

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**TESIS DOCTORAL**

**Puesta en marcha de un Plan Nacional de Donación Cruzada y cadenas de trasplante en España. Expectativas de la donación altruista**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**María de la Oliva Valentín Muñoz**

Directores

**Ángel Alberto Tejedor Jorge**

**Rafael Matesanz Acedos**

**Gloria de la Rosa Rodríguez**

**Madrid, 2017**

# UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA  
Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

## **Puesta en marcha de un Plan Nacional de Donación Cruzada y Cadenas de trasplante renal en España. Expectativas de la donación altruista**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**María de la Oliva Valentín Muñoz**

Directores

Angel Alberto Tejedor Jorge  
Rafael Matesanz Acedos  
Gloria de la Rosa Rodríguez

**Madrid, 2015**





## Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	MARÍA DE LA OLIVA VALENTÍN MUÑOZ
Título de la Tesis	PUESTA EN MARCHA DE UN PLAN NACIONAL DE DONACIÓN CRUZADA Y CADENAS DE TRASPLANTE RENAL EN ESPAÑA. EXPECTATIVAS DE LA DONACIÓN ALTRUISTA
Facultad o Centro	FACULTAD DE MEDICINA

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	ANGEL ALBERTO TEJEDOR JORGE
Centro al que pertenece y dirección	HOSPITAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN
D.N.I./Pasaporte	50287461p
e-mail	atejedor@senefro.org

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	X			
Definición Objetivos	X			
Metodología	X			
Relevancia Resultados	X			
Discusión / Conclusiones	X			

**INFORME** (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

La tesis doctoral realizada bajo mi dirección por María de la Oliva Valentín Muñoz "PUESTA EN MARCHA DE UN PLAN NACIONAL DE DONACIÓN CRUZADA Y CADENAS DE TRASPLANTE RENAL EN ESPAÑA. EXPECTATIVAS DE LA DONACIÓN ALTRUISTA" reúne en cuanto a originalidad, metodología y diseño las condiciones necesarias para ser presentada ante un tribunal para su evaluación.

Las conclusiones ponen de manifiesto, de forma clara y concisa, los resultados más relevantes del trabajo así como su impacto en la actividad de trasplantes.

Madrid, a

30 Septiembre 2015

Fdo.:

Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.





### Informe del Director de la Tesis Doctoral

<b>DATOS DE LA TESIS DOCTORAL</b>	
<b>Nombre del Doctorando</b>	María de la Oliva Valentín Muñoz
<b>Título de la Tesis</b>	Puesta en marcha de un Plan Nacional de Donación Cruzada y Cadenas de trasplante renal en España. Expectativas de la donación altruista.
<b>Facultad o Centro</b>	Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina. Departamento de Medicina.

<b>DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL</b>	
<b>Nombre Completo</b>	Rafael Matesanz Acedos
<b>Centro al que pertenece y dirección</b>	Organización Nacional de Trasplantes
<b>D.N.I./Pasaporte</b>	02.175.266-H
<b>e-mail</b>	rmatesanz@msssi.es

	<b>VALORACIÓN DE LA TESIS</b>			
	<b>Muy Buena</b>	<b>Buena</b>	<b>Suficiente</b>	<b>Deficiente</b>
<b>Originalidad</b>	X			
<b>Definición Objetivos</b>	X			
<b>Metodología</b>	X			
<b>Relevancia Resultados</b>	X			
<b>Discusión / Conclusiones</b>	X			

**INFORME** (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

Madrid, a 29 de septiembre de 2015

Fdo.: Rafael Matesanz

*Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.*





### Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	MARÍA DE LA OLIVA VALENTÍN MUÑOZ
Título de la Tesis	PUESTA EN MARCHA DE UN PLAN NACIONAL DE DONACIÓN CRUZADA Y CADENAS DE TRASPLANTE RENAL EN ESPAÑA. EXPECTATIVAS DE LA DONACIÓN ALTRUISTA
Facultad o Centro	FACULTAD DE MEDICINA

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	MARÍA GLORIA DE LA ROSA RODRÍGUEZ
Centro al que pertenece y dirección	ORGANIZACIÓN NACIONAL DE TRASPLANTES
D.N.I./Pasaporte	50176371P
e-mail	grosa@mssi.es

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	X			
Definición Objetivos	X			
Metodología	X			
Relevancia Resultados	X			
Discusión / Conclusiones	X			

**INFORME** (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

La tesis doctoral "PUESTA EN MARCHA DE UN PLAN NACIONAL DE DONACIÓN CRUZADA Y CADENAS DE TRASPLANTE RENAL EN ESPAÑA. EXPECTATIVAS DE LA DONACIÓN ALTRUISTA" realizada bajo mi dirección por María de la Oliva Valentin Muñoz reúne las características necesarias para ser defendida ante un tribunal evaluador en cuanto a originalidad, metodología, presentación de resultados y análisis de los mismos. Las conclusiones ponen en valor los resultados más relevantes de este trabajo así como su impacto en la actividad de trasplantes a nivel nacional.

Madrid, a 1 de octubre de 2015

Fdo.: M<sup>a</sup> GLORIA DE LA ROSA RODRÍGUEZ

*Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.*



*A Ricardo, Enrique y Beatriz*



# AGRADECIMIENTOS



Quiero expresar mi agradecimiento:

Al Profesor Dr. D. Alberto Tejedor Jorge, codirector de esta tesis doctoral, por las enseñanzas recibidas, por la gran ayuda prestada y por las valiosas aportaciones realizadas, esenciales en la elaboración de esta tesis doctoral.

Al Dr. D. Rafael Matesanz Acedos, codirector de esta tesis doctoral, por sus enseñanzas, no sólo en la realización de esta tesis, sino en mi trabajo diario. La confianza depositada en mi persona ha hecho posible la puesta en marcha de este proyecto.

A la Dra. Dña. Gloria de la Rosa, codirectora de esta tesis, por sus enseñanzas y sus inestimables sugerencias de mejora, por ser una excelente compañera y mejor amiga, por su apoyo y su ánimo constante, del todo necesario para elaborar esta tesis.

A Marta García Martínez, por su sensatez y su gran ayuda en la puesta en marcha del proyecto a partir del cual se ha elaborado el presente trabajo de tesis doctoral.

A mis padres, por enseñarme que el esfuerzo merece la pena y apoyarme siempre.

A Beatriz Mahillo y a todos mis compañeros y compañeras de la ONT, por su disponibilidad para ayudarme y su ánimo constante.

A los profesionales sanitarios de los hospitales participantes en el Programa Nacional de Trasplante Cruzado, por su excelente trabajo y su inestimable colaboración, indispensable en la realización de este proyecto.

A los donantes, por tomar una decisión tan valiente como es someterse a una cirugía para mejorar la salud de otra persona. Sin ellos, este proyecto no habría sido posible.

Por último, mi más profundo agradecimiento a Ricardo, Enrique y Beatriz, por su paciencia y apoyo sin límites, por su comprensión y por confiar en mis posibilidades más que yo misma.



## INDICE



LISTA DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS .....	21
ÍNDICE DE TABLAS .....	23
ÍNDICE DE FIGURAS .....	25
RESUMEN .....	27
SUMMARY .....	43
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>57</b>
1.1. El trasplante renal como tratamiento de la Insuficiencia Renal Terminal .....	59
1.1.1. Impacto del trasplante renal en la calidad de vida del enfermo con Insuficiencia Renal Crónica Terminal. ....	59
1.1.2. El coste-utilidad del trasplante renal .....	59
1.1.3. Impacto del trasplante renal en la supervivencia del enfermo trasplantado.....	60
1.1. La lista de espera para trasplante .....	62
1.2. Evolución de la donación de órganos: Desbalance entre necesidad de trasplantes y número de donantes.....	63
1.3. Estrategias para incrementar el pool de donantes fallecidos.....	64
1.3.1. El establecimiento de programas de evaluación de la calidad y benchmarking en el proceso de donación para aumentar el número de donantes en muerte encefálica.....	64
1.3.2. Expansión de los criterios de utilización de donantes fallecidos en muerte encefálica. ....	65
1.3.3. La utilización de donantes en asistolia.....	67
1.3.4. Impacto de las estrategias de aumento del pool de donantes fallecidos, puestas en marcha por la ONT en España.....	68
1.4. El trasplante renal procedente de donante vivo.....	69
1.4.1. Trasplante directo incompatible. ....	73
1.4.2. Trasplante cruzado.....	73
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	<b>77</b>
2.1. Hipótesis.....	79
2.2. Objetivo principal.....	80
2.3. Objetivos específicos.....	80
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>81</b>
3.1. Diseño del Programa Nacional de Donación Renal Cruzada .....	83
3.1.1. Creación del comité de expertos del PNDRC. ....	83
3.1.2. Hospitales. Requisitos de participación .....	84
3.1.2.1. Requisito legal .....	85
3.1.2.2. Requisito técnico .....	85
3.1.2.3. Requisito de actividad .....	85

## Índice

3.1.2.4.	Requisito logístico .....	86
3.1.2.5.	Requisito administrativo .....	86
3.1.3.	Registro de receptores con donante incompatible (RDI).....	87
3.1.4.	Algoritmo de selección de posibles combinaciones.....	89
3.1.4.1.	Algoritmo de selección. La prueba cruzada virtual .....	89
3.1.4.2.	Algoritmo de priorización.....	89
3.1.5.	Protocolo de funcionamiento .....	92
3.1.5.1.	Criterios de inclusión de receptores y sus correspondientes donantes .....	92
3.1.5.2.	Actualización de la información incluida en el registro: .....	92
3.1.5.3.	Selección de las posibles combinaciones .....	93
3.1.5.4.	Selección y priorización manual .....	94
3.1.5.5.	Automatización de la selección y priorización .....	94
3.1.5.6.	Información de resultados de cruce.....	96
3.1.5.7.	Prueba cruzada real.....	96
3.1.5.8.	Comité de ética .....	96
3.1.5.9.	Consentimiento de donación ante el juez.....	97
3.1.5.10.	Procedimiento del trasplante.....	97
3.1.5.11.	Seguimiento de donantes y receptores de TRC .....	98
3.1.5.12.	Cobertura económica .....	98
3.1.5.13.	Seguimiento del programa.....	98
3.1.6.	Consideraciones éticas .....	99
3.1.6.1.	Anonimato entre los miembros de un trasplante cruzado .....	99
3.1.6.2.	Consentimiento informado específico .....	99
3.1.6.3.	Simultaneidad de los procedimientos de trasplante cruzado.....	100
3.1.7.	Incorporación del donante altruista al PNDRC.....	100
3.2.	Puesta en marcha del PNDRC.....	101
3.2.1.	Ámbito del estudio y población incluida .....	101
3.2.2.	Análisis de los datos .....	102
3.2.2.1.	Características de la población incluida en el estudio .....	102
3.2.2.2.	Búsquedas de combinaciones llevadas a cabo.....	103
3.2.2.3.	Trasplantes realizados .....	103
3.2.2.4.	Movimientos en lista de trasplante cruzado.....	103
3.2.2.5.	Indicadores establecidos para evaluar la efectividad del programa de forma global.	103
3.3.	Monitorización y evaluación periódica del programa.....	105
3.3.1.	Evaluación periódica y detección de áreas de mejora .....	105
3.3.2.	Gestión de incidencias.....	106
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>107</b>

4.1.	Actividad de trasplante .....	110
4.1.1.	Hospitales participantes en el programa y actividad por comunidad autónoma 112	
4.1.2.	Descripción global de la población del estudio.....	114
4.1.2.1.	Características generales de los RDI.....	116
4.1.2.2.	Características generales de los RDI estratificada por periodos bianuales 120	
4.1.2.3.	Descripción de los donantes altruistas (DA) que participaron en el PNDRC durante el periodo de estudio .....	127
4.1.2.4.	Descripción de los receptores con donante compatible, incluidos en el registro RDI.....	128
4.1.3.	Efectividad de la selección de combinaciones .....	128
4.1.3.1.	Combinaciones sin donante altruista.....	130
4.1.3.2.	Combinaciones con donante altruista .....	131
4.1.3.3.	Gestión de la selección de combinaciones.....	132
4.1.4.	Trasplantes cruzados llevados a cabo dentro del programa.....	134
4.1.4.1.	Actividad de TRC por periodos bianuales.....	135
4.1.4.2.	TRC llevados a cabo en cadenas de DA .....	136
4.1.4.3.	Características de los receptores trasplantados dentro del PNDRC y de sus donantes compatibles.....	137
4.1.4.4.	Probabilidad de trasplante: análisis bivariado de las características de receptores y donantes .....	140
4.1.4.5.	Probabilidad de trasplante: análisis multivariante de las características de receptores y donantes .....	144
4.1.4.6.	Movimientos y tiempo en lista de espera de los receptores .....	148
4.1.5.	Aspectos relevantes en la organización de los trasplantes cruzados .....	152
4.1.5.1.	Logística del trasplante.....	152
4.1.5.2.	Tiempo de isquemia .....	154
4.2.	Monitorización y evaluación periódica del PNDRC .....	155
4.2.1.	Evaluación periódica y detección de áreas de mejora .....	156
4.2.1.1.	Registro de parejas. Aspectos inmunológicos (ampliación tipaje del donante, homogeneización de criterios PRA virtual).....	157
4.2.1.2.	Protocolo de funcionamiento. Intercambio de información clínica de donantes tras la prueba cruzada virtual .....	158
4.2.1.3.	Protocolo de funcionamiento. Logística en el trasplante .....	159
4.2.1.4.	Incorporación cadenas de donante altruista .....	161
4.2.2.	Gestión de incidencias.....	164
<b>5.</b>	<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>167</b>
5.1.	Actividad de Trasplante Renal Cruzado (TRC) global y en relación con el programa de trasplante renal de donante vivo en España.....	169

## Índice

5.2.	Introducción y aceptación del PNDRC en España .....	170
5.3.	Similitudes y diferencias del PNDRC en España con otros programas de TRC .....	172
5.3.1.	Características generales del PNDRC y comparativa con otros programas .....	173
5.3.2.	Características especiales del registro de receptores con donante incompatible (RDI) del PNRDC.....	176
5.3.2.1.	Receptores con más de un donante incompatible: .....	176
5.3.2.2.	Receptores con donante compatible .....	176
5.3.2.3.	Donante altruista.....	177
5.3.2.4.	Cadenas iniciadas con donante altruista y donante puente .....	178
5.3.2.5.	Intercambio con la lista de espera .....	179
5.4.	Características de receptores y DI incluidos en el registro RDI.....	180
5.5.	Algoritmo de selección-priorización y efectividad de los cruces .....	182
5.6.	Efectividad de los cruces .....	185
5.7.	Trasplantes llevados a cabo dentro del programa.....	188
5.8.	Movimientos de los receptores y tiempo en lista de espera en el PNDRC.....	193
5.9.	Logística del trasplante .....	195
5.9.1.	Viaje del donante versus traslado del injerto .....	195
5.9.2.	Evolución de los medios de traslado.....	197
5.10.	Monitorización del PNDRC .....	199
5.10.1.	Aspectos inmunológicos.....	199
5.10.1.1.	Ampliación del tipaje del donante: .....	199
5.10.1.2.	PRA calculado .....	200
5.10.2.	Intercambio de información clínica de donantes.....	201
5.10.3.	Incorporación de protocolo de envío renal.....	202
5.10.4.	Procedimientos para gestión logística aérea y terrestre .....	202
5.10.5.	Gestión de incidencias durante el proceso de ejecución de un TRC.....	204
5.11.	Estrategias de futuro:.....	205
<b>6.</b>	<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>207</b>
<b>7.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>211</b>
<b>8.</b>	<b>ANEXOS</b> .....	<b>227</b>
	Anexo 1: Procedimiento para la inclusión de una pareja donante-receptor en el programa de donación renal cruzada.....	229
	Anexo 2: Modelo de consentimiento informado.....	230
	Anexo 3: Declaración sobre donación.....	238
	Anexo 4: Protocolo de envasado, etiquetado, precintado y envío renal.....	241
	Anexo 5: Comunicaciones .....	244

## LISTA DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

<b>ABOi</b>	Grupo sanguíneo ABO incompatible
<b>CEA</b>	Comité de ética asistencial
<b>DBS</b>	Canadian Blood Services
<b>DA</b>	Donante altruista
<b>DC</b>	Donante compatible
<b>DI</b>	Donante incompatible
<b>DPCA</b>	Diálisis peritoneal
<b>DTI</b>	Dutch Transplant Foundation
<b>GS</b>	Grupo sanguíneo
<b>H</b>	Hospital
<b>HD</b>	Hemodiálisis
<b>HLA</b>	Human leukocyte antigen
<b>HLAi</b>	Incompatibilidad HLA
<b>IRC</b>	Insuficiencia Renal Crónica
<b>MFI</b>	Mean Fluorescent Intensity
<b>ONT</b>	Organización Nacional de Trasplantes
<b>OPTN</b>	Organ Procurement and Transplantation Network
<b>NHSBT</b>	National Health Services Blood and Transplant
<b>OTA</b>	Organ and Tissue Authority
<b>PNDRC</b>	Plan Nacional de Donación Renal Cruzada
<b>PRA</b>	Panel Reactive Antibodies
<b>PRAc</b>	Calculated Panel Reactive Antibodies
<b>RDI</b>	Receptores con donante incompatible
<b>RegistroRDI</b>	Registro de receptores con donante incompatible
<b>SNKEP</b>	Spanish National kidney Exchange Program
<b>TRC</b>	Trasplante renal cruzado
<b>TRDV</b>	Trasplante renal con donante vivo directo
<b>UNOS</b>	United Network for Organ Sharing
<b>USRDS</b>	United States Renal Data System



## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Variables que contiene el registro de receptores con donante incompatible del PNDRC .....	88
<b>Tabla 2.</b> Criterios de priorización establecidos en el PNDRC .....	91
<b>Tabla 3.</b> Receptores y sus correspondientes donantes incluidos en el registro RDI. 2009-2014 .....	115
<b>Tabla 4.</b> Características de receptores y sus donantes incompatibles incluidos en el registro RDI 2009-2014 .....	120
<b>Tabla 5.</b> Características de los receptores incluidos en el registro RDI y sus correspondientes donantes incompatibles, estratificadas por periodos bianuales .....	127
<b>Tabla 6.</b> Características de los donantes altruistas incluidos en el PNDRC .....	127
<b>Tabla 7.</b> Características de los receptores con donante compatible, incluidos en el registro RDI .....	128
<b>Tabla 8.</b> Combinaciones, cadenas de DA y trasplantes renales cruzados realizados. 2009-2014 .....	135
<b>Tabla 9.</b> Análisis bivariado de las características de los donantes y receptores en relación con la probabilidad de recibir un TRC.....	144
<b>Tabla 10.</b> Cuadro resumen de las variables en las que se encontró asociación con la probabilidad de un receptor de recibir un trasplante renal cruzado.....	144
<b>Tabla 11.</b> Análisis multivariante de la probabilidad de TRC en el PNDRC.....	148
<b>Tabla 12.</b> Tiempo en lista de espera de los receptores en el programa en función de su último estado en lista. ....	149
<b>Tabla 13.</b> Tiempo en lista de espera de los receptores que recibieron un TRC en función del año de inclusión del receptor.....	150
<b>Tabla 14.</b> Tiempo en lista de espera de los receptores que recibieron un TRC en función del grupo sanguíneo del receptor.....	151
<b>Tabla 15.</b> Tiempo en lista de espera de los receptores que recibieron un TRC en función de la tasa de anticuerpos HLA (PRA).....	152
<b>Tabla 16.</b> Tiempo de isquemia fría del riñón en los TRC del año 2014, en función del tipo de desplazamiento .....	155
<b>Tabla 17.</b> Actividad de trasplante renal procedente de donante vivo y de donante fallecido de diferentes países, por millón de población (pmp). Newsletter Transplant 2013 .....	170
<b>Tabla 18.</b> Características de diferentes programas nacionales de TRC. ....	175
<b>Tabla 19.</b> Algoritmo de selección y priorización de diferentes programas nacionales de TRC.	184



## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Número y tasa anual de donantes fallecidos. 2000-2014 .....	66
<b>Figura 2.</b> Evolución del número de trasplantes renales y lista de espera en España. 2000-2014. .....	69
<b>Figura 3.</b> Representación gráfica del trasplante cruzado .....	74
<b>Figura 4.</b> Combinación de 2 trasplantes <b>Figura 5.</b> Combinación de 3 trasplantes .....	93
<b>Figura 6.</b> Representación gráfica de un grafo. Cortesía ONT.....	95
<b>Figura 7.</b> Trasplantes renales realizados en España en función del tipo de donante. 15/05/2009-31/12/2014 .....	110
<b>Figura 8.</b> Esquema de intercambio simple.....	111
<b>Figura 9.</b> Esquema de intercambio a tres bandas.....	111
<b>Figura 10.</b> Esquema de cadena de trasplantes iniciada con donante altruista .....	112
<b>Figura 11.</b> Hospitales participantes en el PNDRC 2009-2014. ....	113
<b>Figura 12.</b> Número de centros participantes por CCAA y número de inclusiones realizadas en el PNDRC 2009-2014 .....	114
<b>Figura 13.</b> Motivos de inclusión en el registro RDI. 2009-2014 .....	115
<b>Figura 14.</b> Relación donante-receptor entre los RDI incluidos en el registro. 2009-2014.....	116
<b>Figura 15.</b> Situación clínica de los receptores incluidos en el registro RDI. 2009-2014.....	117
<b>Figura 16.</b> Tasa de PRA de los receptores incluidos en el registro RDI. 2009-2014.....	118
<b>Figura 17.</b> Número de receptores incluidos en el registro RDI estratificado por periodos bianuales .....	121
<b>Figura 18.</b> Evolución de los motivos de inclusión en el registro RDI estratificada por periodos bianuales .....	122
<b>Figura 19.</b> Evolución de la relación receptor DI en el registro RDI estratificada por periodos bianuales .....	123
<b>Figura 20.</b> Evolución de la situación clínica del receptor a su entrada al registro RDI estratificada por periodos bianuales.....	124
<b>Figura 21.</b> Evolución del grado de inmunización de los receptores (PRA) incluidos en el registro RDI estratificada por periodos bianuales.....	125
<b>Figura 22.</b> Evolución del número de receptores activos en las búsquedas de combinaciones efectuadas en el periodo de estudio.....	130
<b>Figura 23.</b> Efectividad de los cruces realizados en 2013 y 2014 .....	131
<b>Figura 24.</b> Gestión del proceso de selección de combinaciones: Combinaciones seleccionadas, fallidas (y causas de fallo) y opciones en reserva 2013.....	133
<b>Figura 25.</b> Gestión del proceso de selección de combinaciones: Combinaciones seleccionadas, fallidas (y causas de fallo) y opciones en reserva 2014.....	133
<b>Figura 26.</b> Receptores incluidos y trasplantados por CCAA. 2009-2014.....	134
<b>Figura 27.</b> Evolución bianual en la selección de combinaciones de TR y cadenas de DA en el PNDRC .....	136
<b>Figura 28.</b> Esquema de realización de cadena iniciada con donante altruista, no simultánea	137
<b>Figura 29.</b> Representación del cruce del receptor incluido para obtener ventaja de edad, a partir del cual se realizaron 2 TRC.....	139
<b>Figura 30.</b> Receptores incluidos en el PNDRC por hospital y movimientos en la lista de espera .....	140
<b>Figura 31.</b> Tiempo en lista de espera de los receptores en el programa en función de su último estado en lista .....	148
<b>Figura 32.</b> Tiempo en lista de espera de los receptores que recibieron un TRC en función del año de inclusión del receptor.....	149

## Índice

<b>Figura 33.</b> Tiempo en lista de espera de los receptores que recibieron un TRC en función del grupo sanguíneo del receptor.....	151
<b>Figura 34.</b> Tiempo en lista de espera de los receptores que recibieron un TRC en función de la tasa de anticuerpos HLA .....	152
<b>Figura 35.</b> Logística de desplazamiento de injertos renales para trasplante cruzado. Evolución del medio de transporte 2009-2014 .....	154
<b>Figura 36.</b> Tiempo de isquemia fría del riñón en los TRC del año 2014, en función del tipo de desplazamiento .....	155
<b>Figura 37.</b> Monitorización del PNDRC. Áreas de mejora adoptadas .....	157
<b>Figura 38.</b> Representación gráfica de la construcción de una cadena de trasplantes a partir de donante altruista .....	162
<b>Figura 39.</b> Representación gráfica de la cadena de trasplantes iniciada con donante altruista no simultánea, llevada a cabo en 2014 .....	163

# RESUMEN



El trasplante renal es el tratamiento que ofrece una mejor calidad de vida y una mayor supervivencia a los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal, independientemente de la edad y del grado de morbilidad asociada a la enfermedad renal terminal.

Como consecuencia, se ha producido una ampliación en los criterios de inclusión en lista de espera renal y, a pesar de que en las últimas dos décadas la cifra de trasplantes renales no ha dejado de crecer, el desbalance entre la necesidad de trasplante renal y el número de donantes se mantiene año tras año.

En los últimos veinte años se han puesto en marcha diferentes estrategias en España para incrementar la tasa de utilización de donantes fallecidos, como son: la instauración de programas de evaluación de la calidad y benchmarking en el proceso de donación de órganos, la expansión de los criterios de utilización de donantes fallecidos en muerte encefálica y la puesta en marcha de programas de trasplante de donantes fallecidos por parada cardiocirculatoria (asistolia).

En su conjunto, estas estrategias han permitido incrementar el número de donantes, pasando de una tasa de 33,9 donantes por millón de población (pmp) en el año 2000 a 36 donante pmp en 2014. El número absoluto de trasplantes renales ha crecido de 2000 a 2552 en el mismo periodo.

Sin embargo, las cifras alcanzadas siguen siendo insuficientes para hacer frente a la lista de espera en la que, al final de cada año, permanecen alrededor de 2000 pacientes.

El trasplante renal de donante vivo es otra estrategia que además ofrece mejores resultados en cuanto a la supervivencia de injerto y paciente que el trasplante procedente de donante fallecido, con un riesgo bajo para el donante. Estos buenos resultados se mantienen aún entre aquellos receptores que no comparten antígenos de histocompatibilidad con su donante, lo que ha favorecido el trasplante entre individuos no genéticamente relacionados como pareja sentimental, familia política o amigos/as.

## *Resumen*

Probablemente en relación con este aumento de donantes vivos sin relación consanguínea con su receptor, en aproximadamente un 30% de casos se detecta incompatibilidad entre los mismos, lo que impide el trasplante directo convencional. Dicha incompatibilidad puede encontrarse tanto en el grupo sanguíneo como en la presencia de anticuerpos preformados en el receptor contra los antígenos del sistema HLA de su potencial donante. En este contexto, la realización de un trasplante renal cruzado se convierte en una posible solución para superar la incompatibilidad.

El trasplante renal de donante vivo cruzado (TRC) consiste en intercambiar simultáneamente los donantes incompatibles de distintos receptores, para dar lugar a nuevas parejas donante-receptor entre las que se pueda realizar un trasplante directo compatible.

En este sentido, la incorporación de donantes altruistas (definimos así a personas que desean donar un riñón a un receptor con el que no tienen relación alguna) a un programa de trasplante renal cruzado puede favorecer la realización de un mayor número de trasplantes.

### Objetivos:

Diseñar, implementar y monitorizar la puesta en marcha de un programa de donación renal cruzada de ámbito nacional, además de evaluar la incorporación de donantes altruistas a dicho programa como eslabón inicial de una cadena de trasplantes.

### Material y métodos:

#### *Diseño del Programa Nacional de Donación Renal Cruzada (PNDRC):*

Entre 2008 y 2009 la ONT desarrolla, en colaboración con un comité de expertos multidisciplinar, un protocolo nacional que contiene los requisitos y normas de funcionamiento del PNDRC en España.

Los aspectos fundamentales que sirvieron de base para el desarrollo del programa fueron:

1. Una red de centros adscritos al programa

2. Un registro único nacional con información demográfica y clínica de todos aquellos enfermos candidatos a trasplante renal y de sus correspondientes donantes

3. Un algoritmo de selección de todas las combinaciones entre donantes posibles, bajo las premisas de grupo sanguíneo compatible y ausencia en el receptor de anticuerpos frente al HLA del donante. El resultado del algoritmo es dará lugar a combinaciones de dos o de tres trasplantes (también denominados intercambios). En caso de existir un donante altruista como primer eslabón, el resultado del algoritmo será una cadena de trasplantes.

4. Un algoritmo de priorización que permita, en caso de existir varias combinaciones con un mismo receptor, elegir aquella que favorezca el trasplante de los receptores con menos probabilidades de encontrar un donante compatible.

Para ello, se definen los siguientes elementos de priorización: combinación isogrupo frente a compatible, diferencia de edad entre el receptor y su donante cruzado  $\leq 10$  años, mayor tasa de anticuerpos en el receptor frente al HLA del donante, mayor tiempo en diálisis, receptores menores de 16 años y, en caso de igualdad de score entre dos combinaciones que comparten un receptor (y su donante), se prioriza la combinación que se produzca dentro de la misma comunidad autónoma (con objeto de reducir tiempos de isquemia y facilitar la logística).

5. Un protocolo de funcionamiento, que especifique los procedimientos de inclusión y actualización de un receptor y su correspondiente donante y, una vez seleccionada una posible combinación, los procedimientos a realizar hasta el trasplante.

6. Un procedimiento de evaluación periódica del programa, con el objetivo de detectar e implementar elementos de mejora.

La ONT, como responsable del programa a nivel nacional, es la encargada de crear, albergar y gestionar el registro de receptores con donante incompatible, desarrollar una herramienta informática para aplicar el algoritmo de selección y priorización de combinaciones, llevar a cabo la búsqueda de combinaciones,

## *Resumen*

informar a los centros de los resultados, gestionar la logística de los trasplantes cruzados y monitorizar, junto a los responsables de los centros participantes, la evolución del programa.

Asimismo en la fase de diseño del programa se valoran aspectos éticos esenciales en su desarrollo, como el consentimiento informado específico de receptores y donantes para su participación en el PNDRC, el anonimato entre los receptores y sus donantes cruzados y la simultaneidad de los procedimientos de TRC.

### *Puesta en marcha del PNDRC y análisis estadístico de resultados:*

Entre mayo de 2009 y diciembre de 2014 se incluyen en el PNDRC aquellos receptores de trasplante renal con donante vivo incompatible o compatible que desearon participar en el programa. A partir del año 2010 se incorporan los donantes altruistas que deseaban iniciar una cadena de trasplantes.

Se realiza un análisis descriptivo de las características de los candidatos a trasplante y sus correspondientes donantes incluidos en el registro y las de aquellos que reciben un TRC. Se describen, por otro lado, los procesos de selección de combinaciones y la logística de los trasplantes.

Se llevan a cabo evaluaciones periódicas del programa y se detallan las incidencias acaecidas en el programa y su gestión, así como el diseño e instauración de estrategias de mejora, puestas en marcha durante el periodo de estudio, analizando posteriormente el impacto de las mismas.

Para el análisis estadístico se utiliza SPSS versión 15.0.1 (SPSS Inc., Chicago IL. E.U.A.) Las variables categóricas se presentan en su distribución de frecuencias y las variables cuantitativas con media y desviación estándar (DE), o mediana y rango inter-cuartílico (RIC), en función de si su distribución es normal o no. Los análisis comparativos se han llevado a cabo utilizando el test  $\chi^2$  para variables categóricas y el test t de Student en el caso de variables cuantitativas, empleándose el test ANOVA de un factor en la comparación de las variables continuas que tenían una distribución normal y test de Mann Whitney en caso de distribución no normal.

Para evaluar la efectividad del programa se establecen los siguientes indicadores: *Tasa de éxito del programa* (Número de TRC/número de inclusiones) y *tasa de efectividad de las combinaciones detectadas* (Número de TRC realizados/número de TRC detectados en las combinaciones).

Se ha estimado la probabilidad de un determinado receptor de recibir un TRC por medio de un análisis multivariado de todas las características de los receptores y sus donantes incompatibles en las que se encontró asociación en un análisis bivariado previo.

Los resultados del análisis multivariado se presentan como hazard ratio, con el correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y el valor de p. En todos los análisis comparativos se ha considerado que hay diferencias significativas si el valor de p es menor de 0,05.

#### Resultados:

##### *Actividad de trasplante renal cruzado (TRC):*

Entre el 15 de mayo de 2009 y el 31 de diciembre de 2014 se incluyeron en el PNDRC 346 receptores candidatos a trasplante renal y 375 donantes. De los receptores, 316 (91,3%) fueron incluidos con un donante incompatible (DI), 22 (6,3%) entraron con más de un donante incompatible, 3 (0,8%) se incluyeron con un donante compatible (DC) y 5 (1,4%) fueron candidatos a trasplante renal procedentes de la lista de espera de donante fallecido (que participaron como terminación de cadenas de trasplantes iniciadas con donante altruista (DA)). De los 375 donantes incluidos, 367 (97,9%) eran DI, 3 (0,8%) DC y 5 (1,3%) DA.

El PNDRC se puso en marcha con 8 centros de trasplante renal y 5 laboratorios de histocompatibilidad. Al final del periodo de estudio el PNDRC incluía 24 hospitales y 17 laboratorios de histocompatibilidad.

Se llevaron a cabo 110 TRC en 28 combinaciones de 2 trasplantes, 12 combinaciones de 3 trasplantes y 5 cadenas iniciadas con DA (que propiciaron 18 trasplantes).

La tasa de éxito del programa fue del 31,8% (110 TRC/346 receptores incluidos). 85 TRC se llevaron a cabo en los dos últimos años, cifra que

## *Resumen*

correspondió al 10,5% de la actividad global de trasplante renal con donante vivo en 20013-2014.

### *Características de los receptores candidatos a trasplante renal y donantes registrados en el PNDRC:*

Los motivos de inclusión en el registro de receptores con donante incompatible (RDI) fueron, 186 (49,6%) por incompatibilidad de grupo sanguíneo y 181 (48,3%) por presentar el receptor anticuerpos específicos frente al HLA de su donante.

Respecto al género de los receptores con DI incluidos en el programa (N=338), la distribución entre varones y mujeres fue similar (49% frente a 51%). Sin embargo, el género de los donantes (N=367) fue más frecuentemente mujer (54,8%). La edad media de los receptores fue 47,2 (DE: 11,9) años y la de los donantes fue 49,6 (DE: 10,6) años. La relación declarada más frecuente entre el receptor y su donante incompatible fue “cónyuge o pareja sentimental”, en 227 casos (61,8%).

Respecto al grupo sanguíneo, 189 (55,9%) de los receptores incluidos era de GS 0. Esta cifra contrastó con la proporción de donantes de GS 0, que fue del 29,7% (N=109). El grupo sanguíneo más numeroso entre los donantes fue el A, en el 49,9% de los casos.

En cuanto a la situación clínica del receptor, 239 (72,4%) habían iniciado diálisis y llevaban una mediana de tiempo bajo este tratamiento de 37 (RIC: 13-70) meses. En cuanto al grado de inmunización de los receptores incluidos, 181 (53,5%) tenían anticuerpos frente al HLA de donante. De estos, la mediana de PRA fue de 80% (RIC: 50%-95%).

### *Selección de combinaciones:*

Se llevaron a cabo un total de 15 búsquedas de combinaciones. La *tasa de efectividad de las combinaciones detectadas* (sin donante altruista) en 2013 y 2014 fue del 55,4% (77 TRC realizados/139 TRC detectados). Al contabilizar también los trasplantes realizados en cadenas de donante altruista, la efectividad fue de 59,2%. Los principales motivos no ejecución de las combinaciones detectadas fueron inmunológicos, en 26 (72%) casos.

*Características de los TRC y probabilidad de trasplante:*

En relación a las características de los receptores trasplantados (N=110), la edad media fue de 48,4(DE: 10,8) años y el 51,8% fueron mujeres. El grupo sanguíneo más frecuente fue el A, en un 43,6% de los casos. Con respecto a los receptores de GS 0, se trasplantaron 38 de los 189 incluidos de GS 0. Con respecto al grado de inmunización, 33 receptores trasplantados tenían la condición de hiperinmunizados (que corresponde a 30% de los receptores trasplantados y a un 22,3% de los que se incluyeron en esta condición).

La mediana global de tiempo en lista de los receptores que recibieron un TRC fue de 6 (RIC: 3-14) meses:

El análisis bivariado mostró que la probabilidad de recibir un TRC era menor si el receptor era de GS 0 ( $p < 0,001$ ), si tenía la condición de hiperinmunizado ( $p = 0,034$ ), si había permanecido en lista de espera más de 9 meses ( $p = 0,025$ ), si llevaba en diálisis un periodo de tiempo  $\geq 39$  meses ( $p = 0,012$ ), si la relación donante-receptor era diferente de pareja sentimental (0,002) y si el receptor era registrado con un donante de GS diferente de 0 ( $p = 0,028$ ).

El análisis multivariante mostró que la probabilidad de recibir un TRC era mayor, de forma independiente, si el receptor era registrado con un donante de GS=0 ( $p = 0,027$ ). Con respecto al resto de variables, se objetivó una fuerte asociación negativa en relación a la probabilidad de trasplante de receptores de grupo sanguíneo 0 ( $p < 0,001$ ) que tenían la condición de hiperinmunizado ( $p < 0,006$ ) con un Exp(B) de 4,205 (IC:2,136-8,275) y 3,181 (IC:1,398-7,241) respectivamente.

*Logística del TRC:*

De los 110 TRC realizados, en 6 casos el donante se desplazó al hospital del receptor y en 89 se desplazó el injerto desde el hospital donante al hospital del receptor: en 26 casos por carretera, 21 en vuelo comercial y 42 en vuelo privado. En 15 de los TRC, el donante y el receptor pertenecían al mismo hospital, por lo que no se produjo desplazamiento.

## *Resumen*

La mediana de tiempo de isquemia fría de los riñones trasladados para TRC fue de 6 (RIC: 4-8) horas, en los desplazamientos por carretera fue de 4 (RIC: 2,9-6) horas, en los vuelos privados de 5,5 (RIC: 4-8,2) horas y en los vuelos comerciales de 7,8 (RIC: 6,6-9) horas ( $p < 0,01$ ). No se reportaron incidencias en los resultados del trasplante relacionadas con los diferentes tiempos de isquemia fría.

### *Monitorización del PNDRC:*

Durante el periodo de estudio se registraron 5 incidencias (4,5% de los TRC): 2 relacionados con el procedimiento quirúrgico, una con la logística del envío renal y 2 con el envasado y preservación renal. Una de ellos (0,9%) tuvo como consecuencia el fracaso del injerto renal, una vez trasplantado.

En las evaluaciones periódicas del PNDRC durante el periodo de estudio, se detectaron e implementaron medidas preventivas, como el protocolo de envasado y etiquetado del riñón a trasladadas para TRC, y las siguientes acciones de mejora: incorporación del donante altruista como iniciador de una cadena de trasplantes (simultánea y no simultánea); homogeneización de criterios inmunológicos; desarrollo de protocolos de gestión de empaquetado y traslado del riñón para TRC. En su conjunto las medidas adoptadas contribuyeron a mejorar la actividad y optimizar recursos.

### Discusión:

El Plan Nacional de Donación Renal Cruzada se ha consolidado como una excelente estrategia que aumenta las posibilidades de trasplante de receptores que tienen un donante vivo incompatible. En el periodo 2013-2014 la proporción de TRC sobre la actividad global trasplante renal de donante vivo fue del 10,5%, cifra que corresponde a 85 receptores que, de no existir este programa, no se habrían trasplantado.

Desde que en 1991 se realizara el primer TRC en Corea del Sur, se han puesto en marcha programas de donación renal cruzada en diferentes países, a nivel de centro y nacionales. El primer programa nacional se inició en Holanda en 2004. Posteriormente Reino Unido (2007), Canadá (en 2009), Australia (en

2010) y Estados Unidos (en 2010) instauraron sendos programas nacionales, aunque el de Estados Unidos coexiste con programas mono y multicentro.

*Análisis comparativo del PNDRC con los programas nacionales de donación renal cruzada de otros países:*

El PNDRC, al igual que los programas de Holanda, Reino Unido, Canadá, Australia y Estados Unidos, dispone de una organización de trasplantes responsable de coordinar todo el proceso, debido a su complejidad. Esta organización es la responsable del programa en cada país.

En el PNDRC participan varios laboratorios de histocompatibilidad (17 al finalizar el periodo de estudio) para la realización de los test inmunológicos. Reino Unido y Australia cuentan también con diferentes laboratorios. Por otro lado, el programa holandés funciona con un único laboratorio central y considera que éste es uno de los elementos del éxito de su programa. En España, la necesidad de coordinar a diferentes laboratorios de histocompatibilidad se ha relacionado con una ralentización en la obtención de resultados. Sin embargo, esta dificultad inicial ha favorecido la homogeneización de criterios inmunológicos, lo que ha redundado en mejores prácticas en la caracterización inmunológica de donantes para el resto de trasplantes.

El PNDRC, permite incluir receptores con más de un donante incompatible asociado y receptores con donante compatible. El resto de programas nacionales analizados ofrecen también estas opciones a los receptores consiguiendo así un aumento en el pool de receptores y donantes y, por tanto, mayores posibilidades de obtención de combinaciones.

El PNDRC incluyó en el año 2010 la posibilidad de incluir donantes altruistas como inicio de una cadena de trasplantes simultánea cerrada, es decir, finalizada con el trasplante a un receptor de lista de espera de donante fallecido. En el año 2014, el PNDRC incorporó la posibilidad de realización de cadenas de trasplantes no simultáneas. Estas últimas, al disminuir la complejidad que adquiere acordar mismas fechas y horarios de cirugías en diferentes centros y organizar los traslados, permitió la realización de cadenas con un mayor número de eslabones. Los programas nacionales de otros países

## *Resumen*

contemplan la realización de cadenas de trasplante con donante altruista y atribuyen, parte de su éxito, al mayor número de trasplantes obtenidos con cada cadena.

El algoritmo de selección del PNDRC tiene una estructura similar al del resto de programas analizados, si bien el Australiano y recientemente el de Reino Unido permiten la selección de receptores ABO incompatibles en casos seleccionados, como receptores altamente sensibilizados para incrementar sus opciones de trasplante.

El algoritmo de priorización del PNDRC tiene algunos elementos diferentes del resto de programas. El español no prioriza que el receptor y el donante compartan antígenos de su tipaje HLA, frente a los programas de Canadá, Reino Unido y Estados Unidos que sí priorizan esta circunstancia. En relación al grupo sanguíneo, el programa canadiense se diferencia del resto al incluir una puntuación adicional cuando la combinación isogrupo es de grupo 0.

Los programas de Holanda y Reino Unido contemplan la priorización de los receptores que no han sido seleccionados en el cruce inmediatamente anterior, para disminuir el tiempo en lista de espera en el programa. Esta característica no se ha contemplado en el PNDRC al considerar más óptimo aumentar la priorización de aquellas circunstancias que confieren una menor probabilidad de trasplante, debido a que están íntimamente relacionadas con el tiempo de espera en el programa.

La diferencia de edad entre donante y receptor de la nueva combinación no son tenidas en cuenta por la mayoría de programas. El PNDRC sí lo contempla aunque no se ha encontrado asociación entre la diferencia de edad y la probabilidad de trasplante debido a que la distribución de edad de receptores y de donantes fue similar.

### *Tasa de éxito del PNDRC y probabilidad de TRC:*

La tasa de éxito global del PNDRC, contando con las cadenas iniciadas con donante altruista, fue del 31,8%. De no existir el donante altruista, la tasa de éxito del programa habría sido de un 26,6%. Esta tasa debe ponerse en el contexto del importante volumen de receptores de grupo sanguíneo 0 y de

receptores hiperinmunizados, que, a pesar de haber sido priorizados en el algoritmo de búsqueda de combinaciones, se observó que tenían menos probabilidad de encontrar un donante cruzado compatible. Estos datos son similares a los del programa de TRC de Reino Unido, que tras 7 años de su puesta en marcha, obtuvo una tasa de éxito del 29%.

El programa holandés, 10 años después de su puesta en marcha, publicó una tasa de éxito global del 37%. La proporción de receptores incluidos en su programa por incompatibilidad ABO y que no tenían anticuerpos HLA (por tanto, más probabilidad de encontrar un donante compatible) fue del 57%, superior a la de los incluidos de estas características en el programa español, que fue del 49,3%.

El programa australiano, un año después de su inicio, reportó una tasa de éxito global del 34%. En ausencia de donantes altruistas, la tasa de éxito del programa habría sido de un 28%. Un dato interesante que aporta el programa australiano es la incorporación de la desensibilización al programa de TRC para receptores altamente sensibilizados. Esta combinación les permitió trasplantar al 45% de receptores con un PRA calculado >75%.

El programa canadiense, tres años después de su puesta en marcha, publicó una tasa de éxito del 50,2%, puesta en relación directa con el importante número de donantes altruistas que iniciaron una cadena de trasplantes (N=58). De no existir donantes altruistas, la tasa de éxito de su programa habría sido de un 16%. Como dato a resaltar, en el programa canadiense se trasplantaron el 33% de los receptores de grupo 0 incluidos. Esta cifra, superior a la obtenida en el PNDRC, puede deberse al volumen de donantes altruistas incluidos en su programa, muy superior al de España (N=5) y a la priorización extra que dan en su algoritmo a las combinaciones isogrupo cuando éstas son de grupo 0.

*Efectividad de las combinaciones detectadas:*

La tasa de efectividad de las combinaciones detectadas en el PNDRC sin donante altruista fue del 55,4% y, con la incorporación del donante altruista, del 59,2%.

## *Resumen*

La efectividad de los cruces del programa holandés fue de un 69,9%. Se detectaron varios posibles motivos para esta diferencia en resultados: Por un lado, el grado de inmunización de sus receptores era menor que el de los incluidos en el PNDR. Por otro lado, la existencia de un único laboratorio de histocompatibilidad implicó un único criterio en la inclusión de anticuerpos prohibidos en los receptores y en la interpretación de las pruebas cruzadas.

### *Logística de los TRC:*

En el PNDR la gran mayoría de los TRC, al igual que en los programas de Reino Unido, Australia y Estados Unidos, fueron llevados a cabo con desplazamiento del injerto renal. El traslado renal permitió evitar al donante el estrés que suponía separarse de su ser querido y ser operado por un equipo de trasplantes desconocido; facilitó el anonimato entre el receptor y su donante cruzado y disminuyó la complejidad de la gestión desde el punto de vista administrativo. Holanda sin embargo, contempló el desplazamiento del donante en todos sus TRC, probablemente debido a que las dimensiones de este país son inferiores a las de cualquier otro que ha puesto en marcha un programa nacional de TRC. Esto les permite llevar a cabo los desplazamientos del donante con menos inconvenientes que en países más grandes.

En el PNDR español se llevó a cabo, en 2014, la primera cadena de trasplantes no simultánea, que incorporó la figura del donante puente. Como el resto de cadenas de trasplantes iniciadas en España, fue una cadena cerrada, es decir, el último donante dio su riñón a un receptor de la lista de espera de donante fallecido. La no simultaneidad facilitó la gestión de la logística de los TRC y permitió construir la primera cadena de 6 trasplantes llevada a cabo en España, en el plazo aproximado de un mes y medio.

La realización de los trasplantes en varios tiempos facilita la logística y permite cadenas más largas. Sin embargo largos tiempo de espera pueden aumentar el riesgo de ruptura de la cadena. Por este motivo el programa contempla un plazo máximo de tiempo, estipulado en dos meses, para efectuar la donación al siguiente eslabón o terminar la cadena en un receptor de la lista de espera. En cualquier caso los donantes y los receptores que participan en esta opción del programa deben ser informados de esta posible contingencia.

*Monitorización del programa:*

La evaluación periódica de los resultados y dificultades encontradas en el PNDRC permitió: estandarizar los criterios de aceptación de donantes para trasplante renal de donante vivo, homogeneizar técnicas de detección de anticuerpos en los receptores de un trasplante renal y la puesta en marcha de protocolos y buenas prácticas relacionadas con la preservación, empaquetado, etiquetado y envío de riñones para trasplante

Conclusiones:

El Programa Nacional de Donación Cruzada se ha consolidado en España como una estrategia que contribuye a aumentar la actividad de trasplante renal con donante vivo.

El PNDRC incrementa las opciones de trasplante de los receptores con donante incompatible que, por su grado de inmunización o por su grupo sanguíneo, tienen menos posibilidades de recibir un injerto compatible.

La incorporación de donantes altruistas a las cadenas de trasplantes ha posibilitado el trasplante con riñón de donante vivo a receptores que no disponían de un donante entre sus seres queridos y ha incrementado la tasa de éxito del programa.

Por último, el análisis de los resultados y el análisis comparativo con otros programas de TRC de ámbito nacional han permitido identificar nuevos elementos de mejora cuya incorporación redundará, sin lugar a dudas, en un aumento en las opciones de trasplante de nuestros receptores en lista de espera.



## SUMMARY



Kidney transplantation is the best treatment for patients with end stage renal disease in terms of recipient's quality of life and survival, even for old patients or those with comorbidities.

As a consequence, the number of patients on the waiting list continues to grow and demand of donors is ever increasing.

In the last fifteen years, some strategies have been placed in Spain to face the donor shortage, such as the development of quality assurance programs and benchmarking projects in organ donation process, the expansion of the criteria for the use of brain death donors and the implementation of programs to use donors after circulatory death.

These programs have contributed to increase donor's rate, from 33.9 donors per million population (pmp) in 2000 to 36 donor pmp in 2014. In parallel, the number of kidney transplants has increased from 2000 to 2552 in the same period.

However, the figures achieved are still insufficient to address the waiting list and around 2000 patients remain waiting for transplantation at the end of every year.

Live donor transplantation is another option to increase the donor pool that provides even higher graft and patient survival than the transplantation from a deceased donor. Similar outcomes are found among those recipients with poor HLA match with his willing donor, which has strengthened the transplantation between non-genetically related individuals (i.e. couples or friends). All this encouraged by the low risk assumed for the live donor

Unfortunately, approximately 30% of patients with willing live donors are excluded from conventional direct live donor renal transplantation due to blood type incompatibility or positive donor specific crossmatch.

In this context, kidney paired donation becomes a solution to overcome this incompatibility. Kidney paired donation occurs when recipients have incompatible live donors, so they exchange the donors and each recipient obtains a new compatible donor. This organizational strategy has been

## *Summary*

successfully implemented in several countries such as The Netherlands, Australia, Canada, United Kingdom and USA.

Besides, altruistic donors are people who wish to donate a kidney but they do not have a loved recipient. It has been showed that the addition of an altruistic donor to a kidney paired exchange program may allow performing a greater number of transplants by initiating a kidney paired donation chain.

### Objectives:

The aims of this study are to design, to implement and to monitor a national kidney paired donation program in Spain as well as to evaluate the impact of altruistic donors as the initial step of a kidney paired donation chain.

### Methods:

#### *Design of the Spanish National Kidney Exchange Program (SNKEP):*

Between 2008 and 2009 the Spanish National Transplant Organization (ONT), in collaboration with a multidisciplinary group of experts, developed a protocol containing the requirements and rules for the SNKEP.

The SNKEP was settled on the following basis:

1. Requirements for centers to participate.
2. A national registry containing demographic and clinical information of the recipients and their willing donors.
3. An automatized algorithm for the selection of all possible exchanges between donors, under the following rules: blood compatibility and absence of antibodies in the recipient against the HLA of the new donor.

Although the algorithm allowed performing exchanges with multiple recipients and donors, the SNKEP selected two or three way exchanges, for logistic reasons.

4. An algorithm for prioritization to be used, in case various combinations shared the same pair, in order to choose the exchange that made possible the transplant for recipients with less options to find a compatible donor.

The elements that conferred a higher score were: same blood group exchanges, age-gap  $\leq 10$  years between the recipient and the new compatible donor, hypersensitized recipients, longer time under dialysis and paediatric recipients. In the case two combinations obtained a similar score, the selected exchange would be the one carried out in the same region (in order to diminish ischemia time and facilitate logistics).

5. An operating protocol that included the procedures for the registration and update of recipients and their corresponding donors and, in addition, the logistics derived from the paired transplantation.

6. Monitoring of the program to detect, in one hand, possible deviations of the processes and, on the other hand, elements to be improved.

ONT was responsible for the national program and was in charge of: hosting and managing the registry of recipients and their corresponding willing donors; developing software to implement the selection and prioritization algorithm; performing the selection among possible compatible combinations; reporting the results to the centers; managing the logistics of paired transplants procedures and monitoring the program.

The most relevant ethical aspects reviewed in the program included the specific informed consent from recipients and donors who wished to participate in the SNKEP, anonymity between recipients and the new donors and simultaneous nephrectomies.

#### *Implementation of the SNKEP:*

Kidney transplant recipients with incompatible or compatible live donor who wished to participate in the program were registered between May 2009 and December 2014. The program admitted altruistic donors to start transplant chains from 2010.

Descriptive statistical analysis was performed for the characteristics of the recipients and their donors registered, as well as for those who received a kidney transplant and their paired donor.

The selection of exchange process was also detailed, and also logistics of nephrectomies and transplantations.

## *Summary*

During the study period, the ONT and the group of experts met regularly to monitor the SNKEP.

### *Statistical analysis:*

SPSS version 15.0.1 (SPSS Inc., Chicago IL. E.U.A.) was used for statistical analysis. Categorical variables were showed in their frequencies distribution and quantitative variables as mean and standard deviation (SD) or median interquartile range (ICR), whether the sample had normal distribution or not.

Comparative analyzes were performed using the  $\chi^2$  test for categorical variables and the Student t test in the case of quantitative variables. ANOVA test was used for continuous variables comparisons if sample distribution was normal and test Mann Whitney in case of non-normal distribution. The effectiveness of the program was measured by the following indicators:

- Transplants success rate: number of recipients transplanted / number of recipients registered
- Exchange effectiveness rate: Number of recipients transplanted / number of recipients selected in exchanges

The likelihood for a specific recipient to receive a transplant in the SNKEP was obtained by performing a multivariate analysis by including those characteristics of the incompatible recipients and their donors that showed statistically significant association in previous bivariate analyzes.

The results from multivariate analysis were presented as hazard ratios with their corresponding confidence interval 95% (95%). P value less than 0.05 was considered statistically significant.

### Results:

Between May 15th, 2009 and December 31st, 2014, 346 recipients and 375 donors were registered in the SNKEP. Recipients were included with an incompatible donor in 316 (91.3%) cases, with more than one incompatible donor in 22 (6.3%), 3 (0.8%) recipients were registered with a compatible donor and 5 (1.4%) cases were recipients from the deceased donor waiting list.

The donors included were, 367 (97.9%) incompatible with their recipient, 3 (0.8%) compatible donors and 5 (1.3%) altruistic donors (who led 18 transplants).

At the beginning of the study period, the SNKEP accounted for eight participating kidney transplant centers and five histocompatibility laboratories. At the end of the study period there were twenty four participating centers and seventeen histocompatibility laboratories.

During the study period, 110 kidney paired transplants were performed in 28 two-way exchanges, 12 three-way exchanges and 5 altruistic chains with different length (2, 3, 4 and 6 transplants) that made possible 18 transplants. One in 3 recipients registered with compatible donor was transplanted in the program. The number of recipients who received a kidney paired transplant in the last two years was 85, which corresponded to 10.5% of the overall activity of live donor kidney transplants.

Transplant success rate of the SNKEP was 31.8% (110/346).

### *Characteristics of the recipients and their willing incompatible donors:*

The reasons for inclusion in SNKEP were 186 (49.6%) for blood group incompatibility and 181 (48.3%) positive crossmatch. Regarding the gender of the recipients (N=338), the distribution between men and women was similar (49% vs. 51%). However, the gender of the donors (N=367) was more frequently women (54.8%). The mean age of the recipients was 47.2 (SD: 11.9) years and of the donors was 49.6 (SD: 10.6) years. The most frequent relationship between the recipient and the willing incompatible donor was couple in 227 cases (61.8%).

Regarding blood group, 189 recipients (55.9%) were 0. This figure contrasted with 109 donors (29.7%), who were blood type 0. The most frequent donor blood type was A, in 49.9% of cases.

Concerning end stage renal disease treatment, 239 were under dialysis (72.4%) with a median period of 37 (ICR: 13-70) months ongoing that treatment. Regarding the level of immunization, 181 recipients (53.5%) had antibodies against the HLA of the donor. The median PRA of those recipients was 80% (50%-95%).

## *Summary*

### *Exchanges selection process:*

During the study period, 15 exchange searches were performed. Exchange effectiveness rate in 2013 and 2014 was 55.4% (77/139) without altruistic donation. Including altruistic chains, the combination effectiveness rate raised to 59.2%. The main reason for the failure of an exchange was immunological, detected in 26 (72%) cases.

### *Characteristics of recipients transplanted in the SNKEP and likelihood of a recipient to be transplanted:*

The mean age of recipients who transplanted in the program (N=110) was 48.4 (10.8) years and 51.8% of them were women. The most common blood type was A, in 43.6% of cases. With regard to recipient blood group 0, 38 recipients were transplanted from 189 who had been included. 33 hypersensitized patients (those with levels of PRA  $\geq$ 50%) were transplanted, which corresponds to 30% of all recipients transplanted and to 22.3% from those hypersensitized patients registered in the program.

The overall median waiting list time of recipients who received a transplant in the program was 6 months (ICR: 3-14).

Bivariate analysis showed that blood group 0 recipients ( $p < 0.001$ ), hypersensitized condition ( $p = 0.034$ ), median waiting list time more than 9 months ( $p = 0.025$ ), median time under dialysis  $\geq$ 39 months ( $p = 0.012$ ), donor-recipient relationship different from "couple" (0.002) and blood group of the donor different from 0 ( $p = 0.028$ ) were statistically associated with a lower likelihood to be transplanted in the program.

Multivariate analysis showed that the blood group 0 donor was an independent factor that conferred higher probability for being transplanted ( $p = 0.027$ ). Strong negative correlation with the likelihood of transplantation was identified when the recipient was both group 0 ( $p < 0.001$ ) and hypersensitized ( $p < 0.006$ ), with Exp. (B) 4.205 (2.136 to 8.275) and 3.181 (1.398 to 7.241) respectively.

### *Logistics of the transplants performed in SNKEP:*

From the 110 transplants performed, there was no travel needs in 15 (the donor and the paired recipient were assigned to the same transplant center). The

donor moved to the recipient's hospital in 6 transplants. In the rest 89 transplantations, kidneys were transported from donor's hospital to the recipient's one. The ways of shipment for the grafts were "by road" in 26 cases, "by commercial flight" in 21 and "by private flight" in 42 cases.

The median cold ischemia time of the kidneys shipped was 6 hours (ICR: 4-8). That time was compared by the type of kidney transport, showing a median cold ischemia time of 4 hours (ICR: 2.9-6) in shipments performed by road, 5.5 hours (ICR: 4-8.2) in private flights and 7.8 hours (ICR: 6.6-9) in commercial flights ( $p < 0.01$ ). No incidents were reported in transplant outcomes related to the different cold ischemia times.

#### *Monitoring the SNKEP:*

During the study period, 5 incidents were detected (4.5% from all paired kidney transplants): two related to the surgical procedure, one regarding the shipment of a kidney, one related to logistics and packaging and two due to renal preservation. One case (0.9%) resulted in the failure of the graft in the immediate postoperative period.

The SNKEP was periodically monitored during the study period. The following improvement elements were detected and put in practice: Incorporation of the altruistic donation to the SNKEP both in simultaneous and non-simultaneous chains; immunological criteria homogenization; development of protocols for logistics and kidney shipment. Those measures helped to improve paired transplantation activity and to optimize resources.

#### Discussion:

The SNKEP has proven to be an excellent strategy to enable kidney transplantation in recipients with an incompatible live donor. In the period 2013-2014 the proportion of kidney paired transplants over the live kidney donor transplants global activity was 10.5%. This means that 85 recipients would not have been transplanted in the absence of the program.

Since the first paired kidney transplant was performed in South Korea, several programs have been implemented in different countries, at local or national level. The first national kidney paired donation program was launched in the

## *Summary*

Netherlands in 2004. Subsequently United Kingdom (2007), Canada (in 2009), Australia (in 2010) and the US (in 2010) carried out their own programs, although in United States coexists one center and multicenter programs.

Comparison between SNKEP and other national programs implemented:

- All the programs analyzed are supported by an independent body that is responsible for coordinating every activity in the kidney paired donation process.
- The SNKEP account for several histocompatibility laboratories (17 at the end of the study period), as well as the programs from UK and Australia. On the other hand, the Dutch program works with one central laboratory and this one is considered one of the key elements for success. In Spain, the need to coordinate different histocompatibility laboratories was challenging. This was associated with a delay in obtaining results. However, this initial difficulty has led the standardization of immunological criteria, which has resulted in best practices in the immunological characterization of donors for other transplants.
- The SNKEP and the programs of USA, Canada, Australia, The Netherlands and UK allow registering recipients with more than one incompatible donor and even recipients with compatible donors. This is a way to increase the pool of donors and recipients that enhance greater number of possible combinations.
- In 2010, the SNKEP incorporated the possibility of including altruistic donors to build simultaneous transplant chains that ended with the last donor giving the kidney to a recipient selected from the deceased donor waiting list. In 2013, the SNKEP allowed non-simultaneous altruistic transplants chains. The non-simultaneity permitted building longer chains due to less complex logistics. Kidney paired donation programs from Australia, Canada, The Netherlands, UK and USA allow altruistic donor chains transplantation. Furthermore they base part of their success on altruistic donors.
- The SNKEP selection and prioritization algorithm is similar to the rest of the programs analyzed. However they differ in some elements, such as follows:

The Australian program and recently that from UK allow the selection of ABO incompatible recipients in selected cases, such as highly sensitized recipients.

The paired donation programs from Canada, UK and USA prioritize high HLA matching between the recipient and the new donor. Regarding the blood group, the Canadian program give an additional score to same blood type combination that include group 0.

Programs from The Netherlands and UK prioritize recipients that have not been selected in the previous match running, aiming reduce waiting list time in the program. This feature has not been taken into account in the SNKEP since optimal prioritization of those circumstances that confer a lower probability of transplant, that are closely related to the waiting time in the program, are considered yet.

The age gap between donor and recipient of the new combination are not considered by most of the programs. Any case, no correlation has been found correlation between the age and the likelihood of transplant. This has been related to the similar distribution of the age observed in recipients and donors registered and transplanted in the SNKEP.

*SNKEP success rate and paired transplant probability:*

The overall success rate of SNKEP, accounting for altruistic donor, was 31.8%. In the absence of altruistic donor, the program's success rate would have been 26.6%. This rate should be placed in the context of the significant volume of blood group 0 and hypersensitized recipients, despite being prioritized in the algorithm.

The kidney paired donation program from UK, obtained a success rate of 29% in seven years of study period.

The Dutch program, 10 years after its implementation, obtained an overall success rate of 37%. However, the percentage of recipients registered due donor ABO incompatible (with no antibodies and then easier to match), was 57%. The rate of recipients registered in the SNKEP due to ABO incompatibility and no antibodies was 49.3%. In this line, the Australian program, reported an

## *Summary*

overall success rate of 34% in one year. In the absence of altruistic donors, the program's success rate would have been 28%. An interesting element provided by the Australian program is the incorporation of desensitization programs for hypersensitized recipients. This combination allowed transplantation to 45% of recipients with calculated PRA > 75%.

The Canadian program, published a success rate of 50.2% in a three year period due to the high number of altruistic donors who started a chain of transplants (N = 58). In the absence of altruistic donors, the success rate of the program would have been 16%. It is remarkable that 33% of the blood group 0 recipients registered were transplanted. This good figure may be due to the high number of altruistic donors and, on the other hand, due to the extra priority given in the Canadian algorithm to isogroup 0 exchanges.

### *Effectiveness of the possible exchanges detected:*

The exchange effectiveness rate in the SNKEP without altruistic donor was 55.4% and rose to 59.2%, with altruistic donors.

The effectiveness of the possible exchanges published by the Dutch program was 69.9%. It is important to reflect that the level of immunization of the recipients registered in the Dutch program was lower than those included in the SNKEP. Besides the existence of one central histocompatibility laboratory meant one single interpretation of immunological tests (both the Single Antigen test for the recipient and the real crossmatch).

### *Kidney paired transplantation logistics:*

In most cases, kidney paired transplants were performed by shipment the kidneys from the donor's hospital to the recipient's one. The advantages of kidney transport were: Avoiding donor stress due to be separated from his loved incompatible recipient or to be operated by surgeons the donor do not know; to guarantee anonymity became easier. Moreover the shipment of the graft was less complex from an administrative point of view than the donor travel. The kidney exchange programs from Australia, UK and USA envisage the shipment of the kidneys too. By the contrary, the donor always moves to the recipient's hospital in the Dutch program, maybe due to the small size of this country.

The first non-simultaneous altruistic donor chain took place in Spain in 2014. It was performed in three moments with two “bridge donors” and six kidney transplants were performed during a period of forty five days. Non-simultaneous procedures made logistics easier and permitted longer chains.

However, long delays in the continuation of the chain could increase the risk of breakdown before ending in a recipient from the deceased donor waiting list. This risk should be balanced in non-simultaneous chains and recipients and donors properly informed.

*Monitoring the SNKEP:*

The systematic evaluation of the results and difficulties found at the beginnings of the SNKEP allowed to homogenize techniques for antibodies detection in renal transplant recipients and the implementation of protocols and best practices related to the preservation, packaging, labeling and shipping of kidneys for transplantation.

Conclusions:

The SNKEP has positioned as an excellent strategy to enhance live donor kidney transplants activity. On the other hand, the SNKEP broaden the choice of transplant for those recipients with incompatible willing donors who, due to their level of immunization or their blood group, are less likely to receive a compatible graft.

Altruistic donor has enabled live donor kidney transplant to those recipients who did not have a willing donor among their loved ones. Moreover altruistic chains provide higher number of transplants which increase the success rate of the program.

Finally, the analysis of the results and the comparison with other national programs has resulted in the detection of new improvement elements that, with no doubt, will boost the SNKEP program.



# 1.INTRODUCCIÓN



## 1.1. El trasplante renal como tratamiento de la Insuficiencia Renal Terminal

El trasplante renal es el tratamiento que ofrece mejores resultados en cuanto a calidad de vida y a supervivencia para un enfermo con insuficiencia renal crónica terminal, siempre que no presente una morbilidad asociada que condicione su supervivencia y entienda y acepte que debe seguir un tratamiento inmunosupresor pautado por su médico.

### **1.1.1. Impacto del trasplante renal en la calidad de vida del enfermo con Insuficiencia Renal Crónica Terminal.**

El impacto positivo del trasplante en la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia renal terminal fue medido, por primera vez en la literatura, por Russell y sus colaboradores (1), quienes utilizaron una medida reproducible y válida de bienestar en el trasplantado con el paso del tiempo. Este test, denominado "Time Trade-Off" (TTO) se basaba en un cuestionario de calidad de vida (cuyas medidas van de 0 a 1, de forma que escores cercanos a 0 indican peor calidad de vida) y se utilizó de forma prospectiva en un grupo de 98 pacientes que estaban en diálisis. Un segundo test TTO, tras el trasplante, se llevó a cabo en 27 de ellos (en una media de seguimiento de 30 meses). La media del score TTO se incrementó de forma significativa tras el trasplante por lo que los autores concluyeron que el trasplante renal aportaba mejoras en la calidad de vida de los pacientes.

Posteriormente, el grupo de Laupacis (2) utilizó este mismo instrumento en un número mayor de pacientes (N=168) y obtuvo los mismos resultados, con un tiempo medio de seguimiento en el postrasplante de 19,5 meses. Este último autor describió, además, que tras el trasplante aumentaba el porcentaje de pacientes que adquirirían una condición de salud que les permitía trabajar.

### **1.1.2. El coste-utilidad del trasplante renal**

El trasplante renal se considera la modalidad terapéutica más costo eficiente a largo plazo. Nuevamente el grupo de Laupacis (2) en su artículo publicado en

## *Introducción*

la revista *Kidney International* en 1996, evaluó el coste del trasplante en relación a la diálisis. Para ello midieron los costes anuales en el pretrasplante y los compararon con los del primer año del trasplante, obteniendo resultados similares. Sin embargo, observaron que en el segundo año el coste del trasplante era significativamente menor, tanto medido globalmente como en subgrupos con posible morbilidad asociada (receptores mayores de 60 años y diabéticos).

### **1.1.3. Impacto del trasplante renal en la supervivencia del enfermo trasplantado**

Pero no solo se ha constatado que el trasplante renal es más coste-efectivo que la diálisis, o que los pacientes que reciben este tratamiento tienen mejor calidad de vida. Ya a finales del siglo XX quedó demostrado, de forma indiscutible, que la supervivencia del paciente trasplantado era mayor que la del paciente que permanecía en diálisis (3).

En diversos estudios se había comparado la tasa de fallecimiento de pacientes en diálisis frente a la de trasplantados (4, 5) pero en ellos se presentaba un sesgo de selección importante, desde el momento en que los pacientes no candidatos a entrar en lista de espera tenían una mayor morbilidad (de ahí que no fueran candidatos) y, por tanto, una mayor mortalidad.

Wolfe y sus colaboradores (6), en su trabajo publicado en 1999, se plantearon como objetivo comparar la mortalidad de pacientes en diálisis no candidatos a lista de espera de trasplante, pacientes en lista de espera de trasplante renal y pacientes en lista de espera que se trasplantaron. Para alcanzar su objetivo los autores, utilizando la base de datos de enfermedad renal de Estados Unidos (United States Renal Data System, USDRS), incluyeron 228552 pacientes en diálisis en el estudio entre 1991 y 1997. De éstos, 46164 entraron en lista de espera y, de éstos últimos, se trasplantaron 23275 (de donante fallecido).

Midieron la tasa de mortalidad en los tres grupos por cada 100 pacientes y año y observaron que era de 16,1 en los pacientes en diálisis no candidatos a lista de espera, 6,3 en los pacientes en lista de espera y 3,8 en los pacientes que se

trasplantaron. La menor mortalidad de los dos últimos frente al primero se explicaba en gran parte por la preselección de pacientes más sanos en la lista de espera. Sin embargo, al comparar el riesgo de mortalidad entre los pacientes en lista que se trasplantaron y los que no se trasplantaron, se objetivó que el riesgo de mortalidad del trasplantado era 2,8 veces mayor durante las primeras dos semanas del postrasplante. Este riesgo no se igualaba hasta los 244 días pero, a partir de este momento, el riesgo era cada vez menor y, en el medio plazo, suponía un 68% inferior al de aquellos pacientes en lista de espera que no se trasplantaron. Este comportamiento se constató también para los receptores más añosos de la muestra (60-70 años) y para pacientes diabéticos, entre otros. Los autores del estudio concluyeron entonces que a pesar de un riesgo mayor de mortalidad inicial de los pacientes trasplantados, en relación con la intervención quirúrgica y la utilización de mayores dosis iniciales de inmunosupresión, el beneficio a largo plazo era superior al de permanecer en diálisis ya desde el primer año.

Quedaba pendiente de responder la cuestión de si el tiempo en diálisis a la espera de trasplante podía tener un impacto negativo en la supervivencia del paciente e injerto trasplantados.

Cosío et al (7) habían constatado, en una serie de 523 pacientes en un único centro, que largos periodos en lista de espera de trasplante renal se asociaban con un aumento de la mortalidad postrasplante. Por otro lado estaba bien documentado (8-10) que la hemodiálisis, a largo plazo, provocaba un aumento en la concentración de sustancias proinflamatorias en el organismo, que conferían un aumento en el riesgo cardiovascular de estos pacientes.

En el año 2000, Meier Kriesche y su equipo (11) se plantearon evaluar el impacto del tiempo en lista de espera en la supervivencia de paciente e injerto (censurando por fallecimiento con injerto funcional). Para ello utilizaron de nuevo los datos del USDRS y analizaron, hasta 1998, la supervivencia de injerto y de paciente en receptores de un primer trasplante recibido entre 1988 y 1997. La supervivencia se correlacionó con el tiempo que habían estado todos ellos en lista de espera. Los autores observaron que, a medida que aumentaba el tiempo hasta el trasplante, crecía de forma significativa el riesgo de fallecimiento y de pérdida del injerto. Este riesgo, observado a partir del

## *Introducción*

sexto mes en diálisis, se objetivó de forma independiente al ajustar por edad, causa de insuficiencia renal o tiempo de isquemia fría del injerto. El impacto negativo del tiempo en lista de espera en diálisis se observó además al ser analizado en los receptores en función de la procedencia del injerto (donante vivo y donante fallecido).

### 1.1. La lista de espera para trasplante

La insuficiencia renal crónica (IRC) tiene una elevada prevalencia a nivel mundial (12). Diferentes estudios epidemiológicos muestran que, en los últimos 20 años, el número de pacientes que precisan tratamiento sustitutivo de la función renal ha aumentado; en parte debido al envejecimiento de la población y en parte debido al incremento en la prevalencia de enfermedades como la diabetes mellitus tipo 2, la HTA, la arterioesclerosis y la obesidad (13-15).

En estos años se han modificado los criterios de acceso a las diferentes técnicas depurativas renales, tanto a las diferentes formas de diálisis como al trasplante renal, permitiendo acceder a las mismas a pacientes cada vez más añosos y con diferentes grados de comorbilidad añadida a la IRC. Esta información se detalla en el informe anual del Registro español de enfermos renales (a cargo de la Organización Nacional de trasplantes en colaboración con la Sociedad Española de Nefrología) en los que se describe una incidencia de pacientes con IRC terminal en torno a 120 pmp y una prevalencia que ronda los 1000pmp, de los que el 51% están trasplantados (16).

Por otro lado, según datos de la Organización Nacional de Trasplantes (17), el 20% de los pacientes en diálisis son candidatos a lista de espera renal. Hablaríamos entonces de una prevalencia de enfermos en lista de espera para trasplante renal de 96 pmp (16), que en cifras absolutas supone alrededor de 4300 pacientes. Tomando como referencia el año 2013, se realizaron en España 2552 trasplantes, quedando a final de año alrededor de 2000 pacientes en lista de espera al final del año (17).

## 1.2. Evolución de la donación de órganos: Desbalance entre necesidad de trasplantes y número de donantes

A pesar de que en las últimas dos décadas la cifra de trasplantes renales no ha dejado de crecer, el desbalance entre la necesidad de trasplante renal y el número de donantes se mantiene año tras año. La explicación a este fenómeno se fundamenta en que los buenos resultados del trasplante han permitido ampliar los criterios de entrada en lista de espera de trasplante renal, tanto de pacientes con morbilidad asociada, como de receptores cada vez más añosos.

De los grupos que han puesto de manifiesto este fenómeno, destaca el estudio publicado por Rao et al en el año 2007 (18) sobre una muestra de 5667 pacientes mayores de 70 años candidatos a trasplante renal, de los que se trasplantan 2438 (2078 de donante fallecido y 360 de donante vivo) entre 1990 y 1994. Los autores comparan el riesgo de fallecer de los receptores que se trasplantan frente a los que permanecen en lista de espera hasta diciembre de 2005 y observan que la probabilidad de fallecer es un 41% menor en el grupo de receptores trasplantados.

Los mismos resultados son objetivados cada año en la publicación del Registro Español de Enfermos Renales (16).

Por otra parte, el perfil del donante ha variado considerablemente, tanto en la causa de fallecimiento como en la edad. En 1990 más del 40% de los donantes habían fallecido en un accidente de tráfico mientras que en los últimos 5 años la cifra de donantes fallecidos por este motivo ronda el 5%(17). Por otro lado, posiblemente debido a una mayor esperanza de vida de la población, la edad de los donantes en muerte encefálica ha ido aumentando. Así, en el momento actual más del 50% de los donantes tienen más de 60 años (17).

El aumento en donantes a expensas de individuos añosos lleva además asociado, por un lado, un mayor porcentaje de riñones no válidos para trasplante por nefroangioesclerosis (17). Por otra parte, el número de donantes menores de 60 años ha decrecido en un 21% pero la prevalencia de IRC en la

## *Introducción*

población joven se ha mantenido estable (16), por lo que cada vez es más difícil encontrar un riñón compatible para un receptor joven, adecuando la edad.

Esta situación no es exclusiva de España sino que nos enfrentamos a un problema universal en el que la necesidad de trasplantes es muy superior a la cifra de donantes. En Europa, en el año 2013, se realizaron 19227 trasplantes renales, con una lista de espera al final del año de 49266 individuos (19).

### 1.3. Estrategias para incrementar el pool de donantes fallecidos

A lo largo de los últimos 15 años, desde la ONT se han puesto en marcha diferentes iniciativas para aumentar el pool de donantes:

#### **1.3.1. El establecimiento de programas de evaluación de la calidad y benchmarking en el proceso de donación para aumentar el número de donantes en muerte encefálica.**

El programa de garantía de calidad del proceso de donación y trasplante es uno de los puntos clave del modelo español de donación y trasplante (20). Se puso en marcha en 1998 (21) con los siguientes objetivos: estimar el potencial de donación en muerte encefálica en función del tipo de hospital y el tipo de patologías atendidas en el mismo; evaluar el desarrollo del proceso de donación y analizar las causas de pérdida de posibles donantes para detectar áreas de mejora; y describir los factores propios de un hospital que influyen en los resultados positivos de un centro (buenas prácticas). La evaluación anual de resultados del programa mostró un aumento en el porcentaje de donantes reales sobre los potenciales, de un 48,5% en 1999 a un 59,5% en 2010.

### **1.3.2. Expansión de los criterios de utilización de donantes fallecidos en muerte encefálica.**

La utilización de donantes de edad avanzada es una realidad en España, país en el que se ha constatado que, en los últimos años más de 50% de los donantes tiene una edad >60 años. El progresivo aumento en la edad de los donantes cuyos riñones son trasplantados, comenzó en España a finales de los años 80 del pasado siglo.

Posteriormente, a mediados de la década siguiente, varios centros publicaron buenos resultados de los trasplantes llevados a cabo con aquellos donantes. Con el apoyo de la Sociedad Española de Nefrología se elaboró entonces un documento de consenso para la utilización de donantes añosos con la condición de adecuar la edad del donante al receptor y evaluar el grado de nefroangioesclerosis mediante una biopsia renal preimplante (22, 23).

A nivel internacional la organización Eurotransplant (responsable de la distribución e intercambio de órganos entre Austria, Bélgica, Alemania, Luxemburgo, Países Bajos y Eslovenia) desarrolló el programa Eurotransplant Senior Program (ESP). Este programa se basó en las mismas premisas que los de los centros españoles pero estableciendo un mayor umbral de edad (>65 años), un criterio de selección que excluía receptores inmunizados (es decir, con una tasa de anticuerpos frente a HLA del donante igual o superior al 50%) y una distribución que permitiera implantar el riñón con el menor tiempo de isquemia fría posible. Se puso en marcha en 1999 y Cohen et al (24) publicaron sus resultados, comparándolos con un grupo control de receptores trasplantados de donantes más jóvenes, no encontrando diferencias significativas en la supervivencia a los 3 años de trasplante.

La comunidad trasplantadora llevaba años realizando trasplantes con donantes añosos, pero fue Port (25) quien en el año 2002 definió como “donantes con criterios expandidos” aquellos de edad  $\geq 60$  años o con edades comprendidas entre 50 y 60 años con al menos dos de los siguientes criterios: historia de hipertensión arterial, niveles de creatinina plasmática superiores a 1,5mg/dl o un accidente cerebrovascular como causa del fallecimiento.

## Introducción

Se creó entonces en la UNOS (United Network for Organ Sharing) un sistema de distribución específico para estos donantes y, cinco años después, Sung y Colaboradores (26) publicaron cómo esta distribución había aumentado la opción de trasplante de receptores añosos, además de la de receptores diabéticos en diálisis o aquellos con un tiempo estimado en lista de espera muy prolongado, con buena supervivencia en todos los grupos.

Posteriormente se han sucedido múltiples publicaciones, tanto nacionales (27) como internacionales (28, 29) que apoyan estos resultados.

El establecimiento de las medidas comentadas anteriormente ha posibilitado un importante crecimiento en la tasa de donantes fallecidos por muerte encefálica en España, desde 33,9 donantes por millón de población (pmp) en el año 2000 a 36 donantes pmp en el año 2014 (Figura 1).

Estas cifras colocan a España en el primer puesto a nivel mundial en tasa de donación de órganos, muy por encima de Estados Unidos (25,8 pmp), Francia (26 pmp) o Reino Unido (21 pmp) (19).

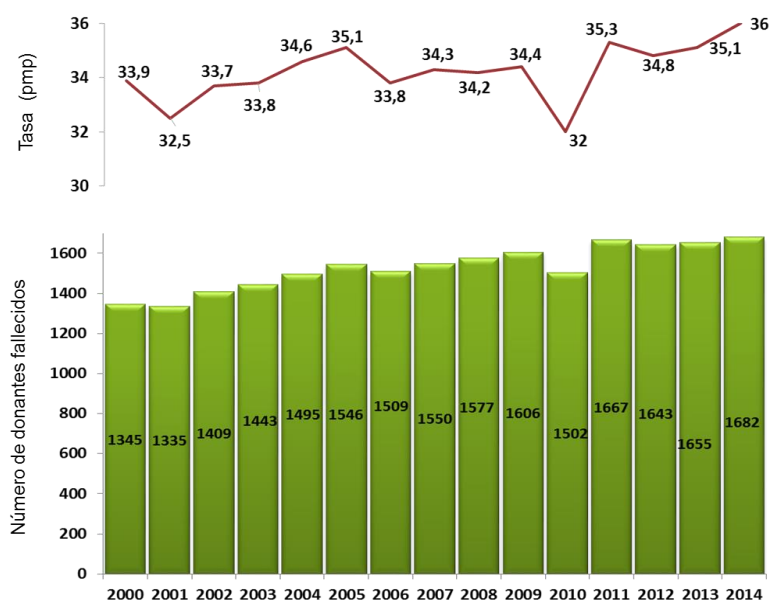


Figura 1. Número y tasa anual de donantes fallecidos. 2000-2014 (30)

Sin embargo, el incremento en el pool de donantes se ha llevado a cabo a expensas de la utilización de donantes cada vez más añosos y, por tanto, más frecuentemente fallecidos por patología vascular cerebral. Así, en el año 2014, el 53,9% de los donantes tenían 60 o más años y la principal causa de muerte de los mismos fue el accidente cerebrovascular, en un 65,6% de los casos (30).

Por estos motivos, la utilización de donantes en asistolia se ha perfilado como una fuente alternativa de donantes de menor edad, necesarios para posibilitar el trasplante de los pacientes más jóvenes.

### **1.3.3. La utilización de donantes en asistolia.**

El trasplante procedente de donantes en asistolia empezó a llevarse a cabo en los inicios de la historia del trasplante renal, cuando aún no había legislación sobre el fallecimiento por criterios de muerte encefálica.

Durante los años 80 del siglo XX, esta práctica casi desapareció dado el progresivo incremento de los donantes en muerte encefálica y los resultados de los trasplantes obtenidos hasta esa fecha, que apuntaban a una mayor tasa de retraso en la función del injerto (con un incremento en medicación, uso de diálisis y costes) y peor supervivencia que los trasplantes de riñones procedentes de donantes en asistolia (31).

El trasplante renal procedente de este tipo de donantes se mantuvo entonces en muy pocos centros y fundamentalmente en países como Japón, en los no se acepta el fallecimiento por criterio de muerte encefálica (32).

En la década siguiente (entre los años 1990 y 2000), la necesidad de donantes para hacer frente a la lista de espera renal, y la experiencia acumulada por el grupo de Maastricht(33) promovió el desarrollo de una conferencia internacional en esta misma ciudad, que dio como resultado la clasificación de los donantes fallecidos tras parada cardiocirculatoria en diferentes categorías:

I: Fallecido fuera del hospital

II: Resucitación infructuosa (34)

## *Introducción*

Ila: Extrahospitalaria

Ilb: intrahospitalaria

III: A la espera del paro cardíaco (denominada también “controlada”)

IV: Parada cardíaca tras la muerte encefálica

Desde entonces, las publicaciones llevadas a cabo en los últimos 15 años, relacionadas con la viabilidad de injertos procedentes de donantes en asistolia muestran buenos resultados del trasplante a medio largo plazo. Estos estudios (en su mayoría a cargo de profesionales de centros españoles, estadounidenses, holandeses, ingleses y japoneses) utilizan tanto donantes en asistolia controlada como no controlada y se centran en el control del tiempo de isquemia caliente, considerado como principal factor relacionado con la tasa de retraso en la función del injerto (35, 36).

Así se han desarrollado: procedimientos logísticos para disminuir al máximo el tiempo de isquemia caliente, técnicas nuevas de preservación del injerto (tanto en líquidos de preservación como la utilización de máquinas de preservación pulsátil hipo y normotérmica) y una adecuada selección y mantenimiento del donante. En su conjunto, estas medidas han conseguido que estos injertos se consideren una buena alternativa para paliar la lista de espera renal (35).

Esta nueva fuente de donación ha permitido incrementar de forma constante el número de trasplantes renales, pasando de realizar 45 procedimientos en el año 2000 a 240 (10% de la actividad global) en el año 2014 (30).

### **1.3.4. Impacto de las estrategias de aumento del pool de donantes fallecidos, puestas en marcha por la ONT en España.**

A pesar de las excelentes cifras alcanzadas en donación y el constante incremento en el número de trasplantes, a final de cada año quedan aproximadamente 2000 pacientes que no han tenido la oportunidad de recibir un trasplante (figura 2).

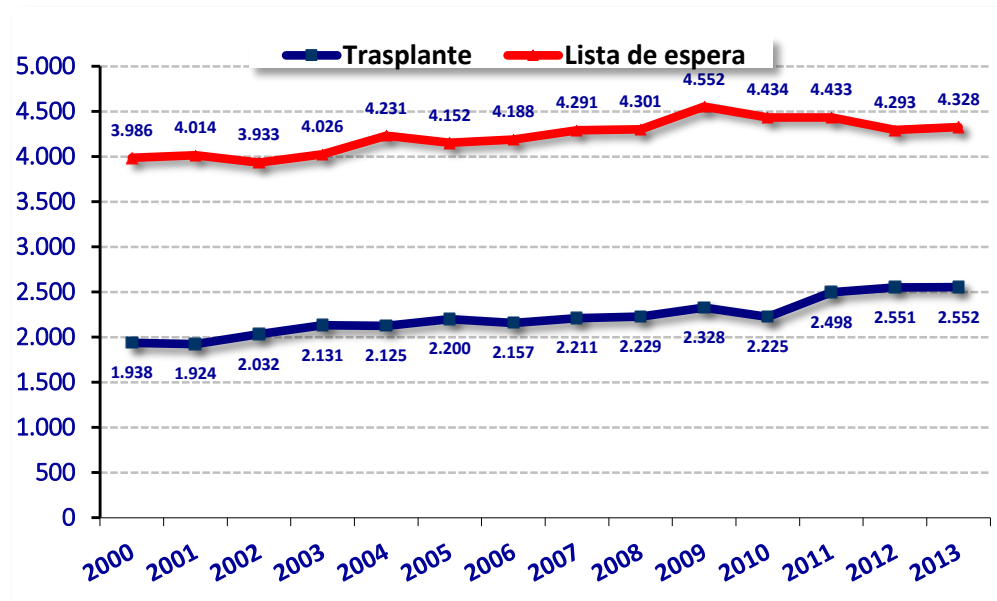


Figura 2. Evolución del número de trasplantes renales y lista de espera en España. 2000-2014. Información facilitada por la ONT (17)

Se aborda entonces una estrategia más para hacer frente a la necesidad de trasplante renal de nuestra población, el trasplante renal de donante vivo.

#### 1.4. El trasplante renal procedente de donante vivo.

El primer trasplante renal entre humanos realizado con éxito a nivel mundial fue un trasplante procedente de donante vivo entre hermanos gemelos, en el hospital Peter Bent Brigham en Boston, a cargo de los profesores Joseph Murray y John Merrill. Este hito, llevado a cabo el 23 de diciembre de 1954, inició la revolución del trasplante renal (37).

Posteriormente, con el descubrimiento del sistema HLA (38), los primeros inmunosupresores (39) y el consenso en la aceptación del fallecimiento de un individuo por criterios de muerte encefálica (40) propició que el trasplante de donante fallecido se convirtiera en una realidad. Muchos centros abandonaron entonces el trasplante renal de donante vivo ante el rechazo a realizar una nefrectomía a una persona sana.

## *Introducción*

Sin embargo, entre los años 80 y 90 del pasado siglo, la necesidad de donantes para hacer frente a la lista de espera llevó a la comunidad médica a reactivar la donación de vivo (41-43). Esta apuesta por el trasplante procedente de donante vivo fue liderada por los equipos estadounidenses y los procedentes de países del centro-norte de Europa, donde la necesidad de donantes era aún más acuciante que en los países mediterráneos. En países de otras latitudes, los motivos de inicio de programas de trasplante renal con donante vivo fueron de índole cultural, religiosa o socioeconómica (44).

Pronto quedó demostrado que el trasplante renal procedente de donante vivo ofrecía mejores resultados en cuanto a supervivencia de injerto y paciente (11), primero en series de hospitales y más tarde en grandes registros como el del Organ Procurement Transplant Network, que muestra que la supervivencia del injerto renal a 5 años es del 79,7% para los receptores de donante vivo frente al 66,5% para los de donante fallecido y la supervivencia del paciente a 5 años es del 90,1% frente al 81,9%(45).

Los resultados del registro de la ERA EDTA (46) incluso superan estas cifras, con una tasa de supervivencia del paciente a los 5 años de 94,3% en receptores de donante vivo frente a una tasa de 87,1% en los trasplantados de donante fallecido. Se constata de nuevo que la supervivencia del injerto es superior en los injertos procedentes de donante vivo (86,9%) que en los de donante fallecido (77,8%), 5 años después del trasplante. Los datos del Collaborative Transplant Study (47, 48) ofrecen resultados muy similares a los del registro de la ERA-EDTA.

Como explicación a la mayor supervivencia (de trasplante y receptor), que confieren los injertos renales procedentes de donante vivo, se han barajado el menor tiempo de isquemia y la ausencia de los trastornos hemodinámicos que se producen en el contexto de la muerte encefálica. Sin embargo, el factor que ha demostrado mayor influencia de manera independiente es la ausencia de diálisis o el menor tiempo en esta terapia en el receptor. Meier-Kriesche y sus colaboradores (11), sobre una muestra de 73.103 pacientes, obtenida del USDRS demostraron en el año 2000 que la supervivencia del injerto y del paciente trasplantado (tanto los procedentes de donante vivo como los procedentes de donante fallecido) disminuía a medida que aumentaba el

tiempo en diálisis pretrasplante (efecto dosis dependiente) a partir del sexto mes bajo este tratamiento.

Mange y su grupo llegaron a la misma conclusión un año después ( 49) así como Guirado et al (50), este último sobre una muestra de pacientes españoles. La explicación a este riesgo incrementado dependiente del tiempo en diálisis se relaciona con la comorbilidad asociada a este tratamiento, que confiere una peor condición física a la hora de recibir el trasplante (8, 51).

En un primer momento los equipos de trasplante solo llevaban a cabo trasplante de donante vivo cuando entre dicho donante y el receptor existía una relación genética, que implicaba que compartían al menos parte del HLA. Sin embargo, la introducción de inmunosupresores basados en la inhibición de la calcineurina propició la obtención de excelentes resultados en el paciente trasplantado aún entre aquellos receptores que no compartían antígenos de histocompatibilidad con su donante. Estos resultados demostraron ser mejores que los de los trasplantes procedentes de donante fallecido y revolucionaron el trasplante de donante vivo, al aceptar donantes no genéticamente relacionados como esposos/as, familia política o amigos/as (52, 53).

A pesar del gran consenso internacional a favor del trasplante con donante vivo, en España no se generalizó este tratamiento hasta los primeros años del siglo XXI, en parte debido al éxito del modelo español en donación y trasplante de órganos (20) y en parte debido a la reticencia de los profesionales a realizar una nefrectomía a una persona sana (54).

La estandarización del estudio y cuidados del donante vivo, con el objetivo primordial de proteger su salud (55, 56), la utilización de técnicas de nefrectomía (como la laparoscopia) cada vez menos invasivas (57, 58) y el bajo riesgo para el donante tanto perioperatorio como a largo plazo demostrado entonces (59) y puesto en perspectiva posteriormente (60-64), propiciaron un cambio de actitud en España.

Por otro lado, organismos nacionales e internacionales habían establecido una serie de principios fundamentales (el Consejo de Europa en la Convención de derechos humanos y de la biomedicina y los Principios Rectores del Trasplante de la Organización Mundial de la Salud) (56, 65) que debían ser respetados en

## *Introducción*

toda donación de vivo. Estos principio, incluidos en la legislación de trasplantes española (66), debían garantizar:

- Una adecuada selección del donante y evaluación del riesgo médico, psicológico y social de una donación.
- Una adecuada información al donante de los posibles riesgos y trascendencia de su decisión.
- La obtención de consentimiento informado, libre y expreso para la donación (implica necesariamente que el donante sea mayor de edad y esté en plenas facultades mentales) (67).
- Ausencia de ánimo de lucro con prohibición expresa de la comercialización de órganos para trasplante.
- El cuidado del donante después de la donación.

El trasplante renal de donante vivo se promovió entonces desde diferentes ámbitos (Asociaciones de pacientes, ONT, sociedades científicas, equipos de trasplante) (68-70), produciéndose un importante incremento, tanto en el número de centros como de actividad. Así, en el año 2004, 12 centros realizaron 61 trasplantes renales con donante vivo y, en el año 2014, se llevaron a cabo 423 trasplantes, en 33 centros (68).

Sin embargo, existe alrededor de un 30% de potenciales trasplantes de donante vivo en los que se detecta incompatibilidad de donante y receptor(69, 71), debida fundamentalmente a incompatibilidad de grupo sanguíneo (cuando el receptor presenta títulos de anticuerpos contra un grupo sanguíneo incompatible) o a la existencia de anticuerpos preformados en el receptor contra los antígenos del sistema HLA de su potencial donante, que da lugar a una prueba cruzada positiva (incompatibilidad inmunológica).

Existen dos posibles aproximaciones para solventar la incompatibilidad:

#### **1.4.1. Trasplante directo incompatible.**

Será necesaria la utilización de plasmaféresis o inmunoadsorción para eliminar los anticuerpos que presenta el receptor contra el grupo sanguíneo o contra los antígenos del sistema HLA de su potencial donante, para posterior o concomitantemente administrar medicación inmunomoduladora e inmunosupresión potente (72).

Si el nivel de anticuerpos se reduce hasta un margen de seguridad considerado suficiente (medido en titulación de anticuerpos que es variable según la experiencia del equipo de trasplantes) podrá llevarse a cabo el trasplante directo incompatible. Esta posible solución ha sido llevada a cabo por diferentes grupos de trasplantes, a nivel mundial.

- En el caso del trasplante ABO incompatible, los resultados son similares a los del trasplante ABO compatible, si bien es cierto que su coste es mayor que el del trasplante directo y, lo que es más importante, hay un mayor índice de complicaciones en el postrasplante inmediato y en el corto plazo (73-76).
- En el caso del trasplante por incompatibilidad HLA, diferentes publicaciones muestran buenos resultados, si se comparan con permanecer en diálisis, pero a día de hoy se consideran inferiores a los del trasplante compatible. A esto se añade el sobre coste del trasplante debido al tratamiento de desensibilización utilizado y los riesgos potenciales de una mayor inmunosupresión (77-79).

#### **1.4.2. Trasplante cruzado.**

El trasplante renal de donante vivo cruzado consiste en intercambiar simultáneamente los donantes de distintas parejas donante-receptor, que son incompatibles, para dar lugar a nuevas parejas donante receptor entre las que se pueda realizar un trasplante directo compatible (figura 3).

## Introducción

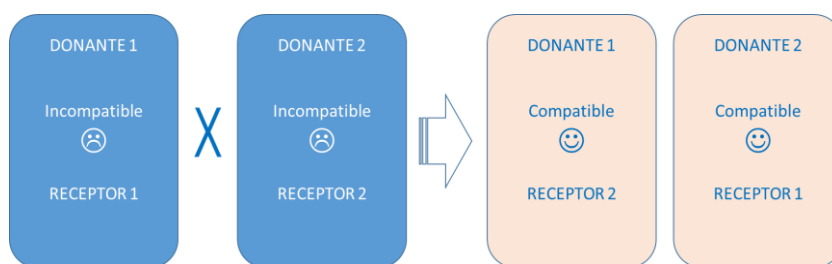


Figura 3. Representación gráfica del trasplante cruzado

Esta aproximación, de índole organizativa, fue planteada por Félix Rappaport en 1986 (80) y, para ello, el autor consideró fundamental garantizar el anonimato entre los miembros de las nuevas parejas formadas. Posteriormente, el grupo de Park (81) llevó a cabo el primer trasplante cruzado entre dos receptores con donante incompatible en Corea del Sur, en 1991 y, más adelante, puso en marcha un sistema de trasplante cruzado en el que se realizaron 101 trasplantes entre 1995 y 2003. Posteriormente Suiza (en 1999) y Estados Unidos (en el año 2000) diseñaron programas de trasplante cruzado a nivel de centro y Holanda (2004), Reino Unido (2007) y Canadá (2009) pusieron en marcha programas nacionales de trasplante cruzado (TRC) (82-85), con buenos resultados, con respecto al incremento en el número de trasplantes y resultados en cuanto a supervivencia de injerto y paciente similares a los del trasplante renal de donante vivo directo compatible.

La incorporación del donante altruista (también llamado buen samaritano) a los programas de TRC, como inicio de una cadena de trasplantes, contribuyó de forma positiva al desarrollo de los mismos (86).

En el año 2008, los equipos de trasplante renal de donante vivo con programas más activos en España contactaron con la organización nacional de trasplantes (ONT) para plantear la posibilidad de desarrollar un programa, en línea con otros países, de trasplante renal con donante vivo cruzado.

Desde la ONT se realizó una evaluación de la situación de las parejas donante-receptor incompatible a las que no se les estaba ofreciendo la opción de trasplante y se decidió, tras una revisión completa del problema (que incluía no solo los aspectos clínicos sino también ético-legales y logísticos), diseñar en

colaboración con los equipos de trasplante y todos aquellos profesionales implicados en un proceso de donación de vivo, un programa nacional de donación cruzada (87).

El presente trabajo se ha realizado para describir el diseño y puesta en marcha del Programa Nacional de Donación Renal Cruzada (PNDRC), las dificultades encontradas en sus inicios, cómo se han resuelto, y los resultados obtenidos.



## **2.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## 2.1. Hipótesis

La puesta en marcha de un Plan Nacional de Donación Renal Cruzada en España permitiría realizar un trasplante renal a receptores que, de otra forma, no podrían recibir un injerto de donante vivo.

De modo más concreto, podría realizarse el trasplante de:

- Receptores que tienen un donante vivo de grupo sanguíneo incompatible.
- Receptores que han desarrollado anticuerpos frente al HLA de su donante.

Asimismo se reduciría el tiempo de espera para el trasplante de ese colectivo de pacientes y, de forma indirecta, para el resto de receptores en lista de espera de trasplante renal. Este sistema favorecería, por tanto, incrementar con seguridad y de modo controlado las donaciones de vivo.

Nuestra hipótesis operativa es que podríamos llegar a hacer hasta un 10% de los trasplantes anuales con donante vivo mediante este programa, con un número de receptores desparejados (receptores que no reciben un riñón cuando su donante inicia sí ha donado el suyo) inferior a un 1 % de los totales.

## *Hipótesis y objetivos*

### 2.2. Objetivo principal.

Diseñar, implementar y evaluar un programa de donación renal cruzada de ámbito nacional.

### 2.3. Objetivos específicos.

- Identificar la necesidad sanitaria de trasplante renal en la población.
- Definir un grupo multidisciplinar de profesionales para el diseño de un protocolo de donación renal cruzada.
- Definir los requisitos técnicos para la puesta en marcha del programa.
- Identificar y discutir los aspectos ético-legales de la instauración de un programa de trasplante renal cruzado en nuestro país.
- Definir los aspectos logísticos más relevantes derivados del programa.
- Definir las evaluaciones periódicas y el sistema de mejora continua.
- Implementar el programa nacional de donación renal cruzada y realizar un seguimiento en el tiempo.
- Identificar las principales dificultades de la puesta en marcha del programa y las soluciones aplicadas.
- Definir la posibilidad de integración en el programa del donante altruista y evaluar su incorporación al programa como eslabón inicial de una cadena de trasplantes.
- Evaluar el impacto de la puesta en marcha de este programa sobre el aumento del trasplante renal con donante vivo.

## **3.MATERIAL Y MÉTODOS**



### 3.1. Diseño del Programa Nacional de Donación Renal Cruzada

El diseño del Programa Nacional de Donación Renal Cruzada (en adelante PNDRC) fue realizado por un comité de expertos multidisciplinar, que acordó el desarrollo de una red de centros participantes, la creación de un registro de receptores y sus correspondientes donantes, la utilización de un algoritmo de búsqueda de combinaciones entre los donantes incompatibles y la elaboración de un protocolo en el que se detallaron los procedimientos que debían llevarse a cabo dentro del programa (desde la inclusión de un receptor con su donante incompatible asociado hasta el trasplante renal cruzado).

#### **3.1.1. Creación del comité de expertos del PNDRC.**

La ONT presentó la propuesta de elaboración del PNDRC en la reunión del Consejo Interterritorial de Trasplantes del Sistema Nacional de Salud, celebrada el 28 de junio de 2008. Tras aprobarse la iniciativa, se creó un grupo de trabajo (denominado comité de expertos) formado por un nefrólogo de cada uno de los hospitales que tenían mayor experiencia en trasplante renal de donante vivo (TRDV) y que habían mostrado previamente interés en la iniciativa.

Los hospitales que expresaron su deseo de participar en el programa fueron: Hospital 12 de octubre (Madrid), Fundación Puigvert (Barcelona), Hospital Clinic y Provincial (Barcelona), Hospital Virgen del Rocío (Sevilla), Hospital Virgen de las Nieves (Granada) y el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. Unos meses después (mayo de 2009) se incorporaron el hospital La Paz (Madrid) y el Hospital de Bellvitge (Barcelona).

Los aspectos inmunológicos del primer borrador fueron desarrollados con la asesoría de un interlocutor designado por la Sociedad Española de Inmunología. Posteriormente, los inmunólogos responsables de los laboratorios

## *Material y métodos*

de histocompatibilidad de referencia de los hospitales participantes en el PNDRC se incorporaron al comité de expertos.

Para la evaluación de los aspectos quirúrgicos del programa, se contó en un primer momento con un urólogo designado por la asociación Española de Urología. Más adelante, el comité de expertos incluyó un urólogo de cada centro adscrito.

Por otro lado, la ONT consideró esencial contemplar los aspectos éticos relacionados con la donación de vivo cruzada. Además, al tratarse de una forma de donación no planteada hasta ese momento en España era obligado analizar la posible existencia de impedimento o traba legal. Por estos motivos, el comité de expertos incluyó un experto en bioética y un magistrado.

El grupo incorporó además tres coordinadores autonómicos de trasplantes, que evaluarían los aspectos logísticos, administrativos y económicos derivados del intercambio de donantes entre diferentes comunidades autónomas.

Así, el comité de expertos quedó finalmente formado por dos responsables por parte de la ONT, 8 nefrólogos, 6 inmunólogos, 8 urólogos, 1 experto en bioética, 1 magistrado y 3 coordinadores autonómicos de trasplantes.

La ONT elaboró un primer borrador que fue presentado en julio de 2008 al Comité de expertos. Posteriormente y a lo largo de varias reuniones mantenidas entre esa fecha y mayo de 2009, el comité de expertos consensuó los detalles técnicos, logísticos y organizativos de la primera versión del protocolo del PNDRC.

Se acordó que el protocolo nacional permitiría modificaciones a medida que, con el rodaje del PNDRC, se identificaran elementos de mejora (87).

### **3.1.2. Hospitales. Requisitos de participación**

El comité de expertos estableció una serie de requisitos que debían cumplir los centros para participar en el PNDRC:

#### 3.1.2.1. Requisito legal

El hospital debía estar acreditado para la realización de trasplante renal de donante vivo, tal y como figura en la normativa vigente que regula la donación de órganos para trasplante en España (66).

#### 3.1.2.2. Requisito técnico

El equipo de trasplante renal con donante vivo debía ser experto en la utilización de técnicas poco invasivas para la realización de la nefrectomía, como la cirugía laparoscópica o la mini-lumbotomía.

El acuerdo alcanzado sobre este requisito se fundamentó en base a las siguientes premisas:

- Existía suficiente bibliografía al respecto que demostraba que, cuando se utilizaban técnicas poco invasivas para la realización de la nefrectomía en los donantes, estos presentaban un menor índice de complicaciones quirúrgicas, menor tiempo de estancia hospitalaria, menos dolor y una recuperación más rápida (58).
- Se constató que los centros que utilizaban habitualmente técnicas poco invasivas en la nefrectomía del donante tenían programas de trasplante renal de donante vivo más consolidados, lo que por un lado generaba confianza entre los profesionales de los centros y, por otro lado, las expectativas de éxito del trasplante eran mayores (necesario en cualquier trasplante procedente de donante vivo, pero aún más en este caso en el que la nefrectomía y el trasplante de un donante estaban íntimamente relacionados con la nefrectomía y el implante en otro centro).

#### 3.1.2.3. Requisito de actividad

La actividad demostrable del centro debía ser igual o superior a 15 procedimientos de trasplante renal con donante vivo, en los tres años anteriores a la fecha de la solicitud.

## *Material y métodos*

El nivel de actividad no se fundamentó en la literatura sino que fue una decisión consensuada en las reuniones llevadas a cabo por el comité de expertos.

### 3.1.2.4. Requisito logístico

Los servicios clínicos pertenecientes a un centro, implicados en un procedimiento de trasplante renal con donante vivo, debían aceptar las condiciones establecidas por el PNDRC.

Este requisito se estableció para homogeneizar las pruebas a realizar en los donantes, tanto las que valoraban el estado de salud del individuo como las que especificaban la anatomía renal.

Por otro lado cada hospital adscrito debía designar un responsable del programa de trasplante renal cruzado en el centro, con las siguientes funciones: realizar la inclusión de receptores y sus correspondientes donantes en el registro y actualizar la información de los ya incluidos. En caso de detectarse una combinación posible con uno de sus receptores el responsable del programa en el centro debía hacerse cargo, en colaboración con la ONT, de los siguientes pasos del procedimiento.

### 3.1.2.5. Requisito administrativo

Para la adscripción de un centro al PNDRC la Coordinación Autonómica de Trasplantes correspondiente, como autoridad competente en materia de donación y trasplantes (66), debía enviar a la ONT un informe de conformidad acompañado de la solicitud de participación del centro.

Aquellos centros que no cumplían criterios para ser adscritos al plan, podrían remitir sus receptores y donantes incompatibles asociados a aquellos centros que sí participaban en el programa. De esta manera se ofrecía la opción de trasplante cruzado a los receptores con donante vivo incompatible procedentes de cualquier parte del territorio nacional.

Estos requisitos se consensuaron en las primeras reuniones del Comité de Expertos y se publicaron en la primera versión del protocolo en mayo de 2009. Desde entonces, fueron revisados periódicamente por el comité de expertos y no sufrieron modificaciones durante el periodo de estudio.

### **3.1.3. Registro de receptores con donante incompatible (RDI)**

Se creó un registro de receptores con donante incompatible asociado (RDI), en base a los requisitos establecidos en la ley de protección de datos de carácter personal (88).

El registro RDI fue desarrollado para permitir la inclusión de más de un donante incompatible por cada receptor y, a pesar de su nombre, para incluir receptores con donante compatible que desearan participar en el PNDRC.

*Funciones del registro:*

- Albergar información

Las variables del registro RDI incluyeron las características demográficas, clínicas e inmunológicas de los receptores y donantes, necesarias para realizar la búsqueda de posibles combinaciones. Dichas características fueron consensuadas en el comité de expertos. El detalle de las variables contenidas en el registro se encuentra en la tabla 1.

- Garantizar el anonimato entre los miembros de las nuevas parejas

El registro, a través de un sistema de codificación proporcionó, a cada receptor y su/sus donantes asociados, un código identificativo único. Este código facilitó a los profesionales del PNDRC preservar el anonimato de donantes y receptores a la vez que permitía garantizar la trazabilidad los procedimientos llevados a cabo en el PNDRC, con el objetivo de velar por la seguridad y calidad de los trasplantes que iban a realizarse.

## Material y métodos

VARIABLES DEL REGISTRO RDI
DATOS DE FILIACIÓN (DONANTE Y RECEPTOR)
<b>Nombre y apellidos*</b> <b>DNI*</b> <b>Número de historia clínica</b> <b>Ciudad de residencia</b> <b>Hospital que incluye la pareja*</b> <b>Fecha de alta en el programa.*</b>
DATOS DEMOGRÁFICOS (DONANTE Y RECEPTOR)
<b>Fecha de nacimiento*</b> <b>Género*:</b> hombre/mujer <b>Relación del donante con su receptor incompatible*:</b> Pareja sentimental/madre/padre/hermano/otro tipo de relación familiar/amigo <b>Grupo sanguíneo*:</b> A/B/AB/0 <b>Estado en el programa*</b> (Donante y receptor): Activo/excluido/trasplantado dentro del programa/trasplantado fuera del programa <b>Motivo de inclusión*:</b> ABOi/HLAi/otros supuestos
DATOS CLÍNICOS (RECEPTOR)
<b>Situación de la enfermedad renal del receptor*:</b> prediálisis/hemodiálisis/diálisis peritoneal/trasplante disfuncionante <b>Fecha de inicio de diálisis*</b>
DATOS INMUNOLÓGICOS (DONANTE Y RECEPTOR)
<b>Tipaje HLA</b> (donante y receptor): A, B, C, DRB1, DQB1
DATOS INMUNOLÓGICOS (RECEPTOR)
<b>PRA</b> para antígenos HLA de clase I y II, en el último año y fecha de actualización.* <b>Anticuerpos frente a antígenos HLA</b> (especificidades prohibidas* (tanto de clase I como de clase II)) con fecha de determinación*

\*Variable obligatoria. RDI: Receptor con donante incompatible, ABOi: grupo sanguíneo ABO incompatible; HLAi: Incompatibilidad HLA

Tabla 1. Variables que contiene el registro de receptores con donante incompatible del PNDRC

### 3.1.4. Algoritmo de selección de posibles combinaciones

#### 3.1.4.1. Algoritmo de selección. La prueba cruzada virtual

El comité de expertos acordó un algoritmo de identificación de posibles combinaciones entre dos o más receptores y su correspondiente DI, incluidos en el registro RDI.

Este algoritmo comprendía una **prueba de compatibilidad virtual** para la que debían cumplirse las siguientes condiciones:

- El grupo sanguíneo entre el receptor y el donante que le corresponde tras la combinación (donante cruzado) debía ser compatible.
- El receptor seleccionado para un donante cruzado no debía tener anticuerpos frente a los antígenos HLA de dicho donante, previamente recogidos en el registro.
- La compatibilidad virtual debía darse entre todos los receptores y los donantes cruzados de cada combinación.

#### 3.1.4.2. Algoritmo de priorización

El comité de expertos estableció un algoritmo de priorización en el PNDR, tomando como base el que contenían los programas nacionales de TRC de Holanda y Reino Unido (83, 84) y que permitía seleccionar aquellas combinaciones que incluían receptores con mayores dificultades *a priori* para encontrar un donante compatible.

La priorización se basó en un sistema de puntuación sobre los siguientes criterios (tabla 2):

- Grupo sanguíneo: la combinación isogrupo tenía prioridad sobre la compatible. Así se evitaba penalizar al receptor de GS 0, solo compatible con los donantes de su mismo grupo sanguíneo.
- Grado de sensibilización del receptor: Para establecer una priorización sobre esta circunstancia, se utilizó una fórmula, ideada por Keizer et al para el algoritmo holandés (89).

## Material y métodos

Esta fórmula, denominada “*probabilidad de matching*”, tiene en cuenta la tasa de PRA del receptor y de nuevo su grupo sanguíneo. Así, a menor “*probabilidad de matching*”, mayor puntuación.

$$\text{Probabilidad de matching} = (100 - \text{PRA}) \times (\text{número de donantes ABO compatibles sin especificidades prohibidas} / \text{número de donantes ABO compatibles})$$

- Diferencia de edad entre el receptor y su donante cruzado: Se priorizó aquella combinación en la que el receptor y su donante combinado tenían una diferencia de edad  $\leq 10$  años, con el objetivo de realizar trasplantes óptimos por esta variable. Sin embargo, en caso de receptores difíciles de combinar, como receptor 0, hiperinmunizados o donante AB, este ítem no se tuvo en cuenta en la puntuación.
- Tiempo en diálisis: Se priorizó a aquellos receptores con un mayor tiempo acumulado en diálisis, debido a que a mayor tiempo en diálisis mayor comorbilidad asociada en el receptor.
- Localización geográfica: En caso de igualdad de puntuación obtenida con los ítems previos, se priorizarían las combinaciones de la misma comunidad autónoma, para facilitar la logística del procedimiento y favorecer la sostenibilidad del PNDRC a largo plazo.

<b>ALGORITMO DE PRIORIZACIÓN</b>	
<b>Compatibilidad de grupo sanguíneo</b>	
Isogrupo	30 puntos
Compatible	0 puntos
<b>Probabilidad de matching</b>	
0-25%:	30 puntos
26-50%:	20 puntos
51-75%	10 puntos
76-100%	0 puntos
<b>Diferencia de edad donante-receptor*</b>	
≤10 años	15 puntos
>10 años	0 puntos
<b>Tiempo en diálisis</b>	
0,05 puntos/mes en diálisis	
<b>Localización geográfica</b>	
Misma comunidad autónoma	5 puntos
Diferente comunidad autónoma	0 puntos

\*En caso de receptores con PRA>50%, grupo sanguíneo 0 o receptor con donante incompatible de grupo sanguíneo AB, se adjudicará 15 puntos independientemente de la diferencia de edad entre el donante y el receptor combinados.

Tabla 2. Criterios de priorización establecidos en el PNDRC

El algoritmo de priorización acordado para el PNDRC se mantuvo sin cambios durante todo el periodo de estudio de la presente tesis.

### **3.1.5. Protocolo de funcionamiento**

#### **3.1.5.1. Criterios de inclusión de receptores y sus correspondientes donantes**

Se incluyeron en el registro todos aquellos receptores con uno o más donantes incompatibles (ya fuera por incompatibilidad de grupo sanguíneo o por la presencia en el receptor de anticuerpos frente al HLA del donante) o aquellos con donante vivo compatible que desearan participar en el PNDRC, siempre que se cumpliera:

- Ausencia de contraindicación médica para la donación (en el caso del donante) y para recibir un trasplante renal (en caso del receptor).
- Consentimiento informado de receptor y su/s correspondiente/s donante/s para participar en el PNDRC (Anexo1).
- Cumplimentación de las variables obligatorias solicitadas en el registro.

#### **3.1.5.2. Actualización de la información incluida en el registro:**

El comité de expertos acordó que la información contenida en el registro RDI, referente a los casos inscritos, debía ser actualizada inmediatamente antes de cada procedimiento de selección de combinaciones. Para ello la ONT informó a los centros de la realización de cada uno de los cruces, con al menos 3 semanas de antelación, de modo que los responsables del PNDRC en cada hospital tuvieran tiempo de actualizar el registro y de incluir nuevos receptores con sus donantes incompatibles (DI).

Las variables que, de manera obligatoria, debían actualizarse fueron:

- Estado de donantes y receptores en el registro: Si estaban activos, en contraindicación de trasplante o excluidos (ya fuera por trasplante o por otro motivo).

- Situación del receptor con respecto a su entrada en diálisis (si había iniciado diálisis y, en caso afirmativo, la fecha de inicio).
- Anticuerpos específicos contra antígenos HLA del donante. Se acordó que los anticuerpos anti HLA debían ser actualizados una vez al año excepto en caso de existir un elemento potencialmente sensibilizador, en cuyo caso, debían actualizarse después del mismo.
- Periodicidad de realización de cruces.

La búsqueda de combinaciones fue llevada a cabo por la ONT con una periodicidad cuatrimestral, dejando abierta la posibilidad de realizar un cruce extra ante circunstancias excepcionales, como la desensibilización infructuosa de un receptor hiperinmunizado para trasplante renal directo con un donante vivo.

### 3.1.5.3. Selección de las posibles combinaciones

La ONT, primero de forma manual y después automatizada, realizó en el registro RDI las búsquedas de combinaciones de 2 y de 3 (figura 4 y figura 5) receptores con su correspondiente donante, con el objetivo de realizar el máximo número de TRC posible.



Figura 4. Combinación de 2 trasplantes

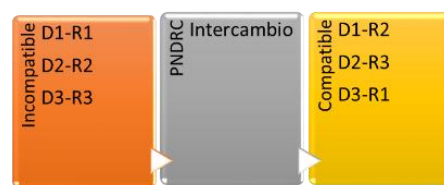


Figura 5. Combinación de 3 trasplantes

Todas las combinaciones fueron obtenidas bajo las premisas del algoritmo de selección (compatibilidad ABO y compatibilidad HLA) y ordenadas en base a la puntuación preestablecida (ver priorización), seleccionándose aquellas en las que no se repetían receptores y que obtuvieron una puntuación mayor.

Para cada combinación seleccionada, siempre que fue posible, se seleccionó otra, como alternativa (combinación en reserva) en caso de fallo de la primera.

## *Material y métodos*

Se establecieron dos periodos en relación a la herramienta utilizada para búsqueda de combinaciones:

### 3.1.5.4. Selección y priorización manual

En este primer periodo, transcurrido entre mayo de 2009 y septiembre de 2011, la ONT realizó la búsqueda de combinaciones siguiente manera: Una vez ordenados los receptores por fecha de inclusión se comprobaba caso por caso la compatibilidad de grupo sanguíneo entre los miembros de las nuevas combinaciones y la ausencia, en los receptores, de antígenos específicos contra los donantes cruzados.

En caso de existir más de una posible combinación para un determinado receptor y su donante, se asignó la puntuación correspondiente al algoritmo de priorización.

Esta forma de trabajar presentó varios inconvenientes:

- Mucho tiempo consumido en la búsqueda de combinaciones.
- Búsqueda de combinaciones de 2 trasplantes (también denominadas simples), dado que la complejidad era menor, lo que implicó un menor rendimiento del programa.
- Mayor probabilidad de error a medida que aumenta el número de casos registrados.

### 3.1.5.5. Automatización de la selección y priorización

Desde un primer momento y de forma paralela a la selección manual, la ONT comenzó a trabajar en la automatización de las búsquedas de combinación con el objetivo de superar los inconvenientes derivados del cruce manual.

La búsqueda de combinaciones automatizada se puso en marcha en septiembre de 2011 y llevó intrínseco el desarrollo de una herramienta informática que combinó el registro de RDI con el algoritmo de selección y priorización.

Esta herramienta se desarrolló en una plataforma web que permitió, a los responsables de los centros participantes, acceder a la aplicación a través de usuario y contraseña e incluir la información necesaria de sus RDI. Dicha herramienta además permitía realizar una explotación directa de la base de datos del registro y de las combinaciones detectadas, por medio de informes exportables a una hoja de cálculo.

El departamento de informática de la ONT sustentó esta automatización en la construcción de un grafo (90) (figura 6) para la selección de posibles combinaciones y una asignación de pesos (puntuación) en función de los ítems de priorización consensuados, al igual que otros programas nacionales de TR.

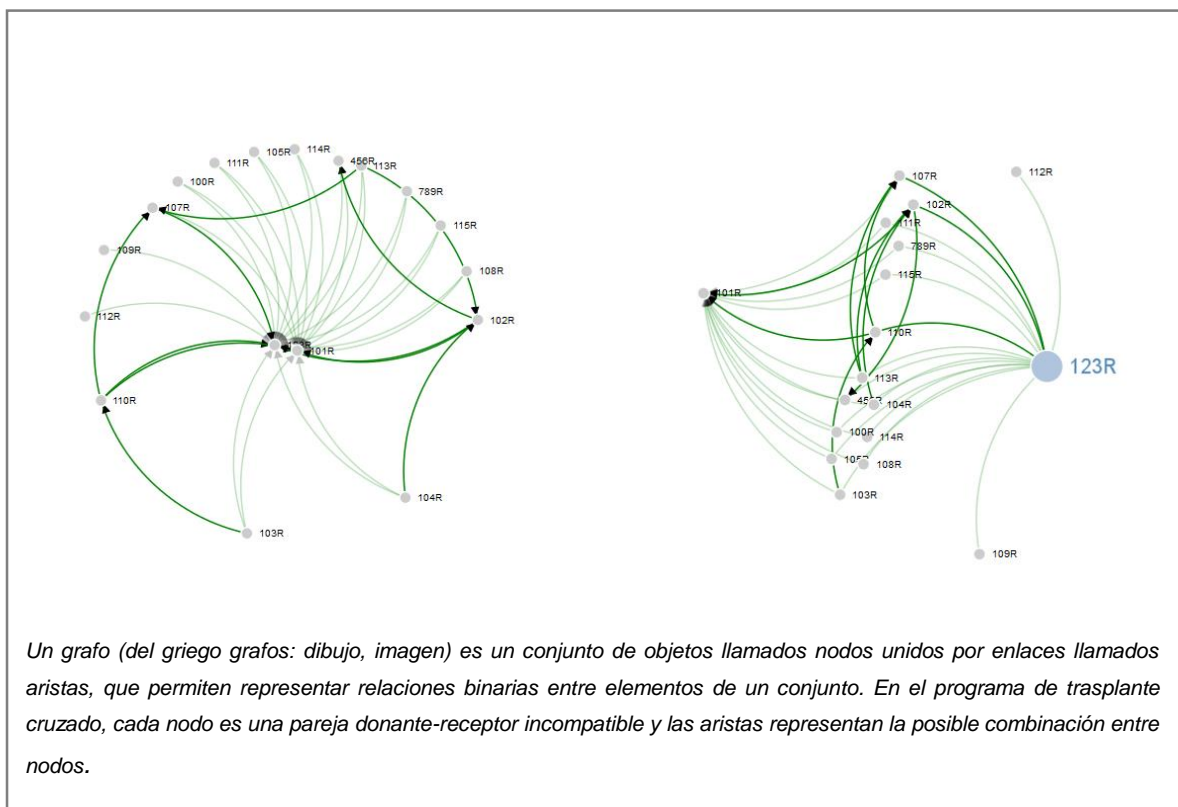


Figura 6. Representación gráfica de un grafo. Cortesía ONT.

## *Material y métodos*

### 3.1.5.6. Información de resultados de cruce

Una vez obtenido el resultado de cada búsqueda de combinaciones el personal de la ONT informó, vía email, a todos los centros participantes en el programa; detallando número de combinaciones obtenidas y hospitales con RDI seleccionados.

La información referente al detalle de cada combinación fue facilitada a los centros directamente implicados a través de un informe, que contenía: Datos de identificación de donantes y receptores incluidos en el ciclo, su año de nacimiento, grupo sanguíneo, tipaje HLA de cada donante y hospital al que pertenecían.

Para mantener la confidencialidad del procedimiento a todos los niveles, se habilitó un espacio seguro de intercambio de información vía Web entre la ONT y los responsables de los centros que participaron en el PNDRC.

### 3.1.5.7. Prueba cruzada real

En cada combinación detectada se realizó, para cada uno de los posibles trasplantes, la prueba cruzada con suero del receptor y células del donante (prueba cruzada real).

El grupo de inmunólogos correspondientes a los hospitales participantes acordó que, para poder llevar a cabo el TRC, debían realizarse dos pruebas:

- Prueba cruzada por citotoxicidad mediada por complemento (CDC)
- Prueba cruzada por una técnica de mayor sensibilidad, dejando al centro libertad para realizar aquella en la que tuviera mayor experiencia.

### 3.1.5.8. Comité de ética

Una vez obtenido el resultado de la prueba cruzada real favorable, el comité de ética asistencial (CEA) del centro participante en cada combinación evaluó el

procedimiento de trasplante renal cruzado que iba a ser realizado en su centro y no puso objeción en ninguno de los procedimientos.

La función del CEA fue, al igual que en los procedimientos de donación de vivo directa, evaluar si el consentimiento del donante se llevaba a cabo de forma libre y desinteresada.

#### 3.1.5.9. Consentimiento de donación ante el juez.

El consentimiento de donación ante el juez se realizó de igual forma que en una donación directa a un ser querido, con una novedad: la necesidad de mantener el anonimato entre el donante y el receptor cruzado.

Para garantizar el anonimato el asesor legal del comité de expertos desarrolló, en colaboración con el resto del grupo, un documento de cesión de órgano para trasplante, en el que se detallaba la parte de la combinación de trasplantes en la que el donante iba a participar, pero que no incluía los datos de filiación del receptor que le correspondía tras el intercambio ni los del resto de integrantes de la misma, sino que figurarían códigos ininteligibles para el donante (anexo 3).

Dichos códigos, junto a los datos de identificación de todos los integrantes de la combinación de TRC, serían facilitados al juez por el responsable del TRC en el centro correspondiente en cada procedimiento. Para ello, presentaría al juez un informe elaborado por la ONT. De esta manera, el juez podía constatar que la donación se hacía a una persona determinada, manteniéndose el anonimato.

#### 3.1.5.10. Procedimiento del trasplante

La decisión sobre la fecha y la hora de nefrectomías y TRC fue tomada por los centros implicados. La ONT, aunque no participara en la decisión, fue informada en todo momento para organizar la logística derivada del procedimiento en cada caso.

El comité de expertos estableció la necesidad de realizar las nefrectomías de todos los donantes de una misma combinación de TRC de forma simultánea. En caso de que uno de los receptores no pudiera ser trasplantado (y no se

## *Material y métodos*

hubieran iniciado las intervenciones), el procedimiento de donación renal cruzada no se llevaría a cabo.

### 3.1.5.11. Seguimiento de donantes y receptores de TRC

Se acordó que el seguimiento del donante que había participado en un TRC fuera asumido por el hospital que había realizado la nefrectomía hasta el alta hospitalaria. Tras la misma, el hospital emisor asumiría el seguimiento a largo plazo del donante.

Por otro lado se estableció que cada centro sería responsable del seguimiento de su receptor trasplantado en el programa a corto, medio y largo plazo.

### 3.1.5.12. Cobertura económica

Para garantizar la cobertura del procedimiento y facilitar la asunción de costes por parte de las autoridades sanitarias competentes se acordó, en colaboración con las coordinaciones autonómicas de trasplantes correspondientes a los hospitales participantes en el programa, el siguiente procedimiento:

- La Consejería de salud de la comunidad autónoma de origen del donante asumiría los costes de desplazamiento y las dietas de donante y acompañante.
- La Consejería de Salud de la comunidad autónoma donde se realizase el procedimiento asumiría los costes derivados de la estancia hospitalaria.

### 3.1.5.13. Seguimiento del programa

El comité de expertos acordó un sistema de monitorización del PNDRC, basado en reuniones periódicas, para evaluar cada uno de los apartados del protocolo en función de los resultados del programa. En base a esta información, se establecieron áreas de mejora y modificaciones en el protocolo.

### **3.1.6. Consideraciones éticas**

En el PNDR, cada donante aceptaba donar su riñón a una persona con la que no tenía relación de ningún tipo porque otra persona iba a donar un riñón al receptor incompatible del primero.

Esta peculiaridad y el hecho de intercambiar los donantes, hizo necesario:

#### **3.1.6.1. Anonimato entre los miembros de un trasplante cruzado**

Al no existir relación entre el donante y el receptor de un trasplante cruzado, mantener anonimato entre los miembros de cada combinación fue obligado, antes, durante y después del trasplante, tal y como establece la legislación (66). Se evitaba así la posibilidad, por pequeña que fuera, de cualquier tipo de transacción económica entre el receptor y su donante cruzado.

Por otro lado, el hipotético caso de que el donante y el receptor de un trasplante renal cruzado se conocieran antes del trasplante podría implicar una modificación en la decisión del donante o que éste se sintiera coaccionado a la hora de dar el consentimiento.

#### **3.1.6.2. Consentimiento informado específico**

Tanto el receptor como su donante incompatible debían ser convenientemente informados de los procedimientos llevados a cabo en el PNDR y del anonimato entre los miembros de cada combinación. Se desarrolló un documento de modelo de consentimiento específico (anexo 2) en el PNDR en el que la firma indicaba aceptar, no solo la donación de vivo, sino que la misma se hiciera a través de un trasplante cruzado.

Dicho consentimiento debía incluir, además, la siguiente contingencia: En caso de que los riñones de una determinada combinación de TRC ya hubieran sido extraídos y uno de los trasplantes no pudiera llevarse a cabo, el receptor y el donante aceptaban que el riñón fuera trasplantado a uno de los receptores de la lista de espera de donante fallecido del hospital donde se estuviera realizando la nefrectomía. El receptor de la combinación no trasplantado recibiría prioridad en la lista de espera de donante fallecido, excepto cuando

## *Material y métodos*

existiera una contraindicación para el trasplante dependiente del propio receptor.

### 3.1.6.3. Simultaneidad de los procedimientos de trasplante cruzado

Podía ocurrir que en una determinada combinación uno de los donantes no siguiera adelante con la donación momentos antes de iniciar la nefrectomía (por cambio de opción respecto al consentimiento o por contraindicación). Esta circunstancia obligaba a la realización de las nefrectomías simultáneamente, de modo que, si una de ellas no podía ser realizada, los otros donantes tampoco efectuarían la donación.

### **3.1.7. Incorporación del donante altruista al PNDRC**

Se define donante altruista para el presente trabajo de tesis como aquella persona que en vida dona un órgano para trasplante a otra, con la que no tiene relación ni parentesco, de forma anónima.

La incorporación del donante altruista al PNDRC se realizó en el año 2010. Previamente, diferentes profesionales habían planteado en España la donación altruista como una fuente alternativa de donantes pero no se había llevado a cabo, al no existir un protocolo que estandarizara los estudios que debían realizarse a estos candidatos.

El mismo comité de expertos que desarrolló el protocolo del PNDRC realizó un análisis de la posible implantación de un programa de donación altruista en España. El asesor legal confirmó que no existía ningún impedimento en la normativa española para efectuar una donación de un riñón a un desconocido, siempre que se hiciera de forma anónima, voluntaria y desinteresada (66). Desde el punto de vista ético el anonimato era fundamental pero además se consideró necesario estudiar muy bien la motivación y la trayectoria altruista del posible donante(91, 92), debido a que en este tipo de donación no existía el sentimiento de deseo de donar que despierta la enfermedad de un ser querido. Se consideró además fundamental garantizar que la donación, además de ser

desinteresada desde el punto de vista económico, no buscara publicidad o promoción personal.

Sobre estos motivos se desarrolló el protocolo de donación altruista (93), en el que se establecieron los diferentes estudios que debían ser realizados a todos los candidatos.

Finalizado el estudio, si el candidato deseaba seguir adelante con el proceso de donación y no había contraindicación al mismo, debía dar su consentimiento informado para iniciar una cadena de trasplantes y se incluiría en el registro de receptores con donante incompatible del PNDRC, como primer eslabón de la cadena.

## **3.2. Puesta en marcha del PNDRC**

### **3.2.1. Ámbito del estudio y población incluida**

Entre el 15 de mayo de 2009 y el 31 de diciembre de 2014 se llevó a cabo un estudio descriptivo observacional de la puesta en marcha del PNDRC en España.

Al inicio del programa participaron 8 centros y 5 laboratorios de histocompatibilidad y al final del periodo de estudio había 24 centros inscritos y 17 laboratorios de histocompatibilidad.

Población a estudio:

Se incluyeron en el PNDRC aquellos receptores de trasplante renal con donante vivo incompatible (por incompatibilidad de grupo sanguíneo o presencia en el receptor de anticuerpos específicos frente a uno o varios de los antígenos HLA del donante) o compatible que desearan participar en el programa. Se incluyeron asimismo, los donantes altruistas que iniciaron una cadena de trasplantes en el periodo de estudio.

## *Material y métodos*

Tanto en donantes como receptores se descartó, previamente al su inclusión, la presencia de contraindicación de orden clínico o psicológico para llevar a cabo este procedimiento.

Todos los individuos incluidos en el programa de donación renal cruzada firmaron previamente un consentimiento específico para participar en el PNDRC.

### **3.2.2. Análisis de los datos**

Se utilizó SPSS versión 15.0.1 (SPSS Inc., Chicago IL. E.U.A.) para efectuar los análisis estadísticos.

#### **3.2.2.1. Características de la población incluida en el estudio**

Se realizó un análisis descriptivo de los hospitales participantes y de las características de la población incluida en el registro del PNDRC, separando las poblaciones de receptores con donante incompatible, las de receptores con donante compatible y los donantes altruistas.

Las variables categóricas se presentan en su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se presentan con media y desviación estándar, o mediana e intervalo inter-cuartílico, según proceda, junto con su distribución de frecuencias tras ser estratificadas en diferentes períodos de tiempo.

El periodo de estudio se dividió en tres periodos bianuales y se realizó un análisis comparativo de la población de receptores con donante incompatible en estos periodos, para evaluar si las características de la población habían cambiado en la evolución del programa. El análisis bivariado se llevó a cabo utilizando el test  $\chi^2$  para variables categóricas y el test t de Student en el caso de variables cuantitativas, empleándose el test ANOVA de un factor en la comparación de las variables continuas que tenían una distribución normal y test de Mann Whitney en caso de distribución no normal.

#### 3.2.2.2. Búsquedas de combinaciones llevadas a cabo

Se realizó un análisis descriptivo de las búsquedas de combinaciones efectuadas y de los RDI activos en cada cruce. De las búsquedas de combinaciones llevadas a cabo entre 2013 y 2014, se realizó una descripción de las que fallaron, de sus motivos de fallo y de las alternativas incorporadas.

#### 3.2.2.3. Trasplantes realizados

Se describieron las características demográficas y clínicas de los receptores que se trasplantaron dentro del programa y de sus donantes cruzados. Asimismo, se detallaron las combinaciones de TRC detectadas en el programa y las cadenas construidas a partir de donante altruista. Se describió por otro lado la logística de realización de los TRC, de forma global y evolutiva.

#### 3.2.2.4. Movimientos en lista de trasplante cruzado

Se realizó un análisis descriptivo de los movimientos en la lista de espera de los receptores incluidos en el registro RDI y del tiempo en lista de espera de los receptores en función de si recibieron un TRC, si se trasplantaron fuera del programa, si fueron excluidos o si seguían activos.

#### 3.2.2.5. Indicadores establecidos para evaluar la efectividad del programa de forma global.

Se establecieron los siguientes indicadores:

- Tasa de éxito del programa: Número de trasplantes/número de inclusiones, en el global del periodo de estudio.
- Tasa de efectividad de las combinaciones detectadas: Número de trasplantes realizados/número de trasplantes detectados en las combinaciones.
- Probabilidad de un determinado receptor de recibir un TRC:

Para evaluar la probabilidad de un determinado receptor de recibir un TRC se realizó un análisis bivariado de todas las características de los receptores y sus donantes incompatibles que podían influir en dicha probabilidad. Para facilitar su interpretación, las variables categóricas

## *Material y métodos*

con más de dos categorías se transformaron en dicotómicas y, en el caso de variables continuas, se transformaron a categóricas dicotómicas, estableciendo la mediana como el punto de corte en la división de categorías. El análisis bivariado se llevó a cabo utilizando el test  $\chi^2$ .

Las características de donantes y receptores que influyeron de forma significativa en la probabilidad de trasplante en el análisis bivariado fueron incluidas en un modelo multivariante. El análisis multivariado se realizó mediante análisis de regresión logística. Todas las variables con  $p < 0,05$  fueron evaluadas en una serie de modelos multivariados para determinar la mejor combinación de factores independientes explicativos de la probabilidad de trasplante.

Los resultados del análisis multivariado se presentan como hazard ratio, con el correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y el valor de p. Se ha considerado que hay diferencias significativas si el valor de p es menor de 0,05.

- Tiempo en lista de espera de los receptores trasplantados:

Se comparó el tiempo en lista de espera de los receptores que se trasplantaron, en función del año de entrada en el PNDRC, del grupo sanguíneo y de su nivel de sensibilización frente a antígenos del HLA. Las curvas de tiempo en lista se calcularon mediante el test de Kaplan-Meier y la comparación de las mismas fue realizada con el método log-rank test.

En todos los análisis comparativos se ha considerado que hay diferencias significativas si el valor de p es menor de 0,05.

### 3.3. Monitorización y evaluación periódica del programa

La monitorización del programa de trasplante renal cruzado se llevó a cabo en dos niveles:

#### **3.3.1. Evaluación periódica y detección de áreas de mejora**

Para tal fin, en el PNDRC se estableció que el comité de expertos se reuniría anualmente en la sede de la ONT (cuyo personal será el encargado de realizar las convocatorias).

Durante las reuniones mantenidas en el periodo de estudio, el comité de expertos revisó.

- Los procedimientos de adscripción al programa
- La inclusión de receptores y sus correspondientes donantes, con la cumplimentación de las variables necesarias para la búsqueda e combinaciones. Asimismo se revisó la actualización de la información
- Los resultados de las búsquedas de combinaciones
- Los trasplantes llevados a cabo

La ONT fue la responsable de analizar periódicamente los indicadores descritos y, en base a los resultados obtenidos, realizar propuestas de mejora en cada reunión.

Las áreas de mejora detectadas y aprobadas por el comité se incorporaron al protocolo, actualizándose en nuevas versiones, que fueron publicadas en la página web de la ONT.

### **3.3.2. Gestión de incidencias**

La monitorización de la evolución del programa tuvo en cuenta también la gestión de posibles incidencias producidas durante el procedimiento de ejecución de un ciclo de trasplantes (nefrectomías, envíos renales y trasplantes).

Se evaluó la gravedad de las incidencias ocurridas, en función de si impidieron o no la realización de un trasplante cruzado o si supusieron la pérdida inmediata del injerto tras el trasplante, cuando su donante había donado el riñón.

La ONT fue la responsable de la gestión de estos eventos adversos junto a los centros implicados.

## 4.RESULTADOS



Los resultados del presente trabajo de investigación se dividen en dos partes:

**Actividad de trasplantes** producida dentro del PNDRC, donde se presentan los datos registrados relativos a la población de estudio y sus características generales, así como los trasplantes cruzados realizados y la posible influencia de las características generales del grupo de estudio en la consecución de los mismos.

**Monitorización y evaluación** periódica del PNDRC, donde se analiza el impacto del mismo sobre la actividad trasplantadora y las dificultades encontradas, con el objetivo de detectar áreas de mejora.

## Resultados

### 4.1. Actividad de trasplante

El Programa Nacional de Donación Renal Cruzada (PNDR) se inició el 15 de mayo de 2009. Entre el momento de inicio y el 31 de diciembre de 2014 el número total de trasplantes renales realizados en España fue de 13949. De ellos, 1873 (lo que supone un 13,4%) fueron de donante vivo y, de éstos, 110 (el 5,8%) fueron trasplantes cruzados (TRC). En la figura 7 destaca el impacto de la actividad de TRC en los últimos dos años (N 85), que corresponde al 10,5% de la actividad de trasplante renal con donante vivo.

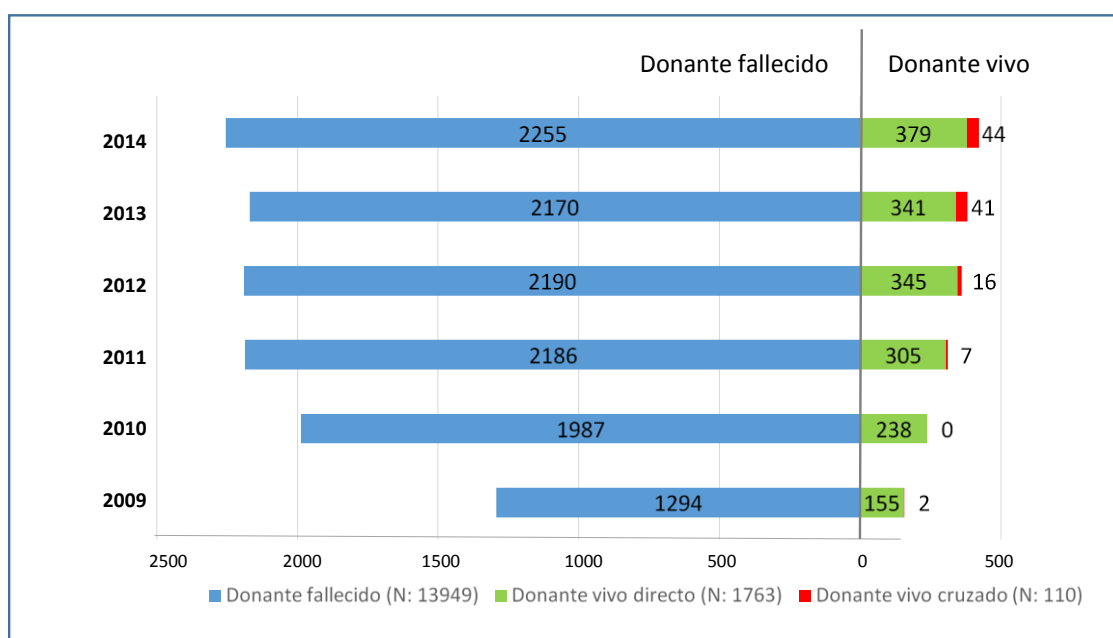


Figura 7. Trasplantes renales realizados en España en función del tipo de donante. 15/05/2009-31/12/2014

El PNDR se basa en:

- Una *red de centros participantes*, que deben cumplir varios requisitos para participar en el mismo (detallados en el apartado 3.1.2).
- Un *registro* en el que se incluyen receptores asociados a su donante incompatible (o sus donantes incompatibles en caso de que un receptor se incluya con más de un donante), que en adelante

llamaremos registro de receptores con donante incompatible (registro RDI). Este registro, a pesar de su nombre, permite la entrada al mismo a receptores con donante compatible (DC) que desean obtener otro beneficio, como por ejemplo obtener el riñón de un receptor más joven (ventaja de edad) y también la posibilidad de introducir donantes altruistas (DA) para construir una cadena de trasplantes.

- Un *algoritmo de selección* de posibles combinaciones de donantes tomando como población el registro RDI y un sistema de puntuación para priorizar las nuevas opciones de trasplante detectadas.

Este algoritmo selecciona diferentes combinaciones:

- De dos donantes con sus correspondientes receptores, dando lugar a un **intercambio simple** (o combinación de 2 trasplantes) (figura 8).



Figura 8. Esquema de intercambio simple

- De tres donantes con sus correspondientes receptores, dado lugar a **intercambios a tres bandas** (denominado también combinación de 3 trasplantes), que producirá tres trasplantes (pueden realizarse entre 4 donantes y será a 4 bandas, etc.) (Figura 9).



Figura 9. Esquema de intercambio a tres bandas

## Resultados

- Cuando un donante altruista (DA) es incluido en el PNDRC, la opción resultante será una **cadena de trasplantes**, que finaliza en un receptor de la lista de espera de donante fallecido. Este último receptor es seleccionado en la lista de espera del hospital que ha participado con el DA (figura 10).

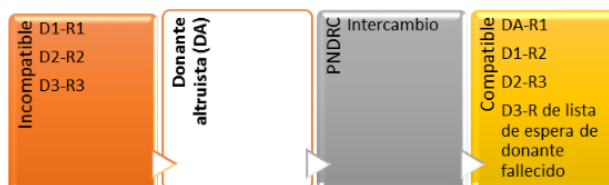


Figura 10. Esquema de cadena de trasplantes iniciada con donante altruista

- Una *estructura coordinadora* de todo el proceso, la ONT, que se encarga de mantener y gestionar el registro RDI, efectuar la búsqueda de combinaciones y posterior selección en base a una puntuación preestablecida, informar a los centros cuyos receptores han sido seleccionados, coordinar el proceso de intercambio de información entre los centros y la realización de prueba cruzada real y organizar la logística de los desplazamientos producidos en el TRC.

### 4.1.1. Hospitales participantes en el programa y actividad por comunidad autónoma

El PNDRC se puso en marcha con 8 centros de trasplante renal, pertenecientes a 4 comunidades autónomas, que cumplían los requisitos para participar en el programa, y 5 laboratorios de histocompatibilidad.

A lo largo del periodo de estudio se fueron incorporando nuevos centros de forma que, a 31 de diciembre de 2014, el PNDRC incluía 24 hospitales y 17 laboratorios de histocompatibilidad, pertenecientes a 10 comunidades autónomas.

En la figura 11 se muestra el incremento paulatino en el número de centros con equipo de trasplante renal participantes y el aumento consecuente del número de laboratorios de histocompatibilidad.

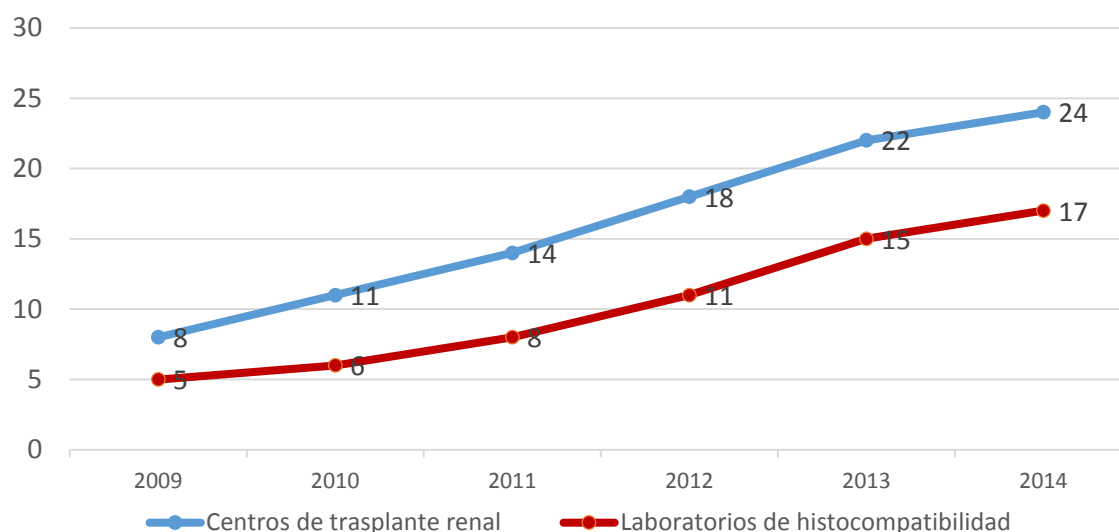


Figura 11. Hospitales participantes en el PNDRC 2009-2014.

Las comunidades autónomas participaron de forma desigual en el PNDRC, en lo que se refiere al número de hospitales participantes y al número de receptores con donante incompatible (RDI) incluidos. Esta diferencia se explica por el tamaño de la comunidad, por el número de centros con programas activos de trasplante renal de donante y por el número de procedimientos realizados en cada uno de estos hospitales.

En la figura 12 se observa que Cataluña y Andalucía aportaron un mayor número de centros al programa (6 y 5 respectivamente). Con respecto al número de receptores incluidos en el registro RDI, destacan de nuevo Cataluña, con 152 casos (45,7% del global de receptores incluidos), Andalucía, que aportó 107 receptores (30,6%) y también País Vasco, que con un solo centro adscrito al PNDRC incluyó 26 receptores (tabla 2).

## Resultados

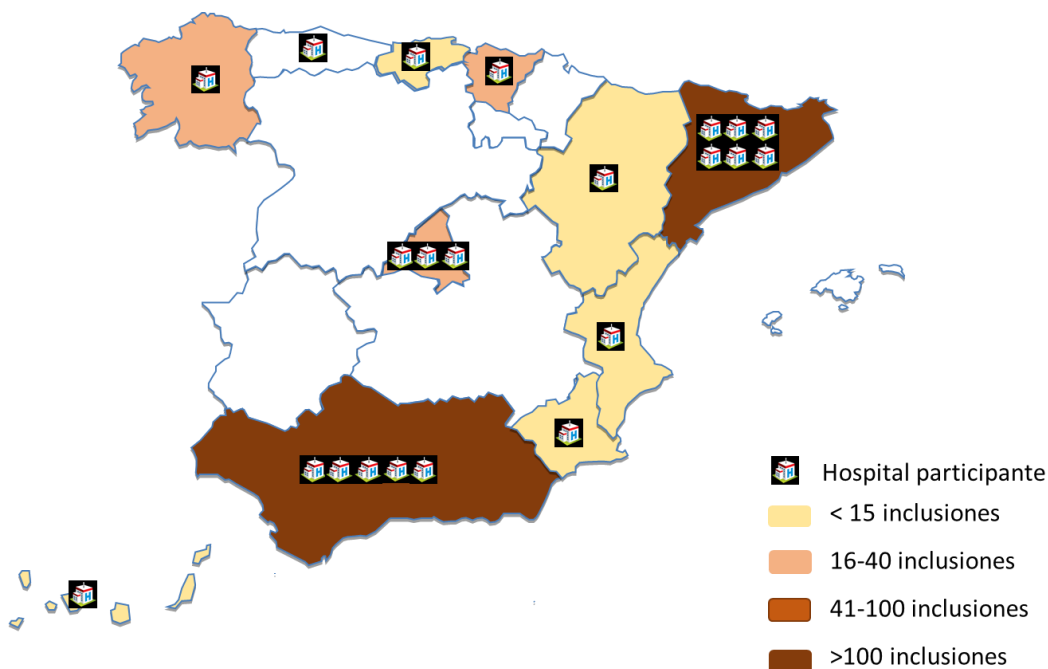


Figura 12. Número de centros participantes por CCAA y número de inclusiones realizadas en el PNDRC 2009-2014

### 4.1.2. Descripción global de la población del estudio

Entre el 15 de mayo de 2009 y el 31 de diciembre de 2014, 21 hospitales incluyeron 346 receptores y 375 donantes en el registro RDI.

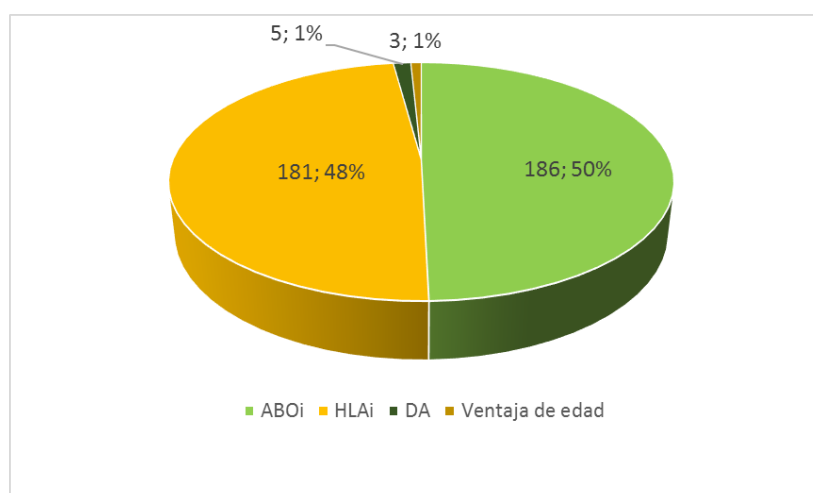
De los receptores, 316 (91,3%) fueron incluidos con un donante incompatible (DI), 22 (6,3%) entraron en el registro RDI con más de un donante incompatible, 3 (0,8%) receptores se incluyeron con un donante compatible (DC) para obtener ventaja de edad y 5 (1,4%) fueron receptores de la lista de espera de donante fallecido (incluidos en el registro RDI como receptor que termina una cadena de trasplantes iniciada por donante altruista (DA)). De los 375 donantes incluidos, 367 (97,9%) eran DI, 3 (0,8%) DC y 5 (1,3%) DA (tabla 3).

POBLACIÓN INCLUIDA EN EL REGISTRO RDI	
<b>Receptores incluidos en el registro RDI</b>	<b>346 (100%)</b>
Receptores con un DI	316 (91,3%)
Receptores con más de un DI	22 (6,3%)
Receptores con DC*	3 (0,9%)
Receptores de la lista de espera	5 (1,4%)
<b>Donantes incluidos en el registro RDI</b>	<b>375 (100%)</b>
Donantes incluidos con receptor incompatible	367 (97,9%)
Donantes incluidos con receptor compatible*	3 (0,8)
DA	5 (1,3%)

\*Receptores incluidos con su correspondiente donante compatible para obtener ventaja de edad. DI: Donante incompatible; DC: Donante compatible; DA: Donante altruista

Tabla 3. Receptores y sus correspondientes donantes incluidos en el registro RDI. 2009-2014

Los motivos de inclusión en el registro RDI fueron, 186 (49,6%) por incompatibilidad de grupo sanguíneo (en adelante ABOi), 181 (48,3%) por presentar el receptor anticuerpos específicos frente al HLA de su donante incompatible (en adelante HLAi), 5 DA y 3 receptores con DC para obtener ventaja de edad (figura 13).



ABOi: Grupo sanguíneo ABO incompatible; HLAi: Presencia en el receptor de anticuerpos frente al HLA del donante; DA: donante altruista.

Figura 13. Motivos de inclusión en el registro RDI. 2009-2014 (N=375)

## Resultados

### 4.1.2.1. Características generales de los RDI

*Relación entre el donante y el receptor:* en los RDI incluidos en el registro, la relación declarada más frecuente con su DI fue “cónyuge o pareja sentimental” con 227 casos (61,8%), seguida de “hermanos” (N: 55; 15%) y “madre” en 41 casos (11,2%) (Figura 14).

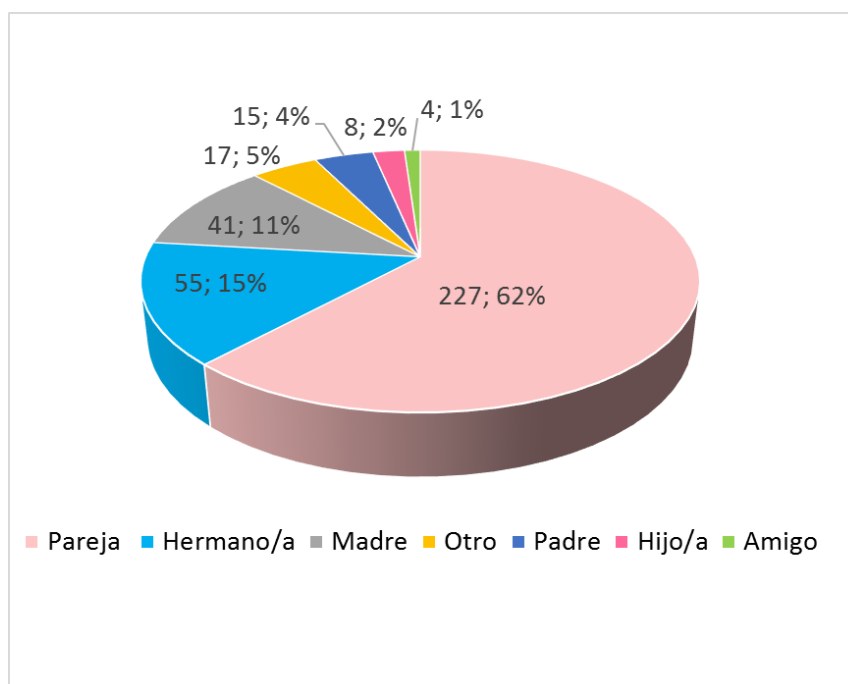


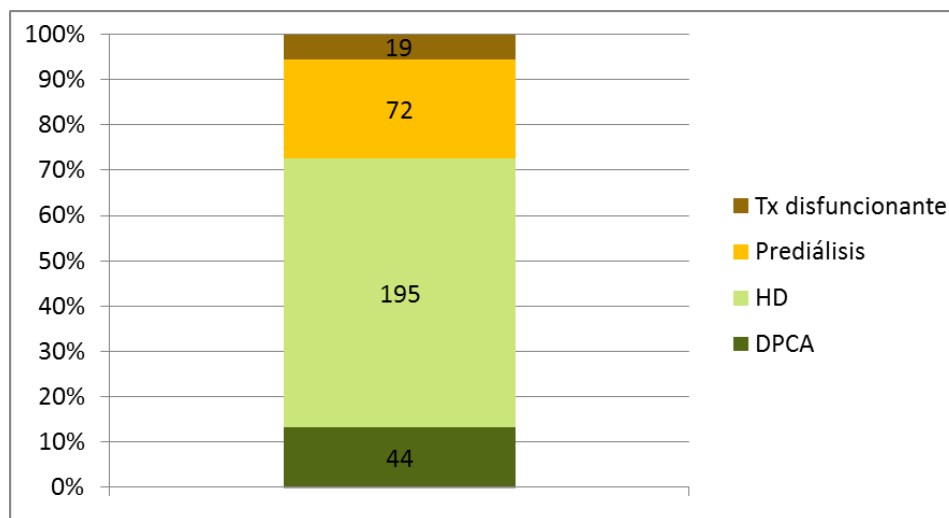
Figura 14. Relación donante-receptor entre los RDI incluidos en el registro. 2009-2014 (N=367)

*Características demográficas (N=338):* Respecto al *género* de los receptores, la distribución de varones y mujeres fue similar (49% frente a 51%). En cuanto a los donantes (N=367), la proporción de mujeres fue del 54,8% frente a un 45,2% de varones. La *edad media* de los receptores fue de 47,2(11,9), dos años inferior a la de los donantes (tabla 4).

*Grupo sanguíneo:* Se constata un alto porcentaje de receptores grupo 0 incluidos (55,9% que corresponde a 189 casos) frente a los donantes, que supone un 29,7% (N=109). Teniendo en cuenta que el programa selecciona las posibilidades de cruce por grupo sanguíneo compatible, se puede deducir ya que los receptores de grupo 0 tendrán menos opciones de trasplante que los de otro grupo sanguíneo. El grupo sanguíneo más numeroso entre los

donantes fue el A, en 183 (49,9%) casos. Se puede encontrar información más detallada en la tabla 4.

*Situación clínica del receptor* (respecto a la necesidad de una técnica de tratamiento sustitutivo renal): Destacan 72 (21,8%) receptores incluidos en situación de prediálisis. Los 239 (72,4%) que habían iniciado diálisis (195 hemodiálisis y 44 diálisis peritoneal), llevaban una mediana de tiempo bajo este tratamiento de 37 (13-70) meses. (Figura 15)



*Tx: trasplante; HD: Hemodiálisis; DPCA: Diálisis peritoneal*

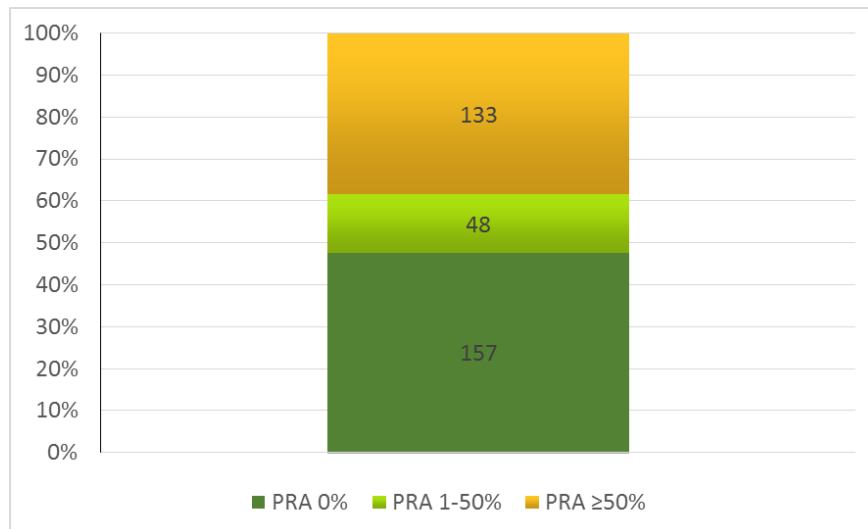
Figura 15. Situación clínica de los receptores incluidos en el registro RDI. 2009-2014

*Grado de inmunización del receptor:* Referida a la presencia de anticuerpos específicos frente a HLA de donante. A mayor presencia de anticuerpos frente a diferentes antígenos del sistema de histocompatibilidad de donante, mayor será la dificultad para obtener un donante compatible. Se mide en tasa de PRA (tasa de anticuerpos reactivos frente a un panel de donantes). La ausencia de anticuerpos se define en este estudio como PRA=0% y se define a un receptor como hiperinmunizado cuando su tasa de PRA $\geq$ 50%.

De los receptores incluidos, 181 (53,5%) tenían anticuerpos frente al HLA de donante. De estos, la mediana de PRA fue de 80% (50%-95%), lo que indica

## Resultados

que la mitad de los receptores con anticuerpos frente al HLA son altamente sensibilizados (figura 16).



*PRA: Panel Reactive Antibodies*

*Figura 16. Tasa de PRA de los receptores incluidos en el registro RDI. 2009-2014*

CARACTERÍSTICAS DE LOS RECEPTORES REGISTRADOS CON DI		
	RECEPTORES	DI
<b>GÉNERO</b>	(N 338)	(N 367)
Varones	164 (48,5%)	166 (45,2%)
Mujeres	174 (51,5%)	201 (54,8%)
<b>GRUPO SANGUÍNEO</b>	(N 338)	(N 367)
0	189 (55,9%)	109 (29,7%)
A	96 (28,4%)	183 (49,9%)
B	44 (13%)	58 (15,8%)
AB	9 (2,7%)	17 (4,6%)
<b>EDAD</b>	(N 329)	(N 355)
Media (DE)	47,2 (11,9)	49,6 (10,6)
Mediana (RIC)	47 (40-56)	49 (43-58)
(min-máx)	7-72	19-74
<b>DIFERENCIA DE EDAD R-DI</b>	(N 353)	
Media (DE)	7,3 (9,3)	
Mediana (RIC)	3 (2-8)	
(min-máx)	0-43	
<b>Variables relacionadas con el conjunto RDI</b>		
<b>MOTIVO DE INCLUSIÓN</b>	(N 367)	
ABOi	186 (50,7%)	
HLAi	181 (49,3%)	
<b>RELACIÓN R-DI</b>	(N 367)	
Cónyuge	214 (58,3%)	
Pareja de hecho	13 (3,5%)	
Madre	41 (11,2%)	
Padre	15 (4,1%)	
Hermano/a	55 (15%)	
Hijo/a	8 (2,2%)	
Tío/a	2 (0,5%)	
Primo/a	4 (1,1%)	
Sobrino/a	1 (0,3%)	
Suegro/a	1 (0,3%)	
Cuñado/a	5 (1,4%)	
Otra relación no especificada	4 (1,1%)	
Amigo	4 (1,1%)	
<b>Variables relacionadas con el receptor</b>		
<b>CCAA DE INCLUSIÓN</b>	(N 338)	
Cataluña	152 (45%)	
Andalucía	107 (31,7%)	
País Vasco	26 (7,7%)	
Galicia	19 (5,6%)	
Madrid	17 (5%)	
Canarias	5 (1,5%)	
C. Valenciana	5 (1,5%)	
Aragón	4 (1,2%)	
Cantabria	3 (0,9%)	
<b>SITUACIÓN CLÍNICA R</b>	(N 330)	
Diálisis peritoneal	44 (13,3%)	
Hemodiálisis	195 (59,1%)	

## Resultados

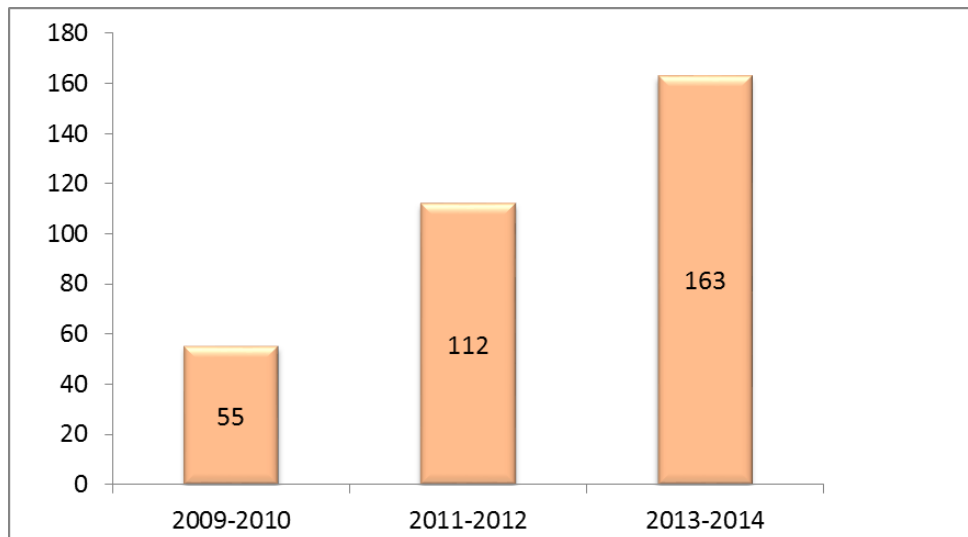
Prediálisis	72 (21,8%)
Trasplante disfuncionante	19 (5,8%)
<b>TIEMPO EN DIÁLISIS (meses)</b>	(N 196)
Media (DE)	55,7 (61,7)
Mediana (RIC)	37 (13-70)
(min-máx)	0-297
<b>GRADO DE INMUNIZACIÓN R</b>	(N 338)
PRA 0%	157 (46,4%)
PRA 1-50%	48 (14,2%)
PRA ≥50%	133 (39,3%)
<b>PRA ≥50% (HIPERINMUNIZADO)</b>	(n 133)
PRA 50-79%	34 (25,5%)
PRA ≥80%	99 (74,5%)
<b>PRA %</b>	(N 181)
Media (DE)	69,4 (29,1)
Mediana (RIC)	80 (50-95)
(min-máx)	4-100

*R: Receptor; DI: Donante incompatible; CCAA: Comunidad autónoma; ABOi: incompatibilidad de grupo sanguíneo; HLAi: Presencia en el receptor de anticuerpos específicos frente al HLA del donante; RDI: Conjunto formado por un receptor y su donante incompatible. PRA: tasa de anticuerpos antiHLA reactivos frente a un panel de donantes*

*Tabla 4. Características de receptores y sus donantes incompatibles incluidos en el registro RDI 2009-2014*

### 4.1.2.2. Características generales de los RDI estratificada por periodos bianuales

El número de receptores incluidos se fue incrementando conforme se consolidaba el PNDRC, destacando el último periodo (2013-2014) en el que se incluyeron 163 receptores, lo que supone un 49,4% de los RDI incluidos en total (figura 17).



\* Existen 8 casos, incluidos entre 2009 y 2012 que no tienen recogida la fecha de entrada en lista porque fueron excluidos (por diferentes motivos) antes de que recogiera esta información de forma reglada en la aplicación informática.

Figura 17. Número de receptores incluidos en el registro RDI estratificado por periodos bianuales (N=330\*)

La inclusión de receptores en el registro por parte de las diferentes comunidades autónomas fue la siguiente (tabla 5): Cataluña, Andalucía, Galicia y Madrid participaron en el programa desde su puesta en marcha en el año 2009. Sin embargo, la inclusión de receptores fue desigual. En el periodo 2009-2011, Cataluña incluyó el 63,6% de los receptores con DI (N 35), seguido de Andalucía que incluyó 11 casos (20%), Madrid registró 5, Galicia 3 y Cantabria, que se incorporó en 2010, incluyó 1 receptor con su DI.

A medida que avanzó el programa se incorporaron nuevas comunidades autónomas y, las ya participantes, aumentaron el volumen de receptores y DI, modificándose de forma significativa la distribución de la muestra. Así, Cataluña, a pesar de participar con un número de receptores y DI cada vez mayor (60 en el periodo 2013-2014), presenta un descenso significativo en cuanto al porcentaje de aportación con respecto al resto de CCAA, con un 36,8% ( $p=0,002$ ). Este descenso fue motivado fundamentalmente por el incremento en el número de receptores y DI incluidos por Andalucía (que incluye 49 en el último periodo) ( $P=0,036$ ) y País Vasco (que se incorporó en 2013 e incluyó, en ese periodo, 26 receptores con DI)

## Resultados

En lo que respecta al *motivo de inclusión* en el PNDRC cabe destacar que el porcentaje de inclusiones ABOi y HLAi se mantuvieron estables en los tres periodos bianuales ( $p=0,821$ ). (Figura 18).

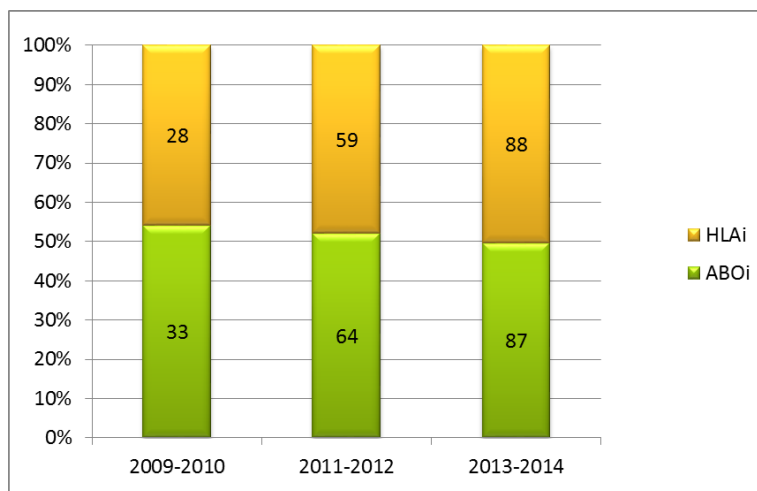
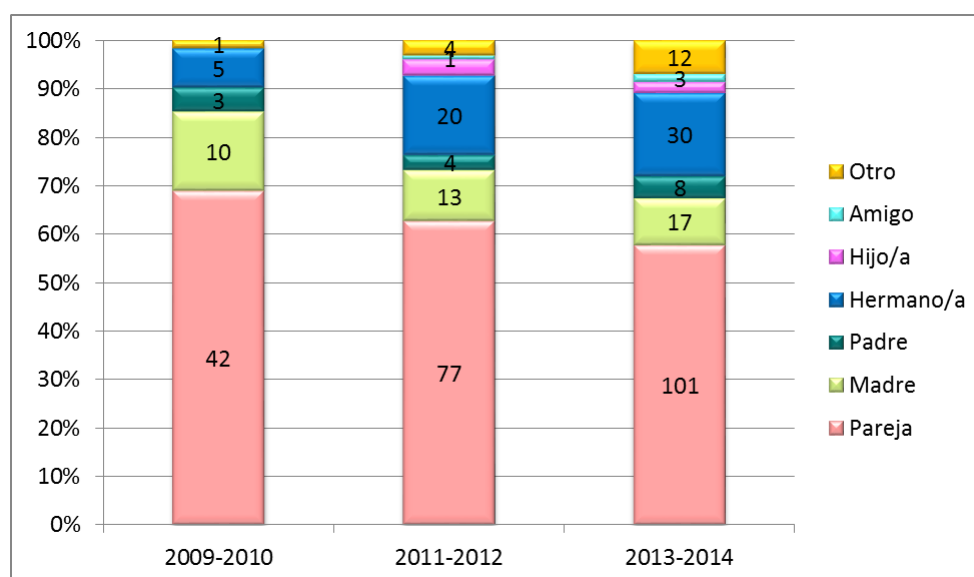


Figura 18. Evolución de los motivos de inclusión en el registro RDI estratificada por periodos bianuales

Las características de los receptores incluidos en el registro RDI no variaron de forma significativa en los diferentes periodos, siendo los grupos homogéneos. (Tabla 5).

*Relación donante-receptor:* La relación más frecuentemente declarada en el global del periodo de estudio fue cónyuge o pareja sentimental. Al estratificar por periodos bianuales, se observó que este porcentaje disminuyó a expensas de otros tipos de relación, que incluían familiares de segundo o tercer grado y amigos, sin alcanzar significación estadística ( $p=0,286$ ). (Figura19)



*Pareja: Incluye cónyuge y pareja de hecho; Otro: Incluye tío/a, primo/a, sobrino/a, cuñado/a, suegro/a y otro tipo de relación no especificada*

*Figura 19. Evolución de la relación receptor DI en el registro RDI estratificada por periodos bianuales*

**Características demográficas:** No se observaron variaciones significativas con respecto a la distribución por *género* en los receptores ( $p=0,586$ ) ni en los donantes incompatibles ( $p=0,537$ ) en los diferentes periodos bianuales. En relación a la *edad*, se produjo un aumento de 3,5 años en la edad media de los receptores y 2,7 años en la edad media de los donantes incompatibles entre el inicio y el fin del periodo de estudio, sin alcanzar significación estadística. ( $p=0,165$  y  $p=0,053$  respectivamente) (Tabla 5).

**Grupo sanguíneo:** EL grupo sanguíneo en los receptores mantuvo una distribución similar en los tres periodos. Si bien es cierto que en 2013-2014 el porcentaje de receptores de grupo 0 incluidos fue menor que en los periodos previos (54,6% frente a 58% en 2011-2012 y 60% en 2009-2010), la diferencia no es estadísticamente significativa ( $p=0,734$ ).

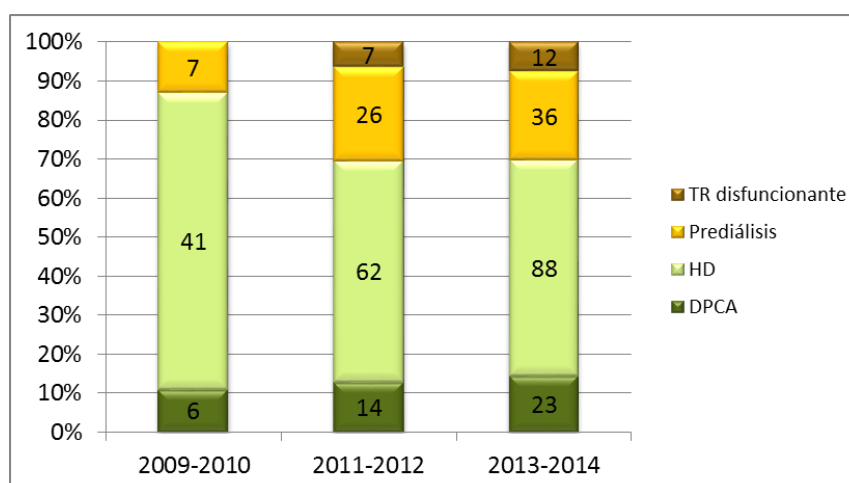
Sin embargo, el porcentaje de donantes incompatibles de grupo A se redujo de manera significativa, desde un 63,9% en el periodo 2009-2010 a un 44,6% en 2013-2014 ( $p=0,034$ ). Este descenso se produjo en relación a un incremento en el resto de grupos sanguíneos, (también del grupo 0, que aumentó de un 24,6% a un 30,9%) si bien ninguno de ellos alcanza, por sí solo, diferencia

## Resultados

significativa en su distribución.

*Situación clínica del receptor:* En la figura 20 se observa que, a medida que fue consolidando el programa, se incluyeron más receptores en situación de prediálisis, (7 en 2009-2010 y 36 en 2013-2014) aunque el aumento no fue significativo ( $p=0,244$ ) probablemente porque se trataba de un número pequeño de casos. Este cambio se vuelve significativo cuando a prediálisis se une DPCA y trasplante disfuncionante y se comparan agrupados con los receptores en HD ( $p=0,024$ ).

El grupo de HD, a pesar de su descenso paulatino, fue más numeroso en los tres periodos con 41 (75,9%), 62 (56,9%) y 88 (55,3%) casos respectivamente. La mediana de tiempo en diálisis de los receptores que se incluyeron en situación de diálisis (HD más DPCA) no sufrió variaciones estadísticamente significativas entre los periodos de estudio ( $p=0,345$ ).



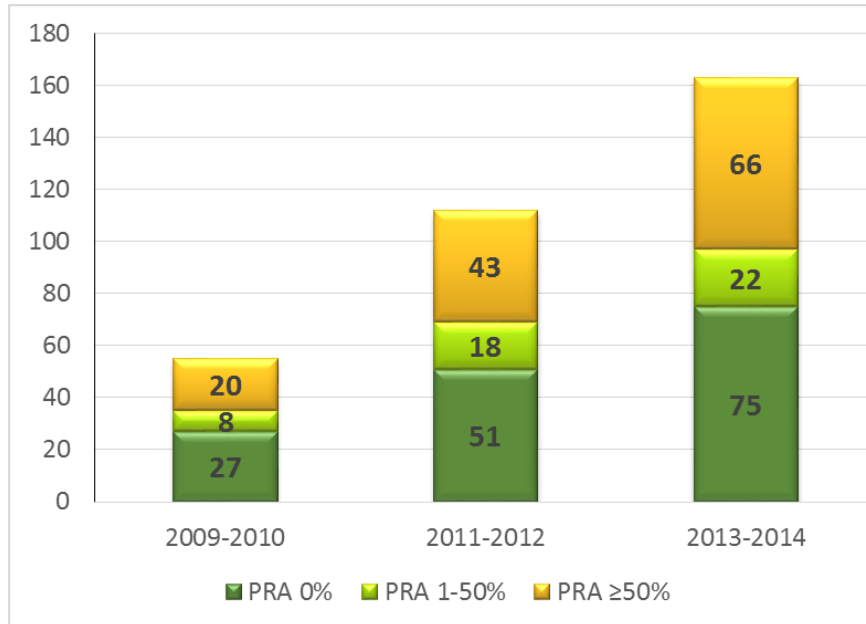
HD: Hemodiálisis; DPCA: Diálisis peritoneal; TR disfuncionante: Trasplante renal disfuncionante

*Figura 20. Evolución de la situación clínica del receptor a su entrada al registro RDI estratificada por periodos bianuales*

*Grado de inmunización del receptor:* Con respecto a la tasa de anticuerpos (PRA), se triplicó el número absoluto de receptores hiperinmunizados (PRA calculado igual o superior al 50%) incluidos en el registro RDI en el último periodo con respecto al primero (20 en 2009-2010 y 66 en 2013-2014), si bien la distribución de esta condición con respecto a PRA=0 y PRA 1-50% no varió

de forma significativa ( $p=0,848$ ) (figura 21).

De los receptores con anticuerpos frente al HLA, la mediana de PRA se mantuvo estable en los tres periodos ( $p=0,262$ ).



PRA: Panel reactive antibodies

Figura 21. Evolución del grado de inmunización de los receptores (PRA) incluidos en el registro RDI estratificada por periodos bianuales

## Resultados

	2009-2010		2011-2012		2013-2014		P ( $\chi^2$ )	
	R	DI	R	DI	R	DI	R	DI
<b>GÉNERO</b>	(N 55)	(N 61)	(N 112)	(N123)	(N 163)	(N175)	0,784	0,537
Varones	28 (50,9%)	27 (44,3%)	52 (46,4%)	60 (48,8%)	82(50,3%)	74 (42,3%)		
Mujeres	27 (49,1%)	34 (55,7%)	60 (53,6%)	63 (51,2%)	81(49,7%)	101(57,7%)		
<b>GRUPO SANGUÍNEO</b>	(N 55)	(N 61)	(N 112)	(N123)	(N 163)	(N175)		
O	33 (60%)	15 (24,6%)	65 (58%)	38 (30,9%)	89 (54,6%)	54 (30,9%)	0,734	0,620
A	14 (25,5%)	39 (63,9%)	26 (23,2%)	61(49,6%)	52 (31,9%)	78 (44,6%)	0,261	0,034
B	7 (12,7%)	5 (8,2%)	19 (17%)	19 (15,4%)	18 (11%)	33 (18,9%)	0,361	0,144
AB	1 (1,8%)	2 (3,3%)	2 (1,8%)	5 (4,1%)	4 (2,5%)	10 (5,7%)	0,918	0,677
<b>EDAD</b>	(N 54)	(N 59)	(N 112)	(N 123)	(N 163)	(N 172)	0,165*	0,053*
Media (DE)	44,7 (10,6)	48,2 (7,7)	46,8 (11,5)	48,2 (10,2)	48,2 (12,5)	50,9 (11,5)		
Mediana (RIC)	45 (38,7-51,5)	47 (44-54)	47,5 (40,2-55)	48 (41-56)	48 (40-58)	51 (43-60)		
(min-máx)	15-65	28-65	17-72	28-69	7-72	19-74		
<b>DIFERENCIA EDAD R-DI</b>	(N 58)		(N 123)		(N 172)		0,380**	
Media (DE)	6,5 (8,6)		7,1 (9,3)		7,7 (9,4)			
Mediana (RIC)	3 (1,7-5,7)		3 (1-8)		4 (2-8)			
(min-máx)	0-31		0-43		0-40			
<b>Variables relacionadas con el conjunto RDI</b>								
<b>MOTIVO DE INCLUSIÓN</b>	(N 61)		(N 123)		(N 175)		0,821	
ABOi	33 (54,1%)		64 (51%)		87 (49,7%)			
HLAi	28 (45,9%)		59 (49%)		88 (49,3%)			
<b>RELACIÓN R-DI</b>	(N 61)		(N 123)		(N 175)		0,286	
Cónyuge	40 (65,6%)		69 (56,1%)		98 (56%)			
Pareja de hecho	2 (3,3%)		8 (6,5%)		3 (1,7%)			
Madre	10 (16,4%)		13 (10,6%)		17 (9,7%)			
Padre	3 (4,9%)		4 (3,3%)		8 (4,6%)			
Hermano/a	5 (8,2%)		20 (16,3%)		30 (17,1%)			
Hijo/a	-		4 (3,3%)		4 (2,3%)			
Tío/a	-		-		2 (1,1%)			
Primo/a	-		1 (0,8%)		3 (1,7%)			
Sobrino/a	-		-		1 (0,6%)			
Suegro/a	-		-		1 (0,6%)			
Cuñado/a	-		3 (2,4%)		2 (1,1%)			
Otra relación no especificada	1 (1,6%)		-		3 (1,7%)			
Amigo	-		1 (0,8%)		3 (1,7%)			
<b>Variables relacionadas el receptor</b>								
<b>CCAA DE INCLUSIÓN</b>	(N 55)		(N 112)		(N 163)			
Cataluña	35 (63,6%)		52 (46,4%)		60 (36,8%)		0,002	
Andalucía	11 (20%)		44 (39,3%)		49 (30,1%)		0,036	
Pais Vasco	-		-		26 (30,1%)			
Galicia	3 (5,5%)		6 (5,4%)		10 (6,1%)		0,958	
Madrid	5 (9,1%)		4 (3,6%)		8 (4,9%)		0,331	
Canarias	-		1 (0,9%)		4 (2,5%)			
C. Valenciana	-		4 (3,6%)		1 (0,6%)			
Aragón	-		-		4 (2,5%)			
Cantabria	1 (1,8%)		1 (0,9%)		1 (0,6%)			
<b>SITUACIÓN CLÍNICA R</b>	(N 54)		N (109)		(N 159)			
DPCA	6 (11,1%)		14 (12,8%)		23 (14,5%)		0,807	
HD	41 (75,9%)		62 (56,9%)		88 (55,3%)		0,024	
Prediálisis	7 (13%)		26 (23,9%)		36 (22,6%)		0,244	
TR disfuncionante	-		7 (6,4%)		12 (7,5%)		0,121	
<b>TIEMPO EN DIÁLISIS (meses)</b>	(N 41)		(N 62)		(N 91)		0,345**	
Media (DE)	58,1 (57,9)		66,5 (73,8)		47,7 (53,5)			
Mediana (RIC)	38 (13,5-104)		43,5 (16-87)		34 (8-68)			
(min-máx)	1-203		0-297		0-28			
<b>GRADO DE INMUNIZACIÓN R</b>	(N 55)		(N 112)		(N 163)			
PRA 0%	27 (49,1%)		51 (45,5%)		75 (46%)		0,903	
PRA 1-50%	8 (14,5%)		18 (16,1%)		22 (13,5%)		0,838	
PRA ≥50%	20 (36,4%)		43 (38,4%)		66 (40,5%)		0,848	

PRA% R	(N 28)	(N 61)	(N 88)	0,262**
Media (DE)	64,5 (33)	68,2 (28,9)	71,7 (28,7)	
Mediana (RIC) (min-máx.)	80 (42,5-88,7) 4-100	76 (47,5-95) 8-100	84,5 (49-97) 9-100	

R: Receptores; DI: Donante incompatible; CCAA: Comunidad autónoma; DPCA: Diálisis peritoneal; HD: Hemodiálisis; TR: Trasplante; PRA: Panel Reactive Antibodies; \*ANOVA de un factor; \*\*U de Mann Whitney.

Nota: Esta tabla no contiene información de receptores con donante compatible (ni de éstos últimos), receptores sin donante ni donantes altruistas al tratarse en otro apartado. Existen 8 receptores y 11 donantes no incluidos en el análisis descriptivo al no tener recogida la fecha de entrada en el registro (sí figuran en el análisis del global de la muestra).

Tabla 5. Características de los receptores incluidos en el registro RDI y sus correspondientes donantes incompatibles, estratificadas por periodos bianuales

#### 4.1.2.3. Descripción de los donantes altruistas (DA) que participaron en el PNDRC durante el periodo de estudio

Durante el periodo de estudio se incorporaron 5 DA al registro de RDI: uno en 2011, uno en 2012, uno en 2013 y dos en 2014. De estas 5 personas, 2 eran mujeres y 3 varones. La edad de los DA fue 36, 45, 49, 57 y 61 años en el momento de la donación. Con respecto al grupo sanguíneo, 4 eran de grupo sanguíneo 0 y uno de grupo A. Todos donaron en su comunidad autónoma de residencia excepto uno, con residencia en una CCAA que no participaba en el PNDRC (Islas Baleares) que se desplazó a otra CCAA (Cataluña) para efectuar la donación. Los 5 DA estaban trabajando en el momento de la donación. Respecto a su estado civil, solo una de ellas estaba casada en ese momento (tabla 6).

Altruista	Sexo	GS	Edad	EL	EC	Año	CCAA donación	CCAA Residencia
1	Varón	0	58	Activo	Viudo	2011	Cataluña	Cataluña
2	Mujer	0	61	Activo	Casada	2012	Cataluña	I. Baleares
3	Mujer	A	45	Activo	Soltera	2013	Canarias	Canarias
4	Varón	0	49	Activo	Soltero	2014	Madrid	Madrid
5	Varón	0	36	Activo	Soltero	2014	Murcia	Murcia

GS Grupo sanguíneo; EL Estado laboral; EC Estado civil

Tabla 6. Características de los donantes altruistas incluidos en el PNDRC

## Resultados

### 4.1.2.4. Descripción de los receptores con donante compatible, incluidos en el registro RDI.

Como circunstancia extraordinaria, 3 receptores fueron incluidos en el registro RDI, con un donante compatible (DC) desde el punto de vista inmunológico y por grupo sanguíneo. En los tres casos el motivo de inclusión fue obtener una ventaja de edad, es decir, obtener un trasplante con un donante más joven que el donante compatible inicial (tabla 7).

Los receptores tenían 36, 37 y 71 años y sus respectivos DC: 64, 61 y 70 años respectivamente. Todos los donantes fueron de grupo sanguíneo 0. La relación declarada entre receptor y DC fue una madre, un padre y un cónyuge.

R-DC*	Características del receptor				Características del donante				R-DC
	Sexo	Edad	GS	Sit clínica	Sexo	Edad	GS	Relación	
R-DC1	Varón	37	B	HD	Mujer	61	0	Madre	24
R-DC2	Mujer	36	A	PreD	Varón	64	0	Padre	28
R-DC3	Varón	71	A	PreD	Mujer	70	0	Cónyuge	1

R: Receptor; DC: Donante compatible; HD: hemodiálisis; PreD: Prediálisis. Sit Clínica: Situación clínica.  
\*Los tres receptores fueron incluidos por el mismo centro (H2 del listado de hospitales)

Tabla 7. Características de los receptores con donante compatible, incluidos en el registro RDI

### 4.1.3. Efectividad de la selección de combinaciones

El PNDRC contempla la realización de varios cruces al año entre lo DI (y sus correspondientes receptores) del registro RDI. En los cruces llevados a cabo entre 2009 y 2011, la búsqueda de combinaciones se efectuó de forma manual, lo que implicó que solo se tuvieran en cuenta intercambios a dos bandas (de 2 trasplantes).

A partir de septiembre de 2011 los cruces se efectuaron de forma automática a través de un software creado para tal fin en la ONT, que permitió combinaciones de dos, tres o más trasplantes (aunque por razones de operatividad se acotó a tres trasplantes) y construcción de cadenas de

trasplante iniciadas con DA.

Los criterios de selección de combinaciones fueron: compatibilidad de grupo sanguíneo y ausencia en el receptor de anticuerpos contra los antígenos HLA entre el receptor y su nuevo donante.

En caso de existir más de una opción de intercambio para un receptor y su DI asociado, se seleccionó, tal y como estaba preestablecido en el protocolo del PNDRC, a aquellos que habían obtenido una mayor puntuación en el score de priorización (ver detalle en material y métodos).

Durante el periodo de estudio del presente trabajo de tesis se llevaron a cabo un total de 15 procedimientos de selección de combinaciones: 2 en 2009, uno en 2010 y a partir de 2011, tres cruces por año, tal y como puede observarse con detalle en la figura 22.

El número de receptores activos en cada cruce (entendemos por activo un receptor incluido en el registro RDI con al menos un donante asociado que han sido incluidos en el registro y no se han excluido en el momento del cruce) aumentó de forma paulatina, de 24 en el primer cruce a 111 en el realizado en el último de 2014. Cabe destacar que, desde el cruce efectuado en septiembre de 2012, se superó el umbral de 90 receptores activos en todos los cruces.

## Resultados

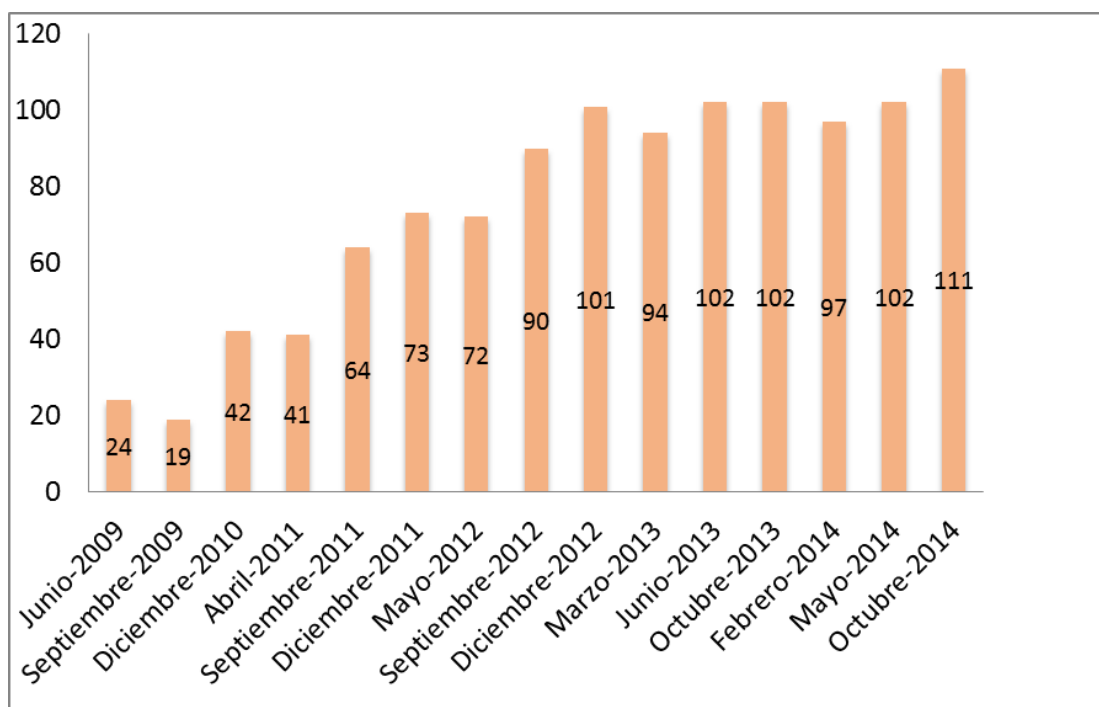
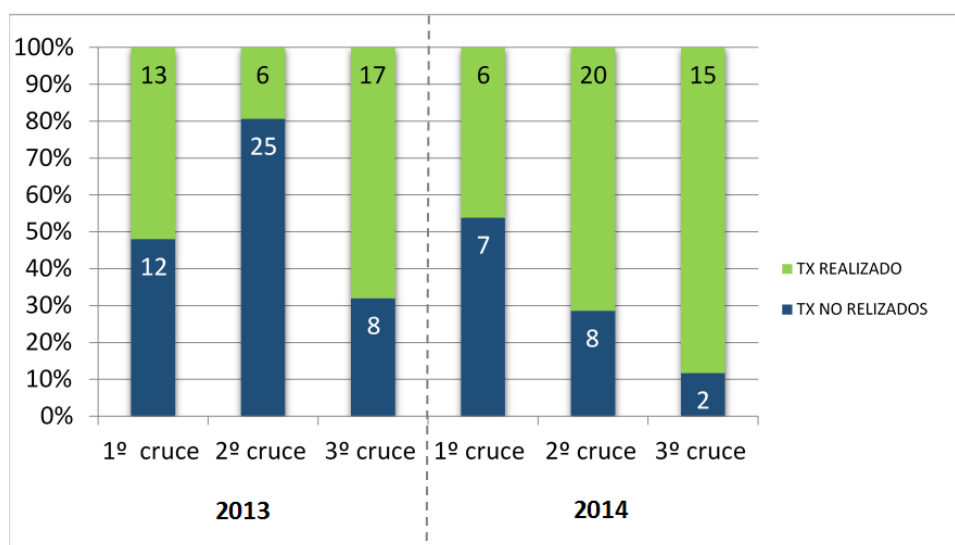


Figura 22. Evolución del número de receptores activos en las búsquedas de combinaciones efectuadas en el periodo de estudio

### 4.1.3.1. Combinaciones sin donante altruista

Se define tasa de efectividad de las combinaciones detectadas como el número de trasplantes realizados finalmente a partir de un número los posibles trasplantes detectados en un cruce (como suma de trasplantes de las combinaciones seleccionadas). Esta información comenzó a recogerse de forma exhaustiva a partir de 2013. En la figura 23 se observa el número de posibles TRC seleccionados (sin tener en cuenta las cadenas construidas a partir de un DA), destacando el tercer cruce de 2013 en el que se efectuaron 17 de los 25 posibles trasplantes seleccionados (68%) y el último de 2014, en el que se llevaron a cabo 15 de los 17 (88,2%) trasplantes seleccionados.



El número total de trasplantes realizados en 2013 fue de 41, 36 procedentes de los cruces de 2013 y 5 procedentes del último cruce de 2012. En 2014 se efectuaron 44 trasplantes, 41 procedentes de cruces de 2014, 3 del último cruce de 2013 y en 9 quedó fijada la fecha de trasplante en enero de 2015. Este figura no contiene las cadenas construidas a partir de DA.

Figura 23. Efectividad de los cruces realizados en 2013 y 2014

De forma global, la efectividad de los cruces en estos dos años fue de 55,4% (44,4% en 2013 y 70,7% en 2014).

#### 4.1.3.2. Combinaciones con donante altruista

Se programaron cruces extra cuando un hospital perteneciente al PNDRC incluyó un DA. Así, se realizó un cruce extra para DA en 2013 con los receptores no seleccionados del tercer cruce de 2013 y dos en 2014 (con receptores no seleccionados en el primer y segundo cruce de 2014), obteniéndose una cadena de 3 trasplantes en 2013 y dos cadenas, de 4 y 6 trasplantes, en 2014.

Al contabilizar también los trasplantes realizados en cadenas de DA, (3 TRC en una cadena DA 2013 y 10, a partir de dos cadenas DA en 2014) la efectividad de los cruces aumentó hasta el 59,2% (46,4% en 2013 y 75% en 2014).

## *Resultados*

### 4.1.3.3. Gestión de la selección de combinaciones

Del global de cruces realizados en 2013 se obtuvieron un total de 84 posibles trasplantes (81 en combinaciones sin DA y 3 en una cadena iniciada con DA). De ellos, fallaron 62 trasplantes (14 combinaciones de 3 TR y 10 de 2 TR) por diferentes motivos, por lo que se buscaron combinaciones en reserva (que no habían sido seleccionadas previamente al tener menor puntuación). Se seleccionaron 17 nuevos trasplantes (3 combinaciones de 3 TR y 4 de 2TR) que se sumaron a los que habían se mantenían factibles (N 22) realizándose finalmente 39 trasplantes renales cruzados (TRC)

Entre las causas de fallo de combinaciones, destacaron las causas inmunológicas en 19 de las 24 (79%). Esta información se encuentra, con más detalle, en la figura 24.

En el año 2014, de los cruces realizados se obtuvieron 68 posibles trasplantes (58 en cruces sin donante altruista y 10 en dos cadenas iniciadas con DA). 31 de ellos fallaron (7 combinaciones de 3 TR y 5 de 2TR). Se seleccionaron entonces 14 trasplantes (4 combinaciones de 3 TR y 1 de 2TR) que se sumaron a los 37 trasplantes factibles, realizándose finalmente 51 TRC (41 TRC se llevaron a cabo en 2014 de cruces efectuados en 2014 y 9 en enero de 2015). Con respecto a las 12 combinaciones que habían fallado, de nuevo los motivos inmunológicos fueron los más frecuentes (58.3%) si bien el porcentaje descendió considerablemente con respecto al año previo (figura 25).

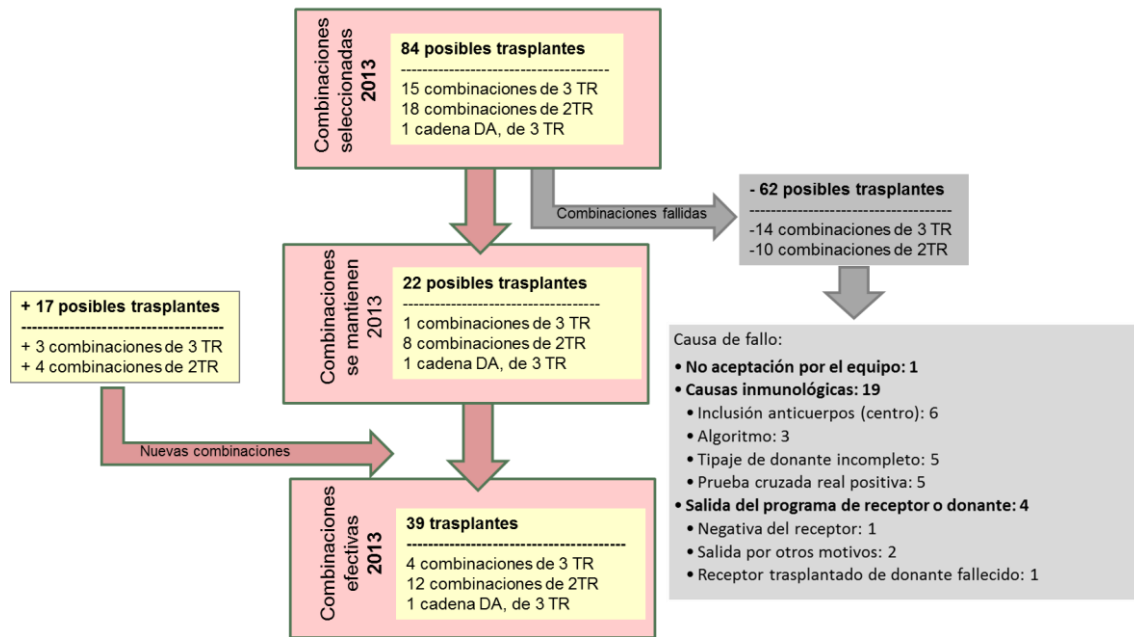


Figura 24. Gestión del proceso de selección de combinaciones: Combinaciones seleccionadas, fallidas (y causas de fallo) y opciones en reserva 2013

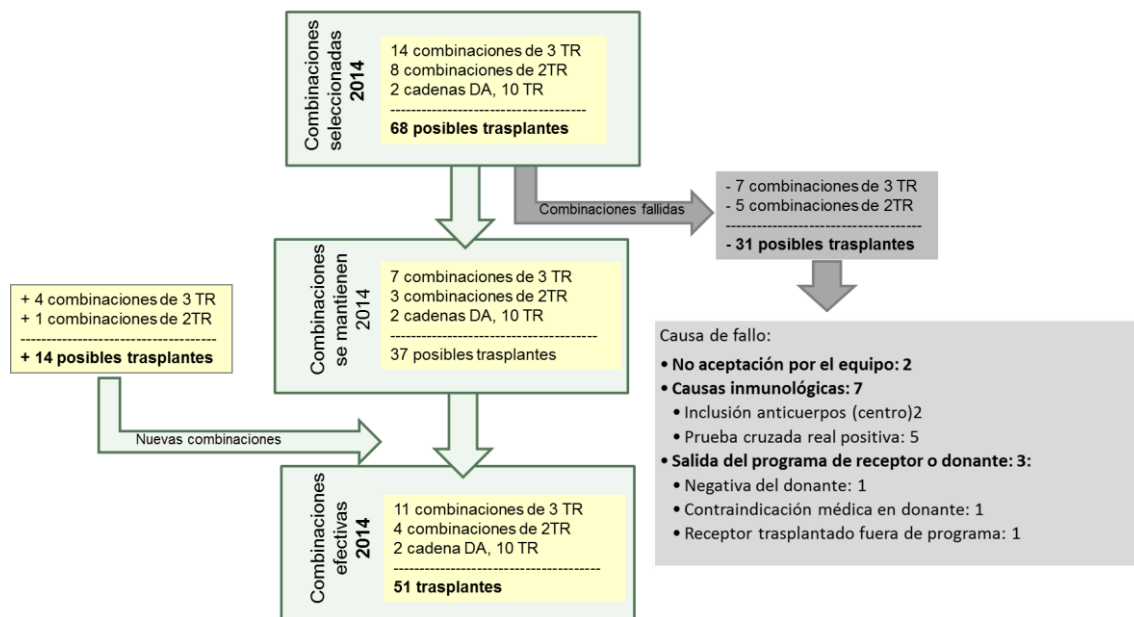


Figura 25. Gestión del proceso de selección de combinaciones: Combinaciones seleccionadas, fallidas (y causas de fallo) y opciones en reserva 2014

## Resultados

### 4.1.4. Trasplantes cruzados llevados a cabo dentro del programa

En el global del periodo de estudio se realizaron 110 trasplantes renales cruzados (TRC). De ellos, 92 (83,6%) se llevaron a cabo a partir de combinaciones sin DA y 18 (16,4%), en cadenas de DA.

Si estratificamos el número de TRC por periodos bianuales, se observa que en los dos primeros años de programa solo se efectuaron 2 trasplantes, en el periodo 2011-2012, se llevaron a cabo 23 trasplantes y en el 2013-2014, 85 (un 77% de todos los TRC).

La tasa de éxito del PNDRC (receptores trasplantados en el PNDRC sobre los receptores incluidos), entre 2009-2014 fue del 31,8%.

Con respecto a la distribución geográfica de los TRC (figura 26), las comunidades autónomas con mayor actividad fueron de nuevo Cataluña (N trasplantes: 52 (32,9% de éxito respecto a sus receptores incluidos) y Andalucía (N trasplantes: 30 (28,3% de éxito), seguidas de País Vasco que, con un solo centro, realizó 11 TRC (42,3% de éxito).

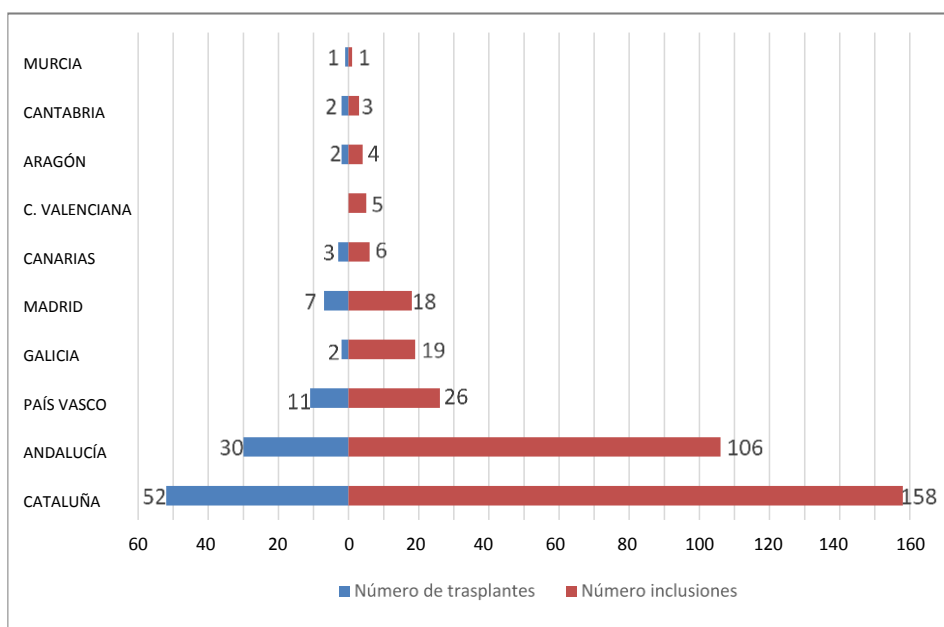


Figura 26. Receptores incluidos y trasplantados por CCAA. 2009-2014

4.1.4.1. Actividad de TRC por periodos bianuales

En el primer periodo, 2009-2011, se realizaron 2 TRC a partir de una combinación simple. En el periodo 2011-2012 se incorporaron dos novedades al PNDRC: la automatización del algoritmo de selección y la incorporación del DA. Estas novedades favorecieron la realización de 23 TRC (en 9 combinaciones de dos trasplantes y dos cadenas de DA, de 2 y 3 trasplantes respectivamente).

En el periodo 2013-2014 se realizaron 85 trasplantes (a partir de 18 combinaciones de dos trasplantes, 12 de tres trasplantes y 3 cadenas iniciadas con DA, de 3, 4 y 6 trasplantes respectivamente. El 31 de diciembre de 2014 quedaron 9 receptores combinados, pendientes de ser trasplantados en enero de 2015. (El detalle de la información se encuentra en la tabla 8 y figura 27).

Periodo	Combinaciones de 2 TR	Combinaciones de 3 TR	Cadenas de DA	N TRC
<b>2009-2010</b>	1	0		2
<b>2011-2012</b>	9	0	2 (2TR;3 TR)	23
<b>2013-2014</b>	18	12	3 (3TR; 4TR; 6TR)	85
<b>Total</b>	28	12	5	110

TR: Trasplante renal; DA: Donante altruista; TRC: Trasplante renal cruzado

Tabla 8. Combinaciones, cadenas de DA y trasplantes renales cruzados realizados. 2009-2014

## Resultados

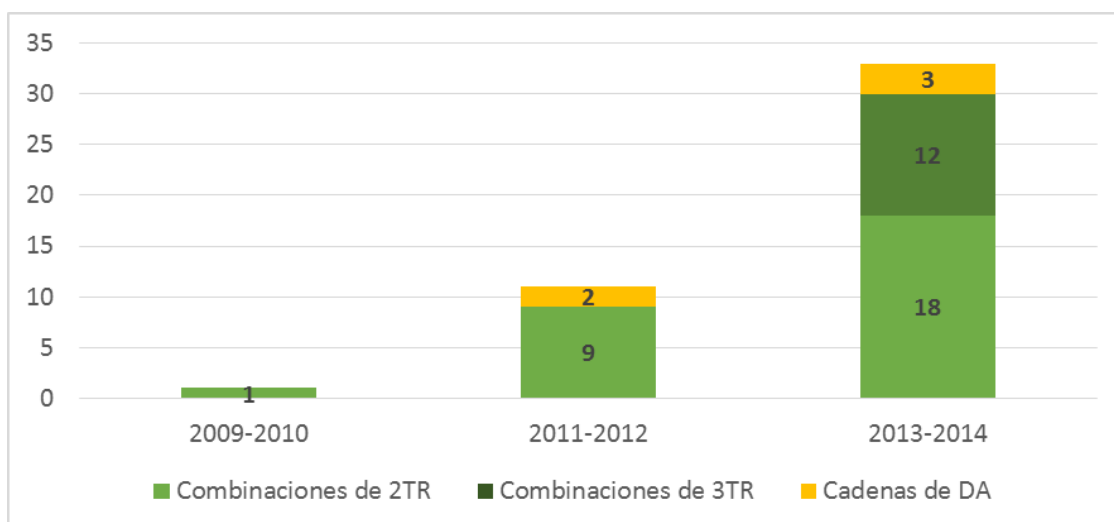


Figura 27. Evolución bianual en la selección de combinaciones de TR y cadenas de DA en el PNDRC

### 4.1.4.2. TRC llevados a cabo en cadenas de DA

Cada uno de los donantes altruistas inició una *cadena de trasplantes*, de las cuales 2 tuvieron una longitud de 3 trasplantes, una de 2 trasplantes, una de 4 trasplantes y una de 6 trasplantes, terminando todas ellas con el trasplante a un receptor de la lista de espera de donante fallecido del hospital responsable del DA. En la cadena de 6 eslabones, no todos los trasplantes se realizaron de forma simultánea. La cadena de 6 trasplantes se ejecutó en tres momentos, quedando dos donantes en espera de donar, cuando su receptor había recibido un trasplante, para facilitar la logística (Figura 28). A estos donantes se les denomina donante puente.

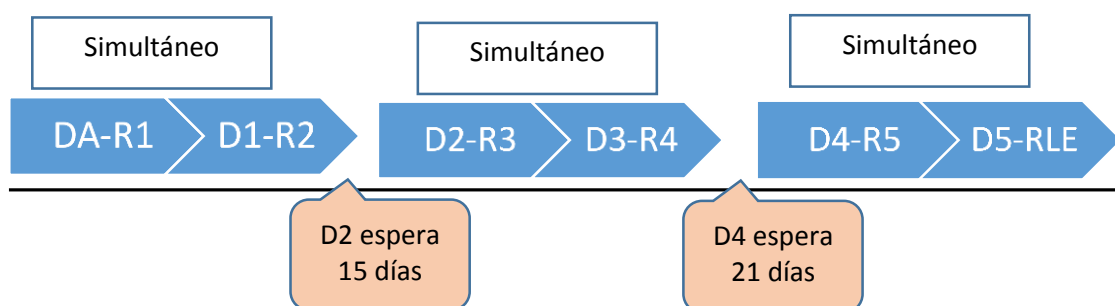


Figura 28. Esquema de realización de cadena iniciada con donante altruista, no simultánea

#### 4.1.4.3. Características de los receptores trasplantados dentro del PNDRC y de sus donantes compatibles

##### **Receptores:**

Los receptores trasplantados dentro del programa (N 110) en el periodo de estudio tenían una *edad media* de 48,4(10,8) años. En cuanto al *género*, 57 (51,8%) fueron mujeres y 48 (43,6%) varones. El *grupo sanguíneo* más frecuente entre los receptores fue el A (N 45; 40,9%) seguido del O (N 38; 34,5%), el B (N 19; 17,3%) y, por último, el grupo sanguíneo AB (N 3; 2,7%). Sin embargo, la proporción de receptores O trasplantados frente a los incluidos fue 38/189 (20,1%).

De los receptores trasplantados, 10 (9%) habían sido incluidos en el programa nacional en 2009, 6 (5,4%) en 2010, 16 (14,5%) en 2011, 19 (17,3%) en 2012, 31 (28,2%) en 2013 y 21 (19%) en 2014.

De forma global, la mediana de *tiempo en lista de espera* de estos receptores hasta el trasplante fue de 6 (3-14) meses.

Con respecto al grado de *inmunización* de los receptores, 53 (48,1%) no tenían anticuerpos frente a antígenos HLA pero, entre los que sí tenían (n=57), 33 (57,8%) eran *hiperinmunizados* (es decir, con una tasa de PRA superior al 50%) y 16 tenían un PRA $\geq$ 80% (un 16% de los receptores incluidos con estos niveles de inmunización).

## Resultados

Con respecto a la *situación clínica*, 65 (59%) de los receptores estaban en diálisis y llevaban una mediana de 42(17-99) meses bajo este tratamiento sustitutivo de la función renal.

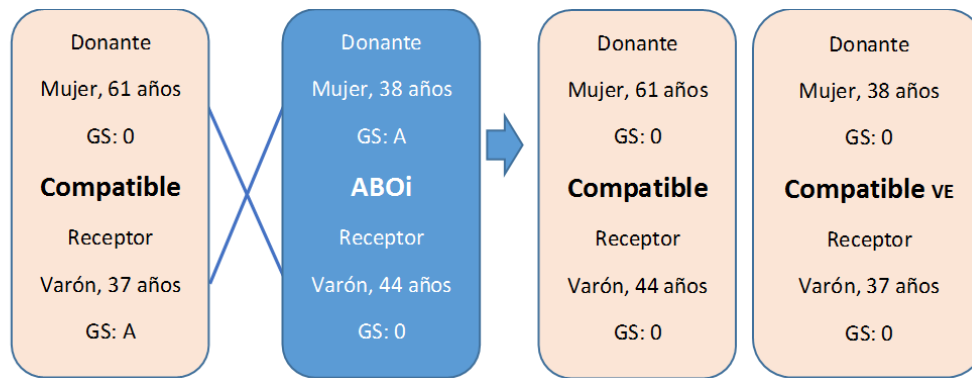
### **Donantes cruzados:**

Con respecto al *género de los donantes cruzados*, 56 (50,9%) fueron varones y 54 (49,1%) mujeres. En lo que respecta al *grupo sanguíneo*, los donantes de grupo A fueron los más frecuentes, con 46 (41,8%) casos, seguidos del grupo O (N 43; 39%); grupo B (N 19; 17,3%) y grupo AB (N 2; 1,8%). La *edad media* de los donantes cruzados fue de 50,6(10) años. La mediana de diferencia de edad entre los receptores y sus DC fue de 3 (1-5) años.

En cuanto al *motivo de inclusión* en el registro RDI de los que se trasplantaron en el PNDR: en 51 (46,3%) casos fue incompatibilidad de grupo sanguíneo, en 53 (48,2%) prueba cruzada positiva, en 5 casos (4,6%) fueron receptores de la lista de espera de donante fallecido, seleccionados como final de una cadena de DA y en 1 (0,9%) fue obtener ventaja de edad.

La peculiaridad que tienen los receptores incluidos para obtener ventaja de edad es que, al ser compatibles con su donante inicial, solo se mantienen activos en un cruce. Si éste da como resultado una opción de trasplante y el hospital que ha incluido al receptor acepta la diferencia de edad con el nuevo donante, se sigue adelante. En caso contrario, el receptor y su donante compatible inicial se excluyen del PNDR y se realiza el trasplante directo entre ellos.

En el periodo de estudio, de los tres receptores incluidos con DC para obtener ventaja de edad, en uno de ellos se realizó TRC y en los otros 2 trasplante directo. El TRC se realizó al R-DC1 (ver tabla 5), que era un varón de 37 años, de grupo sanguíneo A incluido con su madre, de 61 años y grupo sanguíneo O. El donante que le correspondió en el trasplante cruzado fue una mujer de 38 años de grupo sanguíneo A, por lo que obtuvo una ventaja de edad de 23 años a la vez que posibilitó un TRC a un receptor de grupo sanguíneo O, incompatible con su donante (figura 29).



ABOi: Grupo sanguíneo ABO incompatible; GS: Grupo sanguíneo; VE: Ventaja de edad

Figura 29. Representación del cruce del receptor incluido para obtener ventaja de edad, a partir del cual se realizaron 2 TRC

Con respecto a la *relación del receptor con su DI inicial*, la más frecuente fue cónyuge en 76 (69,1%) casos, seguida de hermano/a en 10 (9,1%) y madre en 9 (8,2%). En 5 (4,5%) no hubo relación puesto que se trataba de donantes altruistas. En el resto de casos: pareja de hecho, padre, hijo/a, primo/a la frecuencia fue 2 (1,8%) y de 1 en la relación tío/a y cuñado/a.

Con respecto a los **hospitales participantes en el programa**, 19 de los 24 hospitales realizaron al menos un TRC durante el periodo de estudio. Llama la atención la variabilidad por centro, si bien se cumplió la norma a mayor número de inclusiones en el registro RDI mayor número de TRC, en la gran mayoría de los casos (figura 30).

Se observó que los hospitales H1-H4 fueron los que realizaron un mayor número de TRC. De éstos, los que tuvieron un mayor éxito, definido como número de TRC/número de inclusiones en el registro RDI fueron H2 con 17/44 (38,6%) y H4 11/26 (42,3%)

A continuación se muestran con mayor grado de detalle las inclusiones por hospital en el PNDR y el movimiento en lista de espera de los receptores (figura 30): TRC, excluidos, trasplantados fuera del programa y los que permanecieron activos al final del periodo de estudio.

## Resultados

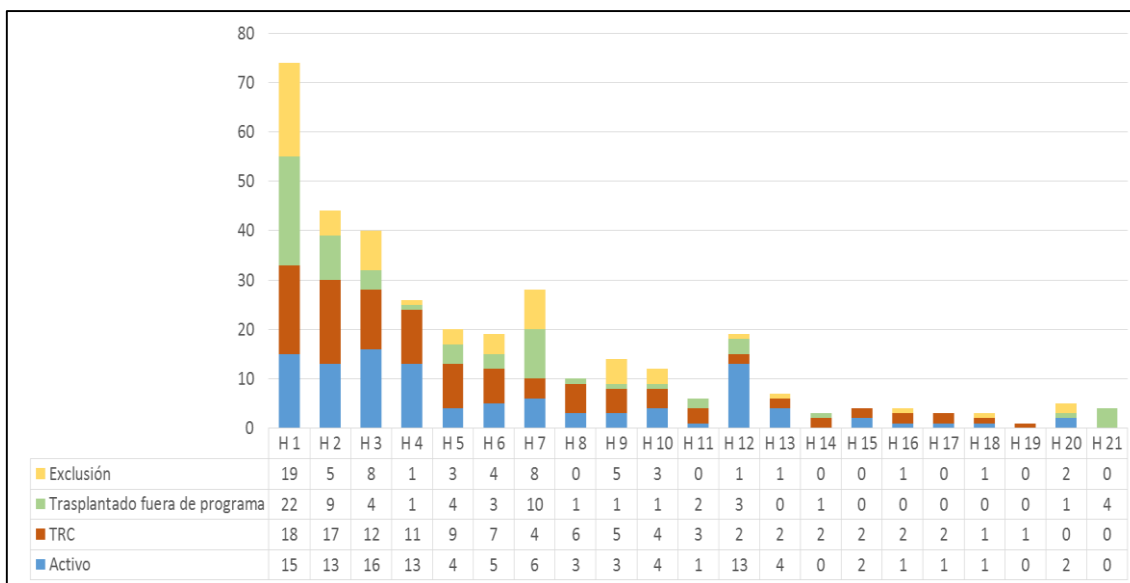


Figura 30. Receptores incluidos en el PNDRC por hospital y movimientos en la lista de espera

### 4.1.4.4. Probabilidad de trasplante: análisis bivariado de las características de receptores y donantes

Una vez descritas las características de donantes y receptores incluidos y trasplantados (TRC), se planteó si alguna de ellas podría influir en la probabilidad de éxito de TRC. Para ello, se incluyeron en el análisis bivariado las siguientes variables:

- *Género del donante*
- *Género del receptor*
- *Grupo sanguíneo del donante*
- *Grupo sanguíneo del receptor*
- *Motivo de inclusión*
- *Año de inclusión*
- *CCAA de inclusión*
- *Edad del donante*
- *Edad del receptor*
- *Tiempo en lista de espera en el PNDRC*
- *Tiempo en diálisis.*

Las siguientes variables fueron también incluidas y, para ello, fueron transformadas en dicotómicas:

- Grupo sanguíneo del receptor: Variable dicotómica en función de si el grupo sanguíneo del receptor era 0 u otro.
- Inmunización del receptor: partiendo de esta variable se construyeron dos: Presencia o ausencia de anticuerpos específicos en el receptor frente a antígenos HLA de donante (*Anticuerpos HLA*) y presencia o ausencia de una tasa de anticuerpos (PRA) igual o superior al 50% (*Hiperinmunizado*).
- Relación donante receptor: Se transformó esta variable en función de si la relación era pareja sentimental o no (*pareja*)
- Hospital: Los hospitales participantes se agruparon en cuartiles en función del número de parejas incluidas en el programa nacional (*hospital cuartil*): Cuartil 1º, de 1 a 4 parejas; cuartil 2º, de 5 a 10 parejas; cuartil 3º de 11 a 26 parejas y cuartil 4º, más de 26 parejas.

### **Resultados del análisis bivariado (tabla 9):**

Tras analizar la probabilidad de trasplante en función de las variables mencionadas previamente, ni el sexo de donante ( $p=0,162$ ) ni el sexo del receptor ( $p=0,4$ ) influyeron de forma significativa en la probabilidad de realización de TRC.

Con respecto al grupo sanguíneo del donante, se observaron diferencias significativas ( $p=0,049$ ) con una mayor probabilidad de trasplante si el donante de la pareja incompatible era de grupo 0. Con respecto al grupo sanguíneo del receptor, el 0 fue el grupo sanguíneo con menos oportunidades de trasplante de forma significativa ( $p<0,001$ ). De hecho, el pertenecer a otro grupo sanguíneo diferente de 0 multiplicaba por 2,82 las posibilidades de ser trasplantado.

## Resultados

No se observaron diferencias en la probabilidad de trasplante en función de la edad del donante ( $p=0,27$ ) ni en la edad del receptor ( $p=0,09$ ), ni en la diferencia de edad del receptor con su DI ( $p=0,07$ ).

En relación a la inmunización del receptor frente a antígenos HLA del donante, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la probabilidad de trasplante ante la presencia de anticuerpos HLA ( $p=0,218$ ). Sin embargo, la probabilidad de un receptor de recibir un TRC fue menor a medida que aumentaba el porcentaje de anticuerpos, alcanzando significación estadística a partir de una tasa de PRA=50% (OR 0,598 (0,37-0,96)).

Con respecto a la situación clínica de los receptores, los que habían iniciado tratamiento sustitutivo con diálisis tenían menos oportunidades de trasplante con una diferencia que no era significativa ( $p=0,056$ ). Sin embargo, el tiempo en diálisis sí se asoció ( $p=0,04$ ) a la posibilidad de recibir un trasplante de forma que a mayor tiempo en diálisis, menos oportunidades de trasplante.

Con respecto a la relación entre donante y receptor, el tipo de relación *pareja* se relacionó con una mayor probabilidad de recibir un trasplante ( $p=0,002$ ). Si bien estas diferencias pueden deberse al gran porcentaje de cónyuges y pareja de hecho entre las parejas incluidas, lo que hace necesario un análisis multivariante para descartarlo como factor independiente.

Con respecto al resto de variables incluidas en el modelo bivariante, no hubo diferencias con respecto al motivo de inclusión en el programa ( $p=0,908$ ), año de inclusión del receptor ( $p=0,564$ ), comunidad autónoma de inclusión ( $p=0,113$ ) ni el tipo de hospital en función del número de inclusiones ( $p=0,263$ ). Esto último indica que las diferencias entre centros y entre comunidades autónomas no están en relación con el número de RDI que incluyen en el PNDRC sino con las características de los mismos.

Variables	Receptores No TRC (N: 265)	Receptores TRC (N: 110)	OR (IC 95%)	P ( $\chi^2$ )
<b>Sexo D</b>				0,162
Hombre	114 (67,1%)	56 (26,3%)	1,37 (0,87-2,14)	
Mujer	151 (73,7%)	54 (32,9%)	1	
<b>Sexo R</b>				0,4
Hombre	134 (73,6%)	48 (26,4%)	0,82 (0,52-1,29)	
Mujer	131 (69,7%)	57 (30,3%)	1	
<b>GS D</b>				<b>0,049</b>
0	73 (62,9%)	43 (37,1%)	1	
A	138 (75%)	46 (25%)	0,56 (0,34-0,94)	
B	39 (67,2%)	19 (32,8%)	0,83 (0,42-1,61)	
AB	15 (88,2%)	2 (11,8%)	0,23 (0,049-1,038)	
<b>GS R</b>				<b>&lt;0,001</b>
0	163 (81,1%)	38 (18,9%)	1	
A	61 (57,5%)	45 (42,5%)	3,16 (1,87-5,34)	
B	34 (64,2%)	19 (35,8%)	2,39 (1,23-4,65)	
AB	7 (70%)	3 (30%)	1,84 (0,45-7,44)	
<b>GS R</b>				<b>&lt;0,001</b>
0	163 (81,1%)	38 (18,9%)	1	
Otro GS	102 (60,4%)	67 (39,6%)	2,82 (1,76-4,5)	
<b>Situación clínica R</b>				0,056
Diálisis	191 (74,6%)	65 (25,4%)	1	
No diálisis	74 (64,9%)	40 (35,1%)	1,58 (0,98-2,55)	
<b>Relación D-R</b>				<b>0,007</b>
Pareja sentimental	150 (65,8%)	78 (34,2%)	1	
Familiar 1er grado	98 (81%)	23 (19%)	0,45 (0,27-0,77)	
Otro	17 (81%)	4 (19%)	0,45 (0,15-1,39)	
<b>Relación D-R pareja</b>				<b>0,002</b>
sí	150 (65,8%)	78 (34,2%)	1	
no	115 (81%)	27 (19%)	0,45 (0,27-0,74)	
<b>Motivo inclusión</b>				0,908
Ventaja de edad	2 (66,7%)	1 (33,3%)		
ABOi	135 (72,6%)	51 (27,4%)		
PC positiva	128 (70,7%)	53 (29,3%)		
<b>Año de inclusión</b>				0,564
2009	26 (72,2%)	10 (27,8%)		
2010	19 (76%)	6 (24%)		
2011	35 (68,6%)	16 (31,4%)		
2012	54 (74%)	19 (26%)		
2013	56 (64,4%)	31 (23,6%)		
2014	68 (71,5%)	21 (23,6%)		
<b>CCAA de inclusión</b>				0,113
Andalucía	90 (75%)	30 (25%)		
Aragón	2 (50%)	2 (50%)		
Canarias	3 (50%)	3 (50%)		
Cantabria	2 (50%)	2 (50%)		
Cataluña	113 (68,5%)	52 (31,5%)		
Galicia	17 (89,5%)	2 (10,5%)		
Madrid	11 (61,1%)	7 (38,9%)		
Murcia	0 (0%)	1 (100%)		
País Vasco	20 (64,5%)	11 (35,5%)		
Valencia	7 (100%)	0 (0%)		
<b>Hospital cuartil</b>				0,263
1º: incluye 1-4 parejas	13 (56,5%)	10 (43,5%)		
2º: incluye 5-10 parejas	19 (63,3%)	11 (36,7%)		
3º: incluye 11-26 parejas	61 (69,3%)	27 (30,7%)		
4º: incluye >26 parejas	172 (73,5%)	62 (26,5%)		
<b>Anticuerpos HLA</b>				0,218
Sí	150 (74,3%)	52 (25,7%)	0,75 (0,48-1,18)	

## Resultados

No	115 (68,5%)	53 (31,5%)	1	
<b>Hiperinmunizado</b>				<b>0,034</b>
Sí	115 (77,7%)	33 (22,3%)	0,598 (0,37-0,96)	
No	150 (67,6%)	72 (32,4%)	1	
<b>Edad D*</b>	49,3 (10,8)	50,6 (10)		0,27
<b>Edad R*</b>	46 (12,5)	48,4 (10,8)		0,09
<b>Diferencia edad D-R**</b>	3 (2-9)	3 (1-5)		0,07
<b>Tiempo en lista de espera en el PNDRC**</b>	10 (5-21)	6 (3-14)		<b>0.01</b>
<b>Tiempo en diálisis</b>	18 (7-59)	42 (17-97)		<b>0,04</b>

D Donante; R Receptor. Nota, en la variable motivo de inclusión no se han excluido los donantes altruistas, así como en las variables relacionadas con el receptor (por este motivo la N de trasplantes es 105). Las variables año de alta del receptor y periodo de alta tienen N global 361 casos (en 14 donantes incompatibles y 11 receptores no se conoce el año de alta) \*T test (media (DE)); \*\*U de Mann Whitney (mediana (RIC))

Tabla 9. Análisis bivariado de las características de los donantes y receptores en relación con la probabilidad de recibir un TRC.

### 4.1.4.5. Probabilidad de trasplante: análisis multivariante de las características de receptores y donantes

Una vez seleccionadas las características de donantes y receptores que influían de forma significativa en la probabilidad de trasplante en el modelo bivariante, se realizó una regresión logística para construir un modelo explicativo de aquellos factores que, de forma independiente, habían influido en la probabilidad de un receptor incluido en el PNDRC, de recibir un TRC.

Las variables introducidas en el modelo multivariante se detallan en la tabla 10.

Variable	P	OR	IC 95% para OR	
			Inferior	Superior
<b>GS receptor (0/no 0)</b>	0,000	2,818	1,763	4,502
<b>GS donante (0/no 0)</b>	0,028	0,592	0,371	0,946
<b>Relación pareja (sí/no)</b>	0,002	0,452	0,274	0,745
<b>Hiperinmunizado (sí/no)</b>	0,034	1,673	1,037	2,699
<b>Mediana tiempo lista PNDRC (&gt;9 meses/≤9 meses)</b>	0,025	1,972	1,081	3,597
<b>Mediana tiempo diálisis (≥39 meses/no diálisis o &lt;39 meses)</b>	0,012	2,038	1,167	3,559

Tabla 10. Cuadro resumen de las variables en las que se encontró asociación con la probabilidad de un receptor de recibir un trasplante renal cruzado

Para la construcción del modelo multivariante, se siguió un modelo de regresión logística binaria por pasos por el método “Enter” (tabla 11).

En el *primer paso* se incluyeron las variables grupo sanguíneo del receptor y mediana de tiempo en diálisis debido a que esta última podía ser una variable de confusión. Se comprobó que ambas variables se comportaron de forma independiente en la muestra estudiada, de tal forma que los receptores de grupo sanguíneo 0 tuvieron un riesgo 2,882 veces mayor de no recibir un TRC que los receptores de otro grupo sanguíneo ( $p < 0,001$ ). Igualmente, una mediana de tiempo en diálisis  $\geq 39$  meses se relacionó con 2,038 veces mayor dificultad para recibir TRC ( $p = 0,015$ ). El primer paso pudo clasificar al 71% de los receptores.

En el *segundo paso* se añadió la mediana de tiempo en lista de espera, creciendo el porcentaje de clasificación a un 73,3%. Se observó que esta nueva variable, a la vez que perdía significación estadística al estar íntimamente relacionada con el tiempo en diálisis, incrementó en un 33% el riesgo de un receptor de grupo sanguíneo 0 de no obtener un TRC (pasando de un Exp(B) de 2,882 a 3,851). Por este motivo, ambas variables relacionadas con el tiempo se mantuvieron en los siguientes pasos.

En el *tercer paso*, la variable relación pareja se añadió a las previas y se observó que la relación declarada como cónyuge o pareja sentimental se relacionó con una mayor probabilidad de recibir un TRC, independientemente del grupo sanguíneo del receptor y del tiempo en diálisis ( $p = 0,025$ ). Una posible explicación podía estar en el hecho de que los miembros de una pareja sentimental suelen tener una edad parecida, por lo que en el *cuarto paso* se incluyó la variable diferencia de edad donante receptor (dicotómica en función de si esta diferencia era  $\leq 10$  años o superior) a pesar de no haberse encontrado asociación con la probabilidad de recibir un TRC. La variable diferencia de edad no aportó cambios significativos en el resto de variables y fue retirada en el siguiente paso.

En el *quinto paso* se incluyó la variable Hiperinmunizado, para conocer si su asociación con una mayor dificultad para recibir un TRC era independiente del resto de variables y si ésta podía ser un factor de confusión en relación con la

## Resultados

variable pareja. En este paso se objetivó, por un lado, que las variables tiempo en diálisis y pareja perdían significación estadística en relación al receptor Hiperinmunizado ( $p=0,027$ ). Por otra parte, se observó un incremento muy significativo en el riesgo de un receptor de grupos sanguíneo 0 de no recibir un TRC, con un Exp.(B) de 4,696 (2,403-9,177). En este paso se pudo clasificar el 74,6 de los receptores de la muestra.

Por último, en el *sexto* paso se añadió la variable grupo sanguíneo del donante dicotómica (referida al donante incompatible inicial que se asocia con el receptor incluido en el registro RDI) a las seleccionadas en el paso anterior. Con seis variables, (grupo sanguíneo del receptor; Mediana de tiempo en diálisis; Mediana de tiempo en lista en el PNDRC, Pareja (cónyuge y pareja de hecho); Hiperinmunizado y GS Donante0), el modelo multivariante obtuvo un porcentaje de clasificación mayor (75,9%) que el resto y, por este motivo, fue el elegido para explicar las características de donantes y receptores que influyeron de forma significativa en la probabilidad de TRC de un receptor incluido en el registro RDI. Se observó que la variable grupo sanguíneo del donante se comportaba de manera independiente al resto, confirmando una mayor probabilidad de recibir un TRC si el donante era de grupo 0 ( $p=0,027$ ). Con respecto al resto de variables, se mantuvo de forma significativa la fuerte asociación negativa en relación a la variable grupo sanguíneo del receptor 0 ( $p<0,001$ ) e hiperinmunizado ( $p<0,006$ ) con un Exp(B) de 4,205 (2,136-8,275) y 3,181 (1,398-7,241) respectivamente.

Sin embargo, la proporción de la variabilidad del evento TRC explicado por este modelo se mueve entre un 17,9% -R cuadrado de Cox y Snell- y un 25,3% -según el R cuadrado de Nagelkerke-, lo que significa que sigue existiendo un porcentaje de influencia sobre el hecho de no obtener un TRC que no depende de las variables analizadas. Con estos resultados no se considera adecuado proponer un modelo de predicción como conclusión en este estudio, sino un modelo explicativo.

<b>1</b>							
LLH (log verosimilitud -2)	355'011	% variabilidad		p	Exp(B)	IC 95%	
		7,3%	10,4%			Inf	Sup
% clasificación	71,1 %						
GSReceptor0				<b>0,000</b>	2,882	1,723	4,820
Mediana de tiempo en diálisis (meses)				<b>0,015</b>	2,038	1,151	3,609
<b>2</b>							
LLH (log verosimilitud -2)	255,37	% variabilidad		p	Exp(B)	IC 95%	
		12,3%	17,3%			Inf	Sup
% clasificación	73,3						
GSReceptor0				<b>0,000</b>	3,851	2,062	7,195
Mediana de tiempo en diálisis (meses)				<b>0,009</b>	2,567	1,264	5,210
Mediana de tiempo en lista (meses)				0,597	1,214	0,591	2,492
<b>3</b>							
LLH (log verosimilitud -2)	250,11	% variabilidad		p	Exp(B)	IC 95%	
		14,2%	20,1%			Inf	Sup
% clasificación	73,3						
GSReceptor0				<b>0,000</b>	3,926	2,077	7,421
Mediana de tiempo en diálisis (meses)				<b>0,013</b>	2,465	1,208	5,031
Mediana de tiempo en lista (meses)				0,682	1,164	0,564	2,401
Pareja				<b>0,025</b>	0,471	0,244	0,910
<b>4</b>							
LLH (log verosimilitud -2)	244,402	% variabilidad		p	Exp(B)	IC 95%	
		14,5%	20,5%			Inf	Sup
% clasificación	73,8						
GSReceptor0				<b>0,000</b>	3,806	2,003	7,232
Mediana de tiempo en diálisis (meses)				<b>0,016</b>	2,424	1,182	4,969
Mediana de tiempo en lista (meses)				0,603	1,215	0,583	2,533
Pareja				<b>0,014</b>	0,353	0,154	0,810
Diferencia edad D-R ≤10 a.				0,319	0,615	0,236	1,601
<b>5</b>							
LLH (log verosimilitud -2)	244,98	% variabilidad		p	Exp(B)	IC 95%	
		16,1%	22,8%			Inf	Sup
% clasificación	74,6						
GSReceptor0				<b>0,000</b>	4,696	2,403	9,177
Mediana de tiempo en diálisis (meses)				0,104	1,869	0,880	3,972
Mediana de tiempo en lista (meses)				0,897	0,952	0,450	2,014
Pareja				0,065	0,530	0,270	1,041
Hiperinmunizado				<b>0,027</b>	2,361	1,105	5,047
<b>6</b>							
LLH (log verosimilitud -2)	239,978	% variabilidad		p	Exp(B)	IC 95%	
		17,9%	25,3%			Inf	Sup
% clasificación	75,9						

## Resultados

GSReceptor0	<b>0,000</b>	4,205	2,136	8,275
Mediana de tiempo en diálisis (meses)	0,086	1,953	0,909	4,195
Mediana de tiempo en lista (meses)	0,738	0,878	0,409	1,884
Pareja	0,065	0,528	0,268	1,040
Hiperinmunizado	<b>0,006</b>	3,181	1,398	7,241
GS Donante0	<b>0,027</b>	0,438	0,211	0,912

Tabla 11. Análisis multivariante de la probabilidad de TRC en el PNDRC

### 4.1.4.6. Movimientos y tiempo en lista de espera de los receptores

Durante el periodo de estudio, se incluyeron 341 receptores con DI, 370 DI, 5 receptores de lista de espera de donante fallecido y 5 DA.

De los 341 receptores con DI, 105 (30,7%) recibieron un TRC, 67 (19,6%) se trasplantaron fuera del PNDRC, 62 (18,2%) fueron excluidos del PNDRC y 107 (31,4%) seguían activos al final del periodo de estudio.

La mediana de tiempo en lista de los receptores que permanecieron activos en el PNDRC al final del periodo de estudio fue 12 (4-26) meses, la mediana de los TRC fue 6 (3-14) meses y la de los que se trasplantaron fuera del PNDRC fue de 7(4-13) meses. Los receptores excluidos, salieron del PNDRC a los 5 (0-11) meses de su inclusión (figura 31, tabla 12).

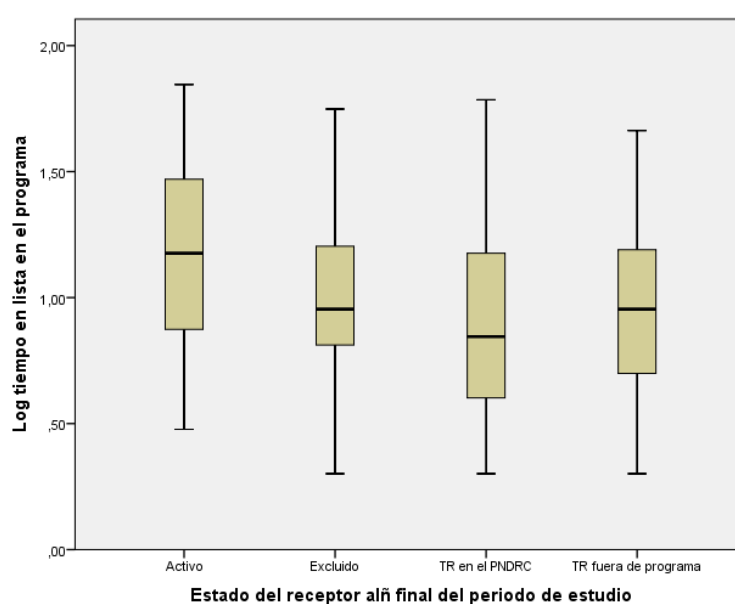


Figura 31. Tiempo en lista de espera de los receptores en el programa en función de su último estado en lista

Estado paciente	Mediana (25-75)
Activo (N: 107)	12 (4-26)
<b>Tx dentro de programa (N: 110)</b>	<b>6 (3-14)</b>
Tx fuera (N: 67)	7 (4-13)
Excluidos (N: 62)	5 (0-11)

Tabla 12. Tiempo en lista de espera de los receptores en el programa en función de su último estado en lista.

Con respecto a los receptores trasplantados dentro del programa medimos el tiempo en lista de espera tomando como evento final el trasplante en función de características consideradas relevantes en base a los análisis previos. Así, se midió el tiempo en lista hasta el trasplante en función del año de entrada en el programa, en función del grupo sanguíneo del receptor y en función del grado de inmunización del receptor trasplantado.

#### 4.1.4.6.1. Tiempo en lista de espera en función del año de entrada en el programa

La mediana de tiempo en lista descendió por año de entrada en el programa, de forma significativa ( $p < 0,001$ ), pasando de 22,5 (13-49,5) meses en 2009 a 3 (1-5,7) meses en 2014. (Figura 32 y tabla 13)

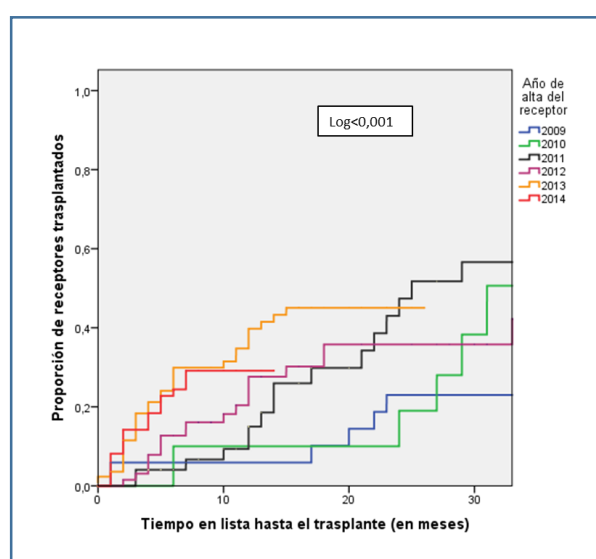


Figura 32. Tiempo en lista de espera de los receptores que recibieron un TRC en función del año de inclusión del receptor

## Resultados

Año de entrada en lista	N trasplantes/N inclusiones	Mediana tiempo en lista meses (25-75)
2009	10/33	22,5 (13-49,5)
2010	6/22	25,5 (6-29,5)
2011	16/46	14 (10,5-22,75)
2012	19/67	7 (4-12)
2013	32/81	5 (2,25-11,75)
2014	23/86	2 (1-5)
Global*	110/325	6 (3-14)

Tabla 13. Tiempo en lista de espera de los receptores que recibieron un TRC en función del año de inclusión del receptor.

### 4.1.4.6.2. Tiempo en lista de espera en función del grupo sanguíneo del receptor

Al analizar el tiempo en lista de espera de los receptores trasplantados en función del grupo sanguíneo del receptor de nuevo se observaron diferencias significativas en los tiempos en lista de espera ( $p < 0,001$ ).

El grupo más desfavorecido fue el de receptores de grupo O, con una mediana de tiempo en lista de 12(6-18) meses. El grupo más numeroso de receptores que recibieron un TRC, correspondiente al de grupo sanguíneo A (N=47) esperó una mediana de 4 (2-7) meses hasta el trasplante. (Figura 33 y tabla 14).

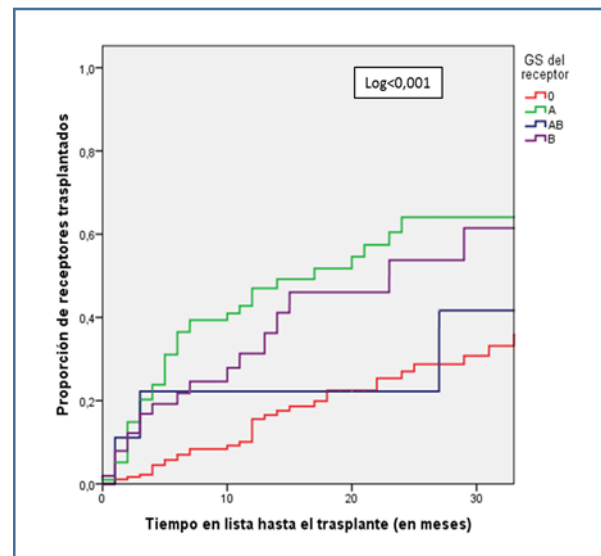


Figura 33. Tiempo en lista de espera de los receptores que recibieron un TRC en función del grupo sanguíneo del receptor

GS	N	Mediana (25-75)
O	38/190	12 (5-22)
A	46*/100	4,5 (2-7,75)
AB	4/10	2 (1-21)
B	20/46	6,5 (2-14,7)

\* En dos casos el tiempo en lista no fue recogido

Tabla 14. Tiempo en lista de espera de los receptores que recibieron un TRC en función del grupo sanguíneo del receptor

#### 4.1.4.6.3. Tiempo en lista de espera en función de la tasa de anticuerpos en el receptor

Con respecto al grado de sensibilización de los receptores frente a antígenos HLA del donante (PRA), los no sensibilizados tardaron una mediana de 5 (2-13,7) meses en trasplantarse. La mediana de tiempo en lista de espera fue aumentando a medida que aumentó la tasa de sensibilización ( $p < 0,002$ ) hasta una mediana de tiempo de 11,5 (4-14,75) meses en aquellos con un  $PRA \geq 50\%$  (figura 34) (tabla 15)

## Resultados

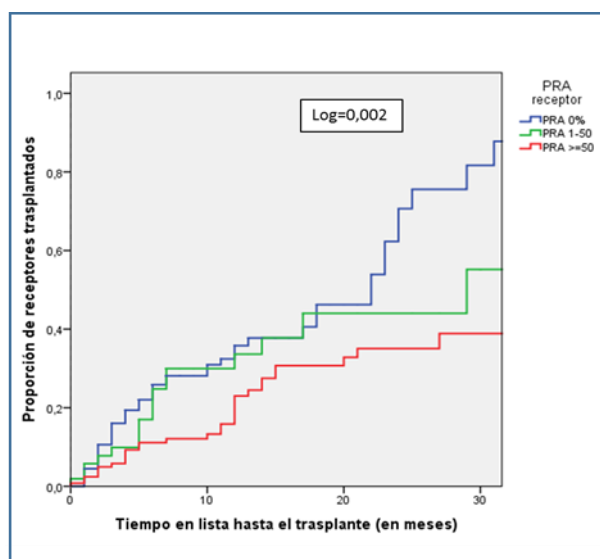


Figura 34. Tiempo en lista de espera de los receptores que recibieron un TRC en función de la tasa de anticuerpos HLA (PRA)

PRA	N TR /N incluidos	Mediana tiempo en lista meses (25-75)
0%	58/165	4 (2-12,5)
1-50%	19/48	6 (5-14)
≥50%	32/133	11,5 (4-14,75)

Tabla 15. Tiempo en lista de espera de los receptores que recibieron un TRC en función de la tasa de anticuerpos HLA (PRA)

### 4.1.5. Aspectos relevantes en la organización de los trasplantes cruzados

#### 4.1.5.1. Logística del trasplante

El trasplante cruzado contiene una peculiaridad de gran relevancia a la hora de efectuar dicho procedimiento. Al intercambiarse los donantes en el pool de RDI, se origina la posibilidad del trasplante entre donantes y receptores que no se conocen entre sí y que pueden estar en diferentes hospitales, en ocasiones a grandes distancias. Por este motivo, una vez realizado el cruce (y tras la

aceptación de los equipos, la realización de las pruebas cruzadas entre las nuevas parejas formadas, la aceptación del comité de ética y el consentimiento ante el juez); se fija una fecha para la realización de los trasplantes y se organiza la logística del traslado de donantes o del envío de riñones.

El protocolo del PNDRC establece que la organización de la logística del trasplante sea realizada por los responsables del programa de trasplante cruzado en los centros implicados y por los correspondientes coordinadores hospitalarios de trasplante. La parte del protocolo correspondiente al traslado renal, y la coordinación de todo el proceso, es llevada a cabo por la ONT.

De los 110 trasplantes realizados, en 6 (5,4%) se desplazó el donante de su centro de origen al de realización del trasplante cruzado; en 15 (13,6%) de los trasplantes los receptores y donantes implicados pertenecían al mismo centro (por lo que no hubo desplazamiento, ni de donante ni de injerto). En el resto (N 89; 80,9%) la nefrectomía del donante se llevó a cabo en el hospital de su receptor incompatible, efectuándose el traslado renal al hospital donde se encontraba el nuevo receptor.

Las diferentes opciones de desplazamiento renal en los 89 casos en los que se trasladó el riñón fueron valoradas y gestionadas en función de: la distancia entre los centros implicados en el cruce, la fecha y la hora de extracción.

Así, en el periodo de estudio para la presente tesis, el 23,6% de los riñones se desplazaron por carretera en ambulancia y el 57,3% se desplazaron en avión para acortar los tiempos de isquemia.

Con respecto a los desplazamientos aéreos, entre 2009 y 2012 se optó por la contratación de vuelos privados pero, a partir de 2013, se incluyó la posibilidad de utilizar vuelos regulares, tal y como se hacía en la ONT con los órganos de donantes fallecidos. En el año 2013 se utilizó un vuelo regular en 3 ocasiones (8,8% de los desplazamientos) y en 2014, se utilizó en 18 ocasiones, lo que supuso el 47,3 % de los desplazamientos.

Puede encontrarse información sobre la logística del trasplante en la figura de barras que se encuentra a continuación (figura 35).

## Resultados

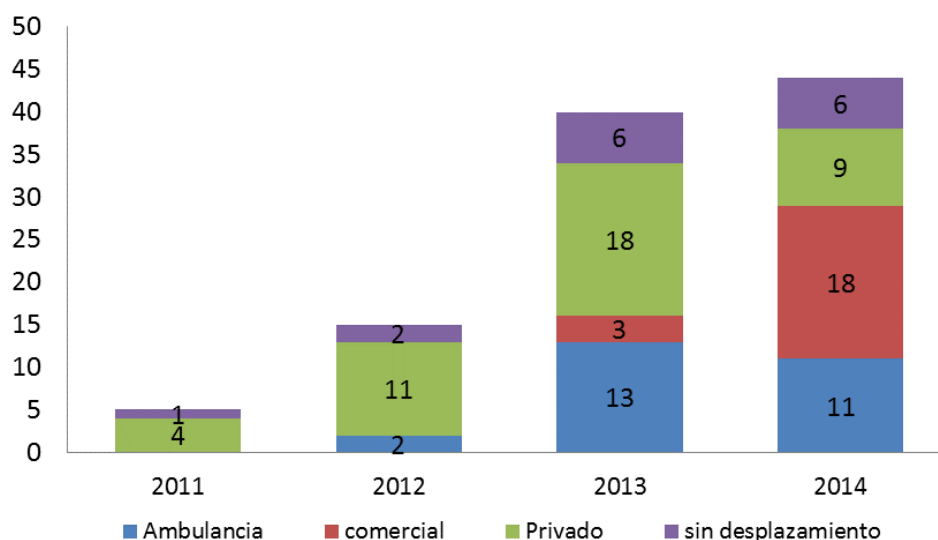


Figura 35. Logística de desplazamiento de injertos renales para trasplante cruzado. Evolución del medio de transporte 2009-2014

### 4.1.5.2. Tiempo de isquemia

Se realizó un análisis del tiempo de isquemia fría del riñón en los desplazamientos llevados a cabo en 2014, considerándose el año más relevante al existir más desplazamientos en vuelo comercial.

La mediana del tiempo de isquemia fría en horas, para el global de casos, fue de 6 (4-8) horas (figura 36, tabla 12).

Con respecto a los diferentes tipos de desplazamiento, destaca que aquellos casos en los que nefrectomía e implante se llevaron a cabo en el mismo centro (no desplazamiento), la mediana de tiempo de isquemia fría fue de 3 (2-4,2) horas. Los desplazamientos por carretera conllevaron una mediana de tiempo de isquemia fría de 4 (2,9-6) horas. Con respecto a los desplazamientos aéreos, elegidos al tener que salvar largas distancias, la utilización de vuelo privado confirió un tiempo de isquemia fría de 5,5 (4 - 8,2) horas y la del vuelo comercial 7,8 (6,6 - 9) horas. Por otra parte, destaca un valor máximo de isquemia fría de 21,5 horas, no atribuible al desplazamiento aéreo sino a una incidencia durante la extracción renal que se explica en el apartado de gestión de incidencias.

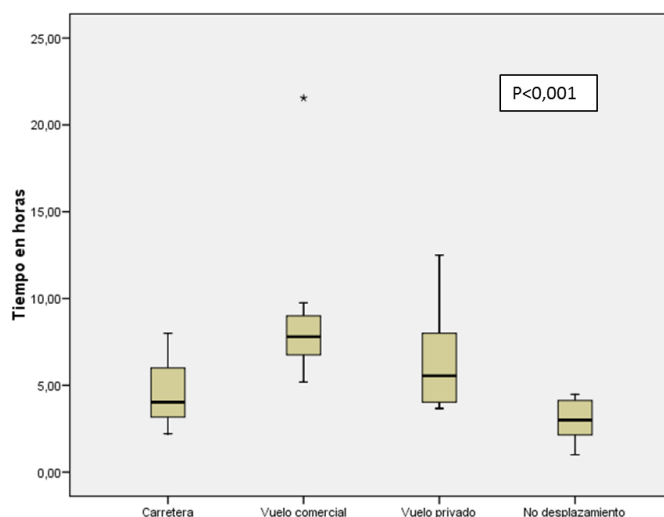


Figura 36. Tiempo de isquemia fría del riñón en los TRC del año 2014, en función del tipo de desplazamiento

Tiempo de isquemia fría en horas				
Desplazamiento	N	Media (DE)	Mediana (25-75)	Min-Max
Carretera	10	4,5 (1,8)	4 (2,9 - 6)	2,2 - 8
Vuelo comercial	18	8,4 (3,5)	7,8 (6,6 - 9)	5,2 - 21,5
Vuelo privado	9	6,5 (2,8)	5,5 (4 - 8,2)	3,6 - 12,5
No desplazamiento	7	3 (1,3)	3 (2 - 4,2)	1 - 4,4
Global	44	6,3 (3,4)	6 (4 - 8)	1 - 21,5

Tabla 16. Tiempo de isquemia fría del riñón en los TRC del año 2014, en función del tipo de desplazamiento

## 4.2. Monitorización y evaluación periódica del PNDRC

En esta sección se describen las principales acciones llevadas a cabo durante el periodo de estudio, para mejorar el funcionamiento y el rendimiento del PNDRC. Por otro lado, se detallan las medidas que se adoptaron ante desviaciones del procedimiento.

4.2.1. Evaluación periódica y detección de áreas de mejora.

4.2.2. Gestión de incidencias

#### **4.2.1. Evaluación periódica y detección de áreas de mejora**

Durante el periodo de estudio de la presente tesis la ONT realizó una evaluación continua del funcionamiento de cada uno de los apartados del PNDRC. El resultado de esta monitorización fue mostrado en las 6 reuniones del comité de expertos del PNDRC, con el objetivo de incorporar áreas de mejora.

Todas las reuniones fueron coordinadas por la ONT y se desarrollaron con un formato similar, que contenía los siguientes apartados:

- Exposición de los resultados del PNDRC: descripción de los receptores y donantes incluidos en el registro RDI, detalle de la calidad de la información suministrada a dicho registro por parte de los centros, cruces llevados a cabo y TRC.
- Descripción de las desviaciones, si las hubiera, detectadas en cada procedimiento de TRC.
- Propuesta de áreas de mejora

Las principales medidas adoptadas por parte del comité de expertos se muestran en la figura 37 y se detallan a continuación:



Figura 37. Monitorización del PNDRC. Áreas de mejora adoptadas

#### 4.2.1.1. Registro de parejas. Aspectos inmunológicos (ampliación tipaje del donante, homogeneización de criterios PRA virtual)

El PNDRC se basa en un registro de receptores y sus donantes incompatibles, que contiene las variables necesarias para la búsqueda de posibles combinaciones, cumplimentadas por los responsables del programa en los centros. Entre las variables a cumplimentar, se encontraban aquellas referidas a la caracterización inmunológica de donantes y receptores (tipaje HLA) y los anticuerpos detectados en los receptores frente a antígenos HLA.

##### 4.2.1.1.1. *Ampliación de tipaje del donante*

En un primer momento, se consideró suficiente la cumplimentación de antígenos correspondientes a los locus A y B del sistema HLA de clase I y DRB1 del sistema HLA de clase II.

Con el rodaje del programa se observó que existían posibles combinaciones en la prueba cruzada virtual que, al efectuar la prueba cruzada con células del donante frente a suero del receptor, eran positivas por lo que no podría efectuarse el trasplante. Esta fue la principal causa de no realización de TRC

## *Resultados*

en el año 2010. La positividad de la prueba era debida a que estos receptores presentaban anticuerpos frente a antígenos HLA C (de clase I) y DQB1 (de clase II), no contemplados en un primer momento, por lo que el comité de expertos decidió entonces su inclusión en la caracterización inmunológica del donante a cumplimentar en el registro.

### *4.2.1.1.2. Homogeneización de criterios en la información al registro sobre el PRA (PRA calculado)*

En la primera versión del protocolo el grupo de trabajo acordó que cada centro incluiría el valor del PRA que aportaba el laboratorio, en función de los anticuerpos que presentaba el receptor frente a antígenos HLA del donante. Esta directriz permitía que cada centro cumplimentara el campo PRA medido por diferentes técnicas y validado para umbrales diferentes de detección de anticuerpos.

Con el rodaje del programa se detectó que, receptores sensibilizados para un número similar de antígenos, aportaban valores de PRA diferentes. Teniendo en cuenta que ese valor era un punto fundamental en el score de priorización, se consideró esencial homogeneizar la forma de medida de PRA.

Se decidió entonces incluir, en el registro de parejas incompatibles, un valor de PRA calculado mediante una fórmula en función de los anticuerpos donante específicos que presentaba el receptor.

En ese momento no se disponía de una fórmula aceptada a nivel nacional que efectuara el cálculo del PRA utilizando población española, por lo que se decidió utilizar una aceptada internacionalmente, disponible en la página Web de Eurotransplant (94).

De esta forma, todos los laboratorios de histocompatibilidad darían valores de PRA calculado de forma homogénea.

### 4.2.1.2. Protocolo de funcionamiento. Intercambio de información clínica de donantes tras la prueba cruzada virtual

Una vez realizado el cruce y seleccionadas las posibles combinaciones, la ONT informó a los centros. En un primer momento, los hospitales implicados en un TRC seguían los siguientes pasos: (1) Informaban a los receptores y sus DI, (2)

acordaban la fecha de realización de la prueba cruzada real. (3) Una vez obtenido el resultado, los centros intercambiaban los informes clínicos de los donantes y (4) buscaban una fecha común para efectuar las nefrectomías y trasplantes.

Entre 2009 y 2014 se detectaron dos casos en los que uno de los equipos de trasplante no aceptó al donante cruzado tras valorar el informe clínico y las pruebas de imagen aportadas. Como consecuencia, fallaron dos combinaciones de 2 trasplantes. Los 4 receptores y sus posibles donantes incompatibles habían sido informados de la posibilidad del trasplante y se habían realizado pruebas cruzadas, recibiendo después la noticia de la anulación del trasplante.

En 2014 se modificó la pauta de actuación, intercambiando primero la información clínica sobre los donantes y sus pruebas de imagen para evaluar la anatomía del riñón que iban a implantar en su receptor. De esta manera se prescindió de pruebas innecesarias en caso de discrepancias en la idoneidad del donante para el receptor seleccionado.

#### 4.2.1.3. Protocolo de funcionamiento. Logística en el trasplante

##### 4.2.1.3.1. *Incorporación de protocolo de envío renal*

Tras seleccionar una combinación posible, intercambiar información clínica sobre los donantes, efectuar la prueba cruzada real, evaluar el procedimiento por parte del comité de ética y tras la firma del consentimiento a la donación ante el juez, el programa permitía que los centros realizaran la extracción y empaquetado del riñón para su envío según las normas establecidas en cada hospital.

Tras detectar tres incidencias relacionadas con la preservación, el empaquetado y la información que acompañaba al injerto (ver gestión de incidencias), en el año 2013 el comité de expertos acordó incorporar al protocolo del PNDRC un procedimiento común que contenía estos aspectos y que sustituía al que seguían los centros.

## *Resultados*

Dicho procedimiento incluía (anexo 4):

- Normas para el envasado
- Normas referentes al contenedor del injerto
- Normas referentes al precintado
- Un check-list con la información que debía acompañar el injerto:
  - ✓ Centro de obtención y otros datos generales
  - ✓ Detalle del riñón (derecho o izquierdo)
  - ✓ Nombre y Apellidos del donante
  - ✓ Grupo sanguíneo
  - ✓ Fecha de nacimiento
  - ✓ Sexo
  - ✓ Fecha y hora de clampaje
  - ✓ Descripción macroscópica del órgano
  - ✓ Incidencias durante la intervención
  - ✓ Líquido de perfusión/preservación utilizado y cantidad
  - ✓ Otra información que se considere relevante para evaluar la función del órgano donado
  - ✓ Teléfono de contacto de la persona responsable

Tras la incorporación del protocolo de envío renal, no se detectaron nuevas incidencias relacionadas con la preservación, el etiquetado, envasado o información acompañante al injerto renal.

### *4.2.1.3.2. Incorporación de procedimientos para gestión logística aérea.*

En el momento en que los centros deciden la fecha de trasplante, es labor de la Organización Nacional de Trasplantes, en colaboración con las coordinaciones hospitalarias de trasplantes (y autonómicas en caso necesario), la organización de la logística de envío renal que mejor se ajuste a la hora de extracción, para lograr el menor tiempo de isquemia posible del injerto a trasplantar.

Entre 2009 y 2013, cuando fue necesario salvar grandes distancias, se realizó la contratación de un vuelo privado que efectuara los transportes de los injertos renales, compartiendo entre los centros los gastos del traslado.

En noviembre de 2013, buscando garantizar la sostenibilidad del PNDRC, se planteó la posibilidad de utilizar vuelos regulares para el transporte de los injertos.

Esto, lejos de ser una gestión improvisada, llevaba más de 15 años realizándose en el traslado de órganos de donante fallecido de manera protocolizada (en el seno de un acuerdo de la ONT con las compañías del grupo iberia). Una vez realizadas las gestiones oportunas con los interlocutores de la compañía aérea, el personal de tierra de la compañía custodió la nevera hasta su llevada al avión y, entonces, fue el piloto quien custodió la nevera durante el trayecto en la cabina del avión.

El comité de expertos estuvo de acuerdo en esta nueva forma de traslado de órganos y se incorporó al programa un procedimiento extraído el protocolo mencionado previamente sobre traslados aéreos.

Entre noviembre de 2013 y el final del periodo de estudio, se llevaron a cabo 48 TRC en los que el riñón se desplazó por vía aérea. De éstos, en el 43,7% de los casos el traslado se realizó en vuelo regular, sin incidencias (*ver apartado 4.1.5.1*).

#### 4.2.1.4 Incorporación cadenas de donante altruista

La incorporación de un donante buen samaritano al programa de trasplante cruzado (tal y como he comentado en el apartado de Métodos) se produjo en el año 2010.

En el protocolo se incluyó el procedimiento a seguir ante un donante buen samaritano que había completado el estudio.

Dicho donante sería incluido en el pool de parejas incompatibles como donante sin receptor y, utilizando el mismo algoritmo de selección y priorización que en el resto del programa, se seleccionaría un receptor compatible para el donante

## Resultados

buen samaritano. El donante incompatible de este primer receptor donaría su riñón a otro cuyo donante seguiría la cadena (figura 38).

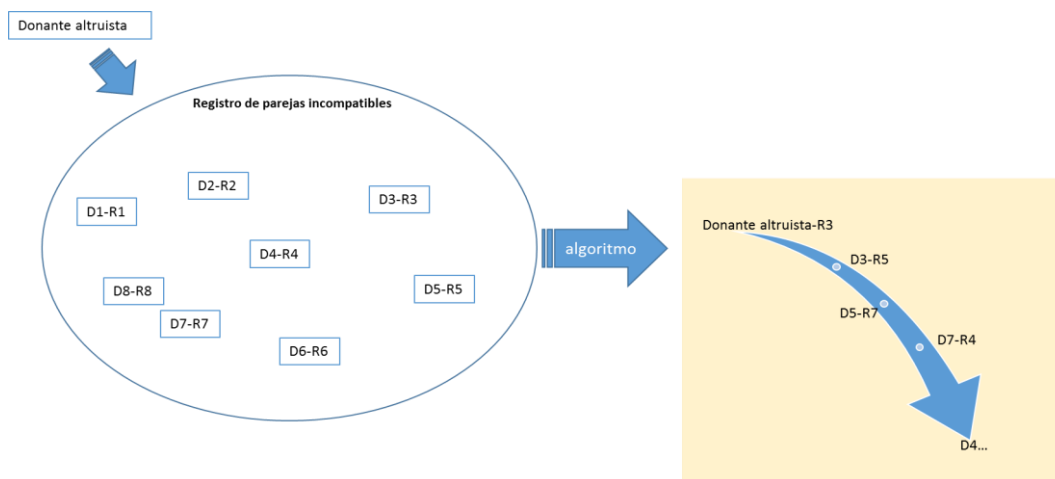


Figura 38. Representación gráfica de la construcción de una cadena de trasplantes a partir de donante altruista

En un primer momento, se acordó por parte del comité de expertos la realización de cadenas de trasplantes iniciadas con donantes altruistas simultáneas y cerradas. Estas cadenas se iniciaban con DA y, tras varios eslabones, terminaban en un receptor de la lista de espera de donante fallecido. En este caso, el hospital que aportara el donante altruista sería quien seleccionaría un receptor de su lista de espera siguiendo el mismo procedimiento que si se tratara de un riñón procedente de donante fallecido.

Se realizaron cadenas de 2 o de 3 trasplantes, pero no más largas puesto que la simultaneidad complicaba enormemente la logística de la cadena.

En el año 2014 el comité de expertos incorporó la figura del donante puente a las cadenas de trasplantes. Esto significaba que el último eslabón de una cadena de trasplantes iniciada con DA, en vez de cerrar el ciclo donando a un receptor de la lista de espera de donante fallecido, se transformaba en el inicio de una nueva cadena de trasplantes diferida en el tiempo. La no simultaneidad en las donaciones permitía realizar cadenas más largas sin aumentar la complejidad logística.

En este caso, se estableció un tiempo no superior a dos meses para la realización de la nueva cadena. Si en este plazo de tiempo no se ejecutaba la misma, la donación se efectuaría a lista de espera de donante fallecido.

Con esta nueva modalidad, en el año 2014 se llevó una cadena de 6 eslabones, que utilizó por primera vez en España la figura del donante puente y se llevó a cabo en tres momentos, facilitando la logística de los traslados (Figura 39).

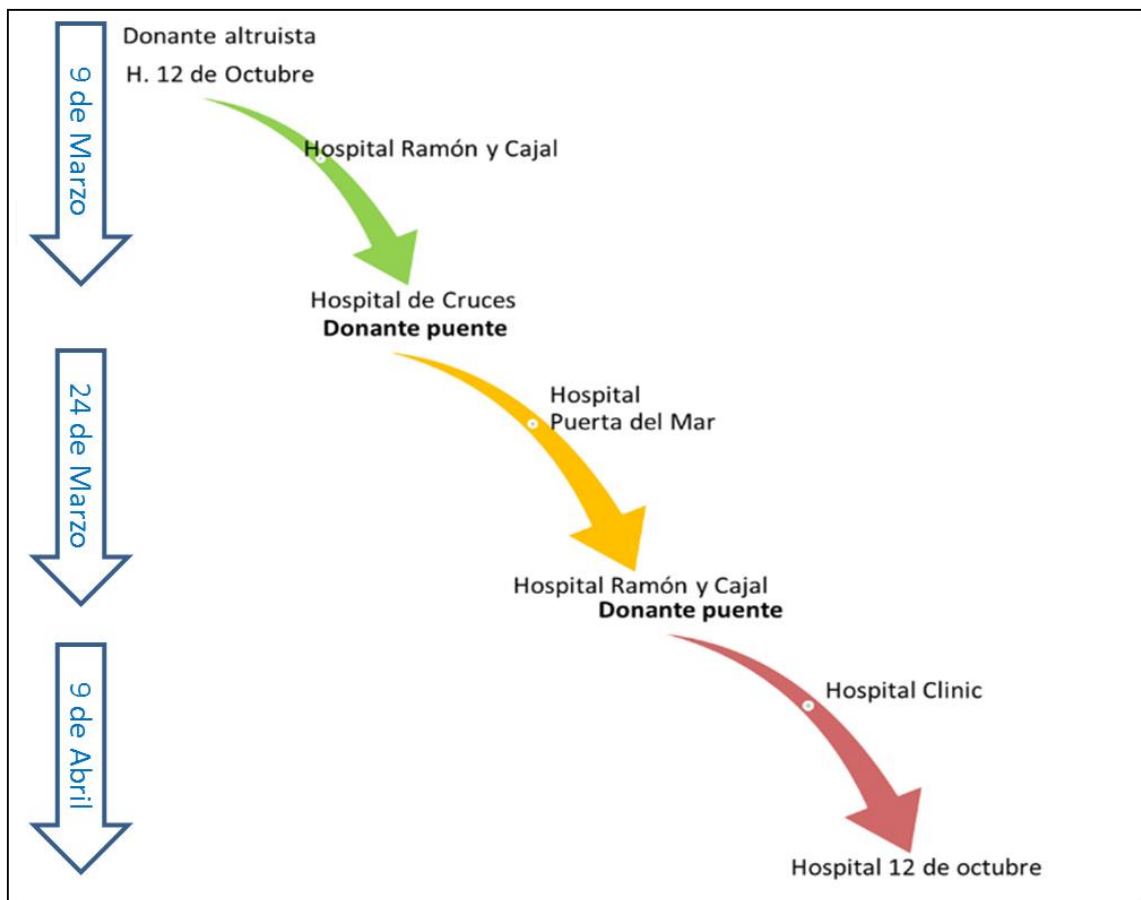


Figura 39. Representación gráfica de la cadena de trasplantes iniciada con donante altruista no simultánea, llevada a cabo en 2014

#### **4.2.2. Gestión de incidencias**

En el periodo de estudio comprendido entre mayo de 2009 y el 31 de diciembre de 2014 se produjeron 5 incidencias durante el procedimiento de ejecución de un ciclo de trasplantes (nefrectomías, envíos renales y trasplantes), lo que supone un 0,45% del global de trasplantes cruzados (N: 110)

Los incidentes notificados fueron los siguientes: 2 relacionados con el procedimiento quirúrgico, uno con la logística del envío renal y 2 con el envasado y preservación renal. Todos fueron considerados leves excepto el relacionado con la perfusión, que se consideró grave pues la consecuencia directa fue una trombosis inmediata del injerto trasplantado.

A continuación, paso a detallar cada uno de ellos:

**Incidente relacionado con la intervención:** Durante la nefrectomía del donante de un ciclo de trasplantes se seccionó una arteria polar de forma accidental. La reparación de esta arteria tuvo como consecuencia un tiempo de isquemia caliente mayor del habitual (superior a 5 minutos) y motivó la utilización, en el hospital de destino, de una máquina de preservación renal para valorar la viabilidad del riñón. Se objetivó que el injerto reunía las condiciones idóneas y se trasplantó, con buena función posterior.

Al ser un accidente quirúrgico, como medida preventiva solo se estableció la recomendación de revisar el informe del donante y las pruebas de imagen antes de la intervención.

**Incidente relacionado con la perfusión:** Tras una nefrectomía sin incidencias en hospital donante, a su llegada al hospital receptor el injerto renal presenta, macroscópicamente, áreas de mala perfusión. El equipo de cirugía del hospital destino, tras confirmar con el del hospital donante que no se habían producido incidencias durante la cirugía, decidió implantar el riñón. Una hora después, el receptor fue reintervenido para llevar a cabo trasplantectomía por trombosis aguda.

Se notificó el incidente y se investigaron las posibles causas, detectándose una modificación en el líquido de preservación renal utilizado (Viaspam en vez de Wisconsin, que era el habitual, al haberse detectado una partida de Wisconsin

contaminada). Este líquido de preservación tenía una presión oncótica menor que el usado de forma habitual y no se tuvo en cuenta en el lavado y preservación por lo que, de forma involuntaria el riñón quedó con poco líquido en el árbol vascular.

Al ser un caso aislado, como medida preventiva solo se estableció la recomendación de revisar las especificaciones técnicas del líquido de preservación a utilizar y se informó del incidente al grupo de expertos.

**Incidente relacionado con la logística de envío:** La persona encargada de transportar una nevera con un riñón de trasplante cruzado al aeropuerto, se extravió y llegó con media hora de retraso a su destino. Se trataba de un vuelo de línea regular pero la compañía aérea esperó a que embarcara la nevera y el injerto renal llegó a su destino sin incidencias.

Como medida preventiva, desde la ONT se estableció la recomendación de que los traslados de neveras con órganos para trasplante fueran realizados con personas con experiencia y excelente conocimiento del origen, trayecto y destino del transporte.

**Incidentes relacionados con el envasado y preservación renal:** En uno de los casos el riñón quedó cerca del hielo utilizado en el envasado y, en el otro, el injerto se había introducido en un recipiente de boca estrecha, lo que dificultaba su extracción. En ambos casos los riñones pudieron trasplantarse sin incidencias.

Como medida preventiva se estableció la inclusión de un procedimiento de etiquetado, envasado y preservación renal en el protocolo de trasplante renal cruzado. Dicho procedimiento contenía además la especificación de la documentación que debía acompañar al órgano (anexo 4).



## 5. DISCUSIÓN



### 5.1. Actividad de Trasplante Renal Cruzado (TRC) global y en relación con el programa de trasplante renal de donante vivo en España

El Plan Nacional de Donación Renal Cruzada, con 110 TRC llevados a cabo en España en el periodo de estudio, se ha consolidado como una excelente estrategia destinada a facilitar el trasplante a receptores con donante vivo incompatible. Tras su puesta en marcha en el año 2009 se observó un primer periodo de poca actividad, coincidente con los primeros meses de rodaje del programa, la necesidad homogeneizar criterios sobre aspectos fundamentalmente inmunológicos y la selección de combinaciones de forma manual.

El incremento en el número de hospitales participantes, la automatización del algoritmo de selección y priorización, la incorporación del donante altruista, el aumento en el número de casos incluidos en el registro RDI y los acuerdos y modificaciones alcanzados en las reuniones de seguimiento del programa, posibilitaron la realización de 16 TRC en 2012 (4,4% de la actividad anual en donación de vivo), 41 en 2013 (10,7%) y 44 en 2014 (10,4%), con 9 trasplantes pendientes de realización, que se llevaron a cabo en el mes siguiente a la finalización del periodo de estudio.

En paralelo a la actividad de TRC, entre el año 2009 y el 2014 se produjo en España un crecimiento medio anual del 20% en la actividad global de donación renal de vivo. En 2009 se realizaron 157 trasplantes de donante vivo directo (10,4% del total de trasplantes realizados) y 423 en 2014 (15,7% sobre la actividad global) (68).

Aunque los motivos que han favorecido el crecimiento de la donación de vivo han sido multifactoriales, no cabe duda de que el PNDRC ha actuado como catalizador. El impacto mediático de los primeros TRC y de las cadenas iniciadas con donante altruista (95) se tradujo en un aumento en el número de receptores que solicitaban información sobre este tipo de trasplantes y un crecimiento en el número de centros que, al incrementar su actividad de donante vivo, cumplían el criterio de actividad para pertenecer al programa.

## Discusión

Este incremento en la actividad de donación de vivo en España se ha producido en paralelo con otras estrategias para aumentar el pool donantes, como la ampliación de criterios de aceptación de donantes fallecidos en muerte encefálica y la donación en asistolia. Estas estrategias han posibilitado el crecimiento de las diferentes fuentes de donantes y no unas a expensas de otras. Así, España sigue manteniendo una de las tasas más elevadas de trasplante renal de donante fallecido a nivel mundial (44) y su actividad de donación de vivo se sitúa por encima de países como Francia, Portugal e Italia, siendo inferior a las de países que han centrado sus esfuerzos en el impulso a esta forma de donación. (Tabla 17) (19)

País	TR donante fallecido (pmp)	TR donante vivo (pmp)
España	46,3	8,1
Francia	41,6	6,2
Italia	24,6	3,6
Países Bajos	25,8	31
Portugal	37,3	4,8
Noruega	40,2	13,6
Reino Unido	34,2	17,4
Suecia	28,1	15,7
Australia	27	10,8
Estados Unidos	37,3	17,9

*Tabla 17. Actividad de trasplante renal procedente de donante vivo y de donante fallecido de diferentes países, por millón de población (pmp). Newsletter Transplant 2013*

### 5.2. Introducción y aceptación del PNDRC en España

El PNDRC se puso en marcha con 8 centros y 24 receptores incluidos con sus correspondientes donantes y, al finalizar el periodo de estudio, el PNDRC contaba con 21 hospitales que habían incluido 341 receptores con 370 donantes.

Las comunidades autónomas a las que pertenecían los hospitales que participaron desde el primer momento en el PNDRC (Cataluña, Andalucía, Galicia y Madrid) fueron aquellas con más experiencia en la realización de trasplante renal con donante vivo (TRDV). A lo largo del periodo de estudio se incorporaron otras 6 comunidades autónomas, algunas de ellas con un incremento muy importante en su actividad de donante vivo frente a años previos.

Así y todo, la participación de las diferentes autonomías en relación al número de inclusiones fue desigual. Cataluña (con 6 centros participantes) y Andalucía (con 5 centros) fueron las comunidades autónomas que realizaron un mayor número de inclusiones al PNDRC (N=152 y N=107). (En 2009, uno de los centros de Cataluña (H1) ofrecía además la realización de TRDV con desensibilización pero apostó por ambas técnicas y realizó la inclusión de un número importante de casos).

El País Vasco (con un solo centro) aumentó su actividad de TRDV durante el periodo de estudio y, aunque se incorporó más tarde al PNDRC (en 2013), lo hizo con un importante número de inclusiones (N=26), en paralelo al fuerte impulso a la donación de vivo en esta comunidad.

Galicia, que participó desde el primer momento (con un centro) lo hizo sin embargo con pocos casos, aumentándolos progresivamente hasta el periodo 2013-2014 (N total=19). Una posible explicación a esta menor aportación al PNDRC es que su centro de TRDV ofrece además desensibilización para realizar un TRDV. Al no haber experiencia en España en TRC, los receptores decidieron optar por el programa de desensibilización en un primer momento.

Madrid participó desde el inicio del PNDRC y ha incluido 17 casos en total, quizá debido a que el crecimiento en su actividad de donación de vivo ha sido menos acusado.

Los beneficios obtenidos con el PNDRC no se refieren solo al número de receptores con donante incompatible, que han podido recibir un trasplante. La disminución de la lista de espera (al recibir un TRC receptores que estaban también en lista de espera de donante fallecido), la colaboración de centros a nivel nacional, la homogeneización en las técnicas de medida de anticuerpos

## *Discusión*

entre los diferentes laboratorios de histocompatibilidad y la estandarización en los criterios de aceptación de los donantes, necesarias en el PNDRC, han favorecido un aumento en la calidad del procedimiento del trasplante renal.

### 5.3. Similitudes y diferencias del PNDRC en España con otros programas de TRC

Desde la realización del primer TRC en Corea del Sur en 1991(81) se han puesto en marcha programas de donación renal cruzada en diferentes partes del mundo, con el fin de posibilitar el trasplante renal con donante vivo a receptores cuyo donante era incompatible.

En un primer momento se desarrollaron experiencias basadas en un solo centro en Europa (96) y en Estados Unidos (97-99)

Posteriormente, en el año 2004, se puso en marcha en Holanda el primer programa de donación renal cruzada que funcionaba a nivel nacional (83, 100). El éxito de esta estrategia facilitó la puesta en marcha de programas nacionales en Reino Unido (en 2007) (84), en Canadá (en 2009)(85), en Australia (en 2010) (101) y en Estados Unidos (en 2010) (102).

El PNDRC en España comenzó en 2009, basado en un registro único nacional de receptores con donante incompatible, al igual que los programas de Holanda, Reino Unido, Canadá y Australia. Estados Unidos posee también un registro nacional (103) pero coexiste con grandes registros de un único centro (como el del Hospital Metodista de San Antonio (104), el Northwestern Memorial Hospital de Chicago (105), de varios centros pertenecientes a la Clínica Mayo (106), o registros multicentro como: National Kidney Registry (107), Alliance for paired donation (82) y The New England paired kidney exchange (108).

### 5.3.1. Características generales del PNDRC y comparativa con otros programas

El PNDRC se basa en:

- Un grupo de centros participantes adscritos al plan después de pasar varios filtros de calidad y seguridad.
- Un registro único de receptores con donante incompatible (RDI).
- Un algoritmo de selección y priorización de las posibles combinaciones entre donantes para dar lugar a posibles trasplantes cruzados compatibles.
- Una organización que responsable del proyecto a nivel nacional, la ONT, que incluye entre sus funciones:
  - Albergar y mantener el registro de receptores con donantes incompatibles.
  - Informar a los centros del momento de realización de un cruce y del resultado.
  - Llevar a cabo la búsqueda de combinaciones entre donantes (cruces).
  - Coordinar la logística de realización de los TRC.
  - Elaborar informes de actividad.
  - Monitorizar, junto a los centros participantes, la evolución del programa.

Los programas de otros países cuentan también con una organización (pública o privada) independiente que se encarga de coordinar cada una de las fases del proceso de donación renal cruzada, con funciones y estructura similares a las de la ONT (tabla 18).

***El número de centros participantes en el PNDRC*** se fue incrementando con el tiempo de forma que, al final del periodo de estudio, contaba con 24 centros adscritos, 21 de los cuales había participado al menos con un receptor con donante incompatible o con un donante altruista.

## *Discusión*

En la literatura hay gran variabilidad en cuanto al número de centros participantes en los programas nacionales. Este dato no tiene relevancia en sí mismo, sino en relación al número de casos que se incluyen de forma global en los correspondientes registros, a la mayor o menor dificultad para coordinar un grupo más amplio de hospitales y a la confianza entre los diferentes equipos de trasplante.

Sin embargo, sí se considera importante que un determinado programa de TRC disponga de un laboratorio de histocompatibilidad, que centralice toda la actividad desarrollada en un programa de TRC o en caso de haber diferentes laboratorios, que todos utilicen técnicas similares de detección y validación de anticuerpos específicos en el receptor frente a HLA.

El programa holandés atribuye parte de su éxito en la utilización de un único laboratorio de histocompatibilidad (109). Otros países como el australiano cuentan con varios laboratorios de histocompatibilidad coordinados por uno central (110).

Reino Unido y Estados Unidos, al igual que España, tienen el reto de coordinar diferentes laboratorios de histocompatibilidad. Esta circunstancia, en nuestro caso, ha ralentizado la obtención de resultados. Sin embargo, los años de rodaje del programa han servido para que los diferentes laboratorios alcancen acuerdos y homogeneicen criterios, no solo para el TRC, sino para el resto de procedimientos de trasplante.

País	España	Holanda	R. Unido	USA	Canadá	Australia
Tipo de registro	Nacional	Nacional	Nacional	Nacional/RI	Nacional	Nacional
Organización responsable	ONT	DTI	NHSBT	OPTN(nacional)	CBS	OTA
Año de inicio del programa	2009	2004	2007	2010	2009	2010
Laboratorios de histocompatibilidad	Varios	Uno	Varios	Varios	Varios	Varios
<b>Registro de casos</b>						
Nº DI por receptor	>1	>1	>1	>1		
Inclusión de DC	Sí		Sí <sup>(2012)</sup>	Sí		Sí
DA	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
<b>Logística</b>						
Nº cruces/año	3	3	4	A demanda	3	4
Combinaciones TRC* preferidas	2 y 3 TR	2 y 3 TR	2 y 3 TR	2 y 3 TR	2 y 3 TR	2 y 3 TR
Cadena DA	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Donante puente	Sí	No	No	Sí	No	No
Anonimato	Sí	Sí	Sí			Sí
Exclusión temporal LE	Al seleccionar receptor	El día antes del cruce	Al seleccionar receptor			
Desplazamiento	Injerto**	Donante	Injerto	Injerto	Donante	Injerto
TRC* simultáneo	Sí	Sí	Sí			Sí***

ONT: Organización Nacional de Trasplantes; DTI: Dutch Transplant Foundation; NHSBT: National Health Services Blood and Transplant; OPTN: Organ Procurement and Transplant Network; CBS: Canadian Blood Services; OTA: Organ and Tissue Authority; RI: Registros independientes (hospitalario y/o multicentro); TRC\*: Trasplante Renal Cruzado procedente de intercambios a 2, 3 o más bandas sin DA; DC: Donante Compatible; LE: Lista de espera. \*\*También posible el desplazamiento del donante en casos seleccionados; \*\*\*Procedimiento simultáneo salvo acuerdo expreso de todos los implicados en el TRC.

Tabla 18. Características de diferentes programas nacionales de TRC.

### **5.3.2. Características especiales del registro de receptores con donante incompatible (RDI) del PNRDC**

El registro RDI ofrece la posibilidad de incluir receptores con más de un donante incompatible asociado, receptores con donante compatible y donantes altruistas, estos últimos para construir una cadena de trasplantes que termine en un receptor de la lista de espera de donante fallecido:

#### **5.3.2.1. Receptores con más de un donante incompatible:**

En la experiencia del programa español, 22 receptores (6,3%) fueron incluidos con más de un donante. Este porcentaje es inferior al publicado en 2009 por el registro holandés, en el que el 22,8% de los receptores incluidos tenían más de un donante incompatible asociado (111).

Los registros de Reino Unido (112) y los estadounidenses contemplan también esta posibilidad en el momento de la inclusión. En concreto, Li y colaboradores (106) publicaron en 2014 los resultados de los primeros 4 años del programa de TRC en la Clínica Mayo y detallaron la inclusión de 114 receptores y 358 donantes asociados (con una media de 3,9 donantes por receptor).

#### **5.3.2.2. Receptores con donante compatible**

Otra de las posibilidades que permite el PNRDC es la inclusión de receptores con donante compatible, ya sea por motivos meramente altruistas o para obtener un beneficio en el emparejamiento con el TRC, como puede ser una ventaja de edad (obtener un riñón de un donante más joven). En este caso el beneficio es bidireccional pues facilita el trasplante a un receptor con un donante incompatible. En caso de que el receptor con donante compatible no sea seleccionado en un cruce, se realiza el trasplante directo con su donante inicial de forma que solo se habrá retrasado su trasplante unos pocos días.

En el periodo de estudio de la presente tesis se incluyeron tres receptores con donante compatible, en los tres casos con el objetivo de obtener una ventaja de edad y uno de ellos recibió un trasplante cruzado, posibilitando que otro receptor con donante incompatible, recibiera también un trasplante.

En el año 2009, Bingaman et al (104) ofrecieron a todos los receptores con donante compatible mayor de 45 años, si no eran HLA idénticos entre sí, la posibilidad de ser incluidos en su registro de TRC. En la publicación de su experiencia a 3 años explicaron que la inclusión de receptores con donante compatible permitió la realización de 17 de los 134 trasplantes llevados a cabo.

La posibilidad de incluir receptores con donante compatible se ha establecido también en otros programas nacionales como el de Reino Unido y el de Australia (110, 112).

#### 5.3.2.3. Donante altruista

En las cadenas iniciadas con donante altruista se buscan combinaciones en un solo sentido, es decir, solo es necesario combinar un donante con un receptor y no viceversa, por lo que aumentan las posibilidades de trasplante de receptores con un donante difícil de intercambiar (por ejemplo un donante de grupo sanguíneo diferente de 0) (113, 114).

El PNDRC incorporó la posibilidad de incluir donantes altruistas en el registro, para la construcción de cadenas de trasplantes, en el año 2010 (93).

En el protocolo español de donación altruista se estableció que, si bien no existía impedimento legal para la realización de una donación altruista directa (66), el donante altruista debía considerarse siempre como iniciador de una cadena de donante altruista, en las que el beneficio sobre receptores y lista de espera es mucho mayor (115, 116). Este es un rasgo diferencial con los PNDRC en otros países en los que se contemplan otras opciones (86).

Una aproximación diferente a la utilización de donantes altruistas es la llevada a cabo en Reino Unido, en cuyo programa se establece que, ante la existencia de un donante altruista, debe primero seleccionarse a un receptor de la lista de espera de donante fallecido con pocas posibilidades de encontrar un donante compatible (hiperinmunizados). Según el último informe de actividad de trasplante renal de donante vivo publicado por la NHSBT (112, 117), entre el año 2014 y 2015 se realizaron en Reino Unido 32 trasplantes en cadenas iniciadas con donante altruista y 91 donaciones altruistas directas a receptor de la lista de espera.

## *Discusión*

Todos los programas nacionales de TRC evaluados en la presente tesis contemplan la realización de cadenas de trasplante a partir de donante altruista. De hecho, gran parte del éxito de estos programas se basa en el importante número de donantes altruistas incluidos en sus registros. Cole et al (118) han publicado recientemente los trasplantes realizados en Canadá a partir de cadenas iniciadas con donante altruista entre 2009 y 2013, con 160 TRC en cadenas iniciadas con 58 DA. Roodnat et al (86) describieron en el año 2010 la inclusión de 29 donantes altruistas en el programa holandés de TRC. Estos donantes se cruzaron con el pool de receptores que no habían sido seleccionados en cruces previos, permitiendo la realización de 64 trasplantes (24 cadenas de dos trasplantes, cuatro cadenas de tres trasplantes y una de 4 trasplantes).

Llama la atención el importante número de donantes altruistas en otros países, comparados con los que han donado en España. Entre 2010 y 2013 se habían presentado en España 188 personas interesadas en la donación altruista. De ellas, 69 decidieron no seguir adelante tras ser informadas. De las 119 restantes, el 63% se desestimaron en la primera valoración. Solo 3 de los candidatos finalizaron el estudio y participaron en una cadena de trasplantes (119). Al comparar estos datos con la información de otros países se comprueba que el programa de donación altruista en España, y los profesionales que evalúan a los candidatos en los hospitales, están siendo muy cautelosos en la evaluación de posibles candidatos. Es posible que, a medida que se afiance la figura del donante altruista en España, los criterios de aceptación de los mismos se asemejen más a los de países de nuestro entorno.

### 5.3.2.4. Cadenas iniciadas con donante altruista y donante puente

Las cadenas de trasplantes llevadas a cabo de forma simultánea se componen de pocos eslabones. Esto es debido a la complejidad de gestionar la logística de todos los trasplantes incluidos en dicha cadena (coordinación fechas y horas de trasplantes, disponibilidad de quirófanos, medios de transporte, etc.).

Si la cadena de donante altruista se realiza de forma no simultánea, la logística se facilita enormemente (120). Con un solo donante altruista es posible

encontrar combinaciones en la que cada eslabón, al no precisar realizarse simultáneamente a los trasplantes previos, puede realizarse en un momento diferente, lo que permite la realización de cadenas mucho más largas. En estas cadenas no simultaneas el donante que queda en espera, ya sea por facilitar la logística de varios eslabones seleccionados o para iniciar una nueva cadena de trasplantes, se denomina “donante puente”. Rees y sus colaboradores (121) publicaron en 2009 una cadena de 10 trasplantes, incorporando la figura del donante puente y llevada a cabo en un plazo de 8 meses.

En el PNDRC español se llevó a cabo, en 2014, la primera cadena de trasplantes no simultánea, que incorporó dos donantes puente. Fue una cadena cerrada, es decir, el último eslabón donó su riñón a un receptor de la lista de espera de donante fallecido. La no simultaneidad facilitó la gestión de la logística de los TRC y permitió construir una cadena de 6 trasplantes, en el plazo aproximado de un mes y medio.

Sin embargo, con la no simultaneidad aparece un posible riesgo de ruptura de la cadena, por negativa del donante puente o por contraindicación (122, 123). Se estima que este riesgo es mayor a medida que aumenta el tiempo de espera del donante puente. De darse esta circunstancia, los receptores que iban a continuar la cadena perderían esta oportunidad de trasplante, si bien es cierto que ningún receptor se quedaría sin trasplantar después de que su donante hubiera donado el riñón. Sin embargo, el receptor de la lista de espera perdería su oportunidad de trasplante con un donante vivo.

Por este motivo, en el PNDERC se estableció un plazo máximo de 2 meses para continuar la cadena o cerrarla con el trasplante a un receptor de la lista de espera. Además, los receptores y donantes implicados en una cadena no simultánea deben ser informados de esta posible contingencia.

#### 5.3.2.5. Intercambio con la lista de espera

El intercambio con la lista de espera es otra posibilidad que ofrecen, hasta el momento actual solo algunos programas de TRC de Estados Unidos (97, 120). Esta opción consiste en lo siguiente: dado un receptor con un posible donante vivo incompatible, se ofrece al donante la posibilidad de donar su riñón a un

## Discusión

receptor de la lista de espera de fallecido y, a cambio, su receptor incompatible recibe un puesto en prioridad en esa lista de espera, para recibir un riñón de donante fallecido.

Esta posibilidad no se ha ofrecido en España ni en otros países aparte de Estados Unidos, hasta el momento actual, por motivos de índole ética. El grupo sanguíneo más frecuente de los receptores a los que se les está ofreciendo este tipo de intercambio es el 0, lo que implica que recibirán un riñón de un donante fallecido de grupo 0, en detrimento de aquellos receptores de este grupo sanguíneo que están en la lista de espera y no disponen de un donante vivo (124, 125).

### 5.4. Características de receptores y DI incluidos en el registro RDI

De los receptores que fueron incluidos en el registro del PNDRC por incompatibilidad con su donante, el 50,7% fue debido a diferente grupo sanguíneo y el 49,3% por presentar el receptor anticuerpos específicos frente al tipaje HLA de su donante.

Esta distribución en los motivos de inclusión varía entre un 40 y un 60% en ambos sentidos en los diferentes programas analizados (83, 126).

Con respecto a características demográficas, los receptores y sus donantes incompatibles asociados incluidos en el PNDRC tenían características diferentes a las encontradas en la actividad global de *Trasplante Renal con Donante Vivo* (TRDV) en España y se mantuvieron estables al estratificar la muestra en periodos bianuales (30).

Comparando la recogida en el informe de actividad del 2014 con la de los receptores y sus donantes incompatibles registrados en el PNDRC, se observó un porcentaje mayor de receptores mujer, 51,5%, frente al 40% en el TRDV. Con respecto a los donantes, sin embargo, fue mayor la proporción de mujeres en el TRDV que en la muestra de incluidos en el PNDRC (64% frente a 54,8%).

Estas cifras tienen explicación en el contexto de la elevada proporción de relación declarada como pareja en la muestra del PNDRC, con un 61,8% frente al 29,3% en el TRDV, en los que la receptora ha desarrollado anticuerpos frente al HLA de su donante (durante el embarazo).

Respecto a otros tipos de relación, la proporción de hermanos fue menor en el PNDRC (15% frente a 23,9%) así como la proporción de madres (11,2% en el PNDRC frente al 16,1% en TRDV). La edad media de donantes y receptores fue de 49,6(10,6) y 47,2(11,9) años respectivamente en los registrados en el PNDRC y de 52(11) y 46(14,2) años, en los TRDV (en el grupo de adultos).

La mediana de diferencia de edad entre los receptores y su correspondiente donante incompatible del PNDRC fue de 4(2-8) años. Esta homogeneidad entre ambos grupos de edad en el PNDRC se explica de nuevo en el contexto del alto porcentaje de relación declarada como cónyuge o pareja sentimental, añadido al bajo número de receptores incluidos con donante compatible para obtener una ventaja de edad.

Lo más destacable fue la diferencia en la distribución del grupo sanguíneo. En el PNDRC el 55,9% de los receptores incluidos eran de grupo 0 frente a un 29,7% de donantes 0. En el informe de actividad de TRDV del año 2014, un 44% de receptores fue de grupo 0 frente a un 58% de donantes de este grupo sanguíneo.

El alto porcentaje de receptores de grupo 0 en la muestra y el bajo porcentaje de donantes de este mismo grupo sanguíneo implica necesariamente que este grupo de pacientes va a tener menos posibilidades de encontrar un donante compatible en el PNDRC que los receptores de otros grupos sanguíneos, motivo por el que son priorizados en el PNDRC (tabla 2), al igual que en los programas de TRC de otros países (tabla 19)

En la muestra se observó además que el 39,3% de todos los receptores incluidos en el PNDRC, independientemente del motivo de inclusión, cumplían criterios de hiperinmunizado ( $PRA \geq 50\%$ ). De éstos, el 75% tenía un  $PRA \geq 80\%$ , es decir, 99 de los receptores que entraron en el programa tenían un 20% de posibilidades de encontrar un donante compatible en un cruce.

## Discusión

Por este motivo y previendo esta posibilidad, en el algoritmo de búsqueda de combinaciones se introdujeron, desde el primer momento, parámetros para priorizar a los receptores hiperinmunizados por medio de la fórmula de probabilidad de cruce, desarrollada por Keizer para el algoritmo del programa holandés de TRC. Dicha fórmula tiene en cuenta tanto el grupo sanguíneo del receptor como sus niveles de PRA en relación a los donantes incluidos en el registro en el momento del cruce (89).

En relación a la situación de la enfermedad renal crónica de los receptores incluidos en el PNDRC, el 59,1% estaban en HD y 13,3% en DPCA (con una mediana de tiempo bajo estos tratamientos de 37 (13-70) meses).

El 21,8% no había iniciado aún tratamiento con diálisis. Este porcentaje fue aumentando en la evolución bianual del programa, de un 13% en 2009-2011 a un 22,6% en 2013-2014. El número de casos no fue suficiente para detectar un impacto estadísticamente significativo en la probabilidad de trasplante, pero refleja un cambio de actitud de los equipos de trasplante que participan en el programa, ya que se les ofrece la posibilidad de intercambiar su donante incompatible y aumentar sus opciones de trasplante antes de iniciar tratamiento con diálisis (50).

### 5.5. Algoritmo de selección-priorización y efectividad de los cruces

Es evidente que para aumentar las posibilidades de un receptor de encontrar un donante compatible en un programa de TRC (seleccionado por compatibilidad ABO y compatibilidad HLA) hay que conseguir un elevado número de inclusiones. A mayor número de inclusiones mayor será la posibilidad de realizar intercambios. (127). Algunos autores, como Bingaman y su grupo, observaron una fuerte correlación entre el número de TRC y el aumento de receptores su registro de receptores con donante incompatible cuando el número de candidatos se acercaba a 100.(128). Pero tratar por igual a todos los receptores potenciales favorecería el trasplante de receptores con donante incompatible fáciles de cruzar, con el consiguiente aumento en la lista

de espera de receptores para los que es difícil encontrar un donante compatible (como los receptores de grupo sanguíneo 0 o los hiperinmunizados) (90).

Por este motivo, tanto el PNDRC como otros programas establecidos en el plano internacional han desarrollado algoritmos de priorización (tabla 19) de aquellos receptores más difíciles de cruzar, con reglas basadas en el grado de inmunización de un receptor y en su grupo sanguíneo fundamentalmente.

La principal diferencia efectiva entre los algoritmos (tabla 19) es la forma de priorizar a los receptores 0, por ser los más difíciles de trasplantar. Todos los programas priorizan una combinación isogrupo frente a compatible, si bien algunos programas como el canadiense adjudican una puntuación extra a aquella combinación isogrupo que incluye el grupo 0 (85).

Algunos programas priorizan a aquellas combinaciones en las que el receptor y su donante cruzado comparten varios alelos en sus tipajes HLA, como es el caso de los programas de Reino Unido, Estados Unidos y Canadá. Ni el PNDRC, ni los programas holandés y australiano contemplan esta priorización puesto que, salvo en receptores que encuentren un donante HLA idéntico, las diferencias en cuanto a supervivencia de injerto y paciente son similares independientemente del número de antígenos HLA iguales en donante y receptor (129).

Con respecto a la adecuación de edad, el PNDRC sí tiene en cuenta la diferencia de edad entre el receptor y su donante cruzado. Otros programas no lo contemplan y alguno, como el de Reino Unido, tiene en cuenta la diferencia de edad entre el donante incompatible y el donante cruzado.

El tiempo en diálisis también es tenido en cuenta, puesto que un mayor tiempo en diálisis indica una mayor dificultad para encontrar un donante compatible.

El receptor pediátrico es priorizado expresamente en alguno de los programas (incluido el PNDRC) y en otros no está especificado.

Por último los programas de Estados Unidos y Canadá tienen en cuenta que la combinación se produzca en la misma región. En estados Unidos se ha justificado desde el punto de vista de los costes asociados a los desplazamientos, pues las aseguradoras en muchos casos no cubren el

## Discusión

desplazamiento del donante ni el transporte renal, necesarios cuando un TRC se produce en zonas diferentes (130). El PNDRC incluyó la región en su algoritmo de priorización (con una puntuación mucho menor que el resto de elementos) entendiéndose que TRC llevados a cabo en una misma región conllevarían un menor tiempo de transporte renal y, por tanto, un menor tiempo de isquemia fría.

Un elemento de priorización, que no se ha contemplado en el PNDRC pero que se ha incluido recientemente en otros programas nacionales es la priorización de aquellos receptores que no han sido seleccionados en el cruce previo.

País	España	Holanda	R. Unido	USA	Canadá	Australia
<b>Selección</b>						
PC virtual	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
ABO <sub>c</sub> y HLA <sub>c</sub>	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
ABO <sub>i</sub>	No	No	No	No	No	Títulos ↓
<b>Priorización</b>						
Isogrupo	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
PRA <sub>c</sub>	No	No	Sí	Sí	Sí	
MP	Sí	Sí	No		No	Sí
Diferencia edad D-R	Sí	No	No		Sí	No
Diferencia edad D-D	No	No	Sí		No	No
Antígenos HLA compartidos D-R	No	No	Sí	Sí	Sí	No
TRC en misma zona	Sí	No	No (2012)	Sí	Sí	No
Tiempo en diálisis	Sí	Sí	No	Sí	Sí	sí
Receptor pediátrico	Sí			Sí	Sí	
EBV negativo R-D	No	No	No		Sí	
No selección en un cruce prioriza en el siguiente	No	Sí	Sí		No	

ABO<sub>c</sub>: Grupo sanguíneo compatible, ABO<sub>i</sub>: Grupo sanguíneo incompatible, D-R: Donante-Receptor, EBV: Virus Epstein-Barr, HLA<sub>c</sub>: HLA compatible, PRA<sub>c</sub> Tasa de PRA calculado virtual, Títulos ↓: Título bajo de anticuerpos preformados frente a especificidad de grupo sanguíneo TRC: Trasplante renal cruzado.

Tabla 19. Algoritmo de selección y priorización de diferentes programas nacionales de TRC

## 5.6. Efectividad de los cruces

Durante el periodo de estudio, en el PNDRC se llevaron a cabo 15 búsquedas de combinaciones, los últimos años con una periodicidad cuatrimestral, que incluyeron más de 90 receptores activos con su donante incompatible en cada una de ellas.

En el PNDRC se recogió la información de efectividad de los cruces de forma reglada, a partir de 2013.

Entre 2013 y 2014 se llevaron a cabo 6 cruces, con una media de 101 (rango 94-111) RDI activos en cada uno, y se detectaron 139 posibles TRC (29 combinaciones de 3 trasplantes y 26 combinaciones de 2 trasplantes) sin contar con las cadenas de DA.

En el 61% de los casos, las combinaciones fallaron (36 combinaciones). Los motivos más frecuentes fueron los inmunológicos, un 27,7% de prueba cruzada real positiva no esperada o motivos relacionados con la inclusión de anticuerpos frente a tipaje HLA del receptor en un 22,2% de los casos.

El 19,4% de las combinaciones fallaron por motivos relacionados con el donante (negativa en 1 donante) o el receptor y en el 8,3% por no aceptación del cruce por parte del equipo de trasplantes.

Se detectaron 12 combinaciones alternativas (31 trasplantes), realizándose finalmente 77 TRC. Por tanto, la efectividad directa del PNDRC tras la aplicación en primera instancia del objetivo fue del 49%. Esta efectividad mejoró hasta el 55,4% al seleccionar combinaciones alternativas con los receptores fallidos en primera instancia, y hasta el 59,2% al incluir donantes altruistas en la búsqueda de combinaciones.

Malik y colaboradores publicaron sus resultados de efectividad de cruce en el programa de TRC canadiense (85). La efectividad de las combinaciones detectadas sin DA fue del 58%. En total fallaron 57 combinaciones para las que se encontró alternativa en 6. Las causas de fallo fueron: un 26% de prueba cruzada real positiva, 42% por razones médicas, 24,5% por razones no médicas y 8,5% por cuestiones quirúrgicas.

## *Discusión*

El programa holandés publicó en 2008 su experiencia en efectividad de los cruces detectados (131). Entre 2004 y 2008, detectaron 183 posibles TRC. De ellos fallaron 113 (61,7%) y se encontró alternativa en 58, realizándose finalmente 128TRC, que suponen una efectividad de 69,9%.

De los 113 que fallaron, en 62 la causa fue prueba cruzada positiva (54,8%) y el resto debido a contraindicaciones médicas en el receptor o en el donante. En 5 casos (4,4%) el fallo fue motivado por negativa del donante a seguir adelante con el proceso de donación.

La efectividad de los cruces del programa holandés publicada fue mayor que la del PNDRC. Al analizar los motivos de este mejor resultado se detectaron varios posibles motivos: la mediana de PRA de los receptores incluidos en el registro holandés (cuyo motivo fue incompatibilidad HLA con su donante) fue de 49% (rango 2-100) mientras que la del PNDRC fue de 80% (rango 9-100). Esto, de entrada, indica que el pool de receptores españoles fuera más difícil de combinar en el PNDRC.

Por otro lado, la existencia de un único laboratorio de histocompatibilidad implicó un único criterio en la inclusión de anticuerpos prohibidos en los receptores y en la interpretación de las pruebas cruzadas. En el análisis de las diferencias entre ambos programas se constató además un funcionamiento diferente en la realización de los cruces e información sobre los mismos. El laboratorio de histocompatibilidad central del programa holandés seleccionó las posibles combinaciones y, antes de informar a los centros, realizó las pruebas cruzadas entre los sueros de los receptores seleccionados y sus nuevos potenciales donantes. En caso de positividad, realizó la búsqueda de alternativas y, con ellas, nuevas pruebas cruzadas.

En el PNDRC cada laboratorio decide, en base a su experiencia y a la complejidad del receptor (desde el punto de vista inmunológico) qué anticuerpos frente al HLA incluye para un receptor concreto. Así, para un determinado receptor Hiperinmunizado puede tenerse en cuenta un umbral de MFI >5000 en determinados antígenos y >2000 en otros. El resultado de esta amplitud de criterios puede implicar la no aceptación de un determinado

donante por parte del laboratorio de histocompatibilidad o una prueba cruzada positiva (realizada por citotoxicidad y otra técnica de mayor resolución) no esperada en el algoritmo.

Ferrari y colaboradores (132) propusieron, en el programa de TRC de Australia, ser restrictivos en cuanto a los niveles de MFI e incluir, como positivos, todos aquellos anticuerpos con un umbral >2000. Esto implicó que en su programa el 90% de los motivos de inclusión fuera incompatibilidad HLA. Una vez seleccionadas las posibles combinaciones, solo realizaban prueba cruzada real por citotoxicidad y no por citometría de flujo. En el segundo cruce que realizaron no obtuvieron resultados y ampliaron el umbral de anticuerpos hasta  $MFI \leq 8000$ . El algoritmo detectó que podría obtenerse un 20% más de combinaciones pero a costa de un mayor riesgo de fallo por prueba cruzada real positiva.

Este mayor riesgo de fallo tiene implicaciones de índole psicológica y emocional al romperse una combinación tras informar a receptor y DI de la posibilidad de un cruce. Su conclusión fue utilizar umbrales mayores en casos seleccionados de receptores altamente sensibilizados, lo que coincide con la práctica habitual de los laboratorios de histocompatibilidad que participan en el PNDRC.

Bingaman y colaboradores (104) publicaron en el año 2012 los resultados de la instauración de un programa de donación renal cruzada en un solo centro, 3 años después de su comienzo. El algoritmo automatizado para la selección de receptores se basó, como el resto de programas, en la compatibilidad ABO y HLA pero presentaba dos peculiaridades, la primera es que en caso de receptores con  $PRAc > 80\%$  solo incluyeron como prohibidos aquellos anticuerpos (de clase I o II) con  $MFI > 10000$ . En caso de salir un cruce posible con uno de estos receptores, previamente a informar receptores y donantes, se realizó en el laboratorio la prueba cruzada por citometría de flujo (para lo que almacenaron en el laboratorio sangre adicional de todos los donantes).

## 5.7. Trasplantes llevados a cabo dentro del programa

La tasa de éxito del programa en el global del periodo de estudio fue del 31,8%. El número de trasplantes aumentó considerablemente a medida que avanzó el PNDRC, con la incorporación de las cadenas iniciadas con donante altruista en el año 2010 y las combinaciones de 3 trasplantes iniciadas en 2013. Así, en el global del periodo de estudio se realizaron 110 trasplantes (92 TRC y 18 trasplantes en cadenas de DA) de los que el 77% se acumularon entre 2013 y 2014. En el mes siguiente al cierre del estudio, se efectuaron otros 9 TRC.

Con respecto a la distribución de los TRC entre las comunidades autónomas, aquellas que más inclusiones realizaron fueron también las que llevaron a cabo un mayor número de trasplantes. Sin embargo, la tasa de éxito del programa por comunidad autónoma de inclusión fue variable.

Al observar las características de los receptores trasplantados, se constató que, a pesar de la priorización establecida en el protocolo, la proporción de receptores trasplantados de grupo 0 frente a los incluidos fue de un 20,1% (38/189), la de receptores hiperinmunizados (es decir, con una tasa de  $PRA \geq 50\%$ ) fue de un 24,8% y la de receptores con  $PRA \geq 80\%$  fue del 16%.

El análisis bivariado de las características de receptores y donantes, que parecían favorecer la posibilidad de que el TRC se produjera, mostró que el volumen de casos incluidos por un centro o por una comunidad autónoma no influía en la probabilidad de trasplante. Tampoco influyó la edad de receptores y de donantes en la probabilidad de TRC, puesto que ambas muestras eran homogéneas en cuanto a esta variable, probablemente debido a que el tipo de relación más frecuente entre los receptores y sus donantes incompatibles fue pareja (cónyuge y pareja sentimental).

Los factores que disminuían la probabilidad de trasplante fueron el grupo sanguíneo 0 del receptor, el mayor tiempo en lista de espera, mayor tiempo en diálisis, condición de hiperinmunizado, relación con su donante distinta de pareja sentimental o grupo sanguíneo de donante diferente de 0.

El análisis multivariante mostró que grupo sanguíneo 0 del receptor y el hecho de ser hiperinmunizado no solo se comportaban como factores de riesgo para

no recibir un TRC sino que se constató una fuerte asociación negativa entre ellos, de forma que un receptor de grupo sanguíneo 0 hiperinmunizado tenía 4 veces menos posibilidades de recibir un TRC que un receptor de otro grupo sanguíneo no hiperinmunizado.

Por otro lado, aquellos receptores que eran registrados con un donante de grupo sanguíneo 0 tenían 2,3 veces más probabilidad de recibir un TRC que aquellos con donante de otro grupo sanguíneo.

El modelo multivariante permite dar una explicación al bajo porcentaje de receptores 0 y de receptores hiperinmunizados que recibieron un TRC en el PNDRC. Sin embargo, la proporción de la variabilidad del modelo se mueve entre un 17,9% y un 25,3%, lo que significa que sigue existiendo un porcentaje elevado de variabilidad en la probabilidad de recibir un TRC que no depende de las variables mencionadas.

Este porcentaje de variabilidad está en relación con la no ejecución de varias cadenas seleccionadas. Por otro lado, los resultados del PNDRC hacen necesario revisar nuestro algoritmo de priorización y evaluar las soluciones propuestas en otros programas de TRC, con el objetivo de mejorar su efectividad.

En el año 2008, Johnson y colaboradores (84) publicaron los primeros resultados de la puesta en marcha de un programa nacional de TRC en Reino Unido, dos años después de su inicio. Se registraron 120 receptores con sus correspondientes DI y se realizaron 8 trasplantes (tasa de éxito=6,6%). Las razones expuestas para explicar la baja tasa de éxito del programa fueron el grado de sensibilización de los receptores incluidos (85% de ellos con PRA<sub>c</sub>>85% frente al bajo porcentaje de inclusiones por incompatibilidad ABO. Johnson detalló además en su publicación que los centros pertenecientes al programa realizaban trasplantes ABO y HLA incompatibles (tras desensibilización) decidiendo en cada caso si lo incluían o no en el programa nacional.

En el PNDRC, la proporción de inclusiones por ABO<sub>i</sub> es similar a la de inclusiones por HLA<sub>i</sub>. Por otro lado, la mediana de PRA de los receptores, con anticuerpos frente al HLA, incluidos en el registro fue del 80%. Aunque el

## Discusión

análisis multivariante demostró que estos receptores tenían casi tres veces menos opciones de trasplantarse que aquellos sin anticuerpos, nuestra tasa de éxito global es superior a la de Reino Unido.

En *Reino Unido* se llevaron a cabo modificaciones relacionados con la inclusión de más de un donante incompatible por receptor, inclusión de receptores con donante compatible, incorporación del donante altruista a las cadenas de trasplantes, etc. Tras 7 años de rodaje del programa, el programa de TRC de Reino Unido ha publicado una tasa de éxito del 29%(101) y el informe de actividad de trasplantes publicado en la página web oficial de la NHSBT, correspondiente al año 2014, muestra la realización de 94 TRC (62 en combinaciones sin donante altruista y 32 en cadenas iniciadas con donante altruista) que, sobre su actividad de donación de vivo corresponde a un 10% (117).

Este último dato coincide con la proporción de TRC frente a la donación de vivo en 2014, que fue de 10,4%.

Con respecto al *programa holandés*, en 2011, De Klerk publicó los resultados de este programa 8 años después de su comienzo (133). Se incluyeron un total de 472 receptores con sus correspondientes donantes incompatibles (269 debido a incompatibilidad ABO y 203 debido a la presencia en el receptor de anticuerpos frente al HLA del donante), realizándose 187 trasplantes, lo que supone una tasa de éxito del 40%. Los motivos que aducen para el éxito obtenido son el algoritmo de selección que utilizan, su automatización y el disponer de un único laboratorio de histocompatibilidad que centralice la parte inmunológica. Recientemente han publicado resultados del programa tras 10 años de su comienzo, con una tasa de éxito del 37%, si bien es cierto que su proporción de receptores con DI incluidos por incompatibilidad ABO no sensibilizados es del 57% (101), ocho puntos porcentuales superior a la del PNDRC.

El PNDRC utilizó como base el algoritmo holandés para la selección de posibles combinaciones y, como Holanda y el resto de países con programa nacional de TRC, desarrolló un software para la selección de combinaciones (ver apartado 3.1.5.5). Los elementos diferenciadores entre el PNDRC y el

holandés fueron una mínima presencia del DA en el PNDRC y la descentralización de la realización de los test inmunológicos. Centralizar la inmunología en un único laboratorio era y es inviable en el momento actual en España, debido a la propia estructura de nuestro sistema sanitario. Sin embargo, en la evolución del programa se ha constatado que la homogeneización entre los laboratorios de histocompatibilidad es posible y se debe seguir trabajando en esa línea.

Los resultados del *programa canadiense* (85) referidos hasta noviembre de 2013, fueron los siguientes. 468 receptores fueron incluidos en el programa con sus correspondientes DI y 58 donantes altruistas, realizándose 235 trasplantes de los que 75 fueron realizados en combinaciones sin donante altruista y 160 en cadenas iniciadas con los 58 donantes altruistas. Esto supone una tasa de éxito del 16% sin contar con el donante altruista y de un 50,2% si tenemos en cuenta el DA. Es interesante resaltar que se trasplantaron el 33% de los receptores de grupo 0 incluidos.

Los resultados de este programa ponen de manifiesto que la inclusión de DA en los programas de TRC es esencial para incrementar las posibilidades de trasplante de los receptores con DI. Por otro lado, el porcentaje de receptores de grupo sanguíneo 0 trasplantados es superior al del PNDRC, quizá relacionado con la puntuación extra que adjudican a las combinaciones isogrupo cuando éstas incluyen un receptor 0, frente a las que son isogrupo diferente de 0.

Ferrari et al publicaron los resultados del primer año de evolución del *programa australiano*, (132) en los que se objetivó una tasa de éxito global del 34%. En el artículo especificaron que, en ausencia de donantes altruistas, la tasa de éxito del programa habría sido de un 28%. En el programa incluyeron dos novedades: inclusión de anticuerpos frente al HLA del donante en receptores altamente sensibilizados solo cuando eran >2000MFI (en algunos casos >8000) y, en caso de prueba cruzada real positiva, desensibilizar y trasplantar. Con esta novedad consiguieron trasplantar al 45% de receptores con un PRAc>75%. La otra novedad incluida fue, para casos también hiperinmunizados, eliminar del algoritmo la compatibilidad ABO del algoritmo de selección, es decir, realizar trasplantes cruzados ABO incompatibles a

## *Discusión*

receptores hiperinmunizados que habían encontrado una posible combinación por compatibilidad HLA.

En el PNDRC no se especifica el umbral de MFI necesario para incluir como prohibido para el receptor, un anticuerpo frente al HLA de donante. De esta forma cada laboratorio de histocompatibilidad, en función de las características de un receptor concreto y de su experiencia con el trasplante renal de donante vivo, decidirá que anticuerpos incluir. La ausencia de reglas con respecto al umbral de MFI permite a los centros realizar TRC combinándolo con programas de desensibilización.

Con respecto a la utilización de un algoritmo de selección que tenga en cuenta exclusivamente la ausencia en el receptor frente a antígenos HLA del donante, ha dado buenos resultados en el programa australiano y es una posibilidad a tener en cuenta en la evolución del PNDRC, para casos seleccionados

Li et al (106) describieron la experiencia de los tres centros pertenecientes a la Clínica Mayo. A los 4 años de rodaje habían incluido 114 receptores con 368 donantes (una media de 3,9 donantes por receptor con un rango desde los 2 a los 22) y 20 donantes altruistas. Llevaron a cabo 90 trasplantes, de los cuales 43 fueron TRC (en combinaciones de 2 a 5 TR) y 47 en cadenas iniciadas con DA. De los receptores trasplantados, el 56% tenía una media de PRAc de 68% (rango 9-99%). En 16 de estos trasplantes la prueba cruzada fue débilmente positiva pero pudo llevarse a cabo el TRC tras desensibilización. De los receptores incluidos con PRAc $\geq$ 95% solo se trasplantó el 13%, por lo que los autores están muy a favor de combinar programas de trasplante cruzado con desensibilización (134). La novedad que aporta este grupo es incluir a los donantes de grupo sanguíneo A con el subtipo A2 como donantes de grupo sanguíneo 0 en el programa, al igual que el grupo del hospital de San Antonio en caso de un posible cruce con un receptor de grupo 0, midieron título de anticuerpos anti A y siguieron adelante con el trasplante en aquellos con títulos bajos (104, 135).

El importante rendimiento de los últimos programas comentados está en relación con el elevado volumen de receptores incluidos con más de un

donante, el de receptores con donante compatible y el importante número de DA.

Un aumento en la inclusión de receptores con donante compatible podría tener un importante impacto positivo en el programa, no solo al aumentar el número de casos para combinar, sino porque aumentarían los donantes de grupo 0, que favorecería a receptores de este grupo sanguíneo. (136-138).

Por otro lado, la estrategia de considerar el grupo sanguíneo A2 como grupo sanguíneo 0 no se ha explorado aún en España pero es una buena opción para valorar en aquellos receptores de grupo sanguíneo 0, que no han sido seleccionados en cruces anteriores.

### 5.8. Movimientos de los receptores y tiempo en lista de espera en el PNDRC

El objetivo del PNDRC es aumentar las opciones de trasplante de receptores con donante vivo incompatible, sin excluir otras posibilidades. De los 341 receptores incluidos en el registro RDI, 105 (30,7%) recibieron un TRC, 67 (19,6%) se trasplantaron fuera del PNDRC, 62 (18,2%) fueron excluidos por otros motivos y 107 (31,4%) seguían activos al final del periodo de estudio.

No hubo diferencias en cuanto al tiempo en lista de espera de los receptores que se trasplantaron dentro del programa frente a los que fueron excluidos por otros motivos, como el trasplante de donante fallecido. Al no existir compromiso de exclusividad de participación, el PNDRC no redujo las opciones de trasplante y, por otro lado permitió un alto dinamismo en su lista de espera.

Durante el periodo de estudio el número de receptores que recibieron un TRC fue aumentando año tras año, al tiempo que disminuía de forma significativa el tiempo en lista de espera en el PNDRC. Así, la mediana global de tiempo en lista de espera previa al TRC fue de 6 (3-14) meses, cercana a la publicada en otros programas como el australiano (139), la de los receptores incluidos en 2009 fue de 22,5 (13-49,5) meses y la de aquellos registrados en 2014, de 2 (1-

## *Discusión*

5) meses. Este espectacular descenso en el tiempo de espera, considerado de forma global, es indicador de la consolidación del PNDRC.

El dinamismo del PNDRC se observa también en programas de TRC de otros países. En el programa holandés (131) el 19,9% de los receptores incluidos en su programa se trasplantaron fuera del mismo, el 12,3% fueron excluidos y un 21,4% permanecieron activos al final del periodo de estudio (entre 2004 y 2008). Los autores no aportan información sobre tiempos de permanencia en la lista de espera de su programa pero, tras esta publicación, el programa holandés incorporó a su algoritmo una puntuación extra para aquellos receptores no seleccionados en el cruce inmediatamente anterior. De igual forma el programa de Reino Unido (112), incluyó en su algoritmo en 2012, una puntuación extra para los receptores no seleccionados en el cruce inmediatamente anterior.

El comité de expertos del PNDRC no ha considerado hasta el momento actual la incorporación de una priorización extra para aquellos receptores que no habían sido seleccionados al final del periodo de estudio. Por otro lado, el resultado del análisis multivariante llevado a cabo en la presente tesis muestra, coincidiendo con el análisis llevado a cabo en otros programas (104, 106), que este grupo de receptores son más frecuentemente de grupo sanguíneo 0 y tienen un mayor grado de inmunización que aquellos que reciben un TRC, ambas características priorizadas en el algoritmo actual.

Probablemente sea preferible incrementar el coeficiente del score de puntuación de los receptores incluidos en base a las características descritas en lugar de dar una puntuación extra global por no haber sido seleccionado previamente. Esta puntuación es necesaria para seleccionar a los receptores una vez han obtenido una posible combinación.

Sin embargo, de este estudio se concluye que para aumentar las posibilidades de combinación de este grupo de receptores, es necesario poner en marcha otras medidas:

- Aumentar el volumen y variedad de casos del registro, con un mayor número de receptores con donante compatible (como se ha comentado previamente).

- Inclusión de un mayor número de donantes altruistas en el registro.
- Ampliar los criterios para la inclusión de anticuerpos frente al HLA del donante, en receptores seleccionados (en los que pueda valorarse una desensibilización si la prueba cruzada real por citometría de flujo es positiva).
- Incluir modificaciones en el algoritmo de compatibilidad ABO para permitir, en casos seleccionados, realizar un trasplante ABOi o incluir donantes de grupo sanguíneo A2 como si fueran de grupo sanguíneo 0.

## 5.9. Logística del trasplante

El PNDRC establece que, una vez seleccionadas las posibles combinaciones, la ONT debe informar a los centros del resultado y serán estos últimos los que se coordinen para el envío de la información necesaria para aceptar el TRC por criterios no inmunológicos y para la realización, en sus laboratorios de histocompatibilidad, de la prueba cruzada real. Una vez aceptado el TRC por parte de todos los implicados, la ONT coordina, junto a los centros, la fecha y hora de realización de nefrectomías (que deben ser simultáneas) y trasplantes.

### 5.9.1. Viaje del donante versus traslado del injerto

El PNDRC permite realizar la nefrectomía al donante en el centro en el que se encuentra su receptor incompatible o en el centro de su receptor cruzado. En el primer caso se trasladaría el riñón al centro donde debe ser implantado y en el segundo, sería el donante quien se desplazase al hospital del receptor cruzado. Cada uno presentaba teóricas ventajas e inconvenientes:

*Viaje del donante:*

Los primeros TRC se llevaron a cabo mediante el viaje del donante al centro en el que se encontraba el receptor compatible, pero se presentaron una serie de

## *Discusión*

inconvenientes que propiciaron el abandono de esta opción, mantenida solo para casos especiales.

Dichos inconvenientes se relacionaron, por un lado, con el estrés que suponía para el donante que debía desplazarse: El donante debía separarse de su ser querido, en ocasiones viajar largas distancias para ser ingresado en un centro desconocido y ser operado por cirujanos diferentes de los que le habían estudiado. Por otro lado, que el donante viajara al hospital del receptor dificultaba enormemente garantizar el anonimato del TRC. Por último, el desplazamiento de un donante (y de al menos un acompañante) al hospital del receptor suponía una gestión mucho más compleja desde el punto de vista administrativo, que el desplazamiento de un injerto para trasplante.

Como consecuencia, de los 110 TRC llevados a cabo en España en el periodo de estudio, solo se produjo desplazamiento del donante en 6 casos (4 de ellos entre 2009 y 2011).

### *Viaje del injerto:*

El principal riesgo considerado en el traslado del injerto renal en el PNDRC fue la isquemia fría a la que iba a someterse al riñón.

Simpkins y su grupo (140), sobre 38467 trasplantes renales procedentes de donante vivo en USA en 2007, observaron que un tiempo de isquemia de hasta 8 horas no empeoraba el retraso en la función del injerto, ni la función renal al año del trasplante, ni las tasas de rechazo o la supervivencia del injerto a los 10 años. En 2008 y 2009, se publicaron las dos primeras experiencias en trasplante cruzado con transporte del injerto, con buenos resultados (123, 141)

Posteriormente, Segev y colaboradores (142) publicaron el primer informe nacional de 56 trasplantes de donante vivo que fueron transportados entre 30 centros en Estados Unidos entre 2007 y 2010. Observaron que, con un tiempo medio de isquemia fría de 7,6 (3) horas y un rango que osciló entre las 2,5 y 14,5 horas, la función renal fue excelente, con una creatinina nadir <2mg/dl en todos los casos, función temprana del injerto en el 89,3% y ausencia de casos de función retrasada del injerto (definida como necesidad de diálisis en la primera semana del postrasplante).

El traslado del riñón posee además una serie de ventajas: permite que el receptor y su donante incompatible permanezcan en el mismo centro (lo cual evita además que los seres queridos de ambos se dividan entre dos centros), la logística de traslado renal es más sencilla que la de traslado de donante y, lo que es más importante, facilita el anonimato entre el receptor y su donante cruzado.

La opción preferida por los programas de Australia, Reino Unido y Estados Unidos es la de traslado del injerto renal. En cambio, el programa de TRC holandés cuando comenzó en 2004 contempló solo el desplazamiento del donante (83) para minimizar el tiempo de isquemia fría del injerto y no ha sido modificado. Una posible explicación es que las dimensiones de Holanda son inferiores a las de cualquier otro país que ha puesto en marcha un programa nacional de TRC y pueden llevarse a cabo los desplazamientos del donante con menos inconvenientes que en países más grandes (126).

Por último, en la opción de traslado del riñón el equipo quirúrgico que efectúa la extracción es distinto del que realiza el trasplante. Tratándose de un trasplante renal con donante vivo, esta circunstancia adquiere especial relevancia pues hace imprescindible la confianza mutua entre los equipos de trasplante.

### **5.9.2. Evolución de los medios de traslado**

Entre 2011 y 2013 se utilizaron, para el envío renal, aquellos medios de transporte que ofrecían un menor tiempo de isquemia fría; variando en función de la distancia, la fecha y la hora previstas para nefrectomías y trasplantes.

El tiempo medio de isquemia fría en los traslados en vuelos privados fue similar a la media y en los vuelos regulares dos horas superior, pero similar a los tiempos que Simpkins y colaboradores consideraron que no tenían efecto negativo sobre la supervivencia del injerto (140).

Esta modificación en los mecanismos de traslado renal se acompañó de un cambio de postura de los equipos de trasplante frente al tiempo de isquemia fría del riñón a trasplantar. Según la información recogida en 2014, la media de

## *Discusión*

tiempo de isquemia fría de los riñones trasladados en TRC fue de 6,3(3,4) horas. Al estratificar por medio de transporte se constató que los envíos más cercanos eran llevados a cabo por carretera, con un tiempo de isquemia de 4,5(1,8) horas.

Es llamativo que, en los casos de no desplazamiento del donante (debido a que los receptores y sus correspondientes donantes pertenecen al mismo centro), la media de tiempo de isquemia fría fue de 3 (1,3) horas. Probablemente la logística interna del centro, su disponibilidad de equipos o de quirófanos y la mayor dificultad para mantener el anonimato entre los receptores y sus trasplantes cruzados motivó que, aunque las nefrectomías se iniciaran a la vez, los trasplantes no fueran simultáneos (algo permitido en el PNDRC que solo recomienda la simultaneidad en la extracción).

Las mismas opciones fueron utilizadas en Estados Unidos y publicadas por Segev y colaboradores, en los traslados de riñones para TRC (142). De los 56 riñones transportados entre 2007 y 2010, el 12,7 % fueron trasladados por carretera, el 50,9% en vuelo comercial y el 36,4% en vuelo chárter.

En el caso del envío renal es esencial informar al receptor y a su DI del hipotético riesgo de pérdida del órgano (aunque esta circunstancia no se ha dado nunca en España ni en Estados Unidos (142) y no hay constancia de que haya ocurrido en otros países) o retrasos en los medios de transporte por causas no controlables, que pueden suponer un tiempo de isquemia más prolongado del esperado.

## 5.10. Monitorización del PNDRC

Durante el desarrollo de la primera versión del protocolo que sustenta el PNDRC se tuvo en cuenta la necesidad de realizar una monitorización continua de cada uno de sus componentes: centros participantes, registro RDI, algoritmo de selección y priorización, automatización de la búsqueda de combinaciones y gestión de la logística del TRC una vez seleccionada una posible combinación. La ONT, como las organizaciones que sustentan otros programas locales o nacionales, fue y es la responsable de esta evaluación continua.

Durante el periodo de estudio de la presente tesis la ONT coordinó, con el acuerdo del comité de expertos, el establecimiento de diferentes medidas encaminadas a mejorar la calidad y la tasa de éxito del programa, que se comentan a continuación.

### 5.10.1. Aspectos inmunológicos

#### 5.10.1.1. Ampliación del tipaje del donante:

El año de la puesta en marcha del PNDRC el tipaje habitual realizado a todos los donantes de órganos incluía solo los antígenos A, B y DRB1. Por este motivo, para la realización de la prueba cruzada virtual solo se contempló este tipaje y los anticuerpos frente al HLA, detectados en los receptores. El 36% de los receptores incluidos en el PNDRC estaban hiperinmunizados y, por tanto, tenían muchas posibilidades de presentar anticuerpos frente a otros antígenos del HLA no medidos, que impidieran el trasplante de las combinaciones seleccionadas.

La ampliación del tipaje hasta contener los antígenos HLA A, B, C, DRB1 y DQB1 permitió seleccionar combinaciones más robustas desde el punto de vista inmunológico y, por tanto, mejorar efectividad de los cruces. Esta medida se instauró de forma paulatina, primero en los nuevos casos registrados y después en los receptores ya incluidos. Así, en 2013 aún hubo 5 combinaciones fallidas por tipaje incompleto del donante que se redujeron a 0 en 2014.

## *Discusión*

Existe variabilidad en otros programas de TRC (101) en cuanto a los antígenos tipados en los donantes, desde un mínimo en Holanda (A, B, Bw, DR, DQ) a los de Canadá y Australia (A, B, C, DRB1, DRB3, DRB4, DRB5, DQA1, DQB1, DPB1, DPA1). En España no se contemplan el DRB3, DRB4, DRB5, DQA1 ni el DPB1 para la prueba cruzada virtual sino que, en caso de seleccionarse un receptor con anticuerpos frente a estos antígenos, se solicita al centro del donante una ampliación de tipaje o, si el laboratorio de histocompatibilidad lo prefiere, se realiza directamente la prueba cruzada (por citotoxicidad y por citometría de flujo) con suero de receptor frente a células de donante.

### 5.10.1.2. PRA calculado

Esta medida se puso en marcha con el fin de tener un criterio homogéneo de medida del PRA. Al comienzo del PNDRC, cada laboratorio de histocompatibilidad podía decidir qué técnica utilizar para obtener el PRA: si una más sensible (citotoxicidad mediada por complemento) o más específica (cribado de anticuerpos con técnicas de fase sólida).

Esto dio lugar a niveles de PRA diferentes en receptores que presentaban anticuerpos similares frente al HLA. El PRA es una variable fundamental utilizada en la priorización de los receptores (ver material y métodos) por lo que en el momento en que se detectó la variabilidad, se acordó utilizar una medida de PRA calculado (PRAc) en función de los anticuerpos incluidos como prohibidos en el registro.

El comité de expertos del PNDRC decidió utilizar la fórmula disponible en la Web de Eurotransplant para el PRAc, debido a que es una fórmula validada para una población caucásica. En España existían fórmulas de cálculo de PRA en los centros pero no una validada a nivel nacional.

El impacto de esta medida no se pudo medir en términos cuantitativos (cuántos receptores modificaron sustancialmente sus niveles de PRA) debido a que no se guardó una foto fija del registro antes y después de la modificación. Sin embargo, a partir de su instauración, sí se ha comprobado que, a igualdad de

anticuerpos prohibidos, igualdad de PRAc y, por tanto, mayor equidad en la priorización.

Con respecto a la medida de la tasa de anticuerpos en otros programas nacionales, Reino Unido, Australia, Canadá, Holanda y Estados Unidos han optado también por PRAc (103, 110, 112, 118).

#### **5.10.2. Intercambio de información clínica de donantes.**

En todos los programas de TRC en los que la nefrectomía del donante se realiza en un hospital diferente al que va a realizar el trasplante (traslado renal) es fundamental que el equipo que va a trasplantar el riñón reciba un informe clínico completo del donante para que los nefrólogos valoren la idoneidad del donante desde el punto de vista clínico. Este informe debe ir acompañado de pruebas de imagen (angio-TC) que permitan realizar una evaluación adecuada de la anatomía renal y su vascularización, para que el equipo quirúrgico decida si acepta el riñón para trasplantarlo al receptor seleccionado (por complejidad quirúrgica en el receptor o por anatomía compleja del injerto, multiplicidad vascular, etc.).

Como se ha comentado en los resultados, se modificó la pauta de actuación tras la realización de la prueba cruzada virtual, intercambiando la información clínica sobre los donantes y sus pruebas de imagen antes de informar a los receptores y sus respectivos donantes y de realizar la prueba cruzada real.

De esta manera se consiguió un doble beneficio: se evitaba dar una información a los receptores (con la carga emocional que implica), cuando aún no se tenía seguridad de que el TRC iba a seguir adelante y, por otro lado, se ahorraba el coste de una prueba cruzada (que no debía realizarse si no se iba a aceptar al donante), en favor de la sostenibilidad del programa en el tiempo.

Otros programas han puesto en marcha medidas diferentes para el intercambio de información y evaluación de los estudios del donante. Por ejemplo, el programa australiano establece en su protocolo que todas las pruebas realizadas a los donantes sean enviadas a la coordinación nacional (insertar referencia programa Australia) y el de Reino Unido, solicita a los centros

## *Discusión*

confirmación expresa de que al donante se le han realizado todos los estudios establecidos en su protocolo de TRC (112).

### **5.10.3. Incorporación de protocolo de envío renal**

En España, todos los centros de obtención de donantes tienen obligación legal de disponer de protocolos y procedimientos de preservación, empaquetado, etiquetado y envío de órganos para trasplante, con el objetivo de que el órgano llegue al receptor en las mejores condiciones posibles (66). Sin embargo, estos procedimientos no eran homogéneos y, entre 2009 y 2013, propiciaron tres incidencias (2,7% de los TRC) en el proceso nefrectomía y trasplantes del PNDRC: 1 relacionada con la perfusión, 1 con el envasado y 1 con la preservación.

Tras la incorporación al PNDRC, en el año 2013, de un procedimiento común para la preservación, envasado y etiquetado de los riñones para traslado, no se produjeron nuevas incidencias.

Con esta nueva medida, se dio un paso más en la mejora de la calidad del PNDRC y aumentó la confianza entre centros, fundamental en un programa en el que se han trasladado el 80,9% de los riñones de TRC.

### **5.10.4. Procedimientos para gestión logística aérea y terrestre**

La gestión del traslado de riñones con vuelos regulares, lejos de ser improvisada, llevaba más de 15 años realizándose en el envío de órganos de donante fallecido de manera protocolizada (en el seno de un acuerdo de la ONT con las compañías del grupo iberia), que se resume de la siguiente manera: la ONT informa a los interlocutores de la compañía aérea de la necesidad de traslado de un órgano para trasplante y efectúa las gestiones oportunas sobre vuelo en el que será transportado. En la fecha y hora indicadas, el riñón es trasladado al aeropuerto y allí el personal de tierra de la compañía custodia la nevera hasta su llevada al avión. El piloto será entonces el responsable de custodiar la nevera durante el trayecto en la cabina del avión

y la entregará en destino al conductor habilitado para trasladar el injerto al hospital de trasplante.

Desde la incorporación de esta medida, se llevaron a cabo 21 traslados de riñón para TRC en vuelos regulares sin recargo alguno, que de otro modo, habrían tenido que ser contratados con una compañía privada. El inconveniente inevitable de este medio de transporte es que tiene horarios preestablecidos, lo que obliga a los equipos a adaptar la hora de comienzo de las nefrectomías y, al ser simultáneas (en los casos de TRC en los que no participa un DA), pueden implicar mayores tiempos de isquemia.

*A modo de ejemplo: Un determinado TRC se produce entre hospital A y B. El desplazamiento de los riñones se llevará a cabo mediante vuelos comerciales cuyos horarios son: A-B a las 12:00h y B-A a las 14:00h. Ambos centros acordarán la hora de nefrectomía que muy posiblemente se iniciará a las 9:00h. El riñón que llegará al hospital A llevará 2 horas más de isquemia que el que se trasladará al hospital B.*

En los TRC llevados a cabo en 2014 se midió el tiempo de isquemia en función del medio de traslado y se observó que los riñones transportados en vuelo comercial tuvieron una media de tiempo de isquemia fría 2 horas superior a la de los vuelos privados (8,4(3,5) y 6,5(2,8) horas respectivamente). Sin embargo, los equipos que trasplantaron los injertos no reportaron incidencias relacionadas con el tiempo de isquemia.

Posteriormente se instauró una nueva posibilidad de transporte renal que, aunque fuera del periodo de estudio, merece ser comentada.

En el año 2015 ya eran 25 los centros adscritos al programa y ubicados en diferentes puntos de España, con la consecuencia lógica de intercambios renales complejos entre algunas localidades si se deseaba evitar la contratación de un vuelo privado. Se dio un paso más en la búsqueda de opciones de transporte renal rápido y seguro y se planteó la posibilidad, pionera a nivel mundial, de utilizar trenes de alta velocidad (AVE). Se contactó con Renfe para la utilización de la red de ferrocarriles de alta velocidad, se firmó un acuerdo de colaboración entre la ONT y Renfe operadora y se elaboró un procedimiento conjunto para organizar el transporte renal.

## *Discusión*

En este tipo de transporte no existía la posibilidad de custodia del riñón por parte del personal de Renfe por lo que se estableció como necesario un mensajero, debidamente acreditado, que lo custodiase en todo momento.

El procedimiento se presentó u aprobó en la reunión del comité de expertos del PNDRC llevada a cabo en marzo de 2015 y, dos meses después, se realizaron los dos primeros desplazamientos con este medio de transporte, para el envío de dos riñones de TRC entre las localidades de Sevilla y Madrid. El traslado se llevó a cabo sin incidencias, con un tiempo de isquemia fría de 6 horas.

En el PNDRC se ha producido una evolución en los medios de transporte utilizados para los traslados de los injertos renales con el objetivo de cubrir largas distancias sin prolongar excesivamente la isquemia fría y que, por otro lado permitan optimizar recursos para garantizar la sostenibilidad del sistema.

Este último comentario cobra especial interés en Estados Unidos, donde no existe un mecanismo estandarizado para costear el viaje del donante o el traslado del riñón. De hecho, los aspectos financieros del trasplante renal cruzado son los que suponen una mayor dificultad para el funcionamiento de su programa nacional (102).

### **5.10.5. Gestión de incidencias durante el proceso de ejecución de un TRC**

Durante el periodo de estudio se produjeron 5 incidencias, que suponen un 4,5% en el global de trasplantes cruzados realizados y solo una de ellas (0,9%) dio lugar a una pérdida precoz del injerto renal.

Por otro lado, en el periodo de estudio no se produjo ningún caso en que se realizara la extracción del riñón de un donante para TRC que no pudiera trasplantarse al receptor cruzado. Si hubiera sucedido, esta contingencia habría sido considerada muy grave puesto que el receptor no habría recibido un injerto renal después de que su donante había donado. Este hipotético riesgo siempre debe ser tenido en cuenta y, tanto el receptor como su donante incompatible deben ser informados de esta posibilidad y otorgar su consentimiento, antes de ser incluidos en el PNDRC. Los programas nacionales de TRC en otros países

también contemplan esta circunstancia, denominada “orphan recipient” (110, 126).

Con respecto a las incidencias acaecidas, la ONT gestionó con los centros cada una de ellas, estableciendo medidas de soporte cuando fue posible y preventivas en todos los casos. Aunque poco frecuentes, estos eventos ponen de manifiesto que el PNDRC tiene una enorme complejidad y, por otro lado, que es esencial que exista una organización que actúe como coordinador y soporte del sistema, para garantizar su durabilidad.

### 5.11. Estrategias de futuro:

- Incluir modificaciones en el *algoritmo de selección* para permitir en casos seleccionados, como receptores hiperinmunizados, realizar un trasplante ABOi.
- Identificar nuevos factores en el *algoritmo de priorización* para dar mayor puntuación a las combinaciones que incluyan receptores con menos posibilidades de encontrar un donante compatible.
- Ofrecer la posibilidad de incluir en el PNDRC a un mayor número de receptores con *donante compatible*.
- *Ampliar los criterios* para la inclusión de anticuerpos frente al HLA del donante en receptores seleccionados (en los que pueda valorarse una desensibilización si la prueba cruzada real por citometría de flujo es positiva).
- Fomentar la optimización en el estudio de donantes altruistas y su inclusión del el PNDRC, para la realización de un mayor número de *cadena de trasplantes*.
- Impulsar la realización de cadenas iniciadas con *donante altruista no simultáneas*, para aumentar el número de trasplantes.
- Incrementar el número de receptores con donante incompatible que participan en el PNDRC, por medio de:

## Discusión

- *Información* a los centros que no participan en el PNDRC de los resultados del mismo para favorecer que sus profesionales informen asimismo a los receptores a su cargo.
- Desarrollo de una estrategia de *trasplante renal cruzado internacional*. La incorporación de centros de trasplante de otros países no solo incrementará el número de receptores sino que, posiblemente, proporcionará una mayor variabilidad en el fenotipaje de los donantes y, consecuentemente, mayores posibilidades de trasplante a receptores inmunizados.

## **6.CONCLUSIONES**



El análisis pormenorizado de los resultados obtenidos en el presente estudio ha permitido extraer las siguientes conclusiones:

1. La puesta en marcha de un Programa Nacional de Donación Renal Cruzada en España ha permitido trasplantar, con un donante vivo, a 104 receptores con donante vivo incompatible, 1 receptor con donante vivo compatible y 5 receptores de la lista de espera de donante fallecido que no disponían de donante vivo, lo que supone una tasa de éxito del programa del 31,8%.
2. La instauración de un Programa Nacional de Donación Renal Cruzada ha facilitado el trasplante de receptores que, por su grado de inmunización o por su grupo sanguíneo, estaban en clara desventaja para recibir un injerto compatible.
3. La consolidación del Programa Nacional de Donación Renal Cruzada ha posibilitado el descenso en el número de pacientes de la lista de espera de trasplante renal, como consecuencia directa de la realización de trasplantes renales cruzados.
4. El número de trasplantes realizados dentro del Programa Nacional de Donación Renal Cruzada ha contribuido, de forma directa, a incrementar la actividad global de trasplante renal con donante vivo alcanzando, en el año 2014, el 10,4% de la misma.
5. La repercusión social de los trasplantes renales cruzados y de las cadenas de trasplantes ha mejorado el nivel de información de pacientes y familiares, contribuyendo de forma indirecta al incremento en la actividad de trasplantes renales realizados con donante vivo directo.
6. El trabajo colaborativo de los centros participantes en el Programa Nacional de Donación Renal Cruzada ha incidido positivamente en la mejora de la calidad de los procedimientos, la estandarización en los criterios de aceptación de donantes para trasplante renal de donante vivo, la homogeneización de técnicas de detección de anticuerpos en los receptores de un trasplante renal y la puesta en marcha de protocolos y buenas prácticas relacionadas con la preservación, empaquetado, etiquetado y envío de riñones para trasplante.

## *Conclusiones*

7. La incorporación de donantes altruistas a las cadenas de trasplantes ha posibilitado el trasplante con riñón de donante vivo a receptores que no disponían de un donante en su entorno.

8. Las cadenas de trasplantes iniciadas con donante altruista han permitido incrementar el número de trasplantes renales cruzados, contribuyendo a un mayor descenso en la lista de espera para trasplante renal.

9. La monitorización continua del Programa Nacional de Donación Renal Cruzada posibilita la identificación de áreas susceptibles de mejora y permite medir el impacto de las medidas correctoras instauradas.

## **7.BIBLIOGRAFIA**



1. **Russell JD, Beecroft ML, Ludwin D, Churchill DN.** The quality of life in renal transplantation--a prospective study. *Transplantation.* 1992;54(4):656-60.
2. **Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, et al.** A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int.* 1996;50(1):235-42.
3. **Orte L, Tejedor A.** Registro Nacional de Diálisis y Trasplante de la Sociedad Española de Nefrología. Informe 1992. Comité de registro de la SEN. *Nefrología.* 1995;xv(3).
4. **Arend SM, Mallat MJ, Westendorp RJ, van der Woude FJ, van Es LA.** Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12(8):1672-9.
5. **Schaubel D, Desmeules M, Mao Y, Jeffery J, Fenton S.** Survival experience among elderly end-stage renal disease patients. A controlled comparison of transplantation and dialysis. *Transplantation.* 1995;60(12):1389-94.
6. **Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al.** Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341(23):1725-30.
7. **Cosio FG, Alamir A, Yim S, Pesavento TE, Falkenhain ME, Henry ML, et al.** Patient survival after renal transplantation: I. The impact of dialysis pre-transplant. *Kidney Int.* 1998;53(3):767-72.
8. **Wheeler DC.** Cardiovascular disease in patients with chronic renal failure. *Lancet.* 1996;348(9043):1673-4.
9. **Wanner C, Zimmermann J, Quaschnig T, Galle J.** Inflammation, dyslipidemia and vascular risk factors in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl.* 1997;62:S53-5.
10. **Gris JC, Branger B, Vecina F, al Sabadani B, Fourcade J, Schved JF.** Increased cardiovascular risk factors and features of endothelial activation and dysfunction in dialyzed uremic patients. *Kidney Int.* 1994;46(3):807-13.

## *Bibliografía*

11. **Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO, Rudich SM, Hanson JA, Cibrik DM, et al.** Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int.* 2000;58(3):1311-7.
12. **Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU, et al.** Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int.* 2007;72(3):247-59.
13. **Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al.** Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA.* 2007;298(17):2038-47.
14. **Zhang QL, Rothenbacher D.** Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health.* 2008;8:117.
15. **Otero A, de Francisco A, Gayoso P, Garcia F, Group ES.** Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrologia.* 2010;30(1):78-86.
16. Registro español de enfermos renales. Informe 2013. [Internet]. Sociedad Española de Nefrología. España, 2013 [último acceso agosto de 2014]. Disponible en: [www.senefro.org](http://www.senefro.org)
17. Memoria de actividad de trasplante renal 2013. [Internet]. Organización Nacional de Trasplantes. España, 2013 [último acceso agosto de 2015] Disponible en: [www.ont.es](http://www.ont.es)
18. **Rao PS, Merion RM, Ashby VB, Port FK, Wolfe RA, Kayler LK.** Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Transplantation.* 2007;83(8):1069-74.
19. Newsletter Transplant 2014. [Internet] Organización Nacional de Trasplantes. España, 2015 [último acceso abril de 2015] [www.ont.es](http://www.ont.es)
20. **Matesanz R, Dominguez-Gil B, Coll E, de la Rosa G, Marazuela R.** Spanish experience as a leading country: what kind of measures were taken? *Transpl Int.* 2011;24(4):333-43.

21. **de la Rosa G, Dominguez-Gil B, Matesanz R, Ramon S, Alonso-Alvarez J, Araiz J, et al.** Continuously evaluating performance in deceased donation: the Spanish quality assurance program. *Am J Transplant.* 2012;12(9):2507-13.
22. **Lloveras J, Arias M, Andres A, Puig JM, Escallada R, Morales JM, et al.** Five-year follow-up of 250 recipients of cadaveric kidney allografts from donors older than 55 years of age. *Transplant Proc.* 1995;27(1):981-3.
23. **Morales JM AA, Pallardó L, Capdevila L, Campistol JM, Gil Vernet JM, Grinyo JM, Oppenheimer F, Lampreave I, Valdés F, del Catillo D, González Posada JM, Anaya F, Orofino L, Marcén R, González Molina M, Arias M.** Grupo de estudio fórum renal. Documento de consenso: Trasplante renal en pacientes de edad avanzada con un riñón de donante añoso. *Nefrologia.* 1998;28(Suppl 5).
24. **Cohen B, Smits JM, Haase B, Persijn G, Vanrenterghem Y, Frei U.** Expanding the donor pool to increase renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(1):34-41.
25. **Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, Dykstra DM, Gillespie BW, Young EW, et al.** Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation.* 2002;74(9):1281-6.
26. **Sung RS, Guidinger MK, Leichtman AB, Lake C, Metzger RA, Port FK, et al.** Impact of the expanded criteria donor allocation system on candidates for and recipients of expanded criteria donor kidneys. *Transplantation.* 2007;84(9):1138-44.
27. **Lledo-Garcia E, Riera L, Passas J, Paredes D, Morales JM, Sanchez-Escuredo A, et al.** Spanish consensus document for acceptance and rejection of kidneys from expanded criteria donors. *Clin Transplant.* 2014;28(10):1155-66.
28. **Pascual J, Zamora J, Pirsch JD.** A systematic review of kidney transplantation from expanded criteria donors. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(3):553-86.
29. **Boesmueller C, Biebl M, Scheidl S, Oellinger R, Margreiter C, Pratschke J, et al.** Long-term outcome in kidney transplant recipients

## Bibliografía

- over 70 years in the Eurotransplant Senior Kidney Transplant Program: a single center experience. *Transplantation*. 2011;92(2):210-6.
30. Memoria de actividad de donación y trasplante 2014.[Internet]. Organización Nacional de Trasplantes. España, 2014 [último acceso abril de 2015]. Disponible en: [www.ont.es](http://www.ont.es)
  31. **Brook NR, Waller JR, Nicholson ML.** Nonheart-beating kidney donation: current practice and future developments. *Kidney Int*. 2003;63(4):1516-29.
  32. **Matsuno N, Kozaki M, Sakurai E, Uchiyama M, Iwahori T, Kozaki K, et al.** Effect of combination in situ cooling and machine perfusion preservation on non-heart-beating donor kidney procurement. *Transplant Proc*. 1993;25(1 Pt 2):1516-7.
  33. **Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP.** Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc*. 1995;27(5):2893-4.
  34. Documento de consenso nacional sobre Donación en Asistolia. [Internet]. Organización Nacional de Trasplantes. España, 2012 [último acceso agosto de 2015]. Disponible en: [www.ont.es](http://www.ont.es)
  35. **Moers C, Leuvenink HG, Ploeg RJ.** Non-heart beating organ donation: overview and future perspectives. *Transpl Int*. 2007;20(7):567-75.
  36. **Morrissey PE, Monaco AP.** Donation after circulatory death: current practices, ongoing challenges, and potential improvements. *Transplantation*. 2014;97(3):258-64.
  37. **Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR.** Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *J Am Med Assoc*. 1956;160(4):277-82.
  38. **Silvestri G. Memories of Jean Dausset.** A pioneering scientist in medical ethics. *Blood Transfus*. 2010;8(2):130-1.
  39. **Calne RY, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, et al.** Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet*. 1978;2(8104-5):1323-7.
  40. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. *JAMA*. 1968;205(6):337-40.

41. **Sutherland DE.** Living donors should be used whenever possible--pro. *Transplant Proc.* 1995;27(1):102.
42. **Donnelly PK, Clayton DG, Simpson AR.** Transplants from living donors in the United Kingdom and Ireland: a centre survey. *BMJ.* 1989;298(6672):490-3.
43. **Cohen B, McGrath SM, De Meester J, Vanrenterghem Y, Persijn GG.** Trends in organ donation. *Clin Transplant.* 1998;12(6):525-9.
44. **Mahillo B, Carmona M, Alvarez M, White S, Noel L, Matesanz R.** 2009 global data in organ donation and transplantation: activities, laws, and organization. *Transplantation.* 2011;92(10):1069-74.
45. Organ procurement and Transplantation network website. [Internet]. USA, 2015 [último acceso agosto de 2015]. Disponible en: <http://optn.transplant.hrsa.gov>
46. Annual Report 2013. ERA-EDTA Registry. [Internet]. ERAEDTA, 2013 [último acceso agosto de 2015] Dispponible en: <http://www.era-edta-reg.org/index.jsp?p=14>.
47. **Gondos A, Döhler B, Brenner H, Opelz G.** Kidney graft survival in Europe and the United States: strikingly different long-term outcomes. *Transplantation.* 2013;95(2):267-74.
48. Collaborative transplant study. [Internet] [último acceso abril de 2015]. Disponible en: <http://www.ctstransplant.org>.
49. **Mange KC, Joffe MM, Feldman HI.** Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med.* 2001;344(10):726-31.
50. **Guirado L, Vela E, Cleries M, Diaz JM, Facundo C, Garcia-Maset R, et al.** Why renal transplant from living donors gives better results than cadaver renal transplant?. *Nefrologia.* 2008;28(2):159-67.
51. **Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C.** Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999;55(2):648-58.
52. **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(6):333-6.

## *Bibliografía*

53. **Fuller TF, Feng S, Brennan TV, Tomlanovich S, Bostrom A, Freise CE.** Increased rejection in living unrelated versus living related kidney transplants does not affect short-term function and survival. *Transplantation*. 2004;78(7):1030-5.
54. **Alvarez M, Martin E, Garcia A, Miranda B, Oppenheimer F, Arias M.** Opinion survey on renal donation from living donor. *Nefrologia*. 2005;25 Suppl 2:57-61.
55. **Delmonico F, Council of the Transplantation S.** A Report of the Amsterdam Forum On the Care of the Live Kidney Donor: Data and Medical Guidelines. *Transplantation*. 2005;79(6 Suppl):S53-66.
56. WHO guiding principles on human cell, tissue and organ transplantation. *Transplantation*. 2010;90(3):229-33.
57. **Sundqvist P, Feuk U, Haggman M, Persson AE, Stridsberg M, Wadstrom J.** Hand-assisted retroperitoneoscopic live donor nephrectomy in comparison to open and laparoscopic procedures: a prospective study on donor morbidity and kidney function. *Transplantation*. 2004;78(1):147-53.
58. **Wilson CH, Sanni A, Rix DA, Soomro NA.** Laparoscopic versus open nephrectomy for live kidney donors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(11):CD006124.
59. **Matas AJ, Bartlett ST, Leichtman AB, Delmonico FL.** Morbidity and mortality after living kidney donation, 1999-2001: survey of United States transplant centers. *Am J Transplant*. 2003;3(7):830-4.
60. **Ibrahim HN, Foley R, Tan L, Rogers T, Bailey RF, Guo H, et al.** Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med*. 2009;360(5):459-69.
61. **Okamoto M, Akioka K, Nobori S, Ushigome H, Kozaki K, Kaihara S, et al.** Short- and long-term donor outcomes after kidney donation: analysis of 601 cases over a 35-year period at Japanese single center. *Transplantation*. 2009;87(3):419-23.
62. **Segev DL, Muzaale AD, Caffo BS, Mehta SH, Singer AL, Taranto SE, et al.** Perioperative mortality and long-term survival following live kidney donation. *JAMA*. 2010;303(10):959-66.

63. **Mjoen G, Hallan S, Hartmann A, Foss A, Midtvedt K, Oyen O, et al.** Long-term risks for kidney donors. *Kidney Int.* 2014;86(1):162-7.
64. **Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, Montgomery RA, McBride MA, Wainright JL, et al.** Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA.* 2014;311(6):579-86.
65. The Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine: Convention of human rights and biomedicine [Internet]. Council of Europe website [último acceso abril de 2010].  
Disponible en:<http://conventions.coe.int/treaty/EN/Treaties/Html/164.htm>
66. Real Decreto 1723/2012, de 28 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención, utilización clínica y coordinación territorial de los órganos humanos destinados al trasplante y se establecen requisitos de calidad y seguridad. Boletín Oficial del Estado nº313, (29 de diciembre de 2012). Referencia: BOE-A-2012-15715.
67. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Boletín Oficial del Estado nº274, (15 de noviembre de 2002). Referencia: BOE-A-2002-22188.
68. Trasplante renal de donante vivo. [Internet]. Organización Nacional de Trasplantes. España, 2015[último acceso agosto de 2015] Disponible en [www.ont.es](http://www.ont.es).
69. Recomendaciones de la SEN y de la ONT sobre trasplante renal de donante vivo 2010. [Internet]. Organización Nacional de Trasplantes. España, 2010 [último acceso agosto de 2015]. Disponible en [www.ont.es](http://www.ont.es).
70. **Valentín MO D-GB, Martín E, Matesanz R.** No indicar el trasplante de vivo es una mala práctica. *Nefrologia.* 2009;29:3.
71. **Montgomery RA.** ABO incompatible transplantation: to B or not to B. *Am J Transplant.* 2004;4(7):1011-2.
72. **Guirado L.** Incompatible living donors in kidney transplantation. *Nefrologia.* 2010;30 Suppl 2:94-9.
73. **Tanabe K.** Japanese experience of ABO-incompatible living kidney transplantation. *Transplantation.* 2007;84(12 Suppl):S4-7.

## *Bibliografía*

74. **Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, Tyden G.** Long-term results of ABO-incompatible kidney transplantation with antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Transplantation.* 2007;84(12 Suppl):S44-7.
75. **Lentine KL, Axelrod D, Klein C, Simpkins C, Xiao H, Schnitzler MA, et al.** Early clinical complications after ABO-incompatible live-donor kidney transplantation: a national study of Medicare-insured recipients. *Transplantation.* 2014;98(1):54-65.
76. **Montgomery JR, Berger JC, Warren DS, James NT, Montgomery RA, Segev DL.** Outcomes of ABO-incompatible kidney transplantation in the United States. *Transplantation.* 2012;93(6):603-9.
77. **Orandi BJ, Garonzik-Wang JM, Massie AB, Zachary AA, Montgomery JR, Van Arendonk KJ, et al.** Quantifying the risk of incompatible kidney transplantation: a multicenter study. *Am J Transplant.* 2014;14(7):1573-80.
78. **Mai ML, Ahsan N, Wadei HM, Genco PV, Geiger XJ, Willingham DL, et al.** Excellent renal allograft survival in donor-specific antibody positive transplant patients-role of intravenous immunoglobulin and rabbit antithymocyte globulin. *Transplantation.* 2009;87(2):227-32.
79. **Montgomery RA, Lonze BE, King KE, Kraus ES, Kucirka LM, Locke JE, et al.** Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med.* 2011;365(4):318-26.
80. **Rapaport FT.** The case for a living emotionally related international kidney donor exchange registry. *Transplant Proc.* 1986;18(3 Suppl. 2):5-9.
81. **Park K, Moon JI, Kim SI, Kim YS.** Exchange-donor program in kidney transplantation. *Transplant Proc.* 1999;31(1-2):356-7.
82. **Wallis CB, Samy KP, Roth AE, Rees MA.** Kidney paired donation. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(7):2091-9.
83. **de Klerk M, Keizer KM, Claas FH, Witvliet M, Haase-Kromwijk BJ, Weimar W.** The Dutch national living donor kidney exchange program. *Am J Transplant.* 2005;5(9):2302-5.

84. **Johnson RJ, Allen JE, Fuggle SV, Bradley JA, Rudge C**, Kidney Advisory Group UKTN. Early experience of paired living kidney donation in the United kingdom. *Transplantation*. 2008;86(12):1672-7.
85. **Malik S, Cole E**. Foundations and principles of the Canadian living donor paired exchange program. *Can J Kidney Health Dis*. 2014;1:6.
86. **Roodnat JI, Zuidema W, van de Wetering J, de Klerk M, Erdman RA, Massey EK, et al**. Altruistic donor triggered domino-paired kidney donation for unsuccessful couples from the kidney-exchange program. *Am J Transplant*. 2010;10(4):821-7.
87. Programa Nacional de Donación Renal Cruzada. [Internet] Organización Nacional de Trasplantes España [último acceso marzo de 2015] Disponible en:  
<http://www.ont.es/infesp/Paginas/DocumentosdeConsenso.aspx>.
88. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Boletín Oficial del Estado nº298, (14 de diciembre de 1999). Referencia: BOE-A-1999-23750.
89. **Keizer KM, de Klerk M, Haase-Kromwijk BJ, Weimar W**. The Dutch algorithm for allocation in living donor kidney exchange. *Transplant Proc*. 2005;37(2):589-91.
90. **Segev DL, Gentry SE, Warren DS, Reeb B, Montgomery RA**. Kidney paired donation and optimizing the use of live donor organs. *JAMA*. 2005;293(15):1883-90.
91. **Adams PL, Cohen DJ, Danovitch GM, Edington RM, Gaston RS, Jacobs CL, et al**. The nondirected live-kidney donor: ethical considerations and practice guidelines: A National Conference Report. *Transplantation*. 2002;74(4):582-9.
92. **Jendrisak MD, Hong B, Shenoy S, Lowell J, Desai N, Chapman W, et al**. Altruistic living donors: evaluation for nondirected kidney or liver donation. *Am J Transplant*. 2006;6(1):115-20.
93. Protocolo de donación renal altruista [Internet]. Organización Nacional de Trasplantes. España, 2010 [último acceso agosto de 2015]. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/DocumentosdeConsenso.aspx>.

## Bibliografía

94. Eurotransplant Reference Laboratory. Virtual PRA calculador. [Internet]. Eurotransplant, 2015 [último acceso agosto de 2015]. Disponible en: <http://www.etrl.org/Virtual%20PRA/Default.aspx>.
95. Trasplante renal de donante vivo y cruzado en medios de comunicación. [Internet]. Organización Nacional de Trasplantes. España. [último acceso agosto de 2015]. Disponible en: [www.ont.es](http://www.ont.es).
96. **Thiel G, Vogelbach P, Gürke L, Gasser T, Lehmann K, Voegele T, et al.** Crossover renal transplantation: hurdles to be cleared! *Transplant Proc.* 2001;33(1-2):811-6.
97. **Montgomery RA, Zachary AA, Ratner LE, Segev DL, Hiller JM, Houp J, et al.** Clinical results from transplanting incompatible live kidney donor/recipient pairs using kidney paired donation. *JAMA.* 2005;294(13):1655-63.
98. **Delmonico FL, Morrissey PE, Lipkowitz GS, Stoff JS, Himmelfarb J, Harmon W, et al.** Donor kidney exchanges. *Am J Transplant.* 2004;4(10):1628-34.
99. **Delmonico FL.** Exchanging kidneys--advances in living-donor transplantation. *N Engl J Med.* 2004;350(18):1812-4.
100. **Kranenburg LW, Visak T, Weimar W, Zuidema W, de Klerk M, Hilhorst M, et al.** Starting a crossover kidney transplantation program in the Netherlands: ethical and psychological considerations. *Transplantation.* 2004;78(2):194-7.
101. **Ferrari P, Weimar W, Johnson RJ, Lim WH, Tinckam KJ.** Kidney paired donation: principles, protocols and programs. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(8):1276-85.
102. **Massie AB, Gentry SE, Montgomery RA, Bingaman AA, Segev DL.** Center-level utilization of kidney paired donation. *Am J Transplant.* 2013;13(5):1317-22.
103. Kidney paired donation. [Internet]. Estados Unidos, 2010 [último acceso agosto de 2015] Disponible en: <https://www.unos.org/donation/kidney-paired-donation>.

104. **Bingaman AW, Wright FH, Kapturczak M, Shen L, Vick S, Murphey CL.** Single-center kidney paired donation: the Methodist San Antonio experience. *Am J Transplant.* 2012;12(8):2125-32.
105. **Beauvais N, Tambur A, Warren E, Leventhal J, Friedewald J.** Kidney paired donation at Northwestern Memorial Hospital. *Clin Transpl.* 2011:291-8.
106. **Li H, Stegall MD, Dean PG, Casey ET, Reddy KS, Khamash HA, et al.** Assessing the efficacy of kidney paired donation--performance of an integrated three-site program. *Transplantation.* 2014;98(3):300-5.
107. **Flechner SM, Leeser D, Pelletier R, Morgieovich M, Miller K, Thompson L, et al.** The Incorporation of an Advanced Donation Program Into Kidney Paired Exchange: Initial Experience of the National Kidney Registry. *Am J Transplant.* 2015.
108. **Hanto RL, Reitsma W, Delmonico FL.** The development of a successful multiregional kidney paired donation program. *Transplantation.* 2008;86(12):1744-8.
109. **de Klerk M, Weimar W.** Ingredients for a successful living donor kidney exchange program. *Transplantation.* 2008;86(4):511-2.
110. The Australian Paired Kidney Exchange Program. [Internet] Australia, 2010 [último acceso agosto de 2015]. Disponible en: <http://www.donatelife.gov.au/about-us/kidney-exchange-programme>.
111. **Roodnat JI, Kal-van Gestel JA, Zuidema W, van Noord MA, van de Wetering J, IJzermans JN, et al.** Successful expansion of the living donor pool by alternative living donation programs. *Am J Transplant.* 2009;9(9):2150-6.
112. UK/Paired donation. [Internet]. Reino Unido, 2007 [último acceso agosto de 2015]. Disponible en: <http://www.odt.nhs.uk/donation/living-donation/national-living-donor-kidney-sharing-scheme/paired-pooled-donation/>
113. **Matas AJ, Garvey CA, Jacobs CL, Kahn JP.** Nondirected donation of kidneys from living donors. *N Engl J Med.* 2000;343(6):433-6.
114. **Morrissey PE, Dube C, Gohh R, Yango A, Gautam A, Monaco AP.** Good samaritan kidney donation. *Transplantation.* 2005;80(10):1369-73.

115. **Montgomery RA, Gentry SE, Marks WH, Warren DS, Hiller J, Houp J, et al.** Domino paired kidney donation: a strategy to make best use of live non-directed donation. *Lancet*. 2006;368(9533):419-21.
116. **Melcher ML, Leaser DB, Gritsch HA, Milner J, Kapur S, Busque S, et al.** Chain transplantation: initial experience of a large multicenter program. *Am J Transplant*. 2012;12(9):2429-36.
117. Kidney transplants in UK. Annual report 2014-2015. [Internet]Reino Unido, 2015 [último acceso agosto de 2015] Disponible en: <https://www.organdonation.nhs.uk> .
118. **Cole EH, Nickerson P, Campbell P, Yetzer K, Lahaie N, Zaltzman J, et al.** The Canadian kidney paired donation program: a national program to increase living donor transplantation. *Transplantation*. 2015;99(5):985-90.
119. **Ormeño M, Valentín MO.** Donación altruista en España. Comunicación oral. Bilbao 2013. Congreso de la Sociedad Española de Nefrología. Disponible en: <http://www.senefro.org/modules.php?name=papers2013&file=preview&ec=77&idpaper=8791>
120. **Roth AE, Sönmez T, Unver MU, Delmonico FL, Saidman SL.** Utilizing list exchange and nondirected donation through 'chain' paired kidney donations. *Am J Transplant*. 2006;6(11):2694-705.
121. **Rees MA, Kopke JE, Pelletier RP, Segev DL, Rutter ME, Fabrega AJ, et al.** A nonsimultaneous, extended, altruistic-donor chain. *N Engl J Med*. 2009;360(11):1096-101.
122. **Woodle ES, Daller JA, Aeder M, Shapiro R, Sandholm T, Casingal V, et al.** Ethical considerations for participation of nondirected living donors in kidney exchange programs. *Am J Transplant*. 2010;10(6):1460-7.
123. **Butt FK, Gritsch HA, Schulam P, Danovitch GM, Wilkinson A, Del Pizzo J, et al.** Asynchronous, out-of-sequence, transcontinental chain kidney transplantation: a novel concept. *Am J Transplant*. 2009;9(9):2180-5.

124. **Ross LF, Zenios S.** Restricting living-donor-cadaver-donor exchanges to ensure that standard blood type O wait-list candidates benefit. *Transplantation*. 2004;78(5):641-6.
125. **Den Hartogh G.** Trading with the waiting-list: the justice of living donor list exchange. *Bioethics*. 2010;24(4):190-8.
126. **Ferrari P, de Klerk M.** Paired kidney donations to expand the living donor pool. *J Nephrol*. 2009;22(6):699-707.
127. **Basu G, Daniel D, Rajagopal A, Neelakantan N, John GT.** A model for human leukocyte antigen-matched donor-swap transplantation in India. *Transplantation*. 2008;85(5):687-92.
128. **Bingaman AW, Wright FH, Murphey CL.** Kidney Paired Donation in Live-Donor Kidney Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(11):1091-2.
129. **Casey MJ, Wen X, Rehman S, Santos AH, Andreoni KA.** Rethinking the advantage of zero-HLA mismatches in unrelated living donor kidney transplantation: implications on kidney paired donation. *Transpl Int*. 2015;28(4):401-9.
130. **Mast DA, Vaughan W, Busque S, Veale JL, Roberts JP, Straube BM, et al.** Managing finances of shipping living donor kidneys for donor exchanges. *Am J Transplant*. 2011;11(9):1810-4.
131. **de Klerk M, Witvliet MD, Haase-Kromwijk BJ, Claas FH, Weimar W.** Hurdles, barriers, and successes of a national living donor kidney exchange program. *Transplantation*. 2008;86(12):1749-53.
132. **Ferrari P, Fidler S, Holdsworth R, Woodroffe C, Tassone G, Watson N, et al.** High transplant rates of highly sensitized recipients with virtual crossmatching in kidney paired donation. *Transplantation*. 2012;94(7):744-9.
133. **de Klerk M, Kal-van Gestel JA, Haase-Kromwijk BJ, Claas FH, Weimar W.** Program LDKE. Eight years of outcomes of the Dutch Living Donor Kidney Exchange Program. *Clin Transpl*. 2011:287-90.
134. **Blumberg JM, Gritsch HA, Reed EF, Cecka JM, Lipshutz GS, Danovitch GM, et al.** Kidney paired donation in the presence of donor-specific antibodies. *Kidney Int*. 2013;84(5):1009-16.

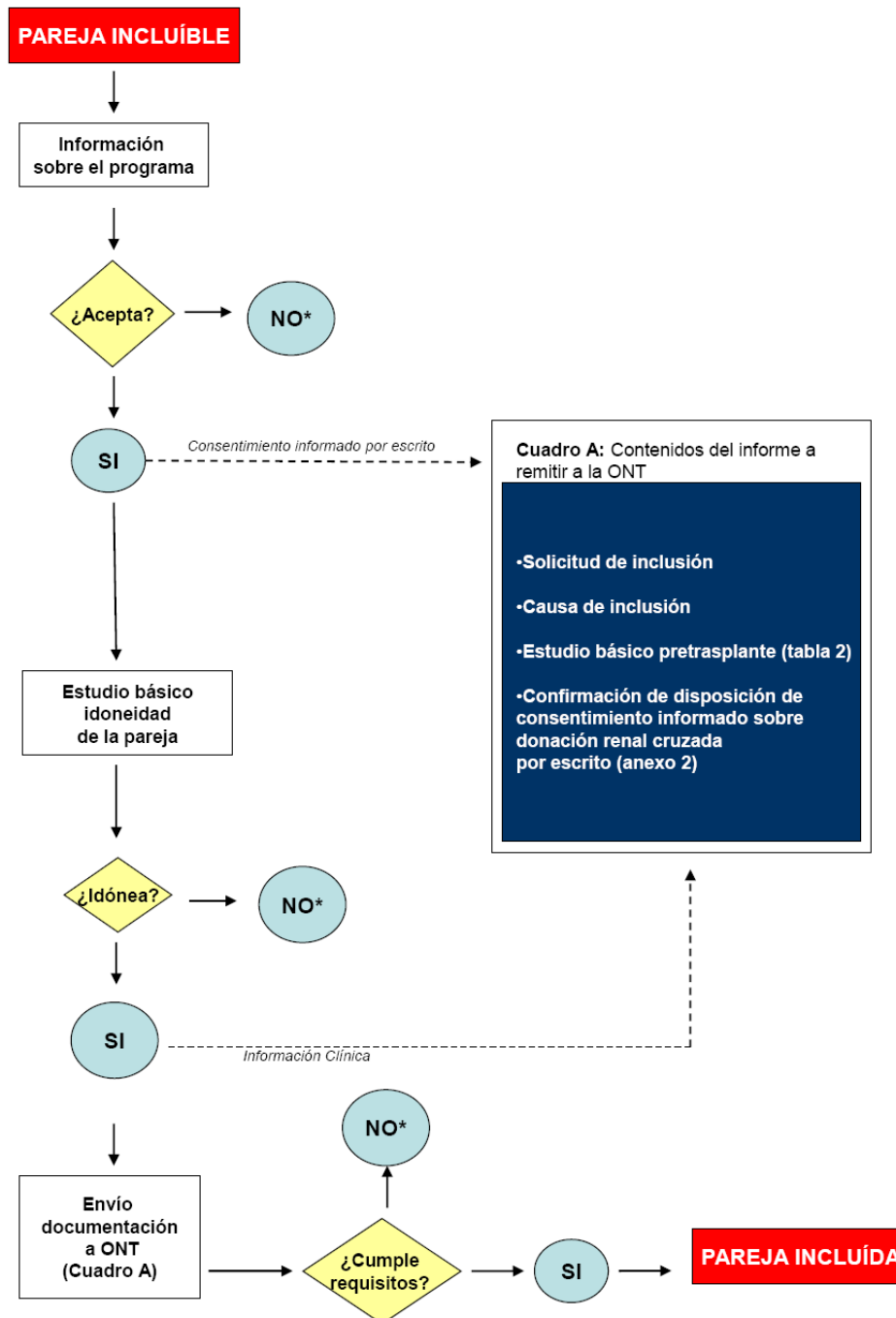
## *Bibliografía*

135. **Bryan CF, Nelson PW, Shield CF, Warady BA, Winklhofer FT, Murillo D, et al.** Long-term survival of kidneys transplanted from live A2 donors to O and B recipients. *Am J Transplant.* 2007;7(5):1181-4.
136. **Ratner LE, Ratner ER, Kelly J, Carrol M, Cherwinski K, Ernst V, et al.** Altruistic unbalanced paired kidney exchange at Columbia University/New York-Presbyterian hospital: rationale and practical considerations. *Clin Transpl.* 2008:107-12.
137. **Ratner LE, Rana A, Ratner ER, Ernst V, Kelly J, Kornfeld D, et al.** The altruistic unbalanced paired kidney exchange: proof of concept and survey of potential donor and recipient attitudes. *Transplantation.* 2010;89(1):15-22.
138. **Gentry SE, Segev DL, Simmerling M, Montgomery RA.** Expanding kidney paired donation through participation by compatible pairs. *Am J Transplant.* 2007;7(10):2361-70.
139. **Ferrari P, Fidler S, Woodroffe C, Tassone G, D'Orsogna L.** Comparison of time on the deceased donor kidney waitlist versus time on the kidney paired donation registry in the Australian program. *Transpl Int.* 2012;25(10):1026-31.
140. **Simpkins CE, Montgomery RA, Hawxby AM, Locke JE, Gentry SE, Warren DS, et al.** Cold ischemia time and allograft outcomes in live donor renal transplantation: is live donor organ transport feasible? *Am J Transplant.* 2007;7(1):99-107.
141. **Montgomery RA, Katznelson S, Bry WI, Zachary AA, Houp J, Hiller JM, et al.** Successful three-way kidney paired donation with cross-country live donor allograft transport. *Am J Transplant.* 2008;8(10):2163-8.
142. **Segev DL, Veale JL, Berger JC, Hiller JM, Hanto RL, Leeser DB, et al.** Transporting live donor kidneys for kidney paired donation: initial national results. *Am J Transplant.* 2011;11(2):356-60.

## **8.ANEXOS**



Anexo 1: Procedimiento para la inclusión de una pareja donante-receptor en el programa de donación renal cruzada.



\*La pareja no entra en el programa.

## Anexos

### Anexo 2: Modelo de consentimiento informado

Modelo de documento de Consentimiento Informado sobre Donación Renal Cruzada extraído del protocolo del PNDRC.



**DONANTE:**

(pegatina) o:	
Número de Historia Clínica:	
Nombre:	
Apellidos:	
Fecha de nacimiento:	Sexo:
Teléfono:	

<p><i>NEGATIVA DE INFORMACIÓN (rellenar sólo si el donante no desea ser informado)</i></p> <p><i>* No deseo ser informado sobre el procedimiento de donación de vivo renal cruzado, pero <u>SÍ</u> acepto la realización de dicho procedimiento o intervención.</i></p> <p style="text-align: right;"><i>Firma donante</i></p> <p><b>* No deseo ser informado, pero deseo que la información de sobre el procedimiento de donación de vivo renal cruzado le sea proporcionada a:</b></p> <p>..... DNI nº:</p>
---

¿POR QUÉ SE LE OFRECE EL PROGRAMA DE DONACIÓN RENAL CRUZADA?

Usted se ha ofrecido voluntariamente a donar un riñón a su ser querido. Tras los estudios realizados, se le ha considerado no apto por:....., pero ha aceptado la opción de donarlo a un receptor compatible, a condición de que su ser querido reciba otro, a través del Programa de Donación Renal Cruzada.



El programa de Donación Renal Cruzada de Vivo ha sido concebido para permitirle donar su riñón, a la vez que su ser querido puede reducir considerablemente el tiempo de espera para recibir un trasplante renal.

#### DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO:

Para entrar en este programa, su centro registrará la información médica requerida suya y de la persona a la que desea donar su riñón en el registro de parejas donante-receptor incompatible, gestionada desde la Organización Nacional de Trasplantes. Esta información será tratada confidencialmente, de acuerdo a lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD), así como en la Ley Orgánica 30/1979, de 27 de octubre, sobre Extracción y Trasplante de órganos.

El programa buscará, entre todas las parejas incluidas en el registro, una que se encuentre en una situación similar a la suya y que sea potencialmente compatible. Para confirmar la compatibilidad, será necesaria una muestra adicional de sangre para “cruzarla” con la del receptor de la pareja potencialmente compatible (prueba cruzada). En el caso de que se verifique la compatibilidad, el centro donde se vaya a realizar la extracción de su riñón tendrá que valorarle y posiblemente realizar alguna exploración adicional.

Ha de tener en cuenta que el tiempo de espera hasta encontrar una pareja compatible en este Programa no puede ser establecido a priori y, lamentablemente, la participación en este programa no garantiza el encontrarla en el 100% de los casos.

El procedimiento tendrá que ser valorado por el Comité de Ética del hospital donde se vaya a realizar la extracción y usted tendrá que comparecer ante el juez del registro civil de esa localidad. En todo momento, se preservará su anonimato y el de la persona a la que usted dona el riñón en el programa de trasplante renal cruzado.

El procedimiento quirúrgico se realizará en las dos parejas de forma simultánea, para asegurar al máximo que ambos procedimientos se completen con éxito. Su seguimiento clínico hasta el alta estará a cargo del hospital donde se realice la extracción renal, y posteriormente, de su hospital de referencia.

#### BENEFICIOS:

Usted no obtendrá ningún beneficio directo, ni recibirá ninguna compensación económica por la donación de su órgano, salvo la gratificación de haber ayudado, tanto a su ser querido, como a otra persona desconocida, a salir de la lista de espera para un trasplante renal.

#### RIESGOS:

Existen posibles complicaciones derivadas de la cirugía de la extracción renal, como ya le habrá informado convenientemente el equipo médico que es responsable de su caso.

Riesgos derivados del procedimiento cruzado: Muy infrecuentemente, una vez realizada la extracción del riñón, no se puede trasplantar al receptor al que el órgano iba destinado, bien por problemas en el órgano o en el receptor.

## Anexos



Con el fin de evitar que un órgano viable para trasplante se pierda, solicitamos su consentimiento para que, si se diera el caso, este órgano pudiera ser implantado en otro receptor, siguiendo los criterios de selección de la lista de espera que habitualmente se usan en donación de cadáver. El receptor que no ha podido ser trasplantado recibirá un trato preferente en la lista de espera de donante fallecido.

Si usted se halla conforme con dicho supuesto rogamos firme la siguiente autorización.

**RIESGOS PERSONALIZADOS:**

**TRATAMIENTOS Y PROCEDIMIENTOS ALTERNATIVOS:**

El receptor puede incluirse en Lista de Espera de Donante Fallecido.

**OBSERVACIONES:**

Por favor, tómese su tiempo. Discuta con su familia. Siéntase libre de pedirnos la información que requiera.

La participación en este programa es voluntaria. Usted o su ser querido pueden optar por abandonarlo en cualquier momento. Si decide no participar o retirarse del mismo, la posición en la lista de espera de donante fallecido no va a modificarse.

**Declaraciones y firmas:**



**DONANTE**

•DECLARO Que he sido informado suficientemente y con antelación por el médico, del procedimiento que se me va a realizar, así como de sus riesgos, complicaciones, beneficios esperables y alternativas. Que conozco y asumo los riesgos y/o secuelas que pudieran derivarse o producirse por el procedimiento propiamente dicho, por la localización de la lesión o por complicaciones de la intervención.

•Estoy satisfecho con la información recibida, he podido formular todas las preguntas que he creído conveniente, y me han aclarado todas las dudas planteadas.

•También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

•AUTORIZO al equipo del servicio de....., colaboradores o ayudantes seleccionados para la realización del procedimiento descrito. Asimismo, y con finalidad docente y para promover el avance del conocimiento médico, autorizo la utilización de la información derivada de mi estudio como donante, el procedimiento y mi posterior seguimiento además de la fotografía, grabación u otro tipo de observación del procedimiento, siempre con respeto a mi intimidad, de manera que mi identidad permanezca anónima, siendo propietario el Hospital de ..... (servicio de ...) de las fotografías, cintas de vídeo y soportes digitales.

•He sido informado de que mis datos personales, tanto de filiación como médicos, se incluirán en una base de datos custodiada y gestionada por la Organización Nacional de Trasplantes, que debe facilitar la búsqueda y emparejamiento de donantes y receptores compatibles. Estos datos serán tratados de acuerdo a lo contemplado en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD), y podré ejercer el derecho a acceder a los datos y, en caso necesario, el derecho a la modificación o supresión de los datos o el derecho a la oposición al tratamiento de los mismos.

Firma del donante y DNI

Fecha...../...../...../

**RESPONSABLE**

.....

.....

Firma

Fecha...../...../.....

**REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO:**

Anulo el consentimiento firmado en este documento. Me han sido explicadas las consecuencias que, sobre la evolución de la enfermedad que padezco / padece el paciente, esta anulación pudiera derivar, y en consecuencia, las entiendo y asumo.

Firma del donante o representante

Fecha...../...../.....

## Anexos



### RECEPTOR

(pegatina) o:  
Número de Historia Clínica:  
Nombre:  
Apellidos:  
Fecha de nacimiento:  
Sexo:  
Teléfono:

**NEGATIVA DE INFORMACIÓN** (rellenar sólo si el receptor no desea ser informado)  
\* No deseo ser informado sobre mi enfermedad y el procedimiento, pero SÍ acepto la realización de dicho procedimiento o intervención.

*Firma paciente*

\* No deseo ser informado, pero deseo que la información de mi enfermedad y la intervención le sea proporcionada a:  
..... DNI nº:

¿Por qué se le ofrece el Programa de Donación Renal Cruzada?

Queremos informarle acerca de un programa de donación renal en el que podrían participar usted y su ser querido, que estaba interesado en donarle un riñón. Desafortunadamente, no se encontraron compatibilidades por..... Esto ha impedido que usted se beneficie de esa donación.

Usted podría esperar años antes de recibir un riñón de donante fallecido (en función de su grupo sanguíneo, anticuerpos, compatibilidades HLA,...).

El trasplante renal probablemente le permita vivir más tiempo que si permanece en diálisis. Cuanto antes se recibe un trasplante de riñón mejor es su resultado. El programa de Donación Cruzada de Vivo ha sido concebido para permitir donar a su ser querido y para que usted reduzca considerablemente el tiempo de espera para recibir un trasplante renal.



#### DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO:

Para entrar en este programa, su centro registrará la información médica requerida, suya y de la persona que le desea donar su riñón, en el registro de parejas donante-receptor incompatible, gestionada desde la Organización Nacional de Trasplantes. Esta información será tratada confidencialmente de acuerdo a lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal, así como en la Ley Orgánica 30/1979, de 27 de octubre, sobre Extracción y Trasplante de órganos.

El programa buscará, entre todas las parejas que participan en este programa de Donación Renal Cruzada, una que se encuentre en una situación similar a la suya y que sea potencialmente compatible.

Para confirmar la compatibilidad, será necesaria una muestra adicional de sangre para “cruzarla” con la del donante de la pareja potencialmente compatible (prueba cruzada).

Ha de tener en cuenta que el tiempo de espera hasta encontrar una pareja compatible en este Programa no puede ser establecido a priori, y lamentablemente no garantiza encontrarla en el 100% de los casos.

El procedimiento tendrá que ser valorado por el Comité Ético del hospital donde se vaya a realizar la extracción y el donante tendrá que comparecer ante el juez de Primera Instancia de esa localidad. En todo momento, se preservará su anonimato y el de la persona que dona el riñón en el programa de trasplante renal cruzado.

El procedimiento quirúrgico se realizará en las dos parejas de forma simultánea, para asegurar al máximo que ambos procedimientos se completen con éxito.

#### Beneficios:

Al entrar en este programa, usted podría reducir significativamente su tiempo en lista de espera para trasplante, lo que significa que incluso existe la posibilidad de anticipar su trasplante antes de alcanzar una situación clínica desfavorable que le obligue a someterse a tratamientos como la diálisis.

No menos importante también es el hecho de que el órgano que usted va a recibir proviene de una persona con un elevado nivel de salud y con la que comparte numerosas compatibilidades. Existe evidencia científica de que estos aspectos influyen positivamente sobre la esperanza de vida, tanto del paciente como del órgano trasplantado, si se compara con el trasplante renal de fallecido.

#### RIESGOS:

Existen posibles complicaciones derivadas de la cirugía del trasplante renal, como ya le habrá informado convenientemente el equipo médico que es responsable de su caso.

#### Riesgos derivados del procedimiento cruzado:

Existe, aunque remota, la posibilidad de que una vez extraído el órgano éste no pudiera ser implantado al receptor al que el riñón iba destinado por causa de alguna incidencia o

## Anexos



complicación durante el procedimiento quirúrgico que se realiza en el receptor o por imposibilidad técnica para el implante de dicho órgano en el receptor. En caso que esto sucediera el riñón extraído no se implantaría de nuevo en el donante, ya que el riesgo que supondría volver a implantar ese órgano en el donante supera los riesgos esperados de dejarlo con un único riñón.

En ese último caso, el riñón extraído se utilizará para trasplantar a un paciente en lista de espera de donante fallecido, pero el receptor que no ha podido ser trasplantado recibirá un trato preferente en la lista de espera de donante fallecido.

Si usted se halla conforme con dicho supuesto rogamos firme la siguiente autorización.

**RIESGOS PERSONALIZADOS:**

**TRATAMIENTOS Y PROCEDIMIENTOS ALTERNATIVOS:**

Usted puede ser incluido en Lista de Espera de Donante Fallecido.

**OBSERVACIONES:**

Por favor, tómese su tiempo. Discuta con su familia. Siéntase libre de pedirnos la información que requiera.

La participación en este programa es voluntaria. Usted o su ser querido pueden optar por abandonarlo en cualquier momento. Si decide no participar, su posición en la lista de espera de donante fallecido no va a cambiar.

**Declaraciones y firmas:**



**PACIENTE**

•DECLARO Que he sido informado suficientemente y con antelación por el médico, del procedimiento que se me va a realizar, así como de sus riesgos, complicaciones, beneficios esperables y alternativas. Que conozco y asumo los riesgos y/o secuelas que pudieran derivarse o producirse por el procedimiento propiamente dicho, por la localización de la lesión o por complicaciones de la intervención.

•Estoy satisfecho con la información recibida, he podido formular todas las preguntas que he creído conveniente, y me han aclarado todas las dudas planteadas.

•También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

•AUTORIZO al equipo del servicio de....., colaboradores o ayudantes seleccionados para la realización del procedimiento descrito. Asimismo, y con finalidad docente y para promover el avance del conocimiento médico, autorizo la utilización de la información derivada de mi estudio como receptor, el procedimiento y mi posterior seguimiento además de la fotografía, grabación u otro tipo de observación del procedimiento, siempre con respeto a mi intimidad, de manera que mi identidad permanezca anónima, siendo propietario el Hospital de ..... (servicio de ....) de las fotografías, cintas de vídeo y soportes digitales.

•AUTORIZO al equipo médico-quirúrgico de trasplante renal a la utilización del injerto renal extraído para el trasplante a un receptor de la lista de espera de trasplante renal en caso que dicho órgano no pudiera ser implantado al receptor al cual teóricamente iba destinado.

•He sido informado de que mis datos personales, tanto de filiación como médicos, se incluirán en una base de datos custodiada y gestionada por la Organización Nacional de Trasplantes, que debe facilitar la búsqueda y emparejamiento de donantes y receptores compatibles. Estos datos serán tratados de acuerdo a lo contemplado en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD), y podré ejercer el derecho a acceder a los datos y, en caso necesario, el derecho a la modificación o supresión de los datos o el derecho a la oposición al tratamiento de los mismos.

Firma del paciente y DNI Fecha...../...../ 200.....

**REPRESENTANTE**

D./D<sup>a</sup>.....  
 con D.N.I.....  
 En calidad de ..... doy mi consentimiento  
 en los términos arriba referidos.

Firma Fecha...../...../ 200.....

**MÉDICO RESPONSABLE**

.....  
 Firma  
 Fecha...../...../.....

**REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO:**

Anulo el consentimiento firmado en este documento. Me han sido explicadas las consecuencias que, sobre la evolución de la enfermedad que padezco / padece el paciente, esta anulación pudiera derivar, y en consecuencia, las entiendo y asumo.

Firma del paciente o representante Fecha...../...../.....

## Anexos

### Anexo 3: Declaración sobre donación

**Declaración sobre donación de órgano a persona determinada, no emparentada, ni relacionada con el donante.**



Reunido D (A)

EXPONE:

I

(A), mayor de edad, en el ejercicio de plenas facultades mentales, previamente informado sobre las consecuencias -de orden somático, psíquico y psicológico- de su decisión, así como de las eventuales repercusiones que la donación pueda tener sobre su vida personal, familiar y profesional, manifiesta su voluntad de otorgar su consentimiento a la donación de un riñón de forma expresa, libre y consciente a favor de(B), persona con la que se encuentra en la siguiente relación afectiva o de parentesco(definir).

Por motivos ajenos a la voluntad de (A) dicha donación no es indicada para el receptor (B)

II

La persona correspondiente al número (C) (del registro de parejas para la donación cruzada ubicado en la Organización Nacional de Trasplantes), mayor de edad, en el ejercicio de plenas facultades mentales, previamente informado de las consecuencias -de orden somático, psíquico y psicológico- de su decisión, así como de las eventuales repercusiones que la donación pueda tener sobre su vida personal, familiar y profesional, manifestará su voluntad de otorgar su consentimiento a la donación de un riñón de forma expresa, libre y consciente a favor de la persona correspondiente al número (D) (del registro de parejas para la donación cruzada ubicado en la Organización de Trasplantes), persona con la que se encuentra en la siguiente relación afectiva o de parentesco: (definir) ante el juzgado de Primera instancia número (definir) de la localidad (definir)

Por motivos ajenos a la voluntad de (C) dicha donación no es indicada para el receptor (D).

III

La finalidad de la donación de órganos ha de ser terapéutica, por lo que debe realizarse con el único propósito de favorecer la salud o las condiciones de vida del receptor, respetando siempre los postulados éticos de la investigación biomédica y los derechos fundamentales de la persona.



Dicha finalidad no puede ser lograda mediante la donación de órganos de (A) y (C) a los receptores emparentados o afectivamente relacionados con aquellos, pero dicho resultado es posible mediante la donación de órganos de (A) a (D), y de (C) a (B).

- (A) ha sido informado de los beneficios que se esperan conseguir en el receptor (D) y en el receptor (B) indirectamente mediante el trasplante del órgano donado, existiendo grandes posibilidades de éxito del mismo y no disponiéndose de método terapéutico alternativo de eficacia comparable.

#### IV

- (A) manifiesta expresamente conocer que no puede procederse a la extracción -o, en su caso, utilización- de órganos de donantes vivos cuando por cualquier circunstancia pudiera considerarse que en la obtención del consentimiento a la donación ha mediado condicionamiento económico o de otro tipo, social o psicológico.

En virtud de lo anterior, A):

**D E C L A R A:**

**PRIMERO:**

- (A) mantiene su voluntad de otorgar su consentimiento a la donación de un riñón de forma expresa, libre y consciente, si bien a favor de(D), persona con la que no se encuentra emparentada, ni mantiene ningún tipo de relación.

**SEGUNDO:**

- (B) está inscrito en el registro de parejas porque previamente ha expresado su voluntad favorable a la donación renal cruzada, manifestando su intención de otorgar su consentimiento a la donación de un riñón de forma expresa, libre y consciente, en la forma legalmente exigida, si bien a favor de (B), persona con la que no se encuentra emparentada, ni mantiene ningún tipo de relación ante el juez del juzgado de Primera Instancia número (definir) de la localidad (definir)

**TERCERO:**

Que la expresada voluntad de otorgar consentimiento a la donación de un riñón manifestada por (A) y por (C) a favor de (B) y (D) tiene por finalidad favorecer la salud o las condiciones de vida de los receptores, que no puede lograrse mediante la donación inicialmente consentida de (A) a (B) y de (C) a (D), sin que se encuentre viciada por condicionamiento económico o de otro tipo, social o psicológico.

**CUARTO:**

## Anexos



Que por razones de eficacia operativa, previo el otorgamiento del consentimiento a la donación en la forma legalmente prevista, la extracción de un riñón de (A) y (C) se realizará de forma simultánea en los Centros autorizados que se designen por la Organización Nacional de Trasplantes

Es todo cuanto expresa (A), comprometiéndose a otorgar consentimiento a la donación de un riñón ante el Juez del Juzgado de Primera Instancia competente, en presencia del médico que ha certificado sobre su estado de salud y circunstancias, del médico responsable del trasplante, y de la persona que, según el documento de autorización del Centro, deba dar conformidad a la práctica de la intervención.

En prueba de conformidad, las partes firman la presente Declaración en....., a de... de 20...

D/D<sup>a</sup> (A)

Fdo... (A)

## Anexo 4: Protocolo de envasado, etiquetado, precintado y envío renal



**Redacción:** Coordinación de Trasplantes del Hospital Regional de Málaga a en colaboración con la ONT. Aprobado en la reunión del programa nacional de trasplante cruzado, llevada a cabo en junio de 2013.

**Norma:** RD 1723/2012. BOE 313 de 28 de diciembre de 2012.

### Artículo 12. **Preservación, Envasado y Etiquetado.**

**Objetivo:** Garantizar la preparación del órgano para alcanzar los mejores estándares de viabilidad en el implante, optimizando la perfusión para disminuir la isquemia caliente; perfeccionando el envasado para que tolere mejor la isquemia fría, evitando contaminaciones y finalmente, para que mediante un correcto etiquetado, evite retrasos o confusiones en caso de desplazamientos entre centros.

#### **Desarrollo:**

##### **1. Envasado.**

- Mantener el órgano a temperatura constante 4-6°C**
- Aislado mientras dure la fase de isquemia fría**
- El aislamiento necesario**
- Se debería mantener identificado tipo de órgano y lateralidad**

La finalidad del envasado es mantener el órgano a temperatura constante 4-6° C, aislado mientras dure la fase de isquemia fría que acaba con el desclampaje en el receptor. El aislamiento necesario será triple, de forma que la exterior podrá manipularse sin medidas de asepsia, pero las dos interiores estarán libres de contaminación: El órgano deberá ser introducido en bote rígido estéril de material plástico, con cuello ancho y totalmente sumergido en el mismo tipo de líquido utilizado en la perfusión.

Este bote permitirá el cierre doble (a presión y de giro). Las dos bolsas siguientes se cerraran alrededor del bote o de la primera bolsa de forma similar. Antes de ser introducido este órgano con su triple aislamiento, el cirujano comprobara la fortaleza de los nudos y la ausencia de fugas. El órgano se colocara en la parte media de un contenedor rígido (nevera) y se rodeará de hielo con cuidado de no dañar el contenedor del órgano. Este hielo obtenido en condiciones no estériles debería ser preferentemente triturado o formado por cubitos de pequeño tamaño. Se deberá mantener identificado tipo de órgano y lateralidad (si procede).

## Anexos



2. **Material anexo:** En el *check-list* antes de proceder al sellado del contenedor externo debería comprobarse que se encuentran dentro
  - Dos tubos de sangre coagulada**
  - Dos tubos de sangre con anticoagulante**
3. **Contenedor externo.**
  - Se prestará especial cuidado a que el hielo que completara el contenedor en su totalidad, esté a temperatura de fusión, caso contrario se instilara dos a cuatro litros de agua del grifo para rebajar la temperatura del contenedor alrededor de los cero grados.
4. **Etiquetado.** Cada contenedor externo debería contar con una etiqueta donde conste
  - Órgano contenido**
  - Centro de extracción y de implante**
  - Datos de contacto (con telf.) del responsable que envía y de quien lo va a recibir**
5. **Precintado.** Un vez chequeado volumen de hielo y material anexo al órgano, se deberá proceder a colocar un precinto que será de tipo **banda adhesiva y que evitará, caso de vuelco, la salida del órgano, del material anexo o del hielo refrigerante**
  
6. **Documentación donante y órgano:** cada contenedor deberá ir acompañado de un sobre que se mantendrá adherido a la tapa o a uno de sus lados. Dentro del sobre irá una copia de la ficha del donante que independientemente del desarrollo que cada centro estime conveniente, contendrá la siguiente información:
  - Centro de obtención y otros datos generales
  - Detalle del riñón (derecho o izquierdo)
  - Nombre y Apellidos del donante
  - Grupo sanguíneo
  - Fecha de nacimiento
  - Sexo
  - Fecha y hora de clampaje
  - Descripción macroscópica del órgano
  - Incidencias durante la intervención
  - Líquido de perfusión/preservación utilizado y cantidad
  - Otra información que se considere relevante para evaluar la función del órgano donado
  - Teléfono de contacto de la persona responsable



## PROPUESTA ETIQUETA CONTENEDOR RD 1723/2012

	<b>ORGANO HUMANO PARA TRASPLANTE MANIPULAR CON CUIDADO</b>
	<b>ÓRGANO</b> _____
	CENTRO OBTENCION: _____
	CIUDAD: _____
	RESPONSABLE QUE ENVIA: _____ TELEFONO: _____
	CENTRO TRASPLANTE: _____
CIUDAD: _____	
RESPONSABLE QUE RECIBE: _____ TELEFONO: _____	
LUGAR DE ENTREGA: _____	
<b>INTERIOR ESTÉRIL ;FRÁGIL! NO DESPRECINTAR</b>	

24th European Donation Congress. 2012



24th European Donation Congress. 2012



*This is to certify that*  
**Maria Valentin**  
*has presented the abstract titled*  
**“WHAT IS THE ALTRUISTIC KIDNEY  
DONORS PROFILE IN SPAIN?”**  
*that was submitted as the Poster PB06 at the*  
**2012 European Organ Donation Congress**  
**Science Needs a Heart, 24th ETCO-EDC**  
*held from 5-7 October, 2012 in Dubrovnik, Croatia.*



Beatriz Domínguez-Gil  
ETCO-EDC Chair



Nikola Žgrablić  
LOC Chair

## XLIII Congreso Nacional de la SEN. 2013



Bilbao  
5-8 de Octubre de 2013

### CERTIFICADO DE COMUNICACIÓN

Certificamos que:

**M.E. Ormeño Gómez, M.O. Valentín Muñoz, M. García Martínez, I. Revuelta, M.A. Gentil Govantes, P. Martín, F. Escuin Sancho, L. Guirado Perich, R. Lauzurica, R. Matesanz Acedos**

han presentado la Comunicación Oral titulada:

**"DONACIÓN ALTRUISTA EN ESPAÑA"**

en el XLIII Congreso Nacional de la S.E.N. celebrado en Bilbao del 5 al 8 de octubre de 2013.

Bilbao, a 8 de octubre de 2013

Dr. Alberto Martínez Castelao  
Presidente de la S.E. N.

Dr. Jesús Montenegro Martínez  
Presidente Comité Organizador

Secretaría de la S.E.N.  
Teléfono: 902.929210 Fax: 902.820710  
senefro@senefro.org  
<http://www.senefro.org/congreso2013>



## XVII Congreso Nacional de la SEN. 2012



XVII CONGRESO  
NACIONAL DE LA S.E.N.  
VII IBEROAMERICANO  
DE NEFROLOGÍA  
Maspalomas, Gran Canaria  
6 al 9 de octubre de 2012

### CERTIFICADO DE PONENTE

Por la presente certificamos que:

*María Valentín*

ha presentado la Ponencia titulada:

*"Programas de donación renal cruzada"*

en el Curso Precongreso "III Curso de Actualización en Trasplante Renal de Donante Vivo & ERBP Guidelines" en el marco del XLII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología y VII Congreso Iberoamericano de Nefrología, celebrado en Maspalomas, Gran Canaria, del 6 al 9 de Octubre de 2012.

Gran Canaria, a 9 de Octubre de 2012

Dr. Nicanor Vega Díaz  
Presidente del Comité Organizador

Dr. Alberto Martínez Castelao  
Presidente de la S.E.N.

SECRETARÍA TÉCNICA: Secretaría de la S.E.N.  
Tfno. +34 942 230902 / 902 929210 - Fax +34 942 231058 / 902 820710  
Correo electrónico: senefro@senefro.org - Web: www.senefro.org/congreso2012

921

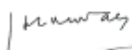


**IV Congreso de la Sociedad Madrileña de Trasplantes. 2011**

**IV Congreso**  
*Sociedad Madrileña de*  
**Trasplantes**  
*Madrid, 2, 3 y 4 de noviembre de 2011*

**MARIA VALENTIN**

ha participado como ponente en la mesa  
**Aumentando las opciones de trasplante renal de vivo**  
con la ponencia  
**Trasplante renal de vivo cruzado y de donante altruista en España**  
celebrada el 3 de Noviembre de 2011 en el marco del  
**IV Congreso de la Sociedad Madrileña de Trasplantes**  
lo que se certifica a los efectos oportunos



José María Morales Cerdán



## II Curso de los grupos de trabajo de la Asociación Española de Urología. 2012



### Asociación Española de Urología



**II Curso**  
de los Grupos de Trabajo

Madrid - 31 de enero - 1 y 2 de febrero - 2012

- ANDROLOGÍA
- TRASPLANTE RENAL
- UROLOGÍA FUNCIONAL, FEMENINA Y URODINÁMICA
- UROLOGÍA PEDIÁTRICA

## CERTIFICADO

**EL DR. HUMBERTO VILLAVICENCIO MAVRIC, PRESIDENTE DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE UROLOGÍA**

**CERTIFICA:** que la Dra. M. Valentín ha participado el Miércoles 1 de febrero de 2012 como **Ponente** en el II Curso de los Grupos de Trabajo de la Asociación Española de Urología, celebrado en Madrid, los días 31 de enero y 1 y 2 de febrero de 2012, en la **Mesa Redonda: Trasplante de donante vivo: trasplante cruzado-trasplante en dominó**

Y para que conste, se expide el presente certificado en Madrid, a dos de febrero de dos mil doce.



H. Villavicencio  
Presidente

*Enseñanza no reglada y sin carácter oficial*



Secretaría Técnica: Asociación Española de Urología  
Valenzuela, 6 - 2ª Dcha 28014 - Madrid Tel.: 915 319 623 Fax: 915 326 456 Email: secretariatecnica@aeu.es http://www.aeu.es

**XXVI Reunión Nacional del Grupo de Trasplante de la Asociación Española de Urología. 2013**



**Asociación Española de Urología**



XXVI Reunión  
Nacional del  
Grupo de  
Trasplante  
7 y 8 de febrero de 2013  
TENERIFE

## CERTIFICADO

**EL DR. PEDRO GUTIÉRREZ FERNÁNDEZ, PRESIDENTE DE LA XXVI REUNIÓN DEL GRUPO DE TRASPLANTE**

**CERTIFICA:** Que **M. Valentín** ha participado como Ponente en la XXVI Reunión Nacional del Grupo de Trasplante celebrada en San Cristóbal de La Laguna, los días 7 y 8 de febrero de 2013 en la sesión:

**MESA REDONDA: TRASPLANTE RENAL DE DONANTE VIVO: LA CADENA DE DONACIÓN**  
*Jueves 7 de febrero de 2013, 19:20-20:20 horas*

Y para que conste, se expide el presente certificado en San Cristóbal de La Laguna, a ocho de febrero de dos mil trece.



**Pedro Gutiérrez Hernández**  
Presidente de la XXVI Reunión del Grupo de Trasplante



**Enrique Lledó**  
Coordinador del Grupo de Trasplante de la AEU

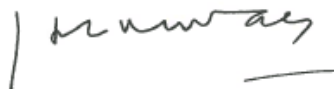
Secretaría Técnica: Asociación Española de Urología  
Valenzuela, 6 - 2º Dcha. 28014 - Madrid    Tel.: 915 319 823    Fax: 915 326 456    Email: secretariat@aeu.es    http://www.aeu.es  
<http://www.aeu.es/focalizar.asp>

V Congreso de la Sociedad Madrileña de Trasplantes. 2013

**V CONGRESO**  
**Sociedad Madrileña de Trasplantes**  
Madrid, 20-22 de noviembre de 2013

**MARÍA VALENTIN**

ha participado como Ponente en la mesa  
**Estrategias para mejorar la donación de órganos**  
con la ponencia *Trasplante Renal Cruzado*  
celebrada el 21 de Noviembre, 2013 en el marco del  
V Congreso de la Sociedad Madrileña de Trasplantes  
lo que se certifica a los efectos oportunos



José María Morales Cerdán

*Presidente SMT*

Madrid, 22 de noviembre de 2013

