU I, SHIDBAN H et al. Risks of transplanting kidneys from hepatitis B surface antigen-negative, hepatitis B core antibody-positive donors. *Transplantation* 1997; 64: 432.
146. BLANES M, GOMEZ D, CORDOBA J, ALMENAR L, GOBERNADO M, LOPEZ-ALDEGUER J, DICENTA F. Is there any risk of transmission of hepatitis B from heart donors hepatitis B core antibody positive? *Transplant Proc* 2002; 34: 61.
147. MADAYAG RM, JOHNSON LB, BARTLETT ST et al. Use of renal allografts from donors positive for hepatitis B core antibody confers minimal risk for subsequent development of clinical hepatitis B virus disease. *Transplantation* 1997; 64: 1781.
148. CALDWELL SH. Hard times and imperfect organs. *Liver Transplant Surg* 1997; 3: 181.
149. TURNER DPJ, ZUCHERMAN M, ALEXANDER GJM, WAITE J, WREGHITT T. Risk of inappropriate exclusion of organ donors by introduction of hepatitis B core antibody testing. *Transplantation* 1997; 63: 775.
150. CHEN YS, WANG CC, DE VILLA VH et al. Prevention of de novo hepatitis B virus infection in living donor liver transplantation using hepatitis B core antibody positive donors. *Clin Transplant* 2002; 16: 05.
151. DE VILLA VH, CHEN YS, CHEN CL. Hepatitis B core antibody-positive grafts: recipient's risk. *Transplantation* 2003; 75 (Suppl.): S49.
152. YU AS, VIERLING JM, COLQUHOUN SD et al. Transmission of hepatitis B core antibody-positive liver allografts is prevented by lamivudine therapy. *Liver Transplant* 2001; 7: 513.
153. LOSS GE, MASON AL, BLAZEK J et al. Transplantation of livers from HbcAb positive donors into HbcAb negative recipients: a strategy and preliminary results. *Clin Transplant* 2001; 15 (Suppl. 6): 55.
154. CANDINAS D, JOLLER-JEMELKA HI, SCHLUMPF R et al. Hepatitis C RNA prevalence in a western european organ donor pool and virus transmission by organ transplantation. *J Med Microbiol* 1994; 41: 220.
155. PEREIRA BJC, LEVEY AS. HEPATITIS C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 1997; 51: 981.
156. NATOV SN, PEREIRA BJC. Transmission of viral hepatitis by kidney transplantation: donor evaluation and transplant policies (part 2: hepatitis C virus). *Transpl Infect Dis* 2002; 4: 124.
157. ONG JP, BARNES DS, YOUNOSSE ZM et al. Outcome of de novo hepatitis C virus infection in heart transplant recipients. *Hepatology* 1999; 30: 1293.
158. MARELLI D, BRESSON J, LAKS H et al. Hepatitis C-positive donors in heart transplantation. *Am J Transplant* 2002; 2: 443.
159. BOUTHOT BA, MURTHY BVR, SCHMID CH, LEVEY AS, PEREIRA BJC. Long-term follow-up of hepatitis C virus infection among organ transplant recipients. *Transplantation* 1997; 63: 849.
160. TESTA G, GOLDSTEIN RM, NETTO G et al. Long-term outcome of patients transplanted with livers from hepatitis C-positive donors. *Transplantation* 1998; 65: 925.
161. VARGAS HE, LASKUS T, WANG LF et al. Outcome of liver transplantation in hepatitis C virus-infected patients who received hepatitis C virus-infected grafts. *Gastroenterology* 1999; 117: 149.
162. GHOBRIAL RM, STEADMAN R, GORNBEIN J et al. A 10-year experience of liver transplantation for hepatitis C: analysis of factors determining outcome in over 500 patients. *Ann Surg* 2001; 234: 384.
163. VELIDEDEOGLU E, DESAI NM, CAMPOS L et al. The outcome of liver grafts procured from hepatitis C-positive donors. *Transplantation* 2002; 73: 582.
164. MORALES JM, CAMPISTOL JM, CASTELLANO et al. Transplantation of kidneys from donors with hepatitis C antibody into recipients with pre-transplantation anti-HCV. *Kidney Int* 1995; 47: 236.
165. ALI MK, LIGHT JA, BARHYTE DY et al. D. Donor hepatitis C virus status does not adversely affect short-term outcomes in HCV+ recipients in renal transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 1694.
166. MANDAL AK, KRAUS ES, SAMANIEGO M et al. Shorter waiting times for hepatitis C virus seropositive recipients of cadaveric renal allografts from hepatitis C virus seropositive donors. *Clin Transplant* 2000; 14: 391.
167. MORALES JM, CAMPISTOL JM. Transplantation in the patient with hepatitis C. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1343.
168. KLIMEK D, WIECEK A, KOKOT F. Czy można przeszczepić nerki pobrane od osób zmarłych po zatruciu glikolem etylenowym? *Pol Arch Med Wewn* 1993; 89: 178.
169. LEIKIN JB, HEYN-LAMB R, AKS S, ERICKSON T, SNYDER J. The toxic patient as a potential organ donor. *Am J Emerg Med* 1994; 12: 151.
170. HANTSON P, VEKEMANS MC, VANORMELINGEN P, DE MEESTER J, PERSIJN G, MAHIEU P. Organ procurement after evidence of brain death in victims of acute poisoning. *Transplant Proc* 1997; 29: 3341.
171. LANGER M, GRIDELLI B, PICCOLO G et al. A liver transplant candidate (fulminant hepatic failure from Amanita phalloides poisoning) as a multiorgan donor. *Transplant Proc* 1997; 29: 3343.
172. TENDERICH C, KOERNER MK, POSIVAL H et al. Hemodynamic follow-up of cardiac allografts from poisoned donors. *Transplantation* 1998; 66: 1163.
173. O'CONNOR KJ, DELMONICO FL. Organ donation and transplantation from poisoned donors. *Transplant Rev* 1999; 13: 52.
174. NAYA MT, MIRANDA B, CUENDE N, GONZÁLEZ I, FELIPE C. Trasplantes renales con riñones procedentes de donantes fallecidos por intoxicación aguda por fármacos o tóxicos. *Nefrología* 1999; 19: 434.
175. DRIBBEN WH, KIRK MA. Organ procurement and successful transplantation after malathion poisoning. *Clin Toxicol* 2001; 39: 633.
176. CABALLERO F, LÓPEZ-NAVIDAD A, COTORRUELO J, TXOPERENA G. Ecstasy-induced brain death and acute hepatocellular failure: multiorgan donor and liver transplantation. *Transplantation* 2002; 74: 532.
177. CABALLERO F, LÓPEZ-NAVIDAD A, GÓMEZ M, SOLÁ R. Successful transplantation of organs from a donor who died from acute cocaine intoxication. *Clin Transplant* 2003; 17: 89.



178. FREIMARK D, CZER LSC, ADMON D et al. Donors with a history of cocaine use: effect on survival and rejection frequency after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 1138.
179. BHORADE SM, VIGNESWARAN W, MCCABE MA, GARRITY ER. Liberalization of donor criteria may expand the donor pool without adverse consequence in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 1199.
180. BREMS JJ, MERENDA GO, HAYEK ME, KANE RE, FLYNN MF, KAMINSKI DL. Orthotopic liver transplantation resulting in amitriptyline toxicity in the recipient. *Transplantation* 1989; 48: 159.
181. FATTINGER KE, RENTSCH KM, MEIER PJ, DAZZI H, KRÄHENBÜHL S. Safety of liver donation after fatal intoxication with the tricyclic antidepressant trimipramine. *Transplantation* 1996; 62: 1259.
182. NGHIEM DD. Procurement of transplantable organs from brain dead transplant recipients. *Transplant Proc* 1997; 29: 3319.
183. LOWELL JA, TARANTO SE, SINGER GG et al. Transplant recipients as organ donors: the domino transplant. *Transplant Proc* 1997; 29: 3392.
184. ARVIEUX C, CORNFORTH B, GUNSON B et al. Use of grafts procured from organ transplant recipients. *Transplantation* 1999; 67: 1074.
185. GONZÁLEZ-SEGURA C, TORMOS P, TORRAS J et al. Recipients and donors: a life-paradox. *Transplant Proc* 1999; 31: 2496.
186. FRUTOS MA, SUAREZ MA, SANTOYO J, ACEDO C. Successful transplant of a liver from a kidney transplant recipient 11 years after transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 1225.
187. MORENO EG, GARCÍA GI, GONZÁLEZ-PINTO I, GÓMEZ SR, LOINAZ SC. Successful reuse of a liver graft. *Br J Surg* 1991; 78: 813.
188. PASIC M, GALLINO A, CARREL T et al. Reuse of a transplanted heart. *N Engl J Med* 1993; 328: 319.
189. ANDRÉS A, LLOVERAS J. Reuse of a transplanted kidney. *N Engl J Med* 1993; 328: 1644.
190. MORENO GONZÁLEZ E, GÓMEZ R, GONZALEZ PINTO I et al. Reuse of liver grafts after early death of the first recipient. *World J Surg* 1996; 20: 309.
191. MEISER BM, ÜBERFUHR P, REICHENSPURNER H, STANG A, KREUZER E, REICHART B. One heart Transplanted successfully twice. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 339.
192. ANTRETTTER H, PLÖZL G, MARGREITER J et al. Successful transfer of a cardiac allograft from a heterotopic to an orthotopic position 16 years after transplantation. *Transplantation* 2002; 74: 540.
193. SMITH JA, ROBERTS M, MCNEIL K et al. Excellent outcome of cardiac transplantation using domino donor hearts. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 10: 628.
194. ANYANWU AC, ROGERS CA, MURDAY AJ. Variations in cardiac transplantation: comparisons between the United Kingdom and the United States. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 297.
195. MONTEIRO E, PERDIGOTO R, FURTADO AL. Liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy. *Hepato-gastroenterology* 1998; 45: 1375.
196. HEMMING AW, CATRAL MS, CHARI RS et al. Domino liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy. *Liver Transpl Surg* 1998; 4: 236.
197. AZOULAY D, SAMUEL D, CASTAING D et al. Domino liver transplants for metabolic disorders: experience with familial amyloidotic polyneuropathy. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 584.
198. GRIDELLI B, REMUZZI G. Strategies for making more organs available for transplantation. *N Engl J Med* 2000; 343: 404.
199. SPADA M, GRIDELLI B, COLLEDAN M et al. Extensive use of split liver for pediatric liver transplantation: a single-center experience. *Liver Transplant* 2000; 6: 415.
200. DESHPANDE RR, BOWLES MJ, VILCA-MELENDZ H et al. Results of split liver transplantation in children. *Ann Surg* 2002; 236: 248.
201. KILIC M, SEU P, STRIBLING RJ, GHALIB R, GOSS JA. In situ splitting of the cadaveric liver for two adult recipients. *Transplantation* 2001; 72: 1853.
202. EMOND JC, FREEMAN RB, RENZ JF, YERSIZ H, ROGIERS X, BUSUTTLI RW. Optimizing the use of donated cadaver livers: analysis and policy development to increase the application of split-liver transplantation. *Liver Transplant* 2002; 8: 863.
203. BRESNAHAN BA, MCBRIDE MA, CHERIKH WS, HARIHARAN S. Risk factors for renal allograft survival from pediatric cadaver donors: an analysis of United Network for Organ Sharing data. *Transplantation* 2001; 72: 256.
204. MERKEL FK. Transplantation of small en bloc kidneys including a horseshoe kidney from donors aged 2 to 60 months to adult recipients: a 13-year experience. *Transplant Proc* 2001; 33: 3783.
205. CASAVILLA A, RAMIREZ C, SHAPIRO R et al. Experience with liver and kidney allografts from non-heart-beating donors. *Transplantation* 1995; 59: 197.
206. D'ALESSANDRO AM, HOFFMANN RM, KNECHTLE SJ et al. Successful extrarenal transplantation from non-heart-beating donors. *Transplantation* 1995; 59: 977.
207. CHO YW, TERASAKI PI, CECKA JM, GJERTSON DW. Transplantation of kidneys from donors whose hearts have stopped beating. *N Engl J Med* 1998; 338: 221.
208. GONZÁLEZ-SEGURA C, CASTELAO AM, TORRAS J et al. A good alternative to reduce the kidney shortage. Kidneys from nonheartbeating donors. *Transplantation* 1998; 65: 1465.
209. ALVAREZ J, DEL BARRIO R, ARIAS J et al. Non-heart-beating donors from the streets. An increasing donor pool source. *Transplantation* 2000; 70: 314.
210. D'ALESSANDRO AM, HOFFMANN RM, KNECHTLE SJ et al. Liver transplantation from controlled non-heart-beating donors. *Surgery* 2000; 128: 579.
211. STEEN S, SJÖBERG T, PIERRE L, LIAO Q, ERIKSSON L, ALGOTSSON L. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. *Lancet* 2001; 357: 825.
212. WEBER M, DINDO D, DEMARTINES N, AMBÜHL PM, CLAVIEN PA. Kidney transplantation from donors without a heartbeat. *N Engl J Med* 2002; 347: 248.
213. LÓPEZ-NAVIDAD A, CABALLERO F, BARTLETT ST et al. Organs for transplantation. *N Engl J Med* 2000; 343: 1730.
214. TROTTER JF, WACHS M, EVERSON GT, KAM I. Adult-to-adult transplantation of the right hepatic lobe from a living donor. *N Engl J Med* 2002; 346: 1074.
215. BIA MJ, RAMOS EL, DANOVITCH GM et al. Evaluation of living renal donors. The current practice of US transplant centers. *Transplantation* 1995; 60: 322.
216. SURMAN OS. Transplantation of the right hepatic lobe. *N Engl J Med* 2002; 347: 618.
217. BROWN RS, RUSSO MW, LAI M et al. A survey of liver transplantation from living adult donors in the United States. *N Engl J Med* 2003; 348: 818.
218. ELLISON MD, MCBRIDE MA, TARANTO SE, DELMONICO FL, KAUFFMAN HM. Living kidney donors in need of

- kidney transplants: a report from the organ procurement and transplantation network. *Transplantation* 2002; 74: 1349.
219. TERASAKI PI, CECKA JM, GJERTSON DW, TAKEMOTO S. High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *N Engl J Med* 1995; 333: 333.
220. PASCUAL M, THERUVATH T, KAWAI T, TOLKOFF-RUBIN N, COSIMI AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002; 346: 580.
221. ANDREWS PA. Renal transplantation. *BMJ* 2002; 324: 530.
222. MANDAL AK, SNYDER JJ, GILBERTSON DT, COLLINS AJ, SILKENSEN JR. Does cadaveric donor renal transplantation ever provide better outcomes than live-donor renal transplantation? *Transplantation* 2003; 75: 494.
223. LÓPEZ-NAVIDAD A SOLÁ PUIGJANER R., Spain's system for procuring organs operates in hospitals. *BMJ* 2002; 324: 1524.

**López-Navidad A, Caballero F, González-Segura C, Cabrer C, Frutos MA.**  
**Short-and long-term success of organs transplanted from acute methanol**  
**poisoned donors.**  
**Clin Transplant 2002; 16: 151-162. *Original Article***

## Review Article

# Short- and long-term success of organs transplanted from acute methanol poisoned donors

López-Navidad A, Caballero F, González-Segura C, Cabrer C, Frutos MA. Short- and long-term success of organs transplanted from acute methanol poisoned donors. Clin Transplant 2002; 16: 151–162. © Blackwell Munksgaard, 2002

**Abstract:** Background: The shortage of organs for transplantation has made it necessary to extend the criteria for the selection of donors, among others including those patients who die because of toxic substances such as methanol. Methanol is a toxic which is distributed through all the systems and viscera of the organism and tends to cause a severe metabolic acidosis. It can specifically cause serious or irreversible lesions of the central nervous system (CNS) and retina, and ultimately brain death. We present our experience with 16 organ donors who died as a result of acute methanol intoxication in 10 Spanish hospitals over the last 14 yr. Patients and methods: Between October 1985 and July 1999, 16 organ donors with brain death caused by acute methanol intoxication, 13 females and three males with a mean age of  $38.4 \pm 7.6$  yr (interval: 26–55 yr), allowed 37 elective transplants to be performed: 29 kidneys, four hearts and four livers for 37 recipients, and one urgent liver transplantation to a recipient with fulminant hepatitis.

**Results:** The immediate postoperative period was favourable for the 38 graft recipients. None of the graft recipients presented gap anion metabolic acidosis in the immediate postoperative period, nor symptomatology or lesions of the CNS characteristic of methanol intoxication. Two patients died during the first month post-transplantation, a liver recipient and a heart recipient, at 16 and 24 days, respectively, because of acute rejection of the graft. At 1 month after transplantation 35 of the 36 recipients had been discharged from hospital with normal-functioning grafts. The last of the recipients, a kidney recipient, was discharged at 6 wk with normal-functioning graft. Actuarial survival of the graft and patient of kidney recipients at 1, 3 and 5 yr was 92.6, 77.8, and 75%, and 100, 88.9 and 83.3%, respectively; with average serum creatinines of  $139.9 \pm 42.9$ ,  $150.4 \pm 42.8$ , and  $164.4 \pm 82.5$   $\mu\text{mol/L}$ , respectively. At 1 yr after transplantation the three heart recipients and two of the three liver recipients had normal-functioning graft.

**Conclusions:** Methanol intoxication is not transferred from the donor to the recipient. The survival of the graft and kidney, heart and liver recipients using organs from donors who die because of methanol does not differ in the short- and long-term from the transplants performed with organs from donors who die from other causes.

**A López-Navidad<sup>a</sup>, F Caballero<sup>a</sup>, C González-Segura<sup>b</sup>, C Cabrer<sup>c</sup> and MA Frutos<sup>d</sup>**

<sup>a</sup>Department of Organ & Tissue Procurement for Transplantation, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, <sup>b</sup>Department of Organ & Tissue Procurement for Transplantation, Hospital de Bellvitge, Universitat de Barcelona, Feixa Llarga, Llobregat, <sup>c</sup>Department of Organ & Tissue Procurement for Transplantation, Hospital Clínic i Provincial, Universitat de Barcelona, Barcelona, <sup>d</sup>Department of Organ & Tissue Procurement for Transplantation, Hospital Carlos Haya, Malaga, Spain

Key words: brain death – heart transplantation – kidney transplantation – liver transplantation – methanol poisoning – organ donation

Corresponding author: Dr Antonio López-Navidad, Department of Organ and Tissue Procurement for Transplantation, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona, Avda, Sant Antoni M<sup>a</sup> Claret 167, 08025, Barcelona, Spain. Tel.: +34-93291 9335; fax: +34-93291 9410; e-mail: alopeznavidad@hsp.santpau.es

Accepted for publication 3 October 2001

The shortage of organs for transplantation and the high level of potential recipients who die while on the waiting list because of the unavailability of

grafts has made it possible to extend the classical criteria for the acceptance of organ donors, and among others those dying from intoxications from

certain medicines, drugs and industrial and domestic products are accepted as donors (1–4). They may represent 1% of total organ donors and may involve 1.1% of the total organs transplanted (2). It has been demonstrated that the survival of the graft in the short- and medium-term with organs removed from these donors who die from different intoxications is excellent with results similar to the organ transplants from donors with other causes of death (1–4).

Two considerations are important in donors who die from intoxication. Firstly, whether the organs of the donor subject to extraction for transplantation contain the toxic product which could cause intoxication in the recipients of these grafts. This phenomenon could be particularly important with liposoluble drugs and toxics which accumulate preferably in the organs subject to transplantation. Secondly, the tissue damage caused by the toxic agent must be assessed, and the complications which may have been associated, whether or not related to the toxic, in the specific organs which are subject to extraction and transplantation.

Serious methanol intoxication is rare but frequently lethal, mainly because of the serious metabolic acidosis that it causes and to the lesions of the central nervous system (CNS). Methanol is a hydrosoluble toxic which is distributed freely around the total body water, reaching higher concentrations in the vitreous humour and cerebrospinal fluid, also in the brain, than in the blood, and in decreasing order in the rest of the organs and tissues: kidney, lung, pancreas, liver and heart (5–8). The toxicity of methanol is mediated by its main metabolite, formic acid, which is the cause of metabolic acidosis and of lesions to the CNS, mainly at the level of the optical nerve and of the white matter of the brain (6, 9–13), and the concentration of which determines the severity and prognosis of the intoxication. It is estimated that even with specific treatment the mortality rate of these patients varies from 4.5 to 50% in epidemic presentations (5, 7, 14–16) and is much higher in the sporadic forms, 26–100% (9, 12, 13, 17). The patients who do not die make a full recovery or are left with sequelae exclusively affecting the vision or CNS, but not other organs (5, 11, 12, 14, 16–19).

The usual cause of death in people with methanol intoxication in the era prior to mechanical ventilation was respiratory arrest (5, 9, 20); in the current era it is brain death (12–15, 18). The most frequent structural encephalic lesions are diffuse cerebral oedema and associated cerebral haemorrhage (5, 9, 15, 18, 21). An anoxic component can be associated in those who present prior respiratory arrest.

The use of organs for transplantation obtained from these donors has been scarcely reported in the literature (2, 3, 22–26), with the presentation of very short series of donors and transplants, and a short follow-up period. We present our experience over the last 14 yr with 38 organ transplants with grafts from 16 donors who died with heart-beating brain death because of acute methanol intoxication.

## Patients and methods

### Donor selection and period of study

Sixteen heart-beating brain-dead donors who died because of acute methanol intoxication in the period between October 1985 and July 1999 from 10 Spanish hospitals (Hospital de Sant Pau, Hospital Clinic, Hospital de Bellvitge, Hospital Mutua de Tarrasa, Hospital Carlos Haya, Hospital de Móstoles, Hospital Gregorio Marañón, Hospital La Fe, Hospital Provincial de Navarra, and Hospital Juan Ramón Jiménez) were included in this study.

*Donor characteristics.* The 16 donors were 13 females and three males with a mean age of  $38.4 \pm 7.6$  yr (interval: 26–55 yr). All except one had a background of chronic alcoholism, one of them having been diagnosed as having alcoholic hepatopathy. They did not have any other relevant pathological background. The average serum concentration of methanol on admission to hospital was  $1.92 \pm 1.51$  g/L (interval:  $>0.2$ –6.6 g/L). The pH of the arterial blood was normal in four of the donors, and presented serious acidosis in 11, with an average arterial pH of those which were pathological values of  $6.96 \pm 0.24$  (6.60–7.34). Six of them presented hospital respiratory arrest before dying. The mean period between the ingestion of methanol and death was  $2.56 \pm 0.96$  d (interval: 1–5 d) (Tables 1a and b).

*Brain computerized tomography (CT).* The brain CT was performed in 13 of the 16 donors on admission to hospital, before death; two were normal and 11 of the 13 were pathological. In eight of them the predominant lesion was cerebral oedema which was associated with intracerebral haemorrhage in one of them and with subarachnoid haemorrhage in another. The alterations observed in the brain CT in the other three donors consisted of hypodense images in lenticular nuclei, in external capsule, and cortical atrophy, respectively (Table 1a).

Table 1a. Clinical and biological donor parameters

Organ donor	Date donation	Age / sex	Chronic ethylism / others pathological background	Methanol in blood (g/L)/ arterial pH (lowest level)	Ingestion - death (d)	Respiratory arrest / brain CT	Catecholamines before organ removal (µg / Kg / min)	BPs / CVP (mmHg) / conserved diuresis	EKG / echocardiography / CK-MB	Chest X-ray/ PaO <sub>2</sub> / FIO <sub>2</sub>	Liver profile (AST, ALT, GGt, Alk Ph., TB) / PR / abdominal scan	Serum creatinine (µmol/L) (highest-lowest level) / CK (UL)
1	07/10/85	35 / F	Yes / no	1.15 / 7.1	3	No / diffuse cerebral oedema	Dopamine (1.5)	125 / NP / Yes	Normal / NP / NP	Pneumonia / 170 / FIO <sub>2</sub> 1	120, 60, 138, NP, 15 / NP / NP	123-NP / NP
2	18/12/91	35 / F	Yes / no	1.8 / 7.2	5	No / diffuse cerebral oedema	Dopamine (20)	170 / 14 / Yes	T fluttered in V3 and PVC isolated / Normal / 26.5	Pneumonia / 450 / FIO <sub>2</sub> 1	21, 37, 41, 148, 2.2 / 1.45 / Normal	70-NP/122
3	12/08/93	37 / F	Yes / no	2.9 / 7.21	2.5	No / normal	Dopamine (8)	150 / NP / Yes	Normal / NP / 17	Normal / 90 / FIO <sub>2</sub> 0.4	45, 23, 50, NP, NP / 2.15 / Normal	73-NP / 473
4	04/07/94	27 / M	Yes / no	1.6 / 7.1	3	No / diffuse cerebral oedema	Dopamine (5)	145 / 5 / Yes	Ischaemia and repolarization disorders / NP/49	Pneumonia / 400 / FIO <sub>2</sub> 1	106, 109, 323, 244, 14 / NP / NP	221-70 / 1140
5	11/08/94	39 / F	Yes / no	1.2 / 7.4	2	No / cerebral oedema	Dopamine (6)	90 / 8 / Yes	Normal / NP / 47	Normal / 164 / FIO <sub>2</sub> 0.4	51, 33, 19, 117, 19 / 1.4 / NP	150-106 / 720
6	13/03/95	47 / F	Yes / no	0.45 / 6.61	3	Yes / hypodensity lenticular nuclei	Dopamine (30) / Noradrenaline (0.4)	110 / 20 / Yes	Atrial fibrillation / NP / NP	ALE / 317 / FIO <sub>2</sub> 1	132, 76, 79, 64, 20 / 1.25 / Normal	167-141 / 98
7	09/03/96	26 / F	Yes / no	1.7 / 7.39	2	No / cerebral oedema and intracranial haemorrhage	Dopamine (9.3)	97 / 6 / No	Normal / Normal / 75	Normal / 175 / FIO <sub>2</sub> 1	NP, 38, 454, 60, 17 / 0.96 / Normal	310-309 / 130
8	22/09/96	41 / F	Yes / alcoholic hepatopathy	1.4 / 7.4	2	Yes / NP	Dopamine (25) / Dobutamine (40)	85 / 18 / No	Normal / NP / NP	Pneumonia / 100 / FIO <sub>2</sub> 1	NP, 41, 171, 54, NP / 1.6 / Normal	222-NP / NP
9	12/11/96	41 / F	Yes / no	NP / 7.01	2	No / diffuse cerebral oedema	Dopamine (7)	110 / 8 / Yes	Normal / NP / 40	ALE / 192 / FIO <sub>2</sub> 1	112, 49, NP, 204, 41 / 1.05 / NP	97-NP / 612
10	30/03/97	45 / F	Yes / no	1.3 / 7.4	2	Yes / cerebral oedema and subarachnoid haemorrhage	Dopamine (5)	120 / 10 / Yes	Normal / NP / 58	Pneumonia / 134 / FIO <sub>2</sub> 0.6	120, 97, 376, 307, 19 / 1 / NP	112-NP / 2758
11	23/05/97	29 / F	Yes / no	>0.2 / 6.7	2	Yes / normal	Dopamine (10) / Dobutamine (10) / Noradrenaline (1.3)	105 / 9 / Yes	Normal / NP / NP	Normal / 305 / FIO <sub>2</sub> 0.5	38, 20, 19, 57, 10 / 1.75 / Hepatomegaly	115-53 / 761
12	23/06/97	55 / M	Yes / no	6.66 / 6.91	3	No / NP	Dopamine (15)	110 / NP / Yes	Normal / Normal / 15	Normal / 633 / FIO <sub>2</sub> 1	37, 28, NP, NP, 20 / 1.3 / Hepatic steatosis	115-70 / 303
13	06/11/97	33 / M	No / no	3 / 6.6	4	Yes / NP	Dopamine (2.5)	100 / 5 / Yes	Normal / Normal / 50	Normal / 479 / FIO <sub>2</sub> 1	49, 32, 18, 104, 6 / 1.08 / Normal	201-120 / 4403
14	18/08/98	39 / F	Yes / no	1.54 / 6.78	1	No / small hypodense images in external capsules	Dopamine (5)	110 / 8 / Yes	Normal / Normal / NP	Pneumonia / 428 / FIO <sub>2</sub> 1	18, 11, 16, 54, 11 / 1.1 / RK: double callicial system	95-NP / 455
15	26/03/99	43 / F	Yes / no	1.7 / 7.34	2	Yes / cerebral oedema	Dopamine (10)	100 / NP / Yes	RBBB / NP / 36	Normal / 207 / FIO <sub>2</sub> 1	59, 68, 79, NP, 7 / 1.1 / Normal	115-106 / 546
16	27/07/99	43 / F	Yes / no	2.24 / 7.05	3	No / cerebral atrophy	Dopamine (6.6)	90 / 6 / Yes	Normal / Normal / 22.8	Pneumonia / 481 / FIO <sub>2</sub> 1	57, 55, 19, 64, 6 / 1.7 / Normal	115-100 / NP

BFs = systolic blood pressure; CVP = central venous pressure; CT = computerized tomography; EKG = electrocardiogram; CK = total creatine kinase; CK-MB = myocardial subunit of the creatine kinase; PaO<sub>2</sub> = arterial pressure of oxygen (in mmHg); FIO<sub>2</sub> = inspiratory fraction of oxygen; ALE = acute lung oedema; AST = aspartate aminotransferase; ALT = alanine aminotransferase; Alk. Ph. = alkaline phosphatase; TB = total bilirubin; RK=right kidney; PR = prothrombin ratio; PVC=prenature ventricular complexes NP = not performed; RBBB = Right bundle branch block.

Table 1b. Clinical and biological donor parameters

Organ donor	Organs transplanted	Primary pathology	Months in haemodialysis	Age/Sex/No. Tx	Hours of cold ischaemia	Immediate diuresis	Immediate function(Yes/No: ATN vs rejection)	Dialysis 1st week/ No. dialysis/ Last day dialysis	Kidney biopsy 1 <sup>st</sup> month post-Tx	Creatinaemia (µmol/L) 1 month and 1, 3 & 5 years post-kidney transplantation	Follow-up (Years) / Preserved graft function (kidneys: last creatinaemia µmol/L)	Cause of graft loss / Years post-transplantation (if death recipient: cause)
1	RK LK	Mesangiocapillary GMN IgA Nephropathy	84 10	21 / F / 2 40 / M / 1	9.7 16.5	Yes No	Yes No (rejection)	No Yes / 1 / 1	No Yes / Rejection	177, 123, 132, 150 224, 130, 173, 330	7 / No 8 / No	Chronic rejection / 7 Chronic rejection + relapse IgA nephropathy / 8
2	RK LK	Chronic interstitial nephritis Chronic GMN	2 48	30 / M / 1 45 / F / 1	24 14.7	Yes Yes	No (rejection) No (*)	Yes / 2 / 4 Yes / 8 / 21	Yes / Rejection No	176, 212, 229, 212 256, 150	8 / Yes (212) 2.3 / No	Chronic rejection / 2.3 (exitus: sudden death) Acute rejection / 1.3 (exitus : acute rejection)
3	RK LK	Fulminant hepatitis Ischaemic myocardiopathy	9 58	21 / M / 1 54 / M / 1	23 25.5	Yes No	Yes No (ATN)	No Yes / 4 / 8	No No	168, 168, 230, 141 131, 177	6 / Yes (150) 2 / No	Chronic rejection / 2 (exitus: Kaposi's sarcoma) Acute rejection 16 days post-Tx (exitus: acute rejection)
4	RK LK	Nephropathy due to reflux Non-affiliated nephropathy	48 48	20 / M / 1 60 / M / 2	18 22	No No	No (ATN) No (ATN)	Yes / 3 / 3 Yes / 3 / 8	No No	71, 97, 115, 115 212, 123, 115, 97	5 / Yes (115) 5 / Yes (106)	- -
5	RK LK	Polycystic disease Nephroangiosclerosis	30 42	34 / F / 1 41 / M / 1	13 24	Yes Yes	Yes Yes	No No	Yes / Rejection	132, 88, 106, 106 1.061	5 / Yes (108) 32 days / No	Acute refractory rejection / 32 days post-Tx
6	Liver RK LK	PBC Chronic GMN Nephropathy because of analgesics	100 133	53 / F / 1 59 / F / 1 61 / F / 1	19 21	No No	No (ATN) No (ATN)	Yes / 4 / 10 Yes / 3 / 7	No No	212, 115, 106, 107 141, 212, 194, 190	5 / Yes 5 / Yes 5 / Yes	Acute rejection / 24 days post-Tx (exitus: acute rejection)
7	Heart	Dilated Myocardiopathy		53 / F / 1		Yes	Yes					
8	RK LK	Non-affiliated nephropathy Non-affiliated nephropath-hy	Not begun 11	24 / M / 1 49 / M / 2	17.7 23	Yes Yes	Yes No (rejection)	No Yes / 2 / 5	No No	167, 146, 141 339	3 / Yes (141) 0.5 / No	Lack of fulfillment immunosuppressive treatment / 6 months post-kidney Tx
9	RK LK	Interstitial nephropathy Diabetic nephropathy	24 36	58 / F / 1 49 / F / 1	8 10	No No	No (ATN) No (ATN)	Yes / 2 / 5 Yes / 3 / 6	No Yes /	106, 106, 104 123, 159, 150	3 / Yes (106) 3 / Yes (159)	- -
10	RK LK	Chronic pyelonephritis Membranoproliferative GMN	45 22	33 / M / 2 45 / M / 1	2.5 16	Yes Yes	Yes Yes	No No	Normal Normal	141, 229, 150 141, 150, 150	3 / Yes (150) 3 / Yes (97)	- -
11	RK LK	Nephroangiosclerosis Non-affiliated nephropathy	33 20	50 / M / 1 36 / M / 1	15 15	Yes Yes	Yes Yes	No No	No No	238, 159 265, 203	2.5 / Yes (115) 2.5 / Yes (247)	- -
12	RK LK	Lupus nephropathy Chronic pyelonephritis	18 33	38 / F / 1 52 / M / 1	15.4 16.5	Yes Yes	Yes Yes	No No	No Yes /	71, 62 88, 130	2.5 / Yes (70) 2.5 / Yes (125)	----- -----
13	RK LK	IgA Nephropathy Polycystic disease	42 24	45 / F / 1 37 / M / 1	14 28	Yes No	Yes No (ATN)	No Yes / 2 / 7	No No	80, 89 176, 110	2.3 / Yes (89) 2.3 / Yes (110)	- -

## Transplants from methanol poisoned donors

	Alcoholic cirrhosis	52 / F / 1	Yes	Yes	33 days / Yes	Exitus at 33 days post-Tx due to SHH (normal-functioning hepatic graft)
Liver						
Heart						
14	Restrictive Myocardiopathy	37 / M / 1	Yes	No	2.3 / Yes	---
	Diabetic nephropathy	35 / M / 1	Yes	No	1.5 / Yes (95)	---
	Ischaemic myocardiopathy	53 / F / 1	Yes	No	1.5 / Yes	---
15	Non-affiliated nephropathy	58 / M / 1	No (ATN)	Yes / 3 / 8	1 / Yes (115)	---
	Polycystic disease	44 / M / 1	Yes	Yes / 4 / 7	1 / Yes (124)	---
16	Chronic pyelonephritis	53 / F / 1	Yes	No	0.8 / Yes (107)	---
	Chronic tubulo-interstitial nephritis	39 / F / 1	No	Yes / 7 / 30	0.8 / Yes (281)	---
	Hepatocarcinoma	61 / F / 1	Yes	---	0.8 / Yes	---

RK = right kidney; LK = left kidney; GMN = glomerulonephritis; PBC = primary biliary cirrhosis; ATN = acute tubular necrosis; Tx = transplantation; SHH = spontaneous intracerebral haemorrhage.  
\*acute kidney failure due to faecaloid peritonitis secondary to intestinal fistula post-kidney Tx.

*Organ evaluation. Lung. X-ray of the thorax:* The chest X-ray was pathological in nine of the 16 donors, and normal in the remaining seven. Seven of them presented a unilateral alveolar condensation, suggesting pneumonia; and another two presented a bilateral alveolar pattern, suggesting neurogenic oedema (Table 1a).

*Heart. Electrocardiogram (EKG):* The EKG was strictly normal in 12 of the donors. In the other four it showed signs of myocardial ischaemia, repolarization disorders, atrial fibrillation, and right bundle branch block, respectively. Echocardiogram. This was only performed on six donors, and was normal in all of them (Table 1a).

*Liver. Hepatic ultrasound:* This was performed on 11 donors, was normal in nine and in the other two presented hepatomegaly and hepatic steatosis, respectively. Hepatic profile. The alanine aminotransferase (ALT) was within the normal reference values in nine of the 16 donors and high in the other seven (Table 2). The gamma glutamyl transpeptidase (GGT) was high in seven of the 14 donors in which it was determined, and the alkaline phosphatase and the total bilirubin were high in two and five of them, respectively (Table 2).

*Kidney. Renal ultrasound:* This was performed on 11 donors, and all of them presented ultrasound normality of cortex and renal medulla. Biological tests. The serum creatinine was high in 11 of the 16 donors (Table 2). All except two had conserved diuresis (Table 1a).

Recipient and organ selection for transplantation

*Kidney.* Twenty-nine patients were transplanted with a mean age of  $42.4 \pm 11.9$  yr (interval: 20–61 yr). All of the kidney transplantations were elective. The causes which led to the terminal kidney failure of these patients were not affiliated (6), glomerulonephritis (5), polycystic disease (3), chronic pyelonephritis (3), interstitial nephropathy (3), nephroangiosclerosis (2), diabetic nephropathy (2), IgA nephropathy (2), nephropathy caused by reflux, lupus nephropathy and nephropathy because of analgesics (Table 1b). The 29 kidneys transplanted came from 15 donors with ages between 27 and 55 yr old. The renal ultrasound was normal in the 11 donors in which it was performed, except for the evidence of a double excretion system in one of the kidneys of a donor. The serum levels of creatinine of the 15 renal donors varied between 70 and 222  $\mu\text{mol/L}$  (Table 1a). Only five of them presented levels



Table 2. Biological parameters of the methanol poisoned organ donors

Parameter (units)	Normal range	No. of donors analysed	Analytic result		Pathological analytic value Mean $\pm$ DE (interval)
			Normal (%)	Pathological (%)	
Arterial pH	7.35–7.45	16	4 (25)	12 (75)	6.96 $\pm$ 0.24 (6.60–7.34)
PaO <sub>2</sub> (F <sub>I</sub> O <sub>2</sub> 1)	>300 mmHg	13	7 (53.8)	6 (46.2)	168.7 $\pm$ 36.8 (100–207)
Creatininaemia ( $\mu$ mol/L)	68–114	16	5 (31.2)	11 (68.8)	168.5 $\pm$ 63.7 (115–310)
CK (U/L)	<180	13	3 (23.1)	10 (76.9)	1217.1 $\pm$ 1323.8 (303–4403)
CK-MB ( $\mu$ g/L)	<30	11	4 (36.4)	7 (63.6)	50.7 $\pm$ 12.8 (36–75)
AST (U/L)	11–28	14	4 (28.6)	10 (71.4)	85 $\pm$ 35.4 (45–132)
ALT (U/L)	12–41	16	9 (56.2)	7 (43.8)	73.4 $\pm$ 22.3 (49–109)
GGT (U/L)	13–54	14	7 (50)	7 (50)	231.4 $\pm$ 151.5 (79–454)
Alk. Ph. (U/L)	95–235	12	10 (83.3)	2 (16.7)	275.5 $\pm$ 45.5 (244–307)
TB ( $\mu$ mol/L)	<17	14	9 (64.3)	5 (35.7)	23.8 $\pm$ 9.6 (19–41)
Amylases (U/L)	<100	12	6 (50)	6 (50)	264.3 $\pm$ 145.6 (123–467)
Lipases (U/L)	<200	2	1 (50)	1 (50)	245
Prothrombin ratio (PR)	0.75–1.2	14	7 (50)	7 (50)	1.62 $\pm$ 0.3 (1.3–2.15)

PaO<sub>2</sub> (F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> 1) = arterial pressure of oxygen in mmHg (with inspiratory fraction of oxygen of 1); CK = creatine kinase; AST = aspartate aminotransferase; ALT = alanine aminotransferase; GGT = gamma glutamyl-transpeptidase; Alk. Ph. = alkaline phosphatase; TB = total bilirubin.

within the reference levels. The other 10 presented high figures for creatininaemia, associated in six of them with high levels of the total creatine kinase (CK), serum levels between 303 and 4403 UI/L, in another the figures were within the reference range and in another two the determination was not performed. In the only donor, from among those who presented simultaneous elevation of creatininaemia and total CK, in which the serum myoglobin was determined, an important elevation was observed which exceeded 650 UI/L. The three kidneys which were not transplanted were because of vascular lesion during the extraction in one of them and in the other two because of acute renal failure of the donor who had a pre-extraction serum creatinine of 310  $\mu$ mol/L and presented oliguria.

**Liver.** Five patients with a mean age of 53  $\pm$  5.0 yr (interval: 47–61 yr) received transplants. Four were of an elective nature (two patients with alcoholic cirrhosis, one patient with primary biliary cirrhosis, and one patient with hepatocarcinoma) and one recipient was of an emergency nature because of fulminant hepatitis (Table 1b). The five livers came from donors with ages between 33 and 43 yr old, four of which had a background of an enolic habit. The hepatic ultrasound was normal in four of them, and in one it was not performed. The serum levels of ALT were within the normal reference values in four of the donors, and slightly high in the fifth, and the GGT was normal in all five (Table 1a).

**Heart.** Four patients received a transplant with a mean age of 51  $\pm$  10 yr (interval: 37–55 yr) and

with a base pathology of dilated cardiomyopathy in one case, restrictive cardiomyopathy in one case and ischaemic cardiomyopathy in two (Table 1b). All of the heart transplantations were of an elective nature. The four hearts came from donors with ages between 26 and 39 yr. All were echocardiographically normal, and with a normal EKG except for one who presented premature ventricular complexes and flattening of the T in V3. The serum levels of total CK were normal in two of them and high in the other two, 455 and 4403 UI/L, and the isoenzyme muscle-brain (MB) or the serum troponin was normal in three of them, and was not tested in the other (Table 1a).

## Results

Kidney recipients (Table 4)

**Immediate postoperative period.** Eighteen of the 29 kidney recipients presented immediate post-transplant diuresis. We consider immediate diuresis to be the existence of diuresis during the first 6 h post-transplant in those recipients who did not have conserved pre-transplant diuresis and in those who had it when they doubled their usual diuresis. Fourteen of them did not require dialysis in the first week of the same, while the other four required from two to eight sessions. Fifteen of the 29 transplant recipients presented delayed function of the graft, 13 required from one to four sessions of dialysis in the 10 d immediately post-transplant, and in the other two it was necessary to prolong them up to 3 and 4 wk, respectively. Twelve were because of acute tubular necrosis and three because of acute rejection. Five

of the 15 patients with delayed function of the graft had their renal counterpart with immediate function of the graft. In all five cases the immediate function corresponded to the kidney counterpart with the least time of cold ischaemia. The other 10 transplants with delayed function were counterpart pairs from five donors. There were no patients with never-functioning kidney (Table 1b).

*Survival of the graft and patient at 1 month.* One month after transplantation, all 29 patients had a functioning renal graft, and none required dialysis. The average serum creatinine was  $198.6 \pm 178.4 \mu\text{mol/L}$  (Table 3).

*Survival of the graft and patient at 1 yr.* One year after kidney transplantation, 25 of the 27 recipients had a normal-functioning graft (92.6%), and all of the patients were alive. The average serum creatinine was  $139.9 \pm 42.9 \mu\text{mol/L}$  (interval: 62–229  $\mu\text{mol/L}$ ). Two patients had lost the function of the graft at 32 d and 6 months from transplantation, respectively, because of acute refractory rejection and lack of fulfilment of the immunosuppressive treatment, respectively. Both kidneys had immediate post-transplant function.

*Survival of the graft and patient at 5 yr.* Nine of the 10 recipients who had passed the first year with the kidney graft functioning maintained the graft functioning 5 yr after transplantation. The recipient who lost the renal function did so at 2 yr from transplantation because of chronic rejection. The average serum creatinine at 5 yr was  $164.4 \pm 82.5 \mu\text{mol/L}$  (interval: 97–330  $\mu\text{mol/L}$ ).

Relationship between the serum creatinine of the donor and the immediate function, the serum creatinine in the recipient and actuarial survival of the graft. The recipients who received the kidney from donors whose serum creatinines were lower than 120  $\mu\text{mol/L}$  presented a higher function than that of those recipients who received the kidneys from donors with serum creatinines higher than 120  $\mu\text{mol/L}$ . There were 47% with delayed func-

tion for the first group vs. 58.3% for the second group. The differences did not, however, reach statistical significance ( $p = 0.68$ ). Nonetheless, the average serum creatinines of the recipients at 1, 3 and 5 yr were better in the kidneys from donors with serum creatinines higher than 120  $\mu\text{mol/L}$  than in those whose creatinines were lower than 120  $\mu\text{mol/L}$ : 123, 135 and 156  $\mu\text{mol/L}$  vs. 156, 168 and 176.5  $\mu\text{mol/L}$ , respectively. The differences did not, however, reach statistical significance either ( $p = 0.054$ , at 1 yr;  $p = 0.19$ , at 3 yr;  $p = 0.77$ , at 5 yr). The actuarial survival of the graft was better in the recipients of kidneys from donors with creatinines lower than 120  $\mu\text{mol/L}$  than in the recipients of kidneys from donors with higher creatinines at 1 yr from transplantation, 60 vs. 40%, but without reaching statistical validity ( $p = 0.18$ ), was equal at 3 yr, and the relationship was reversed at 5 yr, 33.3 vs. 66.7%, without statistical significance ( $p = 0.23$ ).

Cold ischaemia time and its relationship with the diuresis and immediate function of the graft. We established two groups in accordance with the cold ischaemia time of the kidney transplanted, those with cold ischaemia  $\leq 16$  h and those with cold ischaemia  $> 16$  h, and we related it to immediate or delayed diuresis and immediate or delayed function. No correlation whatsoever was observed ( $p = 0.13, 0.99, 0.36$  and  $0.15$ ).

Immediate function and delayed function of the graft and their relationship with the creatininaemia of the recipient 1 month, 1 and 3 yr from transplantation. No correlation was observed between the immediate or delayed post-transplant renal function and the serum creatinine of the recipients 1 month ( $p = 0.81$ ), 1 yr ( $p = 0.80$ ), or 3 yr ( $p = 0.89$ ) from transplantation.

Liver recipients (Table 4)

*Immediate postoperative period.* The five liver recipients evolved favourably.

*Survival of the graft and patient at 1 month.* Four of the liver recipients were clinically well, with normal-functioning graft and discharged from hospital. One of the liver recipients, 47 yr old, originally afflicted with alcoholic cirrhosis, died 16 days after transplantation because of acute rejection of the graft. The patient had received the liver from a 37-yr-old female donor whose hepatic ultrasound and biological profile were strictly normal.

*Survival of the graft and patient at 1 yr.* Two patients were clinically well, with normal-function-

Table 3. Serum creatinines of the kidney recipients at 1 month and 1, 3 and 5 yr post-kidney transplantation

Period post-Tx	No.	Mean $\pm$ DE	Interval
1 month*	29	$198.6 \pm 178.4$	71–1061
1 yr**	27	$139.9 \pm 42.9$	62–229
3 yr***	18	$150.4 \pm 42.8$	106–230
5 yr****	12	$164.4 \pm 82.5$	97–330

\*/\*\*p = 0.100; \*/\*\*\*p = 0.685; \*/\*\*\*\*p = 0.963; \*\*/\*\*\*\*p = 0.695; \*\*/\*\*\*\*p = 0.348; \*\*\*\*/\*\*\*\*p = 0.804.

Table 4. Actuarial survival of the kidney, liver and heart graft/recipient at 1 month, 1, 3 and 5 yr

Organ	No.	1 month		1 yr		3 yr		5 yr	
		Graft (%)	Recipient (%)	Graft (%)	Recipient (%)	Graft (%)	Recipient (%)	Graft (%)	Recipient (%)
Kidney	29	29/29 (100)	29/29 (100)	25/27 (92.6)	27/27 (100)	14/18 (77.8)	16/18 (88.9)	9/12 (75)	10/12 (83.3)
Liver	5	4/5 (80)	4/5 (80)	2/4 (50)	2/4 (50)	2/3 (66.7)	2/3 (66.7)	2/3 (66.7)	2/3 (66.7)
Heart	4	3/4 (75)	3/4 (75)	3/4 (75)	3/4 (75)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)

ing graft. One patient, 52 yr old and originally afflicted with alcoholic cirrhosis, died 33 d after transplantation because of a spontaneous intracerebral haemorrhage, with normal-functioning graft. The patient had received the liver from a 33-yr-old male donor, who did not have a background of chronic enolism and whose hepatic evaluation, both as regards ultrasound and biological profile, were strictly normal.

*Survival of the graft and patient at 5 yr and subsequent follow-up.* Two of the four liver recipients, women 52 and 53-yr-old when the transplants were performed and originally afflicted with toxic fulminant hepatitis and primary biliary cirrhosis, respectively, were clinically well and with a normal-functioning graft 8 and 5 yr, respectively, after transplantation. The grafts had come from two women, 35 and 39 yr old, who had backgrounds of chronic enolism, and in the hepatic evaluation of the same in the first donor both the ultrasound and the liver profile were normal, while in the second donor an ultrasound was not performed and the liver profile was strictly normal.

Heart recipients (Table 4)

*Immediate postoperative period.* This was favourable in the four heart recipients.

*Survival of the graft and patient at 1 month.* Three of the four heart recipients remained clinically well and discharged from hospital. One of the heart recipients, 53-yr-old and originally afflicted with dilated cardiomyopathy, died 24 d after transplantation because of acute rejection of the organ transplanted. The heart that the patient received came from a 26-yr-old female donor, who did not present any abnormality in the cardiac evaluation carried out.

*Survival of the graft and patient at 1 yr.* The three heart recipients remained clinically well with normal-functioning graft.

*Evolution more than 1 yr after transplantation.* Fifteen months after heart transplantation one of the recipients died, a 55-yr-old patient originally afflicted with ischaemic cardiomyopathy, because of acute rejection of the organ transplanted. The heart received came from a 35-yr-old female donor whose only abnormality in the cardiac evaluation carried out was the presentation of frequent premature ventricular complexes in the EKG. The other two recipients remained clinically well at 30 and 20 months, respectively, from transplantation, with the echocardiographic and coronariographic studies of both strictly normal, and they did not present any clinical complication of interest in the observation period.

## Discussion

The first question that we considered for the use of organs from a donor who died from intoxication was the possibility of transmitting the intoxication to the recipients of the organs transplanted. In the study that we have presented, in the first 48 h post-transplant none of the 38 recipients presented GAP anion metabolic acidosis, and over the years of follow-up none of the transplant recipients revealed the neurological alterations characteristic of methanol intoxication. Likewise, the 38 recipients of organs from donors intoxicated by methanol described in the literature (3, 22, 23, 25, 26) did not present the symptomatology characteristic of methanol intoxication either, or did they suffer from the neurological sequelae characteristic of this intoxication. We can therefore conclude that the concentrations of methanol or its metabolites which could exist in the organs that are transplanted do not reach toxic concentrations in the recipient, and from this point of view their possible presence is harmless.

Our results with the 29 kidney transplants with grafts removed from 15 donors who died from acute methanol intoxication were excellent. There were no never-functioning grafts. Fourteen of the 29 kidney recipients (48.2%) presented immediate post-transplant function, and if we consider

immediate function from the point of view of the donor, at least one kidney from 10 of the 15 renal donors had immediate function (66.6%). This is despite the fact that 10 of the 15 renal donors had creatinaemias above the reference values, including the donor in which rhabdomyolysis was documented and who was one of those who presented the highest serum levels of creatinine. There was no statistically significant correlation between the serum levels of creatinine in the donor and the immediate function of the graft in the recipient or the survival of the graft or patient at 1, 3 and 5 yr. Although no statistically significant correlation was reached between the creatinaemias of the donor and the creatinaemias in the recipient at 1 month, at 1, 3 and 5 yr from transplantation, paradoxically the recipients who had received the kidney from donors with higher creatinaemias had lower creatinines.

In the 14 yr of follow-up the loss of function of six kidney grafts occurred, one because of acute rejection at 1 month after transplantation, another because of abandonment of the immunosuppressive treatment at 6 months from transplantation, two as a result of chronic rejection 2 yr post-transplant, and the other two because of chronic rejection and relapse of the original pathology at 7 and 8 yr, respectively, from transplantation. The other 23 kidney recipients presented normal renal function in the period of 8 months to 8 yr of follow-up. The actuarial survival of the kidney grafts at 1, 3 and 5 yr was 92.6, 77.8 and 75%, similar to those of the General Register of survival in our community (27) for recipients of the same age group, 87, 81 and 73%; and even higher than the register of the UNOS (28) for recipients of the same age group, 88.5, 73.2 and 63.0%. The results published in the literature on renal transplants of kidneys from donors who died from acute methanol intoxication are similar to ours (3, 22, 23, 25). Twelve donors allowed 24 renal transplants to be performed, and 22 recipients (91.6%) presented normal-functioning graft at 1 yr from transplantation. Two died at 3 and 5 wk after transplantation, respectively, because of sepsis, both with the graft functioning (23, 25). Two recipients had passed 10 yr since the transplant and continued with normal-functioning grafts (2).

The structural affliction of the kidney has been described in serious methanol intoxications, mainly at the level of the renal tubule (7, 23). In an autopsic series of 28 deaths from methanol intoxication, Mittal et al. (7) observed a renal affliction in all of those intoxicated, consisting of degeneration of the renal tubule to different degrees with necrosis in patches, and other frequent lesions such

as congestion and oedema of the peritubular and glomerular capillaries, and endothelium and mesangial proliferation. In those with methanol intoxication it would be possible to associate other lesions such as acute rhabdomyolysis which can favour an acute renal failure (29), as occurred in one of our donors who had had a respiratory arrest before brain death and who in addition to methanol had concomitant intoxication from gliben glycol, despite which one of the kidney recipients presented an immediate function, and the other recipient required two sessions of haemodialysis post-transplant. At 1 yr these two recipients presented serum creatinines of 89 and 110  $\mu\text{mol/L}$ , respectively. On the other hand, in those who die with heart-beating brain death it is possible to associate renal ischaemia secondary to haemodynamic instability (23), as can occur with any death of any aetiology in these circumstances. Given the results of our series it is possible to deduce the scarce or non-existent repercussion of methanol on the renal function in the recipient or, what amounts to the same, the reversibility of these alterations.

Of the five liver transplantations performed with grafts from our donors, all had excellent immediate post-transplant function. Three were normal-functioning 8 months, 5 and 8 yr after transplantation, respectively. The other two liver recipients died, both recipients primarily afflicted with alcoholic cirrhosis, 47 and 52 yr old, the former because of acute rejection 16 d post-transplant and the latter because of a spontaneous intracerebral haemorrhage at 33 d after transplantation with normal-functioning graft 1 wk after discharge from hospital. Six liver transplants from donors who died from methanol intoxication have been published (3, 24, 25, 26). All of the grafts except one, with which the recipient died at 6 wk after transplantation because of septic complications with functioning graft (25), were normal-functioning 1 yr after transplantation. Although the total number of these grafts from these donors is too small to be able to establish definitive conclusions, the results are encouraging and do not differ at all from those obtained with donors who died because of other pathologies. The 11 grafts, the six described in the literature and the five from this study, presented immediate function and in the immediate postoperative period evolved without complications, and seven of 10 were normal-functioning at 1 yr.

Structural changes in the liver consisting of microvesicular steatosis have been described in acute methanol intoxication (5, 7, 18, 24) which can affect nearly two-thirds of the patients intoxicated (7). Acute liver failure because of methanol

has not been described, either even serious acute liver dysfunctions or late hepatic complications in these intoxicated patients. Moreover, in a high percentage this intoxication occurs in patients with an enolic habit, as occurred in all the donors of our series except for one, and these donors are therefore quite likely to be afflicted with a basic alcoholic hepatopathy. However, it is frequent with these potential organ donors to find a preserved hepatic function, with strictly normal biological profiles, and a hepatic structure which is also preserved, a normal hepatic ultrasound and strictly normal visual evaluation of the viscera removed. In these cases, the liver is valid for extraction and transplant. The immediate and late evolution of the graft is comparable with that of donors without methanol intoxication.

At 30 and 20 months post-heart transplantation, respectively, two of our four heart recipients were with normal-functioning graft and normal echocardiographs and coronariographs. The other two heart recipients died because of acute rejection 24 d and 1.3 yr post-transplantation, respectively. Three heart transplants with grafts from donors who died because of methanol intoxication have been published in the literature (3, 25). One recipient presented poor immediate function of the graft and died during the implant (25), but the other two evolved correctly and had normal-functioning grafts at least 1 yr after transplantation, with one of them having a normal-functioning graft more than 8 yr from transplantation (26). The experience accumulated with these seven heart transplants is too small to allow definitive conclusions to be drawn, but the fact that all seven had immediate function, six of which had correct immediate function, and that five of the seven maintained normal function at 1 yr from transplantation, is not at all different from the results obtained with hearts from any other kind of donor (28).

Cardiovascular stability is characteristic in serious methanol intoxication throughout the acute phase of the affliction, and this tends to be maintained until the recovery of the patient and even when the evolution is not favourable, as occurs after respiratory arrest or brain death of the same (5). Structural changes in the cardiac muscle have, however, been described (3, 5, 7). In the autopsic series of those intoxicated by methanol of Mittal et al. (7), 12 of the 28 presented degenerative changes in the myocardium, also described by Hantson et al. (3) in hearts from two organ donors; and in the autopsic series of Bennett et al. (5) they describe epicardial haemorrhages. Residual cardiac lesions have not, however, been described in the survivors of methanol intoxication; and there is

only one publication which describes an acute heart failure during acute methanol intoxication (30). In one 55-yr-old patient with a background of chronic ethylism, who presented a left ventricular failure in the acute phase of methanol intoxication, in which an atrial fibrillation, right bundle branch block and left anterior hemiblock, and cardiomegaly were objectified, the echocardiography revealed a poor left ventricular contraction. At 1 month from the intoxication the clinical situation, the EKG, and the echocardiogram were normal.

We believe exactly the opposite of some other authors (3, 24, 26), who consider that methanol intoxication is a contraindication for heart donation even if the cardiac function is good. If the donor has been maintained haemodynamically stable, and the cardiac biological evaluation, the EKG and the echocardiogram are normal, the removal and elective transplantation of the heart should go ahead. The same criteria of viability that Tenderich et al. (4) propose for the acceptance of hearts from donors who died from different toxics should apply here, and this without the need to consider that in our country 6–10% of the patients on the waiting list for a heart transplant die each year because no heart is available for transplantation (31), a figure which exceeds 25% in Euro-transplant (32) and 30% in the USA (33).

In our series of 16 organ donors who died because of methanol intoxication, lungs or pancreas were not removed for transplantation. This was determined by the reluctance of the transplant teams to use these donors. Lung and pancreas transplants in our country represent < 5% of total organ transplants, because of the very rigorous and restrictive criteria for the acceptance of the donor. Evrard et al. (26) successfully used the lungs of a donor who died from methanol to carry out a sequential transplant in a recipient. The immediate postoperative situation was favourable and 1 yr from transplantation the lung recipient was clinically well. There is likewise only one case described in the literature of kidney-pancreas transplantation from a donor who died from methanol intoxication. Chari et al. (25) transplanted the pancreas-kidney from a donor who died from methanol in a recipient, and the immediate postoperative function and the function 1 yr after performing the transplant were correct.

In experiments on living animals in which acute methanol intoxication is provoked, the lung constitutes one of the main routes for the elimination of the toxic in its original non-metabolized form (20). However, and despite the fact that the pulmonary route probably also constitutes an important organ of elimination in humans, in

serious intoxications in the same, primary pulmonary lesions as a result of methanol or its metabolites have not been described. Secondary pulmonary lesions are, however, frequent, mainly in patients in coma who require mechanical ventilation and especially in those who evolve to brain death. The most frequent pulmonary lesion that we observed in our series was pneumonia, presented by seven of the 16 donors. Bronchoaspiration was probably the cause. Another lesion that we observed was bilateral pulmonary oedema, present in two of the donors, and whose origin could be related to the endocranial hypertension related to the process of brainstem herniation. Pulmonary congestion has been described in autopsic series of deaths from methanol (5, 7), with the presence of slight pulmonary oedema in up to 64.2% of those who died (7). However, all except two of the donors from our series in which a pulmonary parenchymatose lesion was not objectified by chest X-ray fulfilled gasometric criteria of viability as lung donors.

In autopsic series of those intoxicated by methanol, pancreatic lesions of variable degree have been observed, such as acute pancreatitis, pancreatic necrosis, and haemorrhagic pancreatitis, in a percentage that varied from 3.5 to 100% of the deaths studied (5, 7, 9, 34). The meta-analysis of the four series gives a result of pancreatic affliction in 43.5%, 28 out of 62 cases. Hyperamylasemia is a frequent laboratory finding in this intoxication. Bennett et al. (5) found this elevation in 14 out of 21 cases assessed; however, the elevation of this enzyme does not imply the inevitable affliction of the pancreas, as this elevation may have an exclusively extrapancreatic origin (5, 34). In this context, the serum lipase is a more specific marker in the face of a possible pancreatic affliction (35).

To conclude, we can confirm that the transplantation of organs from donors who die because of methanol intoxication does not transfer the metabolic toxicity to the recipient, and that all the solid organs transplantable, heart, lung, liver, pancreas and kidneys, from these donors are viable for this purpose. The evaluation of each of these organs for transplantation should follow the general principles which apply to each of them, that is to say they must fulfil the validation criteria for the organ in question, evaluating the clinical, biological, radiological and ultrasound parameters. When a specific organ from a donor who died because of methanol presents these parameters within normality, the extraction of the organ should go ahead, which on most occasions will allow it to be approved after a visual assessment. The results of the transplants with organs from these donors do not differ from

those obtained from organs from donors who died from other non-toxic causes.

## References

1. LEIKIN JB, HEYN-LAMB R, AKS S, ERICKSON T, SNYDER J. The toxic patient as a potential organ donor. *Am J Emerg Med* 1994; 12: 151.
2. HANTSON P, VEKEMANS MC, SQUIFFLET JP, MAHIEU P. Outcome following organ removal from poisoned donors: experience with 12 cases and a review of the literature. *Transpl Int* 1995; 8: 185.
3. HANTSON P, VEKEMANS MC, VANORMELINGEN P, DE MEESTER J, PERSIJN G, MAHIEU P. Organ procurement after evidence of brain death in victims of acute poisoning. *Transplant Proc* 1997; 29: 3341.
4. TENDERICH G, KOERNER MM, POSIVAL H et al. Hemodynamic follow-up of cardiac allografts from poisoned donors. *Transplantation* 1998; 66: 1163.
5. BENNETT IL, CAREY FH, MITCHELL GL. Acute methyl alcohol poisoning: a review based on experience in an outbreak of 323 cases. *Medicine* 1953; 32: 431.
6. JACOBSEN D, McMARTIN KE. Methanol and ethylene glycol poisonings: mechanism of toxicity, clinical course, diagnosis and treatment. *Med Toxicol* 1986; 1: 309.
7. MITTAL BV, DESAI AP, KHADE KR. Methyl alcohol poisoning: an autopsy study of 28 cases. *J Postgrad Med* 1990; 37: 9.
8. WU CHEN NB, DONOGHUE ER, SCHAFFER MI. Methanol intoxication: distribution in postmortem tissues and fluids including vitreous humor. *J Forensic Sci* 1985; 30: 213.
9. KENNEY AH, MELLINKOFF SM. Methyl alcohol poisoning. *Ann Intern Med* 1951; 34: 331.
10. McMARTIN KE, AMBRE JJ, TEPHLY TR. Methanol poisoning in human subjects. Role for formic acid accumulation in the metabolic acidosis. *Am J Med* 1980; 68: 414.
11. SEJERSTED OM, JACOBSEN D, OVREBO S, JANSEN J. Formate concentrations in plasma from patients poisoned with methanol. *Acta Med Scand* 1983; 213: 105.
12. ANDERSON TJ, SHUAIB A, BECKER WJ. Methanol poisoning: factors associated with neurologic complications. *Can J Neurol Sci* 1989; 16: 432.
13. LIU JJ, DAYA MR, CARRAQUILLO O, KALES SN. Prognostic factors in patients with methanol poisoning. *Clin Toxicol* 1998; 36: 175.
14. SWARTZ RD, MILLMAN RP, BILLI JE et al. Epidemic methanol poisoning: clinical and biochemical analysis of a recent episode. *Medicine* 1981; 60: 373.
15. PHANG PT, PASSERINI L, MIELKE B, BERENDT R, KING EG. Brain hemorrhage associated with methanol poisoning. *Crit Care Med* 1988; 16: 137.
16. MATHIEU P, HASSOUN A, LAUWERYS R. Predictors of methanol intoxication with unfavourable outcome. *Human Toxicol* 1989; 8: 135.
17. NOLLA-SALAS J, NOGUÉ S, MARRUECOS L, PALOMAR M, MARTÍNEZ J. Intoxicación por metanol y etilenglicol. Estudio de 18 observaciones. *Med Clin (Barc)* 1994; 104: 121.
18. GONDA A, GAULT H, CHURCHILL D, HOLLOMBY D. Hemodialysis for methanol intoxication. *Am J Med* 1978; 64: 749.
19. McLEAN DR, JACOBS H, MIELKE BW. Methanol poisoning: a clinical and pathological study. *Ann Neurol* 1980; 8: 161.
20. ROE O. The metabolism and toxicity of methanol. *Pharmacol Rev* 1955; 7: 399.

21. DEL CARPIO-O'DONOVAN R, GLAY J. Subarachnoid hemorrhage resulting from methanol intoxication: demonstration by computed tomography. *Can Assoc Radiol J* 1992; 43: 299.
22. ZAVALA E, NOGUÉ S. Intoxicación por metanol y trasplante renal. *Rev Española Anest Reanim* 1986; 33: 373.
23. FRIEDLAENDER MM, ROSENMANN E, RUBINGER D et al. Successful renal transplantation from two donors with methanol intoxication. *Transplantation* 1996; 61: 1549.
24. HANTSON P, KREMER Y, LERUT J, SQUIFFLET JP, MAHIEU P. Successful liver transplantation with a graft from a methanol-poisoned donor. *Transpl Int* 1996; 9: 437.
25. CHARI RS, HEMMING AW, CATRAL M. Successful kidney pancreas transplantation from donor with methanol intoxication. *Transplantation* 1998; 66: 674.
26. EVRARD P, HANTSON P, FERRANT E, VANORMELINGEN P, MATHIEU P. Successful double lung transplantation with a graft obtained from a methanol-poisoned donor. *Chest* 1999; 115: 1458.
27. Registre de malalts renals de Catalunya. Informe estadístic 1997. Barcelona: Servei Català de la Salut, May 1999.
28. UNOS Scientific Registry Data as of September 8, 1998. [www.unos.org](http://www.unos.org)
29. GRUFFERMAN S, MORRIS D, ALVAREZ J. Methanol poisoning complicated by myoglobinuric renal failure. *Am J Emerg Med* 1985; 3: 24.
30. CAVALLI A, VOLPI A, MAGGIONI AP, TUSA M, DE PIERI G. Severe reversible cardiac failure associated with methanol intoxication. *Postgrad Med J* 1987; 63: 867.
31. Actividad donación y trasplante. España 1998. Madrid: Organización Nacional de Trasplantes 1999.
32. PERSIJN GG, DE MEESTER J, COHEN B. How severe is organ shortage in Eurotransplant? In TOURAINE JL et al. eds. *Organ Shortage: The Solutions*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers Group, 1995: pp. 3–10.
33. STAWN J, VAUGHN WK, PETERS TG. UNOS monthly activity reports: October 1987-April 1990. Richmond, VA: United Network for Organ Sharing, 1991.
34. BURHANS EC. Methyl alcohol poisoning (a clinical and pathological study of 11 fatal cases). *Illinois Med J* 1930; 57: 260.
35. ECKFELDT JH, KERSHAW MJ. Hyperamylasemia following methyl alcohol intoxication. Source and significance. *Arch Intern Med* 1986; 146: 193.

**Caballero F, López-Navidad A, Cotorruelo J, Txoperena G.**

**Ecstasy-induced brain death and acute hepatocellular failure: multiorgan donor and liver transplantation.**

**Transplantation 2002; 74: 532-537. *Original Article***



# ECSTASY-INDUCED BRAIN DEATH AND ACUTE HEPATOCELLULAR FAILURE: MULTIORGAN DONOR AND LIVER TRANSPLANTATION

FRANCISCO CABALLERO,<sup>1, 4</sup> ANTONIO LOPEZ-NAVIDAD,<sup>1</sup> JULIO COTORRUELO,<sup>2</sup> AND GABRIEL TXOPERENA<sup>3</sup>

**Background.** Ecstasy is a neurotoxic and hepatotoxic drug. Brain edema and fulminant hepatic failure are two of the most serious complications associated with the consumption of ecstasy. Acute ecstasy intoxication can transform a patient into an organ donor or a hepatic graft recipient.

**Materials and Methods.** In the last 5 years in our centers, we have had two multiorgan donors who died from ecstasy-induced brain edema and three patients who required urgent orthotopic liver transplantation for treatment of severe acute hepatocellular failure induced by this drug. We performed eight transplantations using the organs of these two brain-dead donors: one heart, one bipulmonary, three kidneys, one kidney-pancreas, and two livers.

**Results.** Toxicity caused by ecstasy was not observed in any of the eight patients who underwent transplantation. The clinical state and the graft function of the heart, two liver, renopancreatic, and three kidney recipients were normal for a follow-up period that ranged between 7 months and 4.5 years. The lung recipient died from multiorgan failure secondary to bilateral pneumonia 5 days after the transplantation, and one of the kidney transplant patients died as a result of intestinal lymphoma 6 months after transplantation. The three liver transplantations in the three patients with ecstasy-induced fulminant hepatic failure were performed successfully using orthotopic transplantation. These three recipients are asymptomatic and have normal-functioning hepatic grafts after follow-up of 3.5 years, 15 months, and 11 months, respectively.

**Conclusions.** The thoracic and abdominal organs of people dying from ecstasy intoxication can be viable for transplantation. The short- and medium-term survival of the graft and of the recipient have been similar to that of other organ donors. Urgent liver transplantation is an effective therapeutic option in patients with ecstasy-induced acute hepatocellular failure.

People who die from acute intoxications are currently accepted as organ donors. Transplantations of organs obtained from patients who die from intoxication with acetaminophen, amanita phalloides, tricyclic antidepressants, barbiturates, benzodiazepines, cyanide, cocaine, ethanol, methanol, carbon monoxide, organophosphate, lead, rodenticides (brodif-

coum), and trichloroethylene have been successfully performed (1–7).

Ecstasy is the name popularly given to 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA), a synthetic by-product of methamphetamine. Its production is illegal, and consumption is clandestine and fairly popular among youths (8). Its metabolism is hepatic, and it is eliminated by the renal route. It is a lipophilic substance with a short half-life of approximately 8 hr, and its effects depend on the individual metabolism. The consumption of MDMA can produce serious acute toxic effects (8–10). The toxic dose is unknown, and the serious toxic effects are frequently idiosyncratic (11). The exact mechanism of this intoxication is unknown. The main causes of death are cardiac arrhythmias, fulminant hepatic failure, multiorgan failure, and structural lesions of the central nervous system (11–13). It can induce encephalic infarcts, subarachnoid hemorrhages, cerebral venous sinus thrombosis, cerebral vasculitis, and brain edema (14–19). Brain edema has been described associated with acute severe hyponatremia and can evolve to brain death (20–22), as occurred in our two donors. Fulminant hepatic failure caused by ecstasy can benefit from liver transplantation (11, 23).

We present the results of transplantations performed from two multiorgan donors with ecstasy-induced brain death, a fact not previously published in the literature. We also present three liver transplantations in three patients with ecstasy-induced fulminant hepatic failure, and we analyze our results and those published in the literature.

## CLINICAL CASES

### *Organ Donors Deceased Because of Ecstasy Intoxication*

**Donor 1.** A 15-year-old woman without pathologic history of interest was admitted because of an episode of obtundation and psychomotor agitation after ingesting 1.5 ecstasy tablets 8 hr earlier. Ten minutes after admission the patient suddenly presented areactive bilateral mydriasis and clinical signs of decerebration. She was intubated and connected to mechanical ventilation. The brain computerized tomography (CT) showed diffuse brain edema and subarachnoid hemorrhage. The blood biochemistry on admission included hyponatremia of 119 mEq/L and plasmatic osmolarity of 240 mOsm/L. She evolved to brain death 32 hr after hospital admission.

After the diagnosis of brain death, which was based on clinical criteria and the presence of persistent intracranial circulatory arrest, she was assessed as an organ donor. The electrocardiogram only showed sinus tachycardia at 110 beats a minute. The transthoracic echocardiograph was normal. The chest radiograph demonstrated an atelectasis in the right lung. The hemogram and the basic study of hemostasia were normal. The renal and hepatic biochemical profile was

<sup>1</sup> Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain.

<sup>2</sup> Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, Spain.

<sup>3</sup> Hospital Nuestra Señora de Aranzazú, San Sebastian, Spain.

<sup>4</sup> Address correspondence to: Francisco Caballero, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Department of Organ and Tissue Procurement for Transplantation, San Antonio Maria Claret, 167, 08025, Barcelona, Spain.

Received 5 March 2002. Accepted 5 April 2002.

normal. The abdominal ultrasound showed normal liver, pancreas, and kidneys. The serology for hepatitis B (HBV) and C (HCV) virus and for human immunodeficiency virus (HIV) was negative. The donor remained hemodynamically stable throughout the period of admission. The removal of heart, liver, and kidneys for transplantation began 10 hr after the diagnosis of death. The macroscopic examination of all these organs was normal.

The autopsy was performed after the multiorgan removal. The most important findings were a massive brain edema with dilatation of lateral ventricles and punctiform diffuse hemorrhage of the whole encephalic mass and thrombosis of lateral venous sinuses. As regards the pulmonary parenchyma, there were signs of massive diffuse atelectasis and the presence of fatty emboli in the pulmonary vascular system. The toxicologic study of blood, urine, gastric juice, and vitreous humour presented levels of MDMA of 0.03, 0.23, 14.54, and 0.01  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , respectively. No other toxics were detected in these biologic fluids.

The heart was transplanted to a 65-year-old patient with chronic cardiac failure secondary to rheumatic cardiomyopathy. The recipient did not present any medical or surgical complications during the 12 days of hospital admission. She received immunosuppression with azathioprine, cyclosporine, and prednisone. At 4.5 years after transplantation, the clinical state and cardiac function were normal, and she did not present any cardiologic complication during this period.

The liver was transplanted in an elective manner to a 62-year-old patient with hepatocarcinoma in liver with post-hepatitis C cirrhosis. The transplantation was performed without complications after a cold ischemia period of 5 hours. In the first 72 hr after transplantation, he presented a maximum alanine aminotransferase (ALT) of 263 UI/L, a maximum prothrombin ratio (PR) of 1.15, and a minimum production of bile of 410 mL/day. The hepatic biopsy performed 3 days after transplantation did not show significant alterations. He received immunosuppression with azathioprine, cyclosporine, and prednisone. He remained in the hospital for 16 days without complications, and on discharge the clinical state and hepatic function were normal. Two years after transplantation he required left suprarenalectomy because of metastasis of hepatocarcinoma, and after 4 years, resection of a new hepatocarcinoma in the graft. At 4.5 years after transplantation, the patient was clinically asymptomatic, with a normal-functioning hepatic graft.

The left kidney was transplanted to a 54-year-old patient with chronic renal failure (CRF) secondary to chronic pyelonephritis. The cold ischemia time was 18 hr. The renal graft presented immediate function with creatinemia of 88  $\mu\text{mol}/\text{L}$  on the seventh day after transplantation. The recipient did not present any complications during the 13 days of hospital admission. She received immunosuppression with cyclosporine, prednisone, and mycophenolate. The creatinemia was 62 and 97  $\mu\text{mol}/\text{L}$  in the 1st and 4th years after transplantation, respectively. After 4.5 years of follow-up, the clinical state and renal function were normal.

The right kidney was transplanted to a 27-year-old patient with CRF secondary to bilateral hydronephrosis as a result of vesicoureteral reflux. The cold ischemia time was 20 hr. The renal graft presented immediate function. He received immunosuppression with cyclosporine, prednisone, and mycophenolate. The patient died as a result of intestinal lym-

phoma with cerebral metastasis at 6 months after transplantation, with a normal-functioning renal graft (creatinemia of 115  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ).

*Donor 2.* A 19-year-old woman without pathologic history of interest was admitted for reduction in the level of consciousness and disorientation after ingestion of alcohol and MDMA 8 hours earlier. On admission, the brain CT did not demonstrate encephalic lesion and there was hyponatremia of 131 mEq/L and plasmatic osmolarity of 263 mOsm/L. The toxicologic screening showed ethanol in serum of 2.4 mmol/L, and qualitative study of amphetamines in urine was positive. No other toxics were detected either in the blood or in the urine. Ten hours after admission, the serum sodium was 120 mEq/L. Five hours later the patient suddenly presented neurologic deterioration, coma, sinus tachycardia at 180 beats a minute with bigeminy, and respiratory arrest that required immediate intubation and mechanical ventilation. The brain CT showed diffuse edema in the posterior fossa. The lumbar puncture demonstrated clear CSF with normal proteins and glucose and without cells. The bacteriologic and virologic culture of the CSF was negative. She evolved to brain death 23 hr after the ingestion of MDMA.

After the diagnosis of brain death, which was based on clinical criteria and the presence of persistent intracranial circulatory arrest, she was assessed as an organ donor. The electrocardiogram showed a sinus rate of 90 beats a minute and ST-segment elevation of 1 mm in DII, DIII, and V2 to V6 and prolongation of the QT interval (0.56 sec). The transthoracic echocardiography presented an overall depressed contractility with an ejection fraction of the left ventricle of 38% together with basal medium posteroinferior dyskinesia and anterior septal akinesia. The creatine kinase and troponin T values were 310 UI/L and 0.138  $\mu\text{g}/\text{L}$ , respectively. The chest radiograph was normal. The PaO<sub>2</sub> with FiO<sub>2</sub> of 1 was 579 mm Hg. The culture of bronchial secretions for bacteria and fungi was negative. The basic study of the hemostasis was normal. The renal, hepatic, and pancreatic biochemical profile was normal. The abdominal ultrasound presented normal liver, kidneys, and pancreas. The serology for HBV, HCV, and HIV was negative. The donor remained hemodynamically stable from the diagnosis of death until the beginning of organ removal. The removal of lungs, liver, pancreas, and kidneys for transplantation began 20 hours after the diagnosis of death. Twenty-five minutes after the beginning of the removal, the donor presented a sudden episode of ventricular tachycardia, followed by ventricular fibrillation and asystole, which was reversed after 6 minutes of advanced cardiac reanimation. She did not present any other medical or surgical complications during the removal. Macroscopically, all the organs that were to be transplanted were normal.

The autopsy was performed after the multiorgan removal. The encephalic mass was macerated and presented signs of diffuse edema. Multiple punctiform hemorrhagic suffusions were observed in the cardiac macroscopic examination, covering the whole thickness of the left ventricle, except the septum. In the microscopic examination, there were multiple disseminated foci of transmural interstitial hemorrhage in the left ventricle, which especially affected the subendocardial and subepicardial regions. In addition, the immunohistochemical study revealed the presence of isolated myocardial fibers with signs compatible with recent ischemia. The toxicologic study of urine was positive for amphetamines and

negative for tricyclic antidepressants, barbiturates, benzodiazepines, cannabis, cocaine, and opiates. The qualitative determination of MDMA in bile was positive.

The lungs were transplanted to a 53-year-old patient with emphysema and pulmonary hypertension in a very severe pretransplantation clinical situation. Twelve hours after transplantation, he presented fever, leukocytosis, and acute respiratory failure. The posttransplantation radiograph of thorax identified a left basal infiltrate, which subsequently evolved to a bilateral alveolar infiltrate. The bronchoscopy revealed purulent bronchial secretions and sutures without signs of ischemia; abundant polymorphonuclears and hyaline membranes appeared in the bronchial biopsy. All the hemocultures and all the microbiologic cultures of the bronchial aspiration were negative. He evolved to multiorgan failure and died on the fifth day after transplantation.

The liver was transplanted to a 63-year-old patient with a background of posthepatitis C cirrhosis and liver transplantation 3 months earlier, which had been complicated with a thrombosis of the hepatic artery. This second transplantation was performed without surgical complications, and the graft presented immediate function. She received immunosuppressive treatment with tacrolimus and prednisone. She was discharged from the hospital after 3 weeks with normal hepatic function. Forty-seven days after transplantation, the hepatic biopsy revealed hepatitis C recurrence and the serum HCV-RNA by polymerase chain reaction was 475,000 UI/mL. Seven months after transplantation, she had a PR of 1.25 and a mixed pattern of cytolysis and cholestasis (AST 88 UI/L, ALT 45 UI/L,  $\gamma$ -glutamyltransferase [GGT] 200 UI/L, alkaline phosphatase 323 UI/L, and total bilirubin 1.7  $\mu$ mol/L).

The right kidney was transplanted to a 43-year-old patient with CRF secondary to IgA nephropathy. The cold ischemia time was 16 hr. The renal graft presented immediate function. The recipient did not present any medical or surgical complications during the 9 days of hospital admission. He received immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate, and prednisone. Seven months after transplantation, the clinical state and the renal function were normal (creatinemia of 104  $\mu$ mol/L).

A renopancreatic transplantation was performed on a 31-year-old patient with CRF caused by diabetic nephropathy. The cold ischemia time was 6 hours. He received immunosuppressive treatment with tacrolimus, mycophenolate, and prednisone. The recipient presented immediate diuresis after transplantation. He required insulinotherapy only in the first 24 hr after transplantation. Seven months after the transplantation, he presented normal glucemias and creatinemia of 106  $\mu$ mol/L.

#### *Liver Transplantation in Ecstasy-Induced Fulminant Hepatic Failure*

*Recipient 1.* A 25-year-old woman was admitted because of abdominal pain, jaundice, and vomiting for 5 days after consumption of ecstasy. Her history included the consumption of designer drugs and oral contraceptive pills. On admission she had hepatocellular failure with PR of 6.5, cytolysis and cholestasis, and renal failure (creatinemia of 415  $\mu$ mol/L). The serology for HIV was negative. The most frequent causes of fulminant hepatic failure were excluded. The HAV, HBV, and HCV serologies were negative. Despite the medical treatment, the clinical state worsened and she presented enceph-

alopathy. An orthotopic liver transplantation was performed on the second day of admission. The liver of the recipient presented a submassive necrosis, predominantly from area 2, and subcapsular hematomas. The transplanted liver came from a 56-year-old donor who died of head trauma. The cold ischemia time was 4 hr and 20 min. She received immunosuppression with azathioprine, prednisone, and cyclosporine. The patient was admitted for 15 days, and on discharge the PR was 1 and the renal function normal (creatinemia of 106  $\mu$ mol/L). Sixteen days after the transplantation, she presented a grade I acute rejection that did not require treatment. At 3.5 years after the transplantation, she was asymptomatic with a PR of 1.04 and discrete cholestasis (AST 17 UI/L, ALT 17 UI/L, alkaline phosphatase 285 UI/L, GGT 98 UI/L, and total bilirubin 0.3  $\mu$ mol/L).

*Recipient 2.* A 17-year-old male with a history of consumption of ecstasy, cannabis, and alcohol at weekends for 5 months was admitted with toxic subacute hepatitis with grade II encephalopathy and coagulation disorders after consuming ecstasy a few days earlier. The HAV, HBV, HCV, and HIV serologies were negative. An orthotopic liver transplantation was performed 4 days after admission. The histologic study of the recipient's liver presented a submassive hepatic necrosis and an intense cholestasis. The hepatic graft came from a 58-year-old donor who died of head trauma. The cold ischemia time was 4 hr and 25 min. He received immunosuppression with tacrolimus and prednisone. In the first 72 hr after transplantation, he presented a maximum ALT of 654 UI/L and a maximum PR of 1.6. On the tenth day after transplantation, he presented an episode of acute rejection that was resolved by increasing the dose of immunosuppressive treatment. He remained in the hospital for 1 month without other important complications, and on discharge a pattern of cytolysis and cholestasis persisted. Fifteen months after transplantation, the patient was asymptomatic with PR of 1.15, AST 34 UI/L, alkaline phosphatase 333 UI/L, and normal figures for ALT, GGT, and total bilirubin.

*Recipient 3.* A 16-year-old woman with a background of sporadic consumption of designer drugs was admitted after presenting with two days of jaundice, hepatic failure with a PR of 9, and grade I encephalopathy after consumption of several ecstasy tablets. The HAV, HBV, HCV, and HIV serologies were negative. The clinical evolution was unfavorable. Orthotopic liver transplantation was performed using the standard technique without medical or surgical complications 2 days after admission. The histologic study of the recipient's liver presented lesions of massive necrosis, and the immunohistochemistry techniques did not detect reactivity for hepatitis B surface antigen or for hepatitis B core antigen. The hepatic graft came from an 80-year-old donor who had died of spontaneous intracerebral hemorrhage. In the donor, the hepatic function, the abdominal ultrasound, and the macroscopic appearance of the liver were strictly normal. The cold ischemia time was 5.5 hr. The recipient received immunosuppressive treatment with tacrolimus and prednisone. In the first 72 hr after transplantation, she presented a maximum ALT of 913 UI/L and a maximum PR of 1.9. The transaminases and the activity of the prothrombin progressively normalized. The patient was admitted for 27 days without important complications after transplantation. The recipient suffered from two episodes of moderate rejection in the second and eighth months after transplantation,



which were resolved by increasing the dose of immunosuppressive treatment. Subsequently, in the 10th month after transplantation, she was admitted to study a pattern of cytolysis and cholestasis (AST 85 UI/L, ALT 115 UI/L, GGT 198 UI/L, alkaline phosphatase 177 UI/L, and total bilirubin 3.9  $\mu\text{mol/L}$ ). Abdominal Doppler ultrasound showed a hepatic graft with normal structure, and the hepatic artery, portal vein, and suprahepatic veins were permeable. The hepatic biopsy revealed intense intracanalicular cholestasis and portal and parenchymatous lesions compatible with acute cholangitis. The serum HCV-RNA by qualitative polymerase chain reaction and the antigenemia and the cytomegalovirus culture were negative. The alteration of the hepatic function tests was corrected after adding mycophenolate to the immunosuppressive treatment. At 11 months after transplantation, she was asymptomatic with PR of 1.1 and the alteration of the hepatic enzymes persisted: AST 68 UI/L, ALT 102 UI/L, GGT 216 UI/L, and alkaline phosphatase 295 UI/L.

#### DISCUSSION

The recreational consumption of MDMA has increased over the last decade, above all among youths (8). The ingestion of small quantities of this drug can cause serious hepatic and encephalic lesions (11, 14–21). The incidence of these neurologic complications is unknown and can provoke brain death in healthy young people. One of the most frequent causes of brain death in these patients is brain edema associated with severe hyponatremia (20–22) as occurred in our donors. Young women present a specific risk for the development of severe hyponatremia (20–22). Hyponatremia tends to be dilutional because of water intoxication or secondary to inadequate secretion of antidiuretic hormone (20, 24). Thirteen cases of hyponatremia associated with the ingestion of MDMA have been published, eight of them with brain edema demonstrated by brain CT, three of which evolved to brain death (20–22). Systemic complications were, moreover, observed in two of the three cadavers, pulmonary edema in one (20), and pulmonary edema and hepatic necrosis in the other (21). In our experience, all the organs from our two donors were viable for transplantation with the exception of the lungs of one donor and the heart of another. That is to say that in these fatal cases the rest of the thoracic and abdominal organs may be scarcely or not at all affected, and they may be considered as potential donor organs and tissues for transplantation.

Two considerations are important in all donors who die from intoxications. Firstly, a specific assessment of the structural and functional lesions of the organs caused by the pathologies associated or concomitant with the cause of death is essential. Secondly, it is vital to rule out possible organic toxic lesions in progress in addition to the possibility of toxic action subsequent to the transplantation. This last phenomenon may occur when the toxic responsible for the death of the donor accumulates in the organs transplanted (1, 25). For example, the transmission of intoxication due to tricyclic antidepressants has been described in the recipient of a liver from a donor who died from this intoxication (25). Ninety-five percent of MDMA consumed is eliminated in approximately 40 hr, and its toxic effects can therefore persist for 1 or 2 days after ingestion (9). In our two donors, the interval between the ingestion of ecstasy and multiorgan removal was 50 and 51 hr, respectively.

The assessment of donors who die from ecstasy intoxication should be performed on the basis of clinical (clinical history and physical examination), biologic, and morphologic parameters. It is important to search for all those systemic complications described in ecstasy intoxication, mainly in the heart, lung, and liver (11–13, 20, 21). In the cardiac evaluation, we should look for signs of ischemia or myocardial necrosis, such as those described in patients intoxicated by MDMA in relation to coronary spasm (26, 27) and arrhythmias (12). Prolonged QT interval is a risk factor for the development of malignant arrhythmias and asystole in these donors (28). In our second organ donor who was not a heart donor, there was a prolongation of the QT interval and she presented malignant arrhythmias during the multiorgan removal; in the pathologic study, extensive cardiac structural lesions were observed. At a pulmonary level, we should investigate mainly the presence of edema, infarcts, and intralveolar hemorrhages (8, 11–13, 20). In the hepatic evaluation, it is important to detect clinical signs (hepatomegaly or jaundice) in addition to analytical data (hepatic enzymes, ammonemia, and the coagulation factors of hepatic synthesis) suggestive of hepatotoxicity caused by ecstasy (11, 23). The pretransplantation hepatic biopsy may be useful to confirm or rule out tissular damage caused by ecstasy. The renal complications described in MDMA consumers include acute renal failure, probably of multifactorial etiology (29). The possible causes of this acute renal failure include disseminated intravascular coagulation, rhabdomyolysis and, according to some authors, a possible direct nephrotoxic effect caused by ecstasy (29). Our donors did not present either disseminated intravascular coagulation or rhabdomyolysis. No case of chronic renal failure caused by consumption of ecstasy has been described (30). No type of pancreatic alteration has been described in the literature in relation to MDMA consumption (8–13).

Eight patients received transplantations from the organs generated by our two donors: one bipulmonary, one heart, three kidneys, one kidney-pancreas, and two livers. The pretransplantation evaluation of all these organs showed a strictly normal functional and morphologic pattern. None of the clinical symptoms described in MDMA intoxication was present in any of the recipients after transplantation. In six recipients, the clinical state and the function of the grafts were normal during the follow-up period. The cause of death in the two recipients who died was not related to ecstasy intoxication.

The heart transplantation was successful and at 4.5 years after transplantation the clinical state and the cardiac function of the recipient were normal. The cardiac donor had presented a strictly normal cardiac function throughout hospital admission. The bipulmonary transplantation was performed without surgical complications. However, in the first 24 hr after transplantation the recipient presented fever and respiratory failure secondary to bilateral pneumonia and renal failure, and he died of multiorgan failure on the fifth day after transplantation. No pulmonary complication had been observed in the donor during the pretransplantation evaluation of both lungs: pulmonary function, radiograph of thorax, and bronchial secretion culture. We believe that this result is not related to ecstasy. Our results with the four kidney transplantations were excellent. All the renal grafts had immediate function. One of the recipients died after 6 months

as a result of intestinal lymphoma with renal function preserved (creatinemia of 115  $\mu\text{mol/L}$ ). We do not believe that the death from lymphoma of one of the renal recipients is related to ecstasy, but was probably related to the immunosuppression. The other three recipients did not present any complication during the follow-up of 4.5 years and 7 months, respectively, and maintained a strictly normal renal function. The renopancreatic transplantation was successful. During the 7 months of follow-up, the recipient maintained normal glucemia and renal function. The two liver transplantations were successful, although in both recipients the pathologies that led to the transplantation reoccurred in the grafts. No sign of hepatotoxicity due to ecstasy was observed in the two donors during the pretransplantation evaluation of both livers: hepatic function tests, hepatic ultrasound, and macroscopic evaluation. The posttransplantation liver biopsy specimens did not reveal signs of toxicity caused by ecstasy in either of the two recipients.

In conclusion, the transplantation of organs from donors who die of MDMA intoxication do not transfer the toxicity to the recipients, and all the thoracic and abdominal organs of these brain-dead donors can be viable for transplantation.

MDMA is a potentially hepatotoxic drug (11, 31–33). The etiology of this hepatic toxicity is probably multifactorial, and immunologic mechanisms and hyperthermia have been involved (9, 31, 32). According to some authors, the intensity of the hepatic damage does not seem to be related either to the quantity or to the frequency of ingestion of ecstasy, and they suggest a reaction of an idiosyncratic type (11, 32). The clinical pattern ranges from asymptomatic alteration of the hepatic function tests to acute hepatic failure (11, 31–34). Acute hepatitis is the most frequent form of clinical presentation (11, 33), the interval between the ingestion of ecstasy and the symptomatology can vary between 1 and 28 days (11, 32, 33), and spontaneous recovery normally occurs between 3 weeks and 3 months (11, 33). Cases of subacute toxicity, hepatic fibrosis, and relapsing hepatitis have also been described after repeated ingestion of this substance (11, 31). No case of cirrhosis or hepatocarcinoma has been described as a result of consumption of MDMA. At a histologic level, numerous hepatic structural lesions have been described, from microvesicular steatosis to massive hepatocellular necrosis (11, 13, 31–33).

Ecstasy-induced fulminant hepatic failure may progress to multiorgan failure, with a mortality of over 50% (11, 32). These patients may require treatment involving liver transplantation (11, 23, 32, 34–40), as occurred in our three patients. Fifteen cases of liver transplantation, nine conventional and six auxiliary, have been published in the literature in patients with fulminant hepatic failure after MDMA ingestion (11, 23, 32, 34–40). The posttransplantation survival rate in this series was 60% (9 of 15). Liver transplantation was successful in seven cases. In a further two with auxiliary liver transplantation, the recovery was partial and the patients still needed the auxiliary graft function at 5 and 18 months after transplantation, respectively (35). The posttransplantation mortality rate was 40% (6 of 15), and the main causes of death were sepsis in 4 cases, acute rejection in 1 case, and unknown in 1 case. In the face of the presentation of grade I to II hepatic encephalopathy in a patient with acute hepatocellular failure after consumption of ecstasy, urgent liver transplantation should be considered, as oc-

curred in our three patients, because grade III to IV encephalopathy is normally associated with bad prognosis, even after liver transplantation (23, 32, 38).

## REFERENCES

- Leikin JB, Heyn-Lamb R, Aks S, Erickson T, Snyder J. The toxic patient as a potential organ donor. *Am J Emerg Med* 1994; 12: 151.
- Hantson P, Vekemans MC, Vanormelingen P, de Meester J, Persijn G, Mahieu P. Organ procurement after evidence of brain death in victims of acute poisoning. *Transplant Proc* 1997; 29: 3341.
- Langer M, Gridelli B, Piccolo G, et al. A liver transplant candidate (fulminant hepatic failure from *Amanita phalloides* poisoning) as a multiorgan donor. *Transplant Proc* 1997; 29: 3343.
- Dribben WH, Kirk MA. Organ procurement and successful transplantation after malathion poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001; 39: 633.
- Tenderich C, Koerner MK, Posival H, et al. Hemodynamic follow-up of cardiac allografts from poisoned donors. *Transplantation* 1998; 66: 1163.
- O'Connor KJ, Delmonico FL. Organ donation and transplantation from poisoned donors. *Transplant Rev* 1999; 13: 52.
- López-Navidad A, Caballero F, Cabrer C, González-Segura C, Frutos MA. Short and long-term success of organs transplanted from acute methanol poisoned donors. *Clin Transplant* 2002; 16: 151.
- McCann UD, Slate SO, Ricaurte GA. Adverse reactions with 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA; 'ecstasy'). *Drug Saf* 1996; 15: 107.
- Kalant H. The pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs. *CMAJ* 2001; 165: 917.
- Burgess C, O'Donohoe A, Gill M. Agony and ecstasy: A review of MDMA effects and toxicity. *Eur Psychiatry* 2000; 15: 287.
- Henry JA, Jeffreys KJ, Dawling S. Toxicity and deaths from 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"). *Lancet* 1992; 340: 384.
- Dowling GP, McDonough E, Bost R. "Eve" and "ecstasy." A report of five deaths associated with the use of MDEA and MDMA. *JAMA* 1987; 257: 1615.
- Milroy CM, Clark JC, Forrest ARW. Pathology of deaths associated with "ecstasy" and "eve" misuse. *J Clin Pathol* 1996; 49: 149.
- Manchanda S, Connolly MJ. Cerebral infarction in association with ecstasy abuse. *Postgrad Med J* 1993; 69: 874.
- Hughes JC, McCabe M, Evans RJ. Intracranial haemorrhage associated with ingestion of 'ecstasy.' *Arch Emerg Med* 1993; 10: 372.
- Gledhill JA, Moore DF, Bell D, et al. Subarachnoid hemorrhage associated with MDMA abuse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1036.
- Rothwell PM, Grant R. Cerebral venous sinus thrombosis induced by 'ecstasy.' *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1035.
- Bitsch A, Thiel A, Rieckmann P, Prange H. Acute inflammatory CNS disease after MDMA ('ecstasy'). *Eur Neurol* 1996; 36: 328.
- Wilkins B. Cerebral oedema after MDMA ("ecstasy") and unrestricted water intake: Hyponatraemia must be treated with low water input. *BMJ* 1996; 313: 689.
- Parr MJ, Low HM, Botterill P. Hyponatraemia and death after "ecstasy" ingestion. *Med J Aust* 1997; 166: 136.
- O'Connor A, Cluroe A, Couch R, Galler L, Lawrence J, Synek B. Death from hyponatraemia-induced cerebral oedema associated with MDMA ("Ecstasy") use. *N Z Med J* 1999; 112: 255.
- Balmelli C, Kupferschmidt H, Rentsch K, Schneemann M. Tödliches Hirnödem nach Einnahme von Ecstasy und Benzylpiperazin. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 809.
- Brauer RB, Heidecke CD, Nathrath W, et al. Liver transplantation for the treatment of fulminant hepatic failure induced by the ingestion of ecstasy. *Transpl Int* 1997; 10: 229.
- Henry JA, Fallon JK, Kicman AT, Hutt AJ, Cowan DA, Forsling M. Low-dose MDMA ("ecstasy") induces vasopressin secretion. *Lancet* 1998; 351: 1784.
- Brems JJ, Meranda GO, Hayek ME, Kane RE, Flynn MF, Kaminski DL. Orthotopic liver transplantation resulting in amitriptyline toxicity in the recipient. *Transplantation* 1996; 48: 159.
- Massari FM, Comerio G, Perlini S, et al. Infarto miocardico acuto in età giovanile e tossicodipendenza: Revisione della letteratura ed esperienza personale. *G Ital Cardiol* 1995; 25: 1273.
- Qasim A, Townend J, Davies MK. Ecstasy induced acute myocardial infarction. *Heart* 2001; 85: E10.
- Maxwell DL, Polkey MI, Henry JA. Hyponatraemia and catatonic stupor after taking "Ecstasy." *BMJ* 1993; 307: 1399.
- Fahal IH, Sallomi DF, Yaqoob M, Bell GM. Acute renal failure after ecstasy. *BMJ* 1992; 305: 29.

30. Bakir AA, Dunea G. Drugs of abuse and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5: 122.
31. Jones AL, Simpson KJ. Review article: Mechanisms and management of hepatotoxicity in ecstasy (MDMA) and amphetamine intoxications. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 129.
32. Ellis AJ, Wendon JA, Portmann B, Williams R. Acute liver damage and ecstasy ingestion. *Gut* 1996; 38: 454.
33. Dykhuizen RS, Brunt PW, Atkinson P, Simpson JG, Smith CC. Ecstasy induced hepatitis mimicking viral hepatitis. *Gut* 1995; 36: 939.
34. Ijzermans JN, Tilanus HW, De Man RA, Metselaar HJ. "Ecstasy" and liver transplantation. *Ann Med Interne* 1993; 144: 568.
35. Chenard-Neu MP, Boudjema K, Bernuau J, et al. Auxiliary liver transplantation: Regeneration of the native liver and outcome in 30 patients with fulminant hepatic failure. A multicenter European study. *Hepatology* 1996; 23: 1119.
36. Pereira SP, McCarthy M, Ellis AJ, et al. Auxiliary partial orthotopic liver transplantation for acute liver failure. *J Hepatol* 1997; 26: 1010.
37. Garbino J, Henry JA, Mentha G, Romand JA. Ecstasy ingestion and fulminant hepatic failure: Liver transplantation to be considered as a last therapeutic option. *Vet Hum Toxicol* 2001; 43: 99.
38. De Carlis L, De Gasperi A, Slim AO, et al. Liver transplantation for ecstasy-induced fulminant hepatic failure. *Transplant Proc* 2001; 33: 2743.
39. Hellinger A, Rauen U, de Groot H, Erhard J. Auxiliäre Lebertransplantation bei akuten Leberversagen nach Einnahme von 3, 4-Methylen-dioxyamphetamin ("ecstasy"). *Dtsch Med Wochenschr* 1997; 122: 716.
40. Henegan MA, Portmann BC, Norris SM, et al. Graft dysfunction mimicking autoimmune hepatitis following liver transplantation in adults. *Hepatology* 2001; 34: 464.

0041-1337/02/7404-537/0

TRANSPLANTATION

Copyright © 2002 by Lippincott Williams &amp; Wilkins, Inc.

Vol. 74, 537-540, No. 4, August 27, 2002

Printed in U.S.A.

## FLOW CYTOMETRIC EVALUATION OF PREGNANCY-INDUCED ANTI-HLA IMMUNIZATION AND BLOOD TRANSFUSION-INDUCED REACTIVATION

JEAN-MICHEL REBIBOU,<sup>1,2,7</sup> JACQUELINE CHABOD,<sup>1</sup> DOMINIQUE ALCALAY,<sup>3</sup>  
MARIE-CHRISTINE COUSSEDIERE,<sup>4</sup> PATRICE DETEIX,<sup>5</sup> GUY TOUCHARD,<sup>6</sup> ISABELLE DUPONT,<sup>1</sup>  
CHANTAL THÉVENIN,<sup>1</sup> JEAN-MARC CHALOPIN,<sup>2</sup> AND PIERRE TIBERGHEN<sup>1</sup>

**Background.** Pregnancy-induced alloimmunization (PIA) may decrease to a level that becomes undetectable by complement-dependent cytotoxicity (CDC). Nevertheless, such alloimmunization may provoke acute rejections after kidney transplantation and lead to broad-spectrum immunizations after transfusion. Flow-cytometry (FC) was used to estimate the frequency of low-level PIA and to evaluate its influence on posttransfusion alloimmunization profiles.

**Methods.** To evaluate the frequency of low-level PIA, the sera of 36 women, free of CDC-detectable anti-HLA IgG (CDC-IgG-negative), were cross-matched by FC against their husband's or offspring's lymphocytes and further analyzed with human leukocyte antigen (HLA) Ag-coated microbeads (Flow-PRA One-Lambda,

Canoga Park, CA). To evaluate the influence of low-level alloimmunization on posttransfusion appearance of CDC-IgG, pretransfusion sera of a second cohort of 43 women, also CDC-IgG-negative and included in a transfusion protocol, were analyzed by Flow-PRA. Posttransfusion sera were analyzed for the development of cytotoxic IgG.

**Results.** Ten of the first cohort of 36 (27.8%) CDC-IgG-negative women showed a positive FC cross-match against the husband or offspring lymphocytes. Flow-PRA analysis confirmed that 9 of 10 positive cross-matched sera contained anti-HLA IgG. Among the 43 transfused patients, 11 of 16 (68.7%) of the women who were CDC-IgG-positive after blood transfusion showed FC-detectable IgG before transfusion; although 2 of 27 (7.4%) of the patients who remained CDC-IgG-negative after transfusion showed FC-detectable IgG before transfusion ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion.** Most of the de novo anti-HLA immunizations detected by CDC after transfusion in previously pregnant women can be detected by Flow-PRA before transfusion.

### INTRODUCTION

Pregnancy is an important source of alloimmunization: 50% of women develop anti-human leukocyte antigen (HLA) antibodies (Ab) after three pregnancies (1). This humoral immunization is associated with a potent T-cell immunity, which is not inhibited by cyclosporin (2). However, when previously pregnant women are evaluated for kidney transplantation, the level of humoral immunization may have decreased and may not be detectable with the conventional

<sup>1</sup> INSERM E0119-UPRES EA2284 Laboratoire d'immunogénétique EFS de Bourgogne/Franche-Comté, Besançon, France.

<sup>2</sup> Service de Néphrologie et Transplantation Rénale, Hôpital Saint-Jacques, Besançon, France.

<sup>3</sup> Laboratoire d'immunogénétique EFS Centre-Atlantique, Poitiers, France.

<sup>4</sup> Laboratoire d'immunogénétique EFS Auvergne-Loire, Clermont-Ferrand, France.

<sup>5</sup> Service de Néphrologie et Transplantation Rénale, CHU Clermont-Ferrand, France.

<sup>6</sup> Service de Néphrologie et Transplantation Rénale, CHU Poitiers, Poitiers, France.

<sup>7</sup> Address correspondence to: J. M. Rebibou, M.D., Laboratoire d'immunogénétique EFS de Bourgogne/Franche-Comté, 2 Boulevard A Fleming, 25000, Besançon, France.

Received 22 August 2001. Revision Requested 1 November 2002. Accepted 19 December 2001.

**Caballero F, López-Navidad A, Gómez M, Solà R.**

**Successful transplantation of organs from a donor who died from acute cocaine intoxication.**

**Clin Transplant 2003; 17: 89-92. *Case Report***

## Case Report

# Successful transplantation of organs from a donor who died from acute cocaine intoxication

Caballero F, López-Navidad A, Gómez M, Solá R. Successful transplantation of organs from a donor who died from acute cocaine intoxication.

Clin Transplant 2003; 17: 89–92. © Blackwell Munksgaard, 2003

One to two percent of the general population of western countries are regular consumers of cocaine, 10% being sporadic consumers. This proportion increases considerably in the population age groups which are most frequently organ donors. Cocaine may directly cause brain death, or be present in those with brain death who died from other causes, especially head trauma. We present a 30-yr-old female donor, a regular consumer of inhaled cocaine, who died of brain anoxia after cocaine inhalation. Twenty-five hours after cocaine inhalation, the liver and kidneys were removed for transplantation. The liver was transplanted to a patient with acute hepatocellular failure caused by isoniazids, and the kidneys to two recipients with renal polycystosis. Toxicity attributable to the cocaine was not observed in any of the three recipients. All three grafts presented immediate function, and the clinical evolution of all three recipients and the function of all three grafts were excellent during the 5 yr of follow-up. The serum creatinines of the two kidney recipients 5 yr from transplantation were 76 and 72  $\mu\text{mol/L}$ , respectively.

**Francisco Caballero<sup>a</sup>, Antonio López-Navidad<sup>a</sup>, Manuel Gómez<sup>b</sup> and Ricard Solá<sup>c</sup>**

<sup>a</sup> Department of Organ & Tissue Procurement for Transplantation, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, <sup>b</sup> Liver Transplantation Unit, Hospital Juan Canlejo, A Coruña, <sup>c</sup> Kidney Transplantation Unit & Nephrology Service, Fundació Puigvert, Barcelona, Spain

Key words: acute intoxication – brain anoxia – brain death – cocaine – glottis oedema – kidney transplantation – liver transplantation – organ donor – pulmonary haemorrhage – rhabdomyolysis

Corresponding author: F. Caballero, MD, Department of Organ & Tissue Procurement for Transplantation, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Avinguda Sant Antoni M<sup>a</sup> Claret 167, 08025 Barcelona, Spain

Accepted for publication 13 December 2002

Patients who die from acute intoxications are currently accepted as organ donors (1–3). The short-, medium- and long-term graft survival in the recipients from these donors is similar to that of the graft from non-intoxicated donors (1–3).

Cocaine consumption has reached epidemic proportions in the western population. In the USA and Spain, 1–2% of the general population are regular consumers, and up to 10% sporadic consumers. This proportion increases considerably in those age groups which are most frequently organ donors. This toxic may be present with an increased frequency in donors who die as a result of head trauma in traffic accidents, frequently

associated with alcohol. Cocaine can moreover cause brain death on inducing brain haemorrhages and infarctions and also brain anoxia secondary to primary cardiac arrest as a result of myocardial infarction or severe arrhythmias, or primary respiratory arrest as a result of lung oedema, pulmonary haemorrhage or glottis oedema, as occurred in the donor that we present here (4, 5).

Cocaine is a liposoluble alkaloid which metabolizes quickly to hydrosoluble components which are eliminated by the kidney. The half-life of cocaine is 30–60 min. The most frequent means of consumption is nasal inhalation. The most frequent chemical presentation is cocaine hydrochloride.



ride, often mixed with various substances, including anaesthetics (lidocaine, procaine) and stimulants (caffeine, amphetamines).

We present the results of the transplantations performed with the liver and the kidneys of a donor who died of acute cocaine intoxication, and we analyse the cases published in the literature of organ transplantations from donors who died from this intoxication or with a background of cocaine consumption.

### Clinical case

A 30-yr-old woman with a background of bronchial asthma and regular consumption of inhaled cocaine. There was no background of parenteral drug consumption. She was admitted to our hospital because of cardiorespiratory arrest preceded by sudden dyspnoea, 1 h after cocaine inhalation. On performing endotracheal intubation, the direct laryngoscopy revealed glottis oedema. After 35 min of advanced cardiopulmonary resuscitation, she recovered sinus rhythm. After resuscitation, she presented deep coma and mydriatic and nonreactive pupils, systemic blood pressure was 100/60 mmHg and she had a sinus tachycardia of 150 beats/min. The toxicological analysis revealed cocaine and amphetamines in the urine. No other toxics were detected in the blood or urine. The patient fulfilled clinical criteria of brain death 11 h after hospital admission.

Following diagnosis of brain death, clinical criteria and persistent intracranial circulatory arrest, she was assessed as an organ donor. The electrocardiogram showed sinus tachycardia of 145 beats/min. The transthoracic echocardiograph revealed anteroapical akinesia and very reduced global contractility, and the ejection fraction of the left ventricle was 25%. The creatine kinase (CK) was 8401 UI/L and the troponin T lower than 0.01 µg/L. In the X-ray of the thorax there was a bilateral alveolar infiltrate. The PaO<sub>2</sub> with FiO<sub>2</sub> of 1 was 171 mmHg. The bronchial secretions were abundant and haematic. The culture of the secretions was negative for bacteria and fungi. The hepatic profile revealed a pattern of slight cytolysis (ALT 88 UI/L, AST 191 UI/L, GGT 46 UI/L, FA 79 UI/L and BT 2 µmol/L) and the coagulation was normal. The serum creatinine was 209 µmol/L; on hospital admission 11 h earlier it was 99 µmol/L. The myoglobinemia and myoglobinuria were 4500 and 1900 µg/L, respectively. The amylasaemia and lipasemia were 308 and 1027 UI/L, respectively. The abdominal ultra-

sound revealed normal liver, kidneys and pancreas. The serology for hepatitis B, C and human immunodeficiency viruses was negative. The donor remained haemodynamically stable and with diuresis conserved from diagnosis of death to organ removal. One hour before multiorgan removal, the ALT was 89 UI/L, and the serum creatinine 239 µmol/L.

The removal of liver and kidneys for transplantation began 13 h after diagnosis of brain death. The liver and kidneys were macroscopically normal. No biopsy was performed of any of these organs. The macroscopic and microscopic examination of the heart was normal, including the coronary arteries. The microscopic examination of both lungs revealed focal intra-alveolar haemorrhage and macrophages charged with haemosiderin together with pulmonary oedema, without signs of vasculitis.

The liver was transplanted to a 14-yr-old male patient with acute hepatocellular failure caused by isoniazids. The orthotopic liver transplantation was performed without complications. The cold ischaemia time was 8 h. The hepatic graft presented immediate function. In the first 72-h post-transplantation, he presented a maximum ALT of 1360 UI/L and a maximum prothrombin ratio (PR) of 1.7. He received immunosuppressive treatment with azathioprine, cyclosporin A and prednisone. Five years post-transplantation, the clinical state was normal, he had a PR of 1 and a normal hepatic profile (ALT 21 UI/L, AST 23 UI/L, GGT 23 UI/L and BT of 0.5 µmol/L).

The left kidney was transplanted to a 52-yr-old female patient with renal polycystosis. The cold ischaemia time was 12 h. Three days post-transplantation, she required a session of haemodialysis and she did not present complications during the 21 d of admission. She received immunosuppressive treatment with tacrolimus, mycophenolate and prednisone. The creatinemia at 1 month, and at the first, third and fifth year post-transplantation was 113, 88, 78 and 76 µmol/L, respectively.

The right kidney was transplanted to a 56-yr-old male patient with renal polycystosis. The cold ischaemia time was 24 h. The renal graft presented immediate function. The patient did not present any complication during the 35 d of admission. He received immunosuppressive treatment with cyclosporin A, mycophenolate and prednisone. The creatinemia at 1 month, and at the first, third and fifth year post-transplantation was 136, 82, 76 and 72 µmol/L, respectively.

**Discussion**

Cocaine-induced brain lesions can cause brain death. These lethal cases can be organ donors. The donor presented died of brain anoxia secondary to primary respiratory arrest caused by cocaine-induced glottis oedema and pulmonary haemorrhage. All three grafts from this donor presented an excellent evolution in the three corresponding recipients, one liver and two kidney, during the 5 yrs of follow-up. No toxicity caused by cocaine was transmitted to any recipient. The hepatic graft presented an excellent immediate function. The recipient did not present any medical or surgical complication during hospital admission, and the clinical state of the patient and the function of the graft were excellent during the 5 yrs of follow-up. Both renal grafts presented immediate diuresis. The renal function of both grafts was excellent 1 month from transplantation, and remained excellent in both during the 5 yrs of follow-up. Neither of the recipients presented acute rejection crisis and there was no medical or surgical complication of interest during the 5 yrs of follow-up. The myoglobulinuric acute renal failure that the donor presented did not influence either the immediate or the short- or long-term function of the graft.

We have only found one publication which includes donors of organs who died from the direct action of cocaine (1), two in which the cause of brain death was brain anoxia, and a third with intracranial haemorrhage. In two of them, levels of ethanol in blood above 300 mg/dL were observed together with the cocaine at the time of death. Eight transplants, two livers and six kidneys, were performed from three donors. No effects attributable to the action of the cocaine were observed in any of the eight recipients in the immediate post-transplantation period. The two livers transplanted presented a correct function in the respective donors with a biochemical profile within normality. Ten days post-transplantation both grafts presented good function, 1 yr post-transplantation one patient was alive with normal-functioning graft and the other recipient had died with the graft functioning. Two of the kidney donors presented terminal creatinine higher than 1.5 mg/dL, the third donor correct creatinine, and all three had diuresis conserved. Three recipients from the two kidney donors with high serum creatinine presented immediate function, and the fourth presented delayed function of the graft as a result of an acute tubular necrosis. One year from transplantation, two recipients had a normal-functioning graft and in the other two the follow-

up could not be performed. One of the two recipients from the renal donor with normal serum creatinine presented immediate function of the graft and 1 yr from transplantation presented normal-functioning graft. The second recipient presented thrombosis of the renal artery of the graft 5 d from transplantation with definitive loss of the graft.

Hepatic alterations associated with acute cocaine intoxication are frequent. The clinical symptoms vary from an asymptomatic rise in the transaminases to acute liver failure. Different histological lesions have been described, from steatosis to massive hepatic necrosis. No cases of cocaine-induced cirrhosis or hepatocarcinoma have been described (6).

Acute renal failure secondary to rhabdomyolysis is a frequent complication in acute cocaine intoxication (6), as occurred in the case that we have presented. Cocaine consumption has exceptionally been associated with renal infarctions, glomerulosclerosis, renal arteriosclerosis, vasculitis and immunological diseases (7).

Cocaine has potentially lethal cardiotoxic effects (4). It can provoke myocardial ischaemia, malignant arrhythmias, myocarditis and myocardial dysfunction. The use of the heart from donors who died from the direct action of cocaine has not been described in the literature, but hearts have been used for transplantation from donors with a background of chronic cocaine consumption, who did not have a background of the parenteral administration of any drug, and who died from other causes. In the review by Freimark *et al.* (8), of 102 consecutive heart transplantations the prevalence of heart donors with a background of chronic cocaine use by non-parenteral route was 16%, and the presence of cocaine was observed in some of the donors in the toxicological analysis performed at the time of their evaluation as a donor. The survival of the heart recipients from these donors at 1 month, and at the first and second year post-transplantation, was 100, 93 and 93%, respectively. The metabolite cocaethylene is formed after the simultaneous consumption of cocaine and ethanol and is more cardiotoxic than isolated cocaine. Some authors suggest that the hearts from donors with a background of chronic cocaine and ethanol consumption should not be transplanted, even if they do not present echocardiographic anomalies (9).

Cocaine consumption can cause severe pulmonary lesions and glottis oedema (4, 5). Pulmonary oedema and pulmonary haemorrhage are two of the most frequent complications, as occurred in the donor that we presented. Lung transplantation

from donors whose cause of death was directly induced by cocaine has not been described in the literature. Bhorade *et al.* (10) published their experience with 20 lung transplantations from donors with a background of inhaled cocaine or cannabis consumption. The lung function and the survival of the recipients of lungs from these donors 1 yr from transplantation was similar to that presented by lung recipients with a graft from donors without a background of cocaine inhalation and who fulfilled ideal lung donor criteria.

In short, we can conclude that organ donors with brain death because of the direct action of cocaine do not transmit the toxic to the graft recipient, probably because of the characteristics of cocaine, hydrosoluble metabolites with a short half-life. Liver and kidney transplantation from these donors can present good short- and long-term results, and we have not observed any complication in the recipients of these organs other than the usual ones.

## References

1. LEIKIN JB, HEYN-LAMB R, AKS S, ERICKSON T, SNYDER J. The toxic patient as a potential organ donor. *Am J Emerg Med* 1994; 12: 151.
2. LÓPEZ-NAVIDAD A, CABALLERO F, GONZÁLEZ-SEGURA C, CABRER C, FRUTOS MA. Short-and long-term success of organs transplanted from acute methanol poisoned donors. *Clin Transplant* 2002; 16: 151.
3. CABALLERO F, LÓPEZ-NAVIDAD A, COTORRUELO J, TXOPERENA G. Ecstasy-induced brain death and acute hepatocellular failure: multiorgan donor and liver transplantation. *Transplantation* 2002; 74: 532.
4. BRODY SL, SLOVIS CM, WRENN KD. Cocaine-related medical problems: consecutive series of 233 patients. *Am J Med* 1990; 88: 325.
5. GARCIA CASTAÑO J, MUIÑO MIGUEZ A, GONZALEZ LOPEZ-COBOS C, GILSANZ FERNANDEZ C. Complicaciones pulmonares y cocaína. A propósito de un nuevo caso de neumomediastino. *An Med Interna* 1994; 11: 519.
6. SILVA MO, ROTH D, REDDY KR et al. Hepatic dysfunction accompanying acute cocaine intoxication. *J Hepatol* 1991; 12: 312.
7. NZERUE CM, HEWAN-LOWE K, RILEY LJ Jr. Cocaine and the kidney: a synthesis of pathophysiologic and clinical perspectives. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 783.
8. FREIMARK D, CZER LS, ADMON D et al. Donors with a history of cocaine use: effect on survival and rejection frequency after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 1138.
9. HOUSER SL, MACGILLIVRAY T, ARETZ HT. The impact of cocaine on the donor heart: a case report. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 609.
10. BHORADE SM, VIGNESWARAN W, MCCABE MA, GARRITY ER. Liberalization of donor criteria may expand the donor pool without adverse consequence in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 1199.