

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA



TESIS DOCTORAL

**Trasplante renal de donante en asistolia:
experiencia de 20 años**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Marta Calvo Arévalo

DIRECTORES

Alberto Barrientos Guzmán
Ana Sánchez Fructuoso

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**Programa de doctorado en investigación en ciencias
biomédicas.**

Departamento de Medicina Interna



**U N I V E R S I D A D
COMPLUTENSE
M A D R I D**

TESIS DOCTORAL

**TRASPLANTE RENAL DE DONANTE EN
ASISTOLIA: EXPERIENCIA DE 20 AÑOS**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

MARTA CALVO ARÉVALO

DIRECTORES

PROF. ALBERTO BARRIENTOS GUZMÁN

DRA. ANA SÁNCHEZ FRUCTUOSO

MADRID 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**Programa de doctorado en investigación en ciencias
biomédicas.**

Departamento de Medicina Interna



**U N I V E R S I D A D
COMPLUTENSE
M A D R I D**

TESIS DOCTORAL

**TRASPLANTE RENAL DE DONANTE EN
ASISTOLIA: EXPERIENCIA DE 20 AÑOS**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

MARTA CALVO ARÉVALO

DIRECTORES

PROF. ALBERTO BARRIENTOS GUZMÁN

DRA. ANA SÁNCHEZ FRUCTUOSO

INFORME DE LOS DIRECTORES DE TESIS



Profesor D. Alberto Barrientos Guzmán

Catedrático Emérito de Nefrología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. Exjefe de Servicio de Nefrología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

Doctora Ana Sánchez Fructuoso

Responsable del Servicio/ Jefe de Sección de Nefrología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid y Profesora asociada al Departamento de Medicina Interna de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado ” TRASPLANTE RENAL DE DONANTE EN ASISTOLIA: EXPERIENCIA DE 20 AÑOS”, ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección por Dña. Marta Calvo Arévalo y reúne las condiciones exigibles para ser presentado como tesis para aspirar a la obtención del grado de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid.

Para que conste y surta los efectos oportunos, firmamos el presente certificado.

Prof. Alberto Barrientos Guzmán

Dra. Ana Sánchez Fructuoso

Madrid, 5 de Abril del 2017.



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	Marta Calvo Arévalo
Título de la Tesis	TRASPLANTE RENAL DE DONANTE EN ASISTOLIA: EXPERIENCIA DE 20 AÑOS
Facultad o Centro	FACULTAD DE MEDICINA UCM MADRID

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	Ana Isabel Sánchez Fructuoso
Centro al que pertenece y dirección	Hospital Clínico San Carlos, Servicio de Nefrología. Avda Prof Martín Lagos s/n 28040, Madrid.
D.N.I./Pasaporte	50807658z
e-mail	sanchezfructuoso@gmail.com

	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):

Creo que esta tesis hace una aportación significativa al conocimiento de un tema relevante:

El uso de donantes en asistolia no controlados para trasplante renal. En la literatura científica no hay ningún trabajo publicado con un número tan importante de casos ni con un tiempo mediano de seguimiento similar. El doctorando empieza analizando el incremento a nivel mundial de pacientes en la lista de espera de trasplante renal y los enfoques posibles que se han hecho para tratar de disminuirla. El doctorando ha

realizado un ingente trabajo de revisión de la cohorte de trasplantes renales de donantes cadáveres realizado en el Servicio de nefrología del Hospital Clínico San Carlos comparando los resultados del trasplante de donante en asistolia con los de muerte encefálica en muchas variables de resultado (supervivencia del paciente y del injerto, función renal, retraso en la función inicial, rechazo agudo, etc).

Creo que sus resultados van a poder ser publicados en una revista de alto impacto dado la calidad, el número y tiempo de seguimiento de los pacientes.

Madrid, a 5 de Abril de 2017.

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

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	Marta Calvo Arévalo
Título de la Tesis	TRASPLANTE RENAL DE DONANTE EN ASISTOLIA: EXPERIENCIA DE 20 AÑOS
Facultad o Centro	FACULTAD DE MEDICINA UCM MADRID

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	Alberto Barrientos Guzmán
Centro al que pertenece y dirección	Hospital Clínico San Carlos, Servicio de Nefrología. Avda Prof Martín Lagos s/n 28040, Madrid
D.N.I./Pasaporte	1066163K
e-mail	alberbarry@gmail.com

	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 titulada: “ Trasplante renal de donante en asistolia: experiencia de 20 años” es un estudio realizado con un elevado número de pacientes trasplantados renales de donante en asistolia no controlada comparado con pacientes trasplantados renales de

donantes en muerte cerebral. Se muestra dicha experiencia, referente a nivel mundial por su número de pacientes y por su largo tiempo de seguimiento.

Ello unido a la rigurosa metodología y a la relevancia de los resultados obtenidos en este trabajo hace que reúna los requisitos para ser admitido a trámite para tesis doctoral.

Madrid, a 5 de Abril de 2017.

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.

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer, en primer lugar, a la Doctora Ana Sánchez Fructuoso por su ejemplo de trabajo incesante, inculcándome en todo momento el interés e importancia de la investigación en estos tiempos de elevada presión asistencial. Sus enseñanzas y conocimientos en el ámbito del trasplante renal, conocidos a nivel mundial, han hecho posibles la elaboración de esta tesis. Me honra, por todo ello, que haya confiado en mí para el presente trabajo.

También es mandatorio agradecer al Profesor Barrientos su cariño mostrado desde mis primeros pasos como residente de Nefrología en el HCSC hasta el momento actual. Su inquietud investigadora queda plasmada en su apuesta por la donación en asistolia cuando nadie en España lo hacía. Logró, con los buenos resultados obtenidos, que hoy sea considerada otra fuente más de obtención de riñones para la donación. Gracias a su apuesta este trabajo hoy ha sido posible.

En tercer lugar agradecer a mis padres y a mi hermana la dedicación, el apoyo y el cariño que me han brindado durante todos estos años, animándome en todo momento a conseguir todas mis metas.

En cuarto lugar, a todos mis compañeros que me han animado, y ayudado en la elaboración de esta tesis: Dra. Moreno de la Higuera, Dra. Calvo, Dra. Rodríguez Cubillo, Dra. Fernández, Dra. Pérez Flores, Dr. Shabaka, Dra López de la Manzanara y Dr. Santiago. Sois como una segunda familia para mí.

Y, finalmente, a Carlos por entenderme, respetarme y ayudarme hasta en lo imposible, haciendo de mí una persona cada día mejor.

LISTA DE ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

- HCSC: HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS.
- ONT: ORGANIZACIÓN NACIONAL DE TRASPLANTE.
- ERC: ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.
- ERT: ENFERMEDAD RENAL TERMINAL.
- HTA: HIPERTENSIÓN ARTERIAL.
- DM: DIABETES MELLITUS.
- TRS: TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA.
- TX: TRASPLANTE RENAL.
- MC: MUERTE CEREBRAL.
- MCE: MUERTE CEREBRAL CRITERIOS EXPANDIDOS.
- DA: DONACIÓN EN ASISTOLIA.
- DV: DONANTE VIVO.
- PCR: PARADA CARDIORESPIRATORIA.
- RCP: REANIMACIÓN CARDIOPULMONAR.
- MP: MÁQUINA DE PERFUSIÓN.
- TIF: TIEMPO DE ISQUEMIA FRÍA.
- TIC: TIEMPO DE ISQUEMIA CALIENTE.
- ACV: ACCIDENTE CEREBROVASCULAR.
- TEP: TROMBOEMBOLISMO PULMONAR.
- TIMO: TIMOGLOBULINA.
- CSA: CICLOSPORINA.
- AZA: AZATIOPRINA.
- P: PREDNISONA.
- MMF: MICOFENOLATO.
- FK: TACROLIMUS.
- SIM: SIMULECT
- ARIL-2: ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE IL-2.
- RFI: RETRASO EN FUNCIÓN RENAL DEL INJERTO.
- NFP: NO FUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO.

LISTA DE ABREVIATURAS

- UCI: UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS.
- CMV: CITOMEGALOVIRUS.
- MAT: MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA.
- IFTA: FIBROSIS INTERSTICIAL Y ATROFIA TUBULAR.



ÍNDICE

ÍNDICE

ÍNDICE

I. RESUMEN:	20
II. ABSTRACT	24
III. INTRODUCCIÓN	28
1. Trasplante renal: aspectos iniciales.	28
2. El drama de la lista de espera de trasplante renal.	30
3. Mortalidad en lista de espera de trasplante renal	37
4. Calidad de vida de los pacientes trasplantados renales.	41
5. Estrategias para reducir la lista de espera de trasplante renal.	47
5.1- ESTRATEGIAS PARA ENLENTECER LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.	47
5.2- ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO Y REDUCIR EL NÚMERO DE TRASPLANTES PERDIDOS.	47
5.3- ESTRATEGIAS PARA INCREMENTAR EL NÚMERO DE DONANTES.	48
6. Donación en asistolia.	53
7. Donación en asistolia no controlada.	62
8. Resultados del trasplante renal de donante en asistolia.	75
8.1-TRASPLANTE RENAL DE DONANTE EN ASISTOLIA Y MUERTE CEREBRAL.	75
8.2-TRASPLANTE RENAL DE DONANTE EN ASISTOLIA Y MUERTE CEREBRAL CON CRITERIOS EXPANDIDOS.	79
8.3-TRASPLANTE RENAL DE DONANTE EN ASISTOLIA CONTROLADA Y NO CONTROLADA.	82
8.4- TRASPLANTE RENAL DE DONANTE AÑOSO EN ASISTOLIA	84
9. La donación en el Hospital Clínico San Carlos.	86
IV. JUSTIFICACIÓN. HIPÓTESIS. OBJETIVOS.	94
1.Justificación	94
2.Hipótesis	94
3. Objetivos	94
V. MATERIAL Y MÉTODOS	97
1. Diseño del estudio	97
2. Población de estudio	97

ÍNDICE

3. Variables de interés	98
4. Metodología. Programa de trasplante renal de donación en asistolia del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.	100
5. Obtención de datos	102
6. Análisis estadístico	102
7. Soporte económico	104
VI. RESULTADOS	106
1. Población estudiada	106
2. Características demográficas	106
3. Retraso en la función inicial del injerto (RFI)	112
4. Rechazo agudo	117
5. Función renal y proteinuria	119
6. Supervivencia del injerto	121
7. Estudio de no viabilidad del injerto	130
8. Supervivencia del paciente	132
9. Lista de espera: repercusión de la DA no controlada en nuestro Centro.	146
VII. DISCUSIÓN	148
VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS	169
IX. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	172
X. CONCLUSIONES	174
XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	177
XII. ANEXOS	196
1. LISTADO DE FIGURAS	196
2. LISTADO DE TABLAS	200
3. CONSENTIMIENTO INFORMADO	202



I.RESUMEN

I. RESUMEN:

TRASPLANTE RENAL DE DONANTE EN ASISTOLIA: EXPERIENCIA DE 20 AÑOS. INTRODUCCIÓN

El desequilibrio entre los pacientes a la espera de un trasplante renal y la escasez de órganos es cada vez mayor. El tiempo en diálisis y los períodos prolongados en lista de espera de trasplante renal han demostrado un aumento en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes. Diversas estrategias se están desarrollando con la finalidad de dar solución a esta dramática situación. Es importante destacar las estrategias dirigidas a un aumento del pool de donantes, fomentando el empleo de la donación en vivo y de los clásicamente denominados riñones subóptimos: bloque pediátrico, donante añoso y donación en asistolia (DA).

La DA presenta un interés creciente. El uso de riñones procedentes de DA controlada ha demostrado aumentar el número de riñones para trasplante, con buenos resultados a largo plazo. Muchos Centros mantienen la negativa al uso de la DA no controlada, debido a los aspectos éticos y legales, a la complejidad organizativa y también a la escasa evidencia sobre su evolución a largo plazo.

El Hospital Clínico San Carlos de Madrid y su programa de DA no controlada, instaurado en 1989 e impulsado por el Profesor Barrientos y su equipo, constituye un referente a nivel mundial. Es este Hospital el que presenta, desde el inicio de su programa hasta nuestros días, la mayor actividad trasplantadora en cuanto a DA no controlada se refiere, siendo ésta la alternativa más importante para el aumento de la donación de órganos en España.

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El importante problema de la lista de espera de trasplante renal obliga a la búsqueda de nuevas fuentes de órganos, por ello realizamos un estudio en relación al trasplante renal de **donante en asistolia no controlado (categoría II de Maastricht)** mostrando la experiencia y resultados de la mayor cohorte unicéntrica publicada en la literatura (perteneciente a la DA tipo II del Hospital Clínico San Carlos de Madrid), con

RESUMEN

el objetivo de mostrar este tipo de donación como una alternativa válida de trasplante renal y ampliar así su uso por los distintos Centros.

Hipótesis: El trasplante renal de donante en asistolia no controlada presenta mejores resultados que el trasplante renal de donante en muerte cerebral con criterios expandidos, constituyendo una fuente viable de trasplante renal.

Objetivo principal: Conocer la supervivencia de los injertos renales procedentes de donantes en asistolia comparada con la supervivencia de los injertos renales de donante en muerte cerebral.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de cohortes retrospectivo. Se incluyeron los trasplantes renales llevados a cabo en nuestro Centro entre Enero de 1996 y Diciembre de 2015. Se compararon los resultados obtenidos de receptores de trasplante renal de donación en asistolia no controlada (n=774) con los de receptores de trasplante renal de muerte cerebral (n=613). Los receptores de muerte cerebral se dividieron en dos grupos: donantes en muerte cerebral con criterios estándar (MC) (n=366) y donantes en muerte cerebral con criterios expandidos (MCE) (n=247). Las variables analizadas fueron las siguientes: factores demográficos de donante y receptor, supervivencia del injerto, retraso en la función inicial del injerto, rechazo agudo, función renal y proteinuria, ausencia de función primaria del injerto, supervivencia del paciente. Posteriormente se analizaron factores pronósticos para la supervivencia del injerto, el retraso en la función inicial del injerto, la no función primaria y la supervivencia del paciente.

RESULTADOS

El tiempo mediano desde el inicio de diálisis hasta el trasplante se redujo de 25,1 meses (RIC 13,0-54,9) a 12,9 meses (RIC 5,6-24,8 meses). Se trasplantaron 107 pacientes en situación de pre-diálisis. El tiempo mediano de seguimiento del estudio fue de 9,64 años (RIC 5,36-14,28).

La supervivencia del injerto al año, a los 5 y a los 10 años fue en el grupo de receptores de MC de 91,7%, 86,2% y 81,3% respectivamente versus 86%, 75,7% y 61,3% en el grupo de receptores de MCE y de 85,1%, 79,2% y 73,3% en el grupo de

RESUMEN

receptores de DA ($p < 0,001$). La supervivencia del injerto en receptores de DA fue peor que en receptores de MC (0,03), pero mejor que en MCE (0,028).

La causa principal de pérdida del injerto fue la no función primaria, principalmente secundaria a microangiopatía trombótica (MAT). El análisis multivariable reflejó que el tiempo de parada cardiorespiratoria (PCR) y las causas de muerte: tromboembolismo pulmonar (TEP) y traumática del donante, eran factores pronósticos en el desarrollo de MAT.

El análisis multivariado mostró una interacción entre la presencia de retraso en la función inicial del injerto (RFI) y el tipo de donante, de manera que en ausencia de RFI, los receptores de MCE tuvieron 1,64 veces más posibilidades de pérdida del injerto (OR 1,02-2,65) si se comparaban con la DA. El riesgo de pérdida del injerto era de 2,75 veces más en los receptores de MCE (OR 1,67-4,51) y de 1,8 veces más en los receptores de MC (OR 1,08-2,99) en presencia de RFI cuando se comparaban con la DA. La presencia de RFI no conllevó una peor supervivencia en los receptores de DA.

Los receptores de MCE presentaron la peor función renal en todas las determinaciones de manera estadísticamente significativa, incrementándose la diferencia en relación a los receptores de DA con el transcurso del tiempo.

En cuanto al rechazo agudo y la supervivencia de los pacientes no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

CONCLUSIONES

La DA supuso una fuente de órganos viables y permitió la disminución del tiempo en lista de espera de trasplante renal. La DA presentó mejores resultados que la MCE. La principal limitación de la DA fue la MAT, en estrecha relación con el tiempo de isquemia caliente (TIC). La valoración rigurosa del donante, especialmente si la causa de muerte es tromboembolismo pulmonar o trauma y el acortamiento del TIC son un reto en este tipo de donación. Es fundamental para el éxito de la DA el cumplimiento estricto de un protocolo previamente establecido, donde el equipo de trasplante y el equipo de emergencias extra-hospitalarias estén perfectamente coordinados y se garantice así una gestión adecuada de los donantes.

II.ABSTRACT

II. ABSTRACT

NON-HEART-BEATING DONOR KIDNEY TRANSPLANTATION: A 20-YEAR SINGLE CENTER EXPERIENCE

INTRODUCTION

The imbalance between patients on the waiting list for a kidney transplant and the scarcity of organs for kidney transplantation is increasing with time. The prolonged period of time on dialysis and on the kidney transplant waiting list has shown to increase both morbidity and mortality of these patients. Diverse strategies have been developed with the aim of solving this dramatic situation. It is important to highlight the strategies taken to expand the donor pool, encouraging the use of live donation and the classically called suboptimal kidneys: en bloc pediatric kidney transplants, aged donors and non-heart-beating donors (NHBD).

NHBD present an ever-increasing interest. The use of kidneys from controlled NHBD has shown to increase the amount of organs available for transplantation, with good results on the long term. Many centers are still reluctant to use uncontrolled NBHD on ethical and legal grounds, and also due to the organizational complexity and the limited evidence on its long term results.

Hospital Clínico San Carlos in Madrid and its uncontrolled NBHD program, which was launched in 1989 and driven by Professor Barrientos and his team, is considered to be a worldwide referent. This hospital holds out, from its initial days to the present, the highest transplantation activity regarding uncontrolled NBHD, which is the most important alternative for increasing organ donation in Spain.

JUSTIFICATION, HYPOTHESIS AND OBJECTIVES

The relevant problem of the kidney transplant waiting list forces the search for new organ sources, thus we conducted a study concerning **uncontrolled non-beating-heart donor kidney transplantation** (Maastricht Category II) showing the experience and the results of the largest single center cohort published in literature (belonging to type II NBHD of Hospital Clínico San Carlos in Madrid), with the aim of demonstrating this type of donation as a valid alternative for kidney transplantation and hence widen

ABSTRACT

its use in other centers.

Hypothesis: Uncontrolled non-beating-heart donor kidney transplantation presents better results than kidney transplantation from expanded criteria donors after brain death, constituting a viable source for kidney transplantation.

Main objective: To learn the renal graft survival from non-heart-beating donors compared to renal graft survival from donors after brain death.

MATERIAL AND METHODS

A retrospective cohort study was conducted. All kidney transplants carried out at our center between January 1996 and December 2015 were included. The results of kidney transplant recipients from non-beating-heart donors (n=774) were compared to those of kidney transplant recipients from donors after brain death (n=613). Recipients from donors after brain death were divided into two groups: standard criteria donors after brain death (BDD) (n=366) and expanded criteria donors after brain death (EC-BDD) (n=247). The analyzed variables were the following: donor and recipient demographic factors, graft survival, delayed graft function, acute rejection, renal function and proteinuria, absence of primary graft function, and patient survival. Later, prognostic factors for graft survival, delayed graft function, absence of primary graft function and patient survival were studied.

RESULTS

Median time from start of dialysis to transplantation was reduced from 25.1 months (IQR 13.0-54.9) to 12.9 months (IQR 5.6-24.8 months). 107 patients were transplanted pre-emptively.

The median follow-up time was 9.64 years (IQR 5.36-14.28).

Graft survival at one, five and ten years for recipients from BDD was of 91.7%, 86.2% and 81.3% respectively versus 86%, 75.7% and 61.3% in recipients from NBHD (p<0,001). Graft survival in recipients from NBHD was worse than that of recipients from BDD (p=0.03), but better than EC-BDD (p=0.028).

The main cause of graft loss was primary nonfunction, mainly due to thrombotic

ABSTRACT

microangiopathy (TMA). The multivariate analysis showed that the duration of cardiac arrest and the cause of death of the donor, namely pulmonary embolism and traumatic causes, were the main predictive factors for development of TMA.

Multivariate analysis for graft loss showed an association between the presence of delayed graft function (DGF) and donor type. In absence of DGF, recipients from EC-BDD had a higher risk of graft loss than recipients from NBHD (HR 1.64, 95% CI 1.02-2.65). In presence of DGF, kidney transplant recipients from BDD had a higher risk of graft loss, both those from BDD (HR 1.79 95% CI 1.08-2.99) and EC-BDD (HR 2.75, 95% CI 1.67-4.51). The presence of DGF was not associated with worse graft survival in recipients from NBHD.

Recipients from EC-BDD showed worse renal function in all determinations in a statistically significant manner, observing an increasing difference with time compared to recipients from NBHD.

Regarding acute rejection and patient survival, no statistically significant differences were observed between any of the groups.

CONCLUSIONS

NBHD has shown to be a viable source for organ donation and has allowed for the reduction in the kidney transplant waiting list time. NBHD has shown better results than EC-BDD. The main limitation of NBHD was TMA, which is closely related to warm ischemia time (WIT). An arduous evaluation of donors, especially if the cause of death is pulmonary embolism or trauma, and shortening WIT constitute a challenge in this type of donation. It is fundamental for the success of NBHD that a strict compliance to a previously established protocol is followed, where both the transplant team and the out of hospital emergency team are perfectly coordinated and thus guarantee an adequate management of donors.

III.INTRODUCCIÓN

III. INTRODUCCIÓN

1. Trasplante renal: aspectos iniciales.

El trasplante renal es uno de los grandes avances de la medicina moderna, siendo calificado como “el milagro del siglo XX”(1).

Su comienzo clínico se produce en la década de los 50 del pasado siglo, precedido de experiencias en animales y humanos que ya anunciaban la posibilidad de utilizar este tratamiento en enfermos con insuficiencia renal terminal que precisaban la diálisis para mantenerse con vida(1, 2).

Los donantes a corazón parado fueron los primeros donantes en la historia de los trasplantes. La fuente de los mismos eran personas a las que, tras haberse producido la parada cardíaca, se les extraía los riñones después de un período de tiempo más o menos prolongado. Los malos resultados conseguidos hicieron que esta fuente de órganos fuera prácticamente abandonada.

Es en la década de los 70 cuando el trasplante se consolida tras avances progresivos, como son, el perfeccionamiento de la tipificación HLA, la aceptación generalizada de la muerte cerebral y su reconocimiento legal (con el progreso de las técnicas de reanimación y los cuidados intensivos), el aprovechamiento e intercambio procedente de riñones de cadáver, el incremento de trasplantes de donante vivo, cambios en la inmunosupresión, así como los avances en las técnicas quirúrgicas (2, 3).

La escasez de donantes en los inicios de la década de los 90 obliga a la búsqueda de nuevas fuentes de órganos. Resurge así el abandonado donante a corazón parado. España adquiere un papel principal en este tipo de donación, siendo el Hospital Clínico San Carlos de Madrid el hospital pionero en establecer un programa de asistolia no controlada impulsado por el Profesor Barrientos y su equipo, programa de trasplante con una importante repercusión a nivel mundial.

INTRODUCCIÓN

Para aprovechar al máximo el número de donantes potenciales se pone en marcha en España la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) por el Dr. Matesanz a finales de los años 80. Esta organización tiene la finalidad de coordinar las actividades de donación, extracción, preservación, distribución, intercambio y trasplante de órganos y tejidos en el conjunto del Sistema Sanitario Español (4). Se establece así la llamada “Cultura del Trasplante” entre los profesionales sanitarios, y España se convierte desde el 1992 en el primer país del mundo con mayor número de órganos y mayor número total de trasplantes de riñón efectuados anualmente. La ONT junto con su red de coordinadores de Trasplante conforman así el “modelo español”, reconocido internacionalmente por su labor (5).

En consecuencia, el trasplante renal se ha colocado siempre en la vanguardia de la Medicina y su evolución en todas las vertientes (clínica, quirúrgica e inmunológica) ha estado marcada por la concesión de más Premios Nobel que en ningún otro campo de esta disciplina: (2, 6)

- Alexis Carrel (1912) “ por describir técnicas de trasplante de órganos”
- Jean Dausset (1960) “primer antígeno leucocitario del sistema MHC”
- Joseph E. Murray (1990)” primer trasplante entre gemelos univitelinos”

El trasplante renal constituye, por tanto, el tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes con enfermedad renal terminal, al mejorar su calidad de vida y su supervivencia, y tratarse de un tratamiento coste efectivo (7, 8).

A pesar de los grandes avances presentados, son muchos los problemas que aún se mantienen por resolver, como por ejemplo, la insidiosa pérdida de injertos por disfunción crónica de los mismos; las múltiples complicaciones asociadas a las drogas inmunosupresoras como la nefrotoxicidad, hipertensión arterial, hiperlipemia y diabetes; el aumento en la incidencia de tumores como consecuencia de una inmunosupresión mantenida (9). Destacando, por su gravedad la importante y creciente diferencia entre los órganos disponibles y la demanda de los mismos: lo que podemos considerar como el drama de la lista de espera de trasplante renal (10).

2. El drama de la lista de espera de trasplante renal.

En España, hasta los años 70 los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada morían inexorablemente. Desde entonces hubo un gran desarrollo de los programas de tratamiento sustitutivo de la función renal mediante diálisis y trasplante, de manera que hoy en día todos pueden ser tratados con altos índices de calidad (11).

Desde el inicio del trasplante renal como terapia renal sustitutiva, en España más de 55000 pacientes han sido trasplantados. Sin embargo, también en nuestro país queda patente el grave problema originado por la gran diferencia entre el número de pacientes que precisan ser trasplantados y el número de órganos disponibles. Así durante los últimos años la lista de espera renal se ha mantenido bastante estable tras el discreto y paulatino incremento que se produjo durante la primera década del siglo XXI (12) (Figura 1).

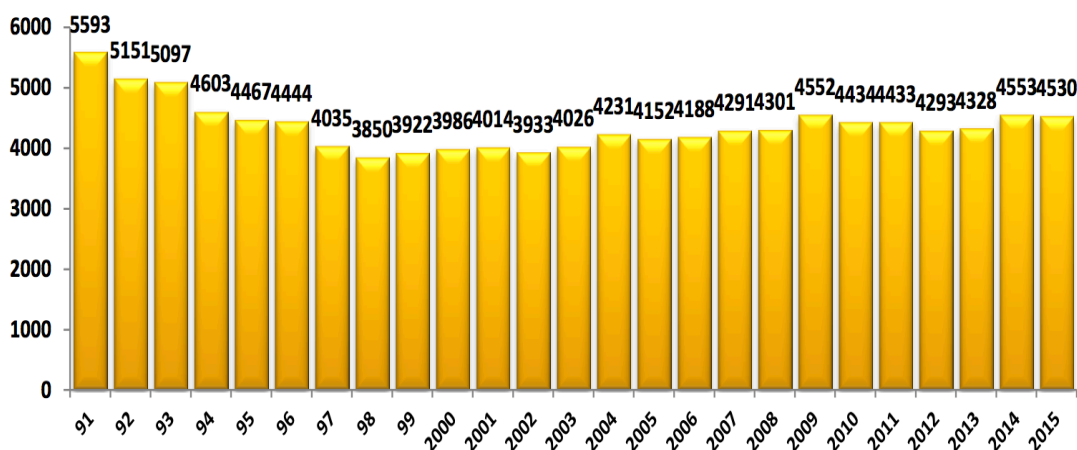


Figura 1. Lista de espera de trasplante renal en España 1991-2015

De acuerdo a la última memoria de trasplante renal registrada en 2015 por la ONT (que encontramos disponible en su página web: www.ont.es), durante el año 2015 se han realizado en nuestro país 2.905 trasplantes renales (Figura 2) de los que 54 eran trasplantes infantiles. Esto supone un incremento del 8,5% respecto al año 2014. Una nota de prensa del ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad publicada en enero 2017 refiere que nuestro país ha alcanzado máximos de actividad en la historia de la ONT en trasplante renal y pulmonar, habiéndose realizado 2994 trasplantes renales en el año 2016.

INTRODUCCIÓN

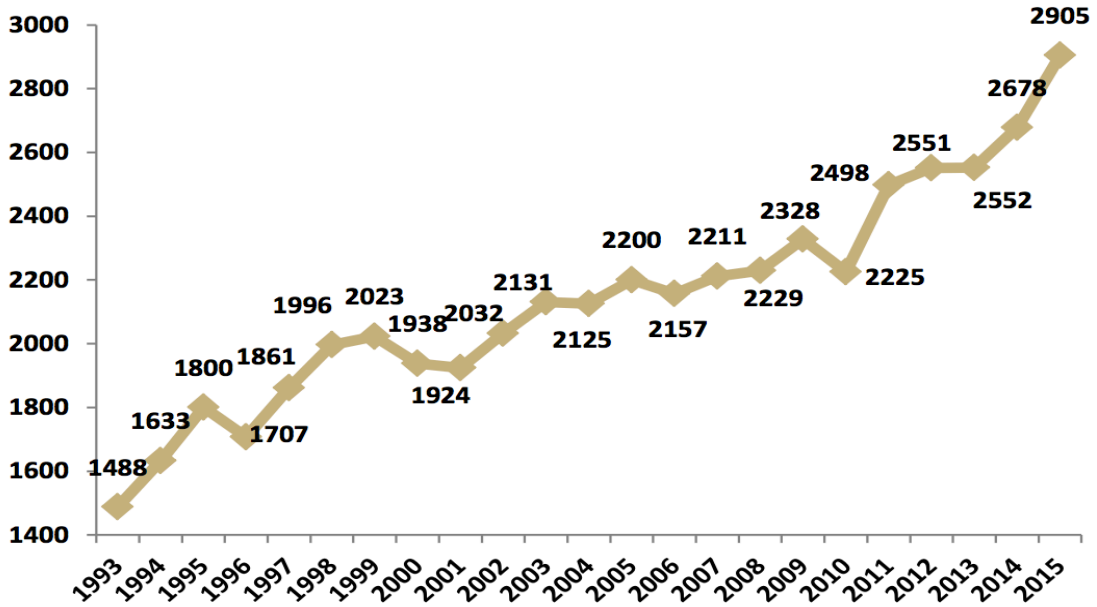


Figura 2. Trasplante renal. Actividad en España. 1993-2015

La tasa de trasplante renal de cadáver por millón de población se sitúa en 54; lo que nos coloca entre los países con una mayor tasa en este tipo de trasplantes (Figura 3).

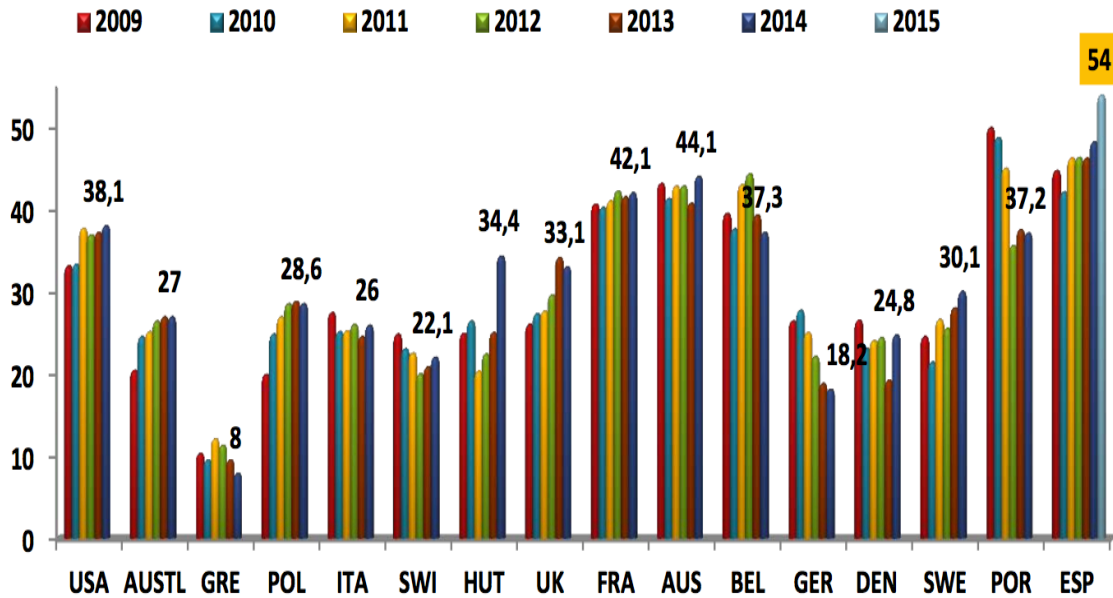


Figura 3. Actividad trasplante renal de cadáver (pmp). España versus otros países. 2009-2015.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad disponemos en España de 46 centros de trasplante renal autorizados, 39 de adultos y 7 de trasplante infantil. Constituyendo el trasplante de donante cadáver su actividad prioritaria (tabla 1).

Tabla 1. Tipos de trasplante renal realizados en España desde 2001.

Año	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Total Tx	1924	2032	2131	2125	2200	2157	2211	2229	2328	2225	2498	2551	2552	2678	2905
Don. Vivo	31	34	60	61	87	102	137	156	235	240	312	361	382	423	388
Don. Cadáver	1893	1998	2071	2064	2113	2055	2074	2073	2093	1985	2186	2190	2170	2255	2517
Bloques	5	8	13	8	3	5	5	4	11	3	7	4	5	4	6
Birrenales	24	33	25	31	17	31	23	19	10	22	22	15	9	5	0
Asistolia	26	71	80	92	97	78	104	105	148	158	140	201	200	251	460
Infantiles	60	66	68	68	72	58	72	62	62	58	63	59	67	58	54

Como se muestra en la tabla 1, durante el año 2015 se han realizado 388 trasplantes renales de donante vivo, lo que supone el 13,4% del total de la actividad renal. Se objetiva una reducción que coincide con un llamativo crecimiento del número de trasplantes de donante cadáver, fundamentalmente de donante en asistolia, en los últimos años (figura 4 y 5).

INTRODUCCIÓN

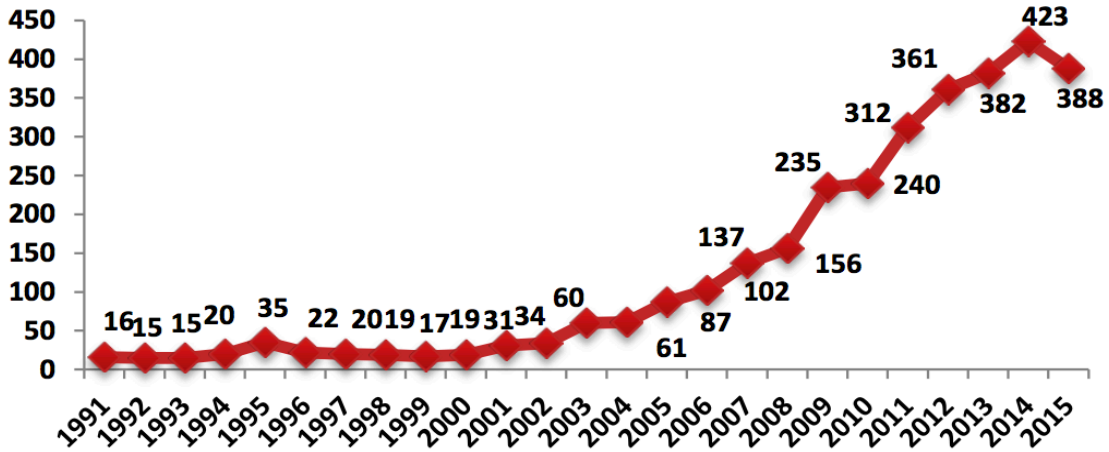


Figura 4. Actividad trasplante renal donante vivo

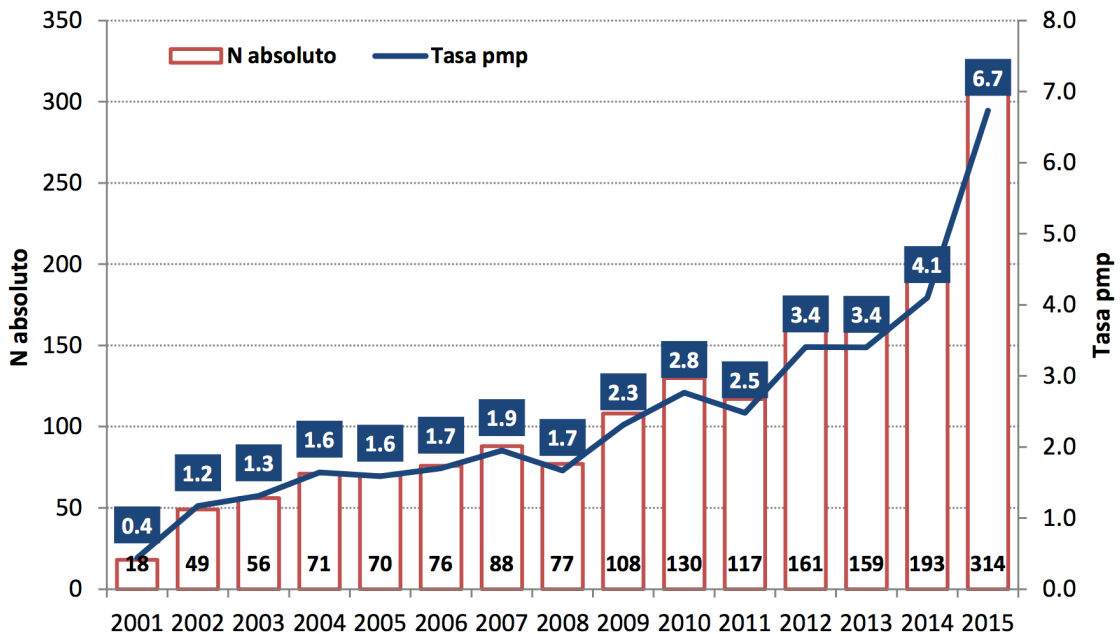


Figura 5. Actividad trasplante renal donante asistolia.

En el año 2015 se alcanzó en nuestro país un máximo histórico de 314 donantes en asistolia, correspondiendo a una tasa de 6,7 por millón de población (pmp) (Figura 5). Esta tasa es superior a la descrita para ese mismo año en Australia (5,0 pmp) y Estados Unidos (4,6 pmp), aunque inferior a la de otros países europeos como Bélgica (9,7 pmp), Holanda (9,2 pmp) y Reino Unido (8,5 pmp). No obstante, en números absolutos, **España es el tercer país del mundo en actividad de DA**, a continuación de Estados Unidos y Reino Unido, con 1494 y 548 donantes en asistolia en el año 2015.

INTRODUCCIÓN

Sin embargo existe un incremento paulatino de los pacientes incidentes y prevalentes con enfermedad renal crónica en los países desarrollados, en estrecha relación al envejecimiento de la población y a comorbilidades como la hipertensión arterial (HTA) y la Diabetes Mellitus (DM), subsidiarios de tratamiento sustitutivo renal (13). Así, de acuerdo a los últimos datos presentados por la Sociedad Española de Nefrología en octubre 2016, en colaboración con la ONT y los Registros Autonómicos de Enfermos renales, en el año 2015 la incidencia de enfermedad renal crónica terminal en nuestro país fue de 134,29 pmp, con un aumento progresivo de la prevalencia de ERT, situándose por encima de los 1.200 pmp. Encontrándose un total de 4.327 pacientes en lista de espera de trasplante renal en el citado año (figura 6).

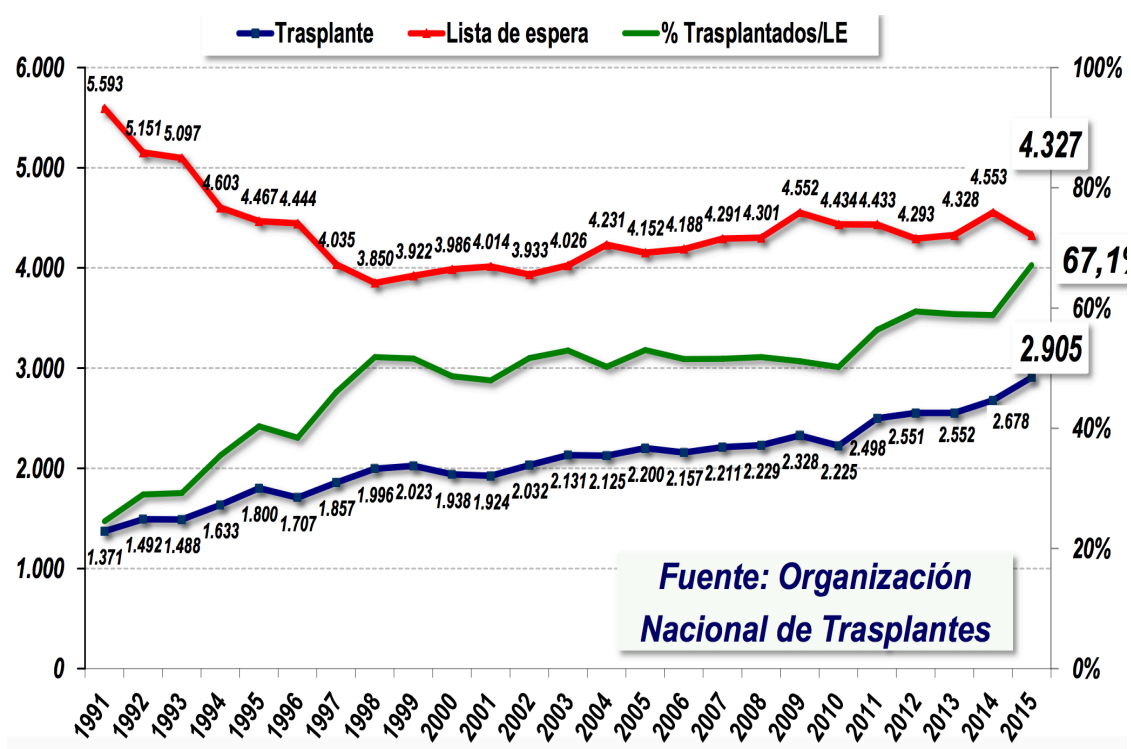


Figura 6. Informe de diálisis y trasplante 2015.

Es de reseñar una nota de prensa de enero 2017, del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, donde se reseña que España es líder mundial en donación y trasplante durante 25 años consecutivos, tras analizar la actividad en donación del año 2016, destacando que la **donación en asistolia (DA)** se afianza en nuestro país como la vía más clara de expansión del número de trasplantes, con un total de 494 donantes,

INTRODUCCIÓN

suponiendo esto un incremento del 57%. Así la DA representa ya el 24% del total de donantes fallecidos, es decir, 1 de cada 4 donantes lo es en asistolia.

Pero a pesar de la extraordinaria actividad trasplantadora de nuestro país, queda clara constancia de la importancia de la situación en la que nosotros también nos encontramos: **la demanda de órganos viables para el trasplante renal supera ampliamente la oferta de los mismos.**

En EEUU, la situación reviste aún mayor gravedad si cabe, de acuerdo a registros de la OPTN/UNOS Renal Registry en un estudio realizado entre 2004 y 2013, la prevalencia e incidencia de pacientes en lista de espera aumentaron durante el período de estudio, llevándose a cabo 161.987 trasplantes con un total de 341.119 pacientes en lista de espera. De todos los pacientes en lista de espera sólo el 26% fueron trasplantados en 2004, porcentaje en descenso, con un 16,4% en 2013 (14).

Resultados publicados de manera reciente por la OPTN/SRTS en el registro anual del 2015 (15), comprueban que es la primera vez en 10 años que se produce un descenso en la lista de espera: desciende de 99.120 pacientes al inicio de año a 97.680 pacientes a finales del 2015. (Figura 7). Esto se debe a una combinación de hechos como son, el descenso en el número de candidatos desactivados, en el aumento del número de candidatos retirados de la lista de espera debido a su deteriorada situación de salud y a un aumento en el número de trasplantes. Sin embargo el incremento de pacientes activos en lista de espera continúa aumentando: desde menos de 47000 en el año 2005 a 61234 en el 2015.

INTRODUCCIÓN

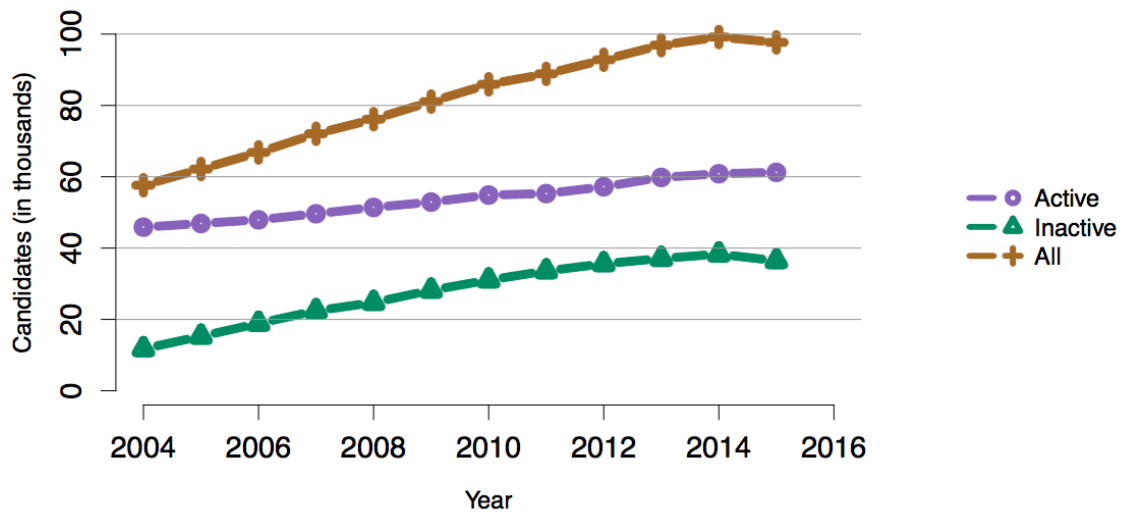


Figura 7. Evolución lista de espera de trasplante renal EEUU.

En este documento se refleja que el tiempo de espera en lista y el tiempo en diálisis de los candidatos continua aumentando. La proporción de candidatos que se encuentran más de 5 años en lista aumenta desde 11,4% en 2005 a 15,7% en 2015, mientras que la proporción de pacientes en lista de espera menor de un año continua en descenso. Prácticamente la mitad de los pacientes en lista han estado en diálisis al menos 4 años. (Figura 8).

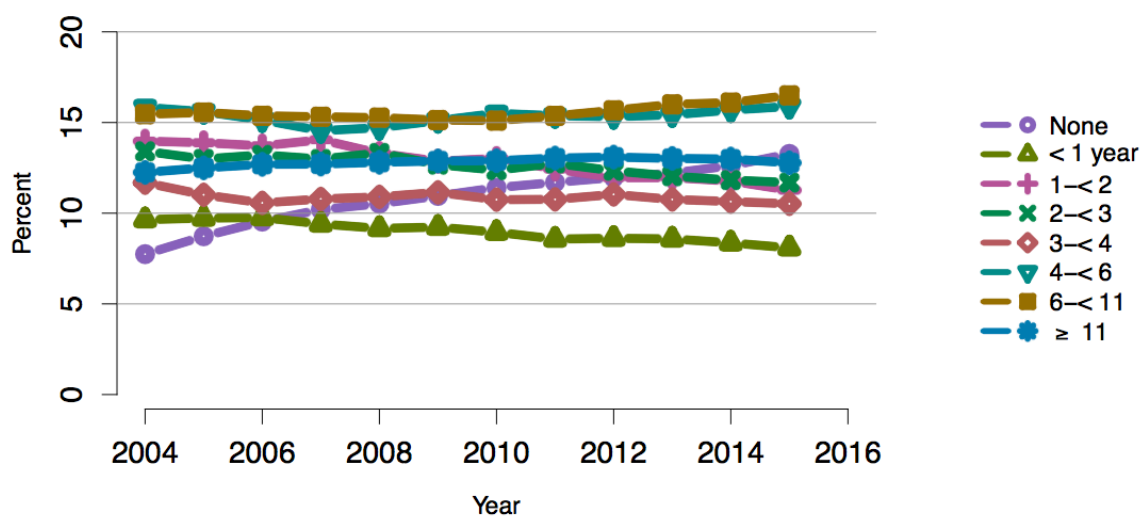


Figura 8. Distribución de la lista de espera en relación al tiempo en diálisis.

INTRODUCCIÓN

En total 18.597 trasplantes renales, tanto de adulto como de niño, incluido el trasplante multiorgánico, fueron llevados a cabo en EEUU en 2015, aumentando en relación a las cifras de 2005, cuando se realizaron 17.388 trasplantes. Incremento atribuible a la donación de cadáver, dado el descenso de la donación de vivo. (Figura 9).

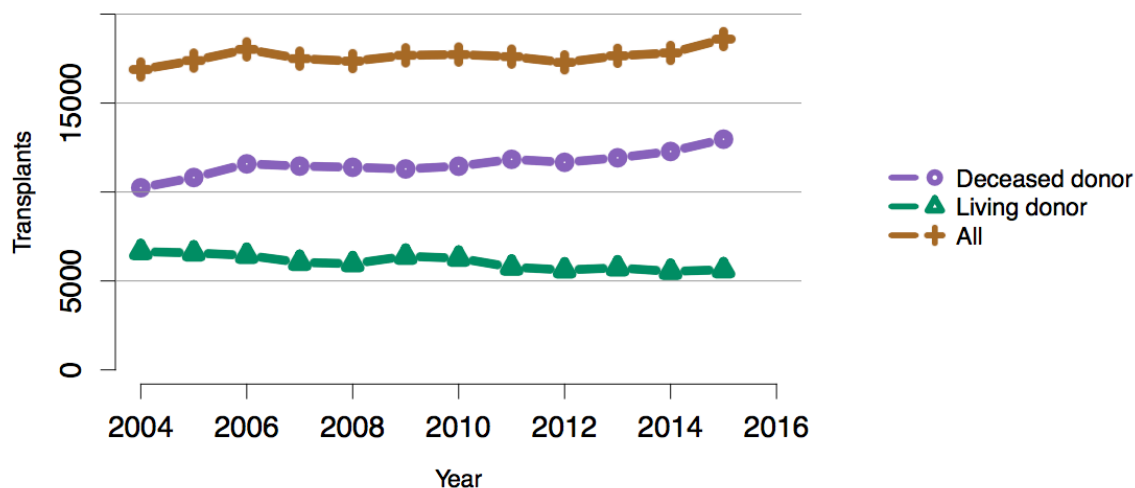


Figura 9. Trasplante renal EEUU .

Respecto a la donación de cadáver, en este registro anual, se refleja que las características demográficas de los donantes se mantienen relativamente estables en los últimos 10 años. Permaneciendo la donación de cadáver variable en función de la diferente nación de América en la que sucede, desde 7,4 a 29,3 por cada 100 defunciones. Los riñones de donantes con edad comprendida entre 50 y 65 años, y mayores, continúan presentando una alta tasa de descarte (32,9% y 62,3% respectivamente), así como los riñones de donantes diabéticos (45,1%), hipertensos (36,6%) y con creatinina superior a 1,5mg/dl (36,3%).

3. Mortalidad en lista de espera de trasplante renal

Estudios llevados a cabo por la OPTN/UNOS Renal Registry muestran nuevas características de los pacientes incluidos en lista de espera de trasplante renal, principalmente en relación a la edad: se incrementa el porcentaje de pacientes mayores de 60 años en los registros recientes comparados con los de 2004-2005. Creciendo la

INTRODUCCIÓN

proporción de pacientes de 65 años y mayores de 14,5% en 2005 a 22% en 2015. Esto se debe a que el aumento en la incidencia de la ERT tiene lugar predominantemente en lo pacientes mayores, siendo casi la mitad de los nuevos pacientes con edad superior a 65 años y un tercio mayores de 70 (16). De esta manera si la proporción continúa así, el grupo pacientes de 65 años o más superarán al grupo de pacientes de 35 a 49 años de edad en lista de espera en 2020. (Figura 10).

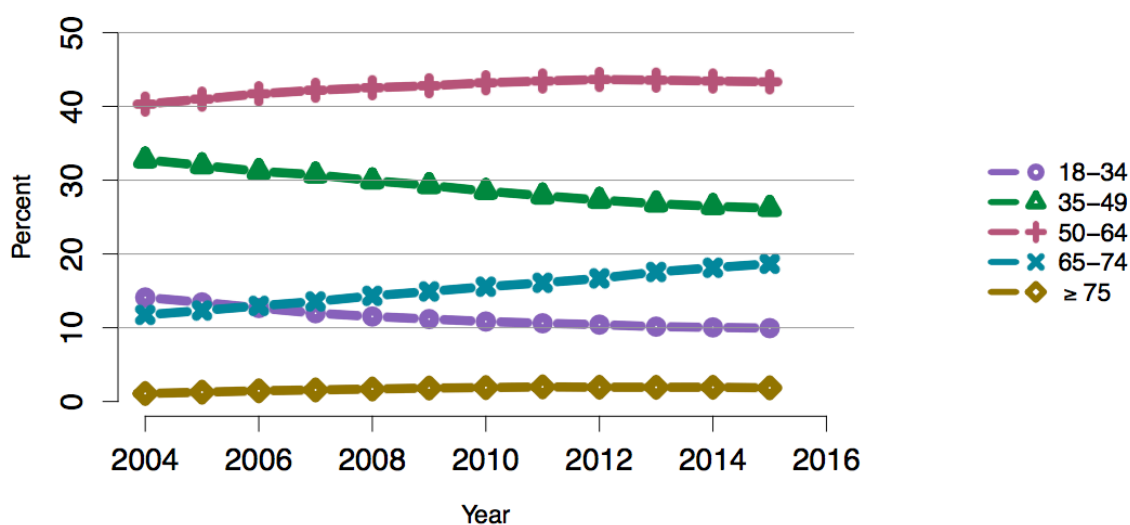


Figura 10. Distribución de los pacientes en lista de espera en relación a la edad.

Ante esto cabe decir que la mayoría de grupos apoyan el trasplante en pacientes mayores con ERT: Las guías de la Sociedad Canadiense de trasplante refieren que “ la edad avanzada no es una contraindicación para el trasplante renal”; Las guías de la Asociación renal de UK indican que “la edad no es una contraindicación para el trasplante pero la comorbilidad asociada es un importante factor limitante”; Las guías de la Sociedad Americana de Trasplante señalan que “no hay un límite absoluto de edad para la exclusión de pacientes cuya calidad de vida y salud sugieren que se van a beneficiar de un trasplante renal”. Aunque, como vemos, la edad avanzada *per se* no supone una contraindicación para el trasplante, la proporción de pacientes en lista de espera disminuye significativamente con la edad (17).

INTRODUCCIÓN

En el estudio llevado a cabo por Wolf et al. se demuestra un descenso del 68% en la mortalidad en pacientes trasplantados renales respecto a aquellos que se mantienen en lista de espera, descenso también objetivado en el grupo de pacientes mayores (18).

Este hecho también es observado en el estudio de Rao et al. donde los pacientes mayores de 70 años que reciben un trasplante renal presentan un descenso en el riesgo de muerte del 41% respecto a pacientes con características similares en lista de espera. El riesgo relativo de muerte varía con el tiempo posterior al trasplante, siendo más de dos veces mayor que en lista de espera de manera inicial, pero con un riesgo de mortalidad a partir de los 18 meses menor que los pacientes en diálisis (Figura 11) (19).

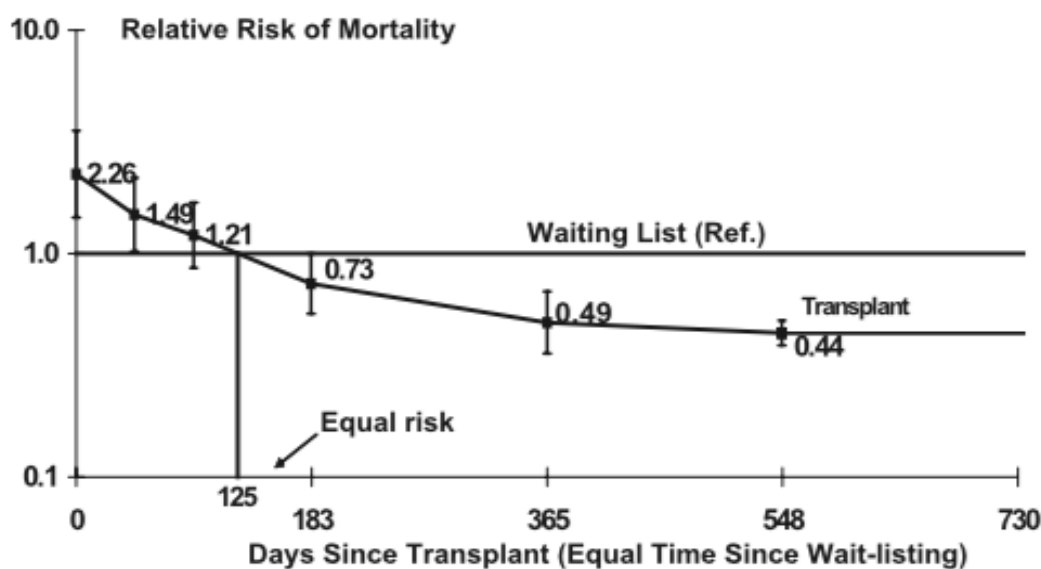


Figura 11. Riesgo relativo de muerte tras trasplante renal.

Estudios llevados a cabo de manera más reciente apoyan esta mayor supervivencia del paciente trasplantado versus el paciente en lista de espera de trasplante renal. Así en el estudio publicado por Mirshekar-Syahkal en el 2017(20) donde se incluyeron un total de 1459 pacientes en lista de espera de trasplante renal, clasificados en menores de 45 años, entre 45-65 años, y mayores o iguales a 65 años durante el período comprendido entre agosto 2002 y julio 2012, se confirmó que durante todo el estudio los pacientes mayores en lista de espera se trasplantaban menos

INTRODUCCIÓN

que los pacientes jóvenes, comprobándose que la tasa de exclusión de la lista de espera fue significativamente mayor en la cohorte de los pacientes mayores, con menos del 50% de pacientes mayores de 65 años permaneciendo activos en lista, sin trasplantarse, a los cuatro años tras la inclusión (Figura 12).

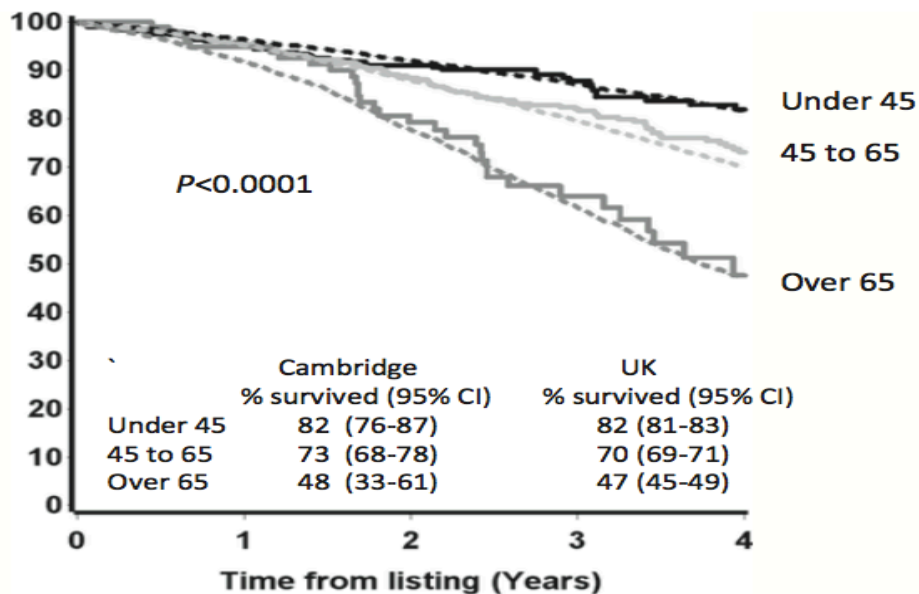


Figura 12. Tasas de exclusión de lista en relación al grupo de edad.

Se comprobó que la supervivencia del injerto era comparable en los tres grupos, pero que el trasplante se asociaba a una mayor supervivencia en los dos grupos de edad joven pero no en el grupo de pacientes iguales o mayores a 65 años. Pero sí se objetivaba una mayor supervivencia entre los pacientes mayores que recibían un trasplante renal y aquellos que permanecían en lista de espera (Figura 13).

INTRODUCCIÓN

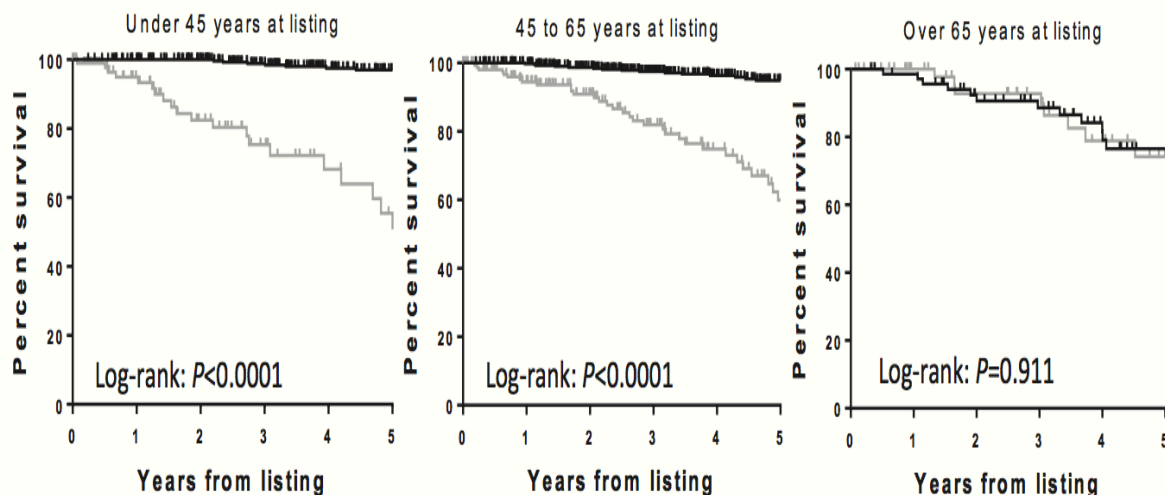


Figura 13. Supervivencia de los pacientes en función del grupo de edad. Línea negra: pacientes trasplantados. Línea gris: pacientes en lista de espera.

Como podemos ver, a diferencia de en las cohortes de pacientes jóvenes, las curvas de supervivencia entre los pacientes mayores trasplantados y los que permanecen en diálisis son muy próximas. Esto puede correlacionarse con las continuas mejoras de supervivencia del paciente en diálisis. Sin embargo, en base a lo presentado, se piensa que queda justificada la inclusión en lista de pacientes mayores en base a su decisión y a su calidad de vida.

4. Calidad de vida de los pacientes trasplantados renales.

Múltiples estudios han sido realizados con la finalidad de encontrar una respuesta a dicha pregunta, dado que el objetivo de proporcionar una adecuada TRS no es sólo el aumento de la supervivencia, sino también la mejora en la calidad de vida de los pacientes. Siendo, además, la calidad de vida un fuerte predictor de mortalidad en los pacientes con ERT (21). Cabe destacar el estudio de Laupacis et al. donde 168 pacientes fueron examinados antes y después de recibir un trasplante renal, observándose que a los 6 meses después del trasplante todos los índices relacionados con la calidad de vida habían mejorado respecto a los resultados obtenidos cuando los pacientes se encontraban en lista de espera, y que continuaban mejorando durante los dos años de seguimiento posteriores en los distintos grupos de edad (22). Del mismo

INTRODUCCIÓN

modo múltiples estudios demuestran una mejor calidad de vida en los pacientes trasplantados que en aquellos cuya TRS es la hemodiálisis o la diálisis peritoneal. (23-25). Un meta análisis llevado a cabo en el año 2000 por Cameron et al. en el que se sintetizan 49 publicaciones de estudios comparativos, pone de manifiesto que los pacientes trasplantados renales presentan menor estrés emocional y mayor bienestar psicológico que los pacientes en hemodiálisis o en diálisis peritoneal (26). Siendo esto una realidad también en el grupo de pacientes mayores (27) , por lo que han de recibir un trasplante lo antes posible, motivo por el cuál en Europa se estableció el “Eurotrasplant Senior Program” seleccionando riñones de donante añoso para pacientes mayores, habiéndose reducido así el tiempo de espera en estos pacientes, sin compromiso en su evolución (28).

En relación a todo lo previamente expuesto podemos confirmar que el trasplante renal aumenta la supervivencia a medio-largo plazo, mejora la calidad de vida de los pacientes y, además, podemos añadir que se trata de un tratamiento coste efectivo al compararlo con la diálisis (22, 29). Si bien en el primer año el trasplante renal tiene un coste que se asemeja al de un tratamiento de diálisis, es la técnica coste-efectiva mejor, porque en años subsiguientes el coste disminuye a un 20% de la cantidad inicial (11).

De esta manera parece evidente que lo deseable sería que los pacientes que alcanzan la ERT no sólo recibieran un trasplante renal, sino que pudieran hacerlo lo antes posible, aumentando así su probabilidad de supervivencia. Pero la realidad es muy distinta, no sólo no es esto posible, sino que la gran diferencia entre los órganos disponibles y el creciente número de pacientes a la espera de ellos, hace que la tasa de mortalidad de los pacientes en lista de espera sea cada vez mayor. En EEUU la tasa de mortalidad anual entre los pacientes en lista de espera es de un 5-10%, un 46% de candidatos a trasplante mayores de 60 años morirá antes de recibir un riñón. Proporción que varía según características individuales: Diabéticos (61%), mayores de 70 años (52%), grupo sanguíneo 0 (60%), pacientes sensibilizados (68%) y en diálisis previa a la inclusión en lista (53%) (30).

En España la tasa de mortalidad es similar (10%) entre los pacientes en diálisis, donde una proporción no despreciable muere mientras permanece en lista de espera (12). Siendo la enfermedad cardiovascular: cardiopatía isquémica, disfunción

INTRODUCCIÓN

ventricular y el accidente cerebrovascular, seguido de la comorbilidad infecciosa, las causas más prevalentes de dicha mortalidad (Figura 14) (31, 32).

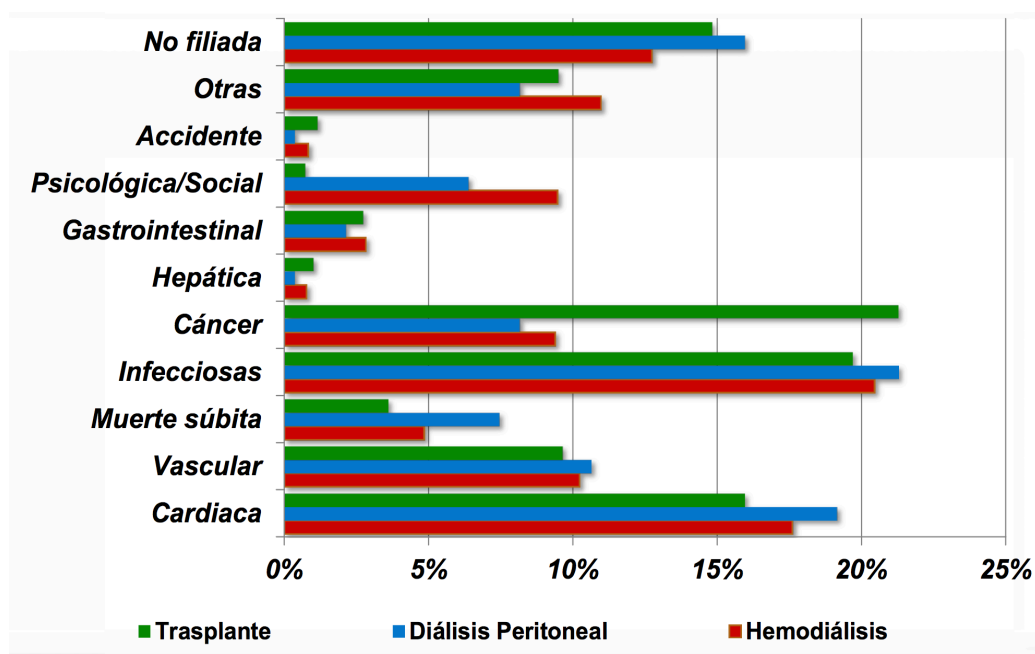


Figura 14. REER mortalidad: causas.

En relación a la tasa de mortalidad descrita podemos identificar factores de riesgo inherentes al estado urémico conferido por la enfermedad renal, pero también factores no relacionados con la uremia, como son la edad y los factores clásicos de riesgo cardiovascular: diabetes e hipertensión arterial. En población europea, los pacientes mayores de 60 años muestran una supervivencia significativamente inferior a la de los enfermos más jóvenes. Comprobándose también que el riesgo de muerte en esta población mayor se va incrementando a medida que aumenta el tiempo de permanencia en tratamiento sustitutivo de la función renal (33).

Los factores de riesgo en pacientes con ERT han sido objeto de múltiples estudios, e incluyen factores sociodemográficos (edad, raza o estado laboral), el hábito tabáquico, la comorbilidad cardiovascular (34). Los trastornos psiquiátricos y la presencia de neoplasia previa (35), así como la presencia de enfermedad vascular periférica (36). Todo ello confirmado posteriormente en el estudio HEMO, demostrándose mayor tasa de mortalidad global y cardiovascular (37). Igualmente

INTRODUCCIÓN

resulta importante el índice de masa corporal (IMC), asociándose un IMC inferior a 23 kg/m² a un incremento relevante de la mortalidad (20%), debido posiblemente a un estado inflamatorio hipercatabólico(38). Suponiendo un IMC elevado (> 25 kg/m² en mujeres o > 35 kg/m² en varones) una contraindicación para el trasplante (39).

La prevalencia de las entidades comórbidas incluidas en el índice de comorbilidad de Charlson se incrementan de modo alarmante durante los tres primeros años de diálisis (40). Así a mayor comorbilidad, menores probabilidades de ser valorados e incluidos en lista de espera.

Sin embargo puede existir un gran solapamiento en el perfil de riesgo de los enfermos en diálisis incluidos en lista y los no incluidos para trasplante. Un estudio realizado en población americana por Schold, mostró que un tercio (34 %) de los pacientes en lista de espera durante el primer año, que aparentemente tenían menor comorbilidad, presentaron una expectativa de vida menor de cinco años (mediana de tiempo de supervivencia 3,8 años); por el contrario, un 33 % de los pacientes no incluidos en lista para trasplante, y que presumiblemente tenían mayor comorbilidad, presentaron una expectativa de vida proyectada > 5 años (mediana de supervivencia 6,6 años). Muchos de los pacientes en diálisis no incluidos en lista de espera mostraron una supervivencia superior a la de algunos pacientes que fueron precozmente incluidos en lista durante el primer año de tratamiento sustitutivo(34).

Es importante por tanto predecir la mortalidad y la comorbilidad de los pacientes en lista de espera para así poder priorizar o asignar correctamente un trasplante renal (41). Con esta finalidad se establecen distintos índices de comorbilidad en los que se incluyen también variables relacionadas con el estado urémico de estos pacientes (42-44), como son el índice de Khan, Davies o Charlson. Así como guías de práctica clínica para la adecuada evaluación y aceptación de los candidatos a inclusión en lista de espera de trasplante renal (45).

El tiempo en lista de espera de trasplante constituye otro importante factor de riesgo independiente para la mortalidad del paciente y para la disfunción del injerto (46).

INTRODUCCIÓN

Un estudio de Cosio et al. (47) analiza el impacto de la diálisis pre-trasplante, objetivando la mortalidad de los pacientes con ERT como el resultado de acumular factores de riesgo desde el inicio de la enfermedad renal, que aumentan con la progresión de la misma y progresan cuando la diálisis se inicia, tratándose de factores de riesgo principalmente relacionados con causas cardiovasculares (48). Así demostraron que los meses de supervivencia del paciente post trasplante se correlacionan con el tiempo en diálisis, sin que haya diferencias en el tipo de diálisis realizado (hemodiálisis versus CAPD) (Figura 15).

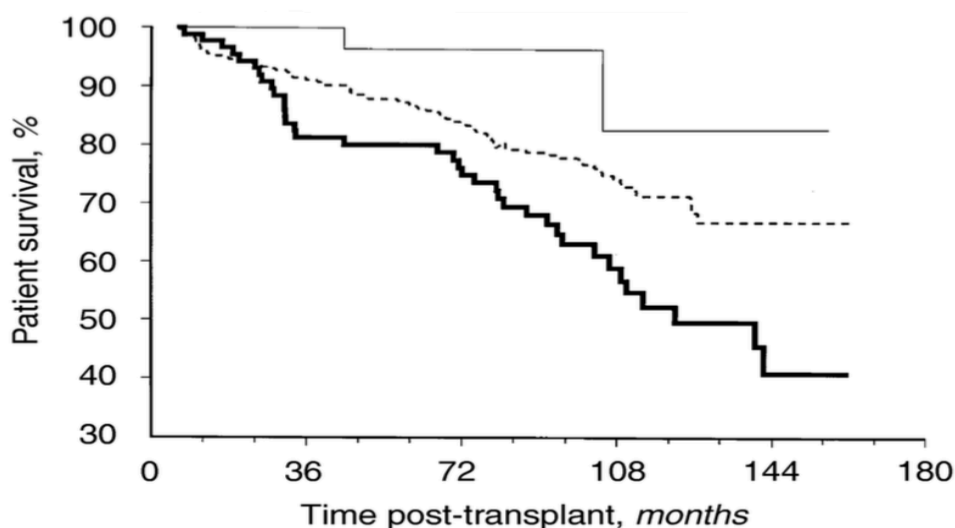


Figura 15. Supervivencia del paciente en relación al tiempo en diálisis, Kaplan-Meier. Tiempo en diálisis: No diálisis (-), de 1 a 2 años (---), 3 años o más (-). Regresión de Cox: $P=0,0003$.

Un análisis del registro renal americano (U. S. Renal Data System) llevado a cabo por Herwil-Ulf (49), demostró que no sólo el trasplante temprano (previo al inicio de diálisis) confiere una mayor supervivencia, sino que el tiempo en diálisis es un factor de riesgo dosis dependiente para la pérdida del injerto. (Figura 16)

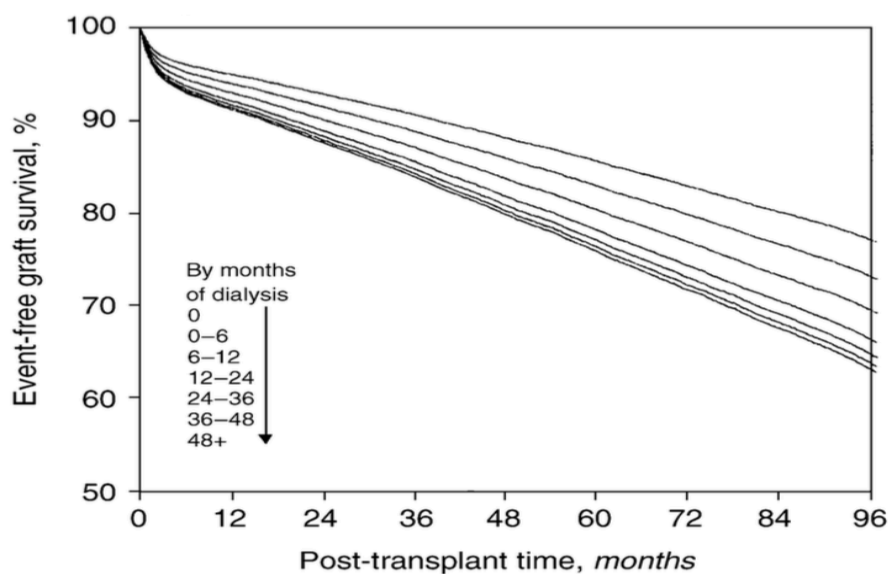


Figura 16. Supervivencia del injerto en relación al tiempo en diálisis.

En un análisis similar Mange et al. (50) confirmaron esta asociación directa entre la duración del tiempo en diálisis pre-trasplante y la pérdida de injerto renal en pacientes que recibieron un trasplante de donante vivo, de acuerdo a datos del registro americano.

En relación a lo previamente expuesto es evidente pensar que un trasplante previo a la entrada en diálisis constituye la mejor terapia para la ERT. Múltiples estudios han verificado dicha hipótesis en pacientes receptores de trasplante de vivo (51), sin embargo este tipo de trasplante es menos frecuente en donación en cadáver, debido a la escasez de donantes. Así un estudio en nuestro centro realizado por I. Pérez Flores et al. en el que se incluyeron receptores de donantes en muerte cerebral, asistolia y bloque pediátrico, divididos en dos grupos: pacientes en diálisis y pacientes sin iniciar diálisis en el momento del trasplante, puso de manifiesto menor retraso en la función del injerto en los pacientes que no habían iniciado diálisis, con una supervivencia a los dos años similar en ambos grupos, pero presentando un menor índice de comorbilidad el grupo de trasplante anticipado (52).

INTRODUCCIÓN

Todo lo anteriormente expuesto enfatiza la importancia de recibir un trasplante renal de manera temprana, habiendo estado el menor tiempo posible en lista de espera de trasplante y, siempre preferiblemente antes del inicio de diálisis. Por desgracia nuestra realidad es muy distinta, por lo que el esfuerzo en la actualidad se centra en conseguir un aumento de la fuente de órganos, evitándose así incrementos en la lista de espera y en los problemas éticos que esto asocia.

5. Estrategias para reducir la lista de espera de trasplante renal.

El incremento exponencial, como ya se ha expuesto, de pacientes en lista de espera de trasplante renal ha promovido la búsqueda de nuevas estrategias para la solución del grave problema que esto supone. Destacamos las siguientes (8):

5.1- ESTRATEGIAS PARA ENLENTECER LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

La progresión de la enfermedad renal desde el estadio 1 al 5 puede enlentecerse con la detección y el tratamiento de factores de riesgo asociados (como la anemia, la diabetes, la hipertensión arterial, la dislipemia) que contribuyen al desarrollo de la enfermedad renal terminal. Es necesario, por tanto, un diagnóstico temprano y una monitorización estrecha del paciente por un equipo multidisciplinar (53).

5.2- ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO Y REDUCIR EL NÚMERO DE TRASPLANTES PERDIDOS.

A pesar de continuos avances en la inmunosupresión, el éxito de un trasplante renal también se ve afectado por factores en donante y receptor antes y después del trasplante. Antes del trasplante en el donante factores que influyen en la supervivencia del injerto son la edad, el sexo y la compatibilidad HLA; en el receptor estos factores incluyen edad, duración de la diálisis y sensibilización. Después del trasplante eventos como el retraso en la función del injerto, rechazo agudo, infecciones, recurrencia de la enfermedad de base y nefrotoxicidad secundaria a la medicación, pueden conducir a la pérdida de la función del injerto.

INTRODUCCIÓN

Así estrategias como el trasplante renal previo al inicio de la diálisis, concordancia entre edad y compatibilidad HLA entre donante y receptor, nuevas técnicas para la preservación del injerto, uso de protocolos de desensibilización, modificación en los regímenes de inmunosupresión, respuesta del rechazo agudo, profilaxis de infecciones víricas como la causada por Cytomegalovirus, cribaje de tumores y diagnóstico temprano de los mismos, favorecen una función renal satisfactoria a largo plazo.

5.3- ESTRATEGIAS PARA INCREMENTAR EL NÚMERO DE DONANTES.

Los **potenciales donantes de trasplante renal** son: **donante de vivo y donante de cadáver**, pudiendo ser éstos de donante en asistolia o en muerte cerebral.

5.3.A. EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE RENAL A LO LARGO DE LA HISTORIA

En los primeros años del trasplante clínico los riñones se obtenían bien de donantes vivos, bien de donantes en asistolia. Así, antes de 1968 la principal fuente de órganos procedía de donantes cadáver. Los grandes avances quirúrgicos de la época demostraron que órganos abdominales y torácicos provenientes de donantes en asistolia podían ser trasplantados con éxito, pero con una muy corta supervivencia posterior del paciente. En este momento se estaba iniciando el campo de la inmunología del trasplante, y el desarrollo de soluciones de preservación era muy limitado. Sin embargo, a mitad de los años 60, varios programas de trasplante renal se encontraban activos, aunque obteniéndose pobres resultados, con un 20% de incidencia de trasplantes no funcionantes. Reconociéndose como una causa de ello prolongados tiempos de isquemia (54). En su lugar riñones procedentes de donantes de vivo emparentados constituían una mejor fuente de órganos (55). De manera paralela al desarrollo de este nuevo campo relativo al trasplante surgieron conflictos en relación a los aspectos éticos del uso de órganos de cadáveres, así como con la definición de muerte (56).

Por ello el Comité de la Escuela de Medicina de Harvard “define el concepto de coma irreversible como un nuevo concepto de muerte” con la finalidad de actualizar un criterio obsoleto de muerte que estaba propiciando una importante controversia en la obtención de órganos para trasplante (57). Aspectos publicados en 1968 en *The Journal*

INTRODUCCIÓN

of American Medical Association” establecieron el marco para la obtención de órganos, con la exigencia de que el médico que certificase la muerte no debía participar en el procedimiento del trasplante (58).

La aceptación y el uso del criterio de muerte cerebral condujo casi al cese completo de la obtención de órganos de donante en asistolia. Los buenos resultados obtenidos en relación al menor tiempo de isquemia caliente con mejor función y mayor supervivencia del injerto, conllevaron a que prácticamente todos los centros cambiaron la asistolia por la donación en muerte cerebral. Pocos programas continuaron el uso de ambos tipos de donación, en asistolia y en muerte cerebral (54).

Sin embargo, en los años 80 se promulga la Ley de Seguridad Vial tanto a nivel internacional como en España, haciendo obligatorio el uso del casco para los motoristas y del cinturón de seguridad en los vehículos, lo que conlleva una reducción de accidentes con traumatismo craneoencefálico, principal fuente de órganos hasta ese momento (4).

Mejoras notables tuvieron lugar en el ámbito de la neurocirugía, con un aumento en las craniectomías descompresivas, y también en el manejo del paciente crítico, lo que supuso una disminución en los fallecimientos de dichos pacientes. Así si en el año 2001 unas 62,5 personas pmp fallecían en situación de muerte encefálica, en 2009 el número disminuía a 53,4 pmp (12).

De esta manera a finales de los años 80 el trasplante de órgano sólido estaba limitado por la disponibilidad de donantes cadáver. Los equipos trasplantadores debían buscar nuevas alternativas, una de ellas era volver al aprovechamiento de órganos de donantes a corazón parado. Por ello fueron apareciendo protocolos encaminados a este fin en diferentes hospitales y países.

En 1980 se inicia en Europa el programa de Maastricht, el más antiguo del mundo, donde se incluyen principalmente donantes a corazón parado tipo II y en menor número del tipo III (59).

INTRODUCCIÓN

En España destaca el Hospital Clínico San Carlos de Madrid, el cuál inició su programa de donantes a corazón parado en Diciembre de 1989, tras un primer intento en 1985 que no fue exitoso, impulsado por el Profesor Barrientos Guzmán, Jefe del Servicio de Nefrología, con el apoyo del Dr. Martín Santos, Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos, tras haberse desarrollado previamente el protocolo clínico donde se establecían los criterios de selección y método de preservación previo a la extracción. En este programa se incluyen donantes del grupo II de la clasificación de Maastricht, pero se da un paso más allá ampliándose el protocolo para la obtención de donantes del grupo I, donantes no empleados en ningún otro lugar del mundo. El problema para su realización es la rapidez de respuesta del equipo extractor para conseguir que el tiempo que transcurre desde que el sujeto sufre la parada cardíaca hasta que se inician las medidas de preservación, no sea tanto que lesione irreparablemente los órganos. Ningún grupo trabajaba con este tipo de donantes, hasta que el equipo del Hospital Clínico San Carlos inició un protocolo conjunto con los servicios extrahospitalarios del Ayuntamiento de Madrid (SAMUR), protocolo puesto en marcha de manera oficial en 1996. Se constituye así el primer centro mundial en este tipo de trasplante.

Por aquellas fechas, concretamente en 1987 médicos de la Unidad de Cuidados Intensivos y del equipo de trasplantes del Centro Médico de la Universidad de Pittsburgh junto con la oficina regional de trasplantes, en respuesta a la necesidad creciente de órganos y al deseo de pacientes y familiares de donar, iniciaron reuniones para buscar nuevas fuentes de donantes, siendo los donantes a corazón parado el foco de atención. Tras múltiples debates es el 18 de mayo de 1992 cuando el protocolo de Pittsburgh fue definitivamente aprobado, incluyendo las pautas para reintroducir de nuevo la olvidada donación en asistolia, tratándose de DA controlada: tipo III y IV de la clasificación de Maastricht(60, 61).

En paralelo se habían replanteado de nuevo situaciones éticas y legales, tuvieron lugar mejoras en la preservación de los órganos, la técnica quirúrgica, la anestesia y cuidados en UCI, así como la introducción de la Ciclosporina en los años 70. Consiguiéndose en todos los estudios realizados inicialmente una función inicial del injerto, tanto en asistolia controlada como en no controlada, similar a la del trasplante de donante en muerte cerebral. A modo de ejemplo, un reporte desde Holanda en 1988 mostraba una supervivencia del injerto al año entre los donantes en asistolia idéntica a

INTRODUCCIÓN

la de los donantes en muerte cerebral, y con aclaramiento de creatinina similares. Múltiples estudios se llevaron a cabo a lo largo de los años con una evidencia creciente de que la supervivencia a largo y corto plazo de injertos provenientes de **donación en asistolia** hacen que constituyan una fuente más para el trasplante renal.

5.3.B. AUMENTO DEL POOL DE DONANTES

La gravedad del problema de la lista de espera, como venimos reseñando, promueve la búsqueda de nuevas alternativas que permitan aumentar el pool de donantes. Numerosos estudios han demostrado que donantes con criterios expandidos y aquellos englobados bajo el nombre de donantes marginales o subóptimos ofrecen una mayor supervivencia a los pacientes con ERT, sin embargo muchos centros son reacios al uso de estos riñones con el consiguiente descarte de los mismos. Riñones que probablemente aportarían una aceptable función renal, supervivencia y beneficios a muchos pacientes con ERT a la espera de un trasplante (62). Entre estas alternativas destacamos:

-Donación en muerte encefálica con criterios expandidos: la edad límite para la donación renal se ha ido incrementando progresivamente a lo largo de los años ochenta y noventa, de tal manera que si en 1985 era tan sólo 50 años, actualmente se realizan trasplantes renales con riñones de donantes mayores de 75 años, incluyéndose en ellos los trasplantes doble añosos obteniéndose resultados excelentes (63), y reduciéndose el número de riñones de donantes mayores de 60 años desechados para trasplante.

En 2002, “The American United Network for Organ Sharing (UNOS)” propuso incrementar el pool de donantes incluyendo donantes con criterios expandidos, objetivando un riesgo de fallo del injerto 1,7 mayor que en trasplante de donante con criterios estándar (64).

Así la muerte cerebral con criterios expandidos es definida como la muerte cerebral en donante mayor de 60 años, o entre 50 y 59 años con al menos dos de los siguientes criterios: creatinina en sangre mayor de 1,5 mg/dl, historia de hipertensión arterial, accidente cerebrovascular como causa de muerte. Definición basada en “The

INTRODUCCIÓN

Organ Procurement Transplantation Network (OPTN) encargada de la recolección de datos de los trasplantes de USA.

-Donantes con Diabetes Mellitus: De acuerdo con el informe anual de 2013 del “Scientific Registry of Transplant Recipients (STRS)” el 40% de los donantes tenían diabetes mellitus, y la proporción de donantes con diabetes continúa aumentando. De acuerdo a la literatura datos en relación a comunicación de casos sugieren que cambios glomerulares debidos a la diabetes en el donante pueden ser reversibles cuando esos riñones son trasplantados en pacientes sin diabetes (65). Ante estos hallazgos es lógico pensar que la evolución de un trasplante de un donante con DM se va a ver condicionado por el status de DM del receptor. Revisando la literatura, estudios como los de Mohan et al. (66), y Ahmad et al. (67), sugieren que el trasplante de riñones de donantes con diabetes (particularmente aquellos con una historia corta de diabetes documentada, buena función renal y ausencia de daño sistémico severo) se asocia con un moderado aumento de riesgo de fallo del injerto en receptores sin DM, siendo el riesgo absoluto presentado pequeño, con resultados mucho mejores que en donantes MCE y confiriendo también una mejor supervivencia respecto a diálisis.

- Donantes con Hipertensión Arterial: De acuerdo con el registro anual de 2013 del “Scientific Registry of Transplant Recipients (STRS)” el 38% de donantes tenía HTA, proporción que está aumentando. Un 35,2% de riñones con HTA fueron descartados comparado con un 10,6% sin HTA. La HTA se asocia, como la DM, a mayor fracaso del injerto, pero confiriendo una mayor supervivencia frente a la diálisis.

-El trasplante en bloque pediátrico: Trasplante de riñones en bloque procedentes de donantes pediátricos, con un peso menor de 10kg, ha demostrado muy buena evolución a largo plazo, al prevenir el daño por hiperfiltración. Este tipo de trasplante se comenzó a realizar en 1990 en el Servicio de Nefrología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid bajo la dirección del Profesor Alberto Barrientos Guzmán. A pesar de un mayor riesgo trombótico inicial, se han descrito series con resultados extraordinarios comparados con otros grupos (68). Es importante que este tipo de trasplante se lleve a cabo en centros con amplia experiencia y buenos resultados, dadas las peculiaridades que conlleva.

INTRODUCCIÓN

-Donantes cadáver con fracaso renal agudo: De acuerdo con el registro anual de 2012 del “Scientific Registry of Transplant Recipients (STRS)” 32,5% de los riñones procedentes de donante cadáver con creatinina mayor de 1,5mg/dl fueron rechazados comparados con el 15,5% de donantes con creatinina menor de 1,5mg/dl. Es importante destacar que este registro no diferencia entre si dichas cifras de creatinina eran debidas a fracaso renal agudo o a fracaso renal establecido. Importante distinción dado que los deterioros agudos de la función renal en un donante no contraindican la donación porque son reversibles, no afectando a la evolución posterior. Varios estudios han tenido este aspecto como objeto, podemos nombrar a modo de ejemplo el reciente estudio de Heilman et al. (69) donde se analizaron 162 receptores de donante cadáver con fracaso renal agudo, definido como cifras de creatinina mayores de 2mg/dl, concluyendo que se trataba de una opción de trasplante renal segura y con excelentes resultados, al objetivar un rechazo en la función inicial del injerto (RFI) de 66% en el grupo que presentaba fracaso renal versus 27% en el grupo control, pero con una función renal, supervivencia del injerto y cambios histológicos crónicos en biopsias de protocolo hechas al año con resultados similares.

En resumen, la evidencia publicada sugiere que el uso de este tipo de riñón supone una oportunidad para ampliar el pool de donantes, dado que aunque el fracaso renal agudo se ha visto que incrementa las tasas de RFI, otros aspectos en la evolución son similares que en donantes sin fracaso renal agudo. En casos de deterioros agudos severos el estudio histológico determinará su viabilidad (70).

-Donantes con serología positiva para hepatitis B, hepatitis C y VIH (70).

6. Donación en asistolia.

6.1. Denominación.

En Europa el término “Non Heart Beating donor” (NHBD) se utilizó para describir a donantes de órganos tras sufrir una parada cardio- respiratoria. Término adoptado en 1995 durante la Primera Reunión Internacional de Donación en Asistolia en Maastricht. Así el término “Non heart beating “ o muerte cardíaca en caso de parada circulatoria, y el término “Heart beating” o muerte cerebral han sido comúnmente usados de manera indiferente durante las dos últimas décadas. Sin embargo limitaciones

INTRODUCCIÓN

en estos términos conllevan a mal entendidos al definir la muerte en relación a un solo órgano (ejemplo: corazón o cerebro), en lugar de relacionarlo con la persona de manera íntegra.

Por ello el Instituto de Medicina y la Academia Americana de Ciencias propusieron clarificar los términos, especificando que la muerte puede ser declarada por un médico con el diagnóstico tanto del criterio neurológico como del criterio circulatorio.

Así la terminología aplicada a la donación en asistolia ha ido evolucionando a lo largo de los años, siendo actualmente reconocido el término ‘Donation after the Circulatory Determination of Death’ (término adoptado por la Organización Mundial de la Salud (71)) como el más apropiado, si bien todavía coexiste con otros términos, siendo el de “Donación en asistolia” el más utilizado en nuestra literatura.

Dichas modificaciones en la denominación, como ya hemos expuesto, se encuentran en relación a la definición de muerte.

6.2. Diagnóstico de muerte cardíaca.

El diagnóstico de muerte a efectos de la donación se encuentra regulado en nuestro país por el Real Decreto 1723/2012, de 30 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención y utilización clínica de órganos humanos y la coordinación territorial en materia de donación y trasplante de órganos y tejidos.

La legislación vigente (RD 1723/2012) establece que:

«a) El diagnóstico de muerte por criterios circulatorios y respiratorios se basará en la constatación de forma inequívoca de ausencia de circulación y de ausencia de respiración espontánea, ambas cosas durante un período no inferior a cinco minutos.

b) Como requisito previo al diagnóstico y certificación de la muerte por criterios circulatorios y respiratorios, deberá verificarse que se cumple una de las siguientes condiciones:

INTRODUCCIÓN

1. *Se han aplicado, durante un periodo de tiempo adecuado, maniobras de reanimación cardiopulmonar avanzada, que han resultado infructuosas. Dicho período, así como las maniobras a aplicar, se ajustarán dependiendo de la edad y circunstancias que provocaron la parada circulatoria y respiratoria. En todo momento deberá seguirse lo especificado en los protocolos de reanimación cardiopulmonar avanzada que periódicamente publican las sociedades científicas competentes. En los casos de temperatura corporal inferior o igual a 32°C se deberá recalentar el cuerpo antes de poder establecer la irreversibilidad del cese de las funciones circulatoria y respiratoria y por lo tanto el diagnóstico de muerte.*

2. *No se considera indicada la realización de maniobras de reanimación cardiopulmonar en base a razones médicas y éticamente justificables, de acuerdo con las recomendaciones publicadas por las sociedades científicas competentes.*

c) *La ausencia de circulación se demostrará mediante la presencia de al menos uno de los siguientes hallazgos:*

1. *Asistolia en un trazado electrocardiográfico continuo.*

2. *Ausencia de flujo sanguíneo en la monitorización invasiva de la presión arterial.*

3. *Ausencia de flujo aórtico en un ecocardiograma. Si así lo permiten los avances científicos y técnicos en la materia, podrá utilizarse cualquier otra prueba instrumental que acredite absoluta garantía diagnóstica.»*

6.3. Concepto de Donación en Asistolia.

Es la donación de órganos y tejidos que proceden de una persona con diagnóstico de muerte tras la confirmación del cese irreversible de las funciones cardiorrespiratorias (ausencia de latido cardiaco y de respiración espontánea durante más de cinco minutos).

Según datos del *Observatorio Global de Donación y Trasplante*, se estima que el 7% de los donantes fallecidos en el mundo son donantes en asistolia. En EE.UU se está observando una tendencia al aumento de los donantes en asistolia, siendo en el

INTRODUCCIÓN

momento actual un 12-15% de toda la actividad de donación de personas fallecidas. De la misma forma, en España, la donación en asistolia constituye un 9% de la actividad de donación de personas fallecidas. En Europa, sólo 10 países han desarrollado alguna actividad de DA en los últimos años, siendo Francia, España, Bélgica, Holanda y Reino Unido, los 5 países que han logrado que dicha actividad fuera significativa. Predominando la donación tipo III, excepto en España y en Francia donde la DA que predomina es la no controlada. La experiencia pionera de nuestros hospitales ha convertido a España en una referencia mundial para este tipo de donación.(72) En otros muchos países este tipo de donante aún no se ha generalizado. Entre otras razones porque carecen de la compleja infraestructura intra y extra-hospitalaria requerida para desarrollar un programa de asistolia, así como la resolución de los problemas éticos que conlleva.

6.4. Clasificación de la Donación en Asistolia.

En 1995 se llevó a cabo en Maastricht una conferencia donde, en relación a la creciente experiencia en DA; se clasificaron los diferentes donantes en asistolia, para distinguir así las diferentes situaciones de los donantes al final de la vida. Clasificación ampliamente usada los últimos 20 años. Caracteriza las diferentes situaciones en las que tiene lugar la muerte, diferentes categorías de donantes, considerando aspectos técnicos y médicos (viabilidad del órgano, modo de preservación, supervivencia del injerto), y aspectos éticos. Presenta como ventaja tratarse de una clasificación simple y útil.

Intentos de mejorar dicha clasificación se han focalizado en añadir más categorías, con el objetivo de distinguir los diferentes insultos isquémicos con su consiguiente evolución.

La **CLASIFICACIÓN ORIGINAL DE MAASTRICHT** muestra las siguientes categorías:

- **Tipo I:** Fallecido antes de llegar al hospital con tiempo de asistolia conocido.
- **Tipo II:** Fallecido en el hospital tras maniobras de reanimación infructuosas.
- **Tipo III:** Fallecido tras retirada de ventilación mecánica en situaciones

INTRODUCCIÓN

de daño neurológico irreversible.

- **Tipo IV:** Fallecido en muerte cerebral en el que la asistolia se produce antes de proceder a la extracción de órganos.

Incluyéndose el tipo I y II en los denominados “donantes no controlados” y los tipos III y IV en los “donantes controlados” (73). Dos grandes grupos en relación al medio extra o intrahospitalario en el que se produce la situación de parada cardiorespiratoria (PCR), así como la existencia o no de monitorización y la presencia o ausencia de personal sanitario en ese momento.

Sin embargo tal clasificación no capta con precisión y claridad la realidad del tipo de donación en asistolia llevada a cabo en España de manera mayoritaria. Siendo de vital importancia discernir entre la PCR que tiene lugar en el entorno extrahospitalario y la que lo hace dentro del hospital, escenarios que pueden relacionarse con diferencias en la viabilidad de los órganos y en los resultados posttrasplante.

Por ello se ha adaptado la clasificación de acuerdo a la experiencia de nuestro país, conformándose **LA CLASIFICACIÓN DE MAASTRICHT MODIFICADA (MADRID 2011)**, como se muestra en la siguiente tabla (tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de Maastricht modificada Madrid 2011.

DO NACION EN ASISTOLIA NO CONTROLADA	I	Fallecido fuera del hospital	Víctimas de muerte súbita extrahospitalaria que no son resucitadas
	II	Resucitación infructuosa	Pacientes que sufren una parada cardíaca y se les aplica maniobra de resucitación siendo estas no exitosas. Se dividen en: II.a. Extrahospitalaria Son trasladados al hospital con maniobras de compresión cardíaca y soporte ventilatorio II.b. Intrahospitalaria Es presenciado por personal sanitario que efectúa maniobras de resucitación
DO NACION EN CONTROLADA	III	A la espera del paro cardíaco	Pacientes a los que se les aplica la limitación del tratamiento de soporte vital

INTRODUCCIÓN

	IV	Paro cardíaco en muerte encefálica	Pacientes que sufren la parada cardíaca durante el proceso de establecer la muerte encefálica o tras el diagnóstico de la misma pero previamente a ser trasladados al quirófano
--	-----------	------------------------------------	---

La DA mayoritaria en nuestro país es aquella que se produce en personas fallecidas tras considerarse infructuosas las maniobras de RCP, por lo que se ha considerado apropiado incluir a todos estos donantes en la categoría II (Resucitación Infructuosa) de la Clasificación de Maastricht y de la Clasificación de Maastricht modificada. En todos los casos, el tiempo de parada y el tiempo total de RCP deberían ser conocidos. De cualquier modo, el tiempo de parada y los tiempos hasta la perfusión de los órganos serán menores cuando la PCR acontece en el medio intrahospitalario, con el consiguiente menor riesgo isquémico para los órganos obtenidos. Por este motivo, dentro de la categoría II se han establecido dos subcategorías, atendiendo a dichas circunstancias. La categoría IIa incluye a pacientes que han sufrido el cese de la función circulatoria (y respiratoria) en el ámbito extrahospitalario, siendo atendidos por el servicio de emergencias extrahospitalario (no de manera inmediata) que aplica maniobras de RCP de acuerdo a los protocolos nacionales e internacionales vigentes. Tras considerar dichas maniobras infructuosas, trasladan al paciente al ámbito hospitalario manteniendo medidas de cardiocompresión y ventilación mecánica. En la categoría II.b. se incluyen pacientes en los que el cese de la función circulatoria (y respiratoria) acontece en el hospital. El cese de las funciones cardiorrespiratorias es presenciado por el personal sanitario y las maniobras de RCP son iniciadas de manera inmediata y sin traslado a otro centro hospitalario (12).

La categoría IV se mantiene para referirse, como en la clasificación de Maastricht, a las personas que en el proceso del diagnóstico de muerte encefálica o bien tras realizarse éste, sufren una parada cardíaca que no consigue revertirse con maniobras de reanimación, optándose por activar el procedimiento de DA (12).

La clasificación Madrid 2011 mantiene los dos subgrupos relativos a la DA no controlada (categorías I y II) y la DA controlada (categorías III y IV), ya propuestos en la clasificación de Maastricht.

INTRODUCCIÓN

De las cuatro categorías enunciadas la que predomina a nivel mundial es la tipo III de Maastricht (74).

Otro ajuste en la clasificación inicial es el relacionado con el hecho de que la organización Eurotrasplant incluye países como Bélgica, Luxemburgo y Los Países Bajos, donde formalmente se reconoce la posibilidad de donación tras la eutanasia. Esta modificación y más completa clasificación publicada por Detry et al.(75) añade una quinta categoría consistente en la eutanasia: constituyendo **LA CLASIFICACIÓN DE MAASTRICHT MODIFICADA (DETRY, 2012)** (Tabla 3).

Tabla 3. Clasificación de Maastricht modificada Detry 2012.

DONACIÓN EN ASISTOLIA NO CONTROLADA	I	Fallecido fuera del hospital	1A. Parada cardiocirculatoria fuera del hospital sin testigos. Totalmente no controlada 1B. Parada cardiocirculatoria fuera del hospital con testigos y maniobras rápidas de resucitación. No controlada
	II	Resucitación infructuosa	2A. Parada cardiocirculatoria no esperada en UCI. No controlada 2B. Parada cardíaca intrahospitalaria con testigos y maniobras de reanimación con un inicio rápido. No controlada
DONACIÓN EN ASISTOLIA CONTROLADA	III	A la espera del paro cardíaco	3A. Parada cardíaca esperada en UCI. Controlada 3B. Parada cardíaca esperada en quirófano (tiempo de retirada de soporte mayor de 30 minutos). Controlada 3C. Parada cardíaca esperada en quirófano (tiempo de retirada de soporte menor de 30 minutos). Muy controlada
	IV	Paro cardíaco en muerte encefálica	4A. Parada cardiocirculatoria no esperada en un donante en muerte encefálica (en UCI). No controlada 4B. Parada cardiocirculatoria esperada en un donante en muerte encefálica (en quirófano o UCI). Muy controlada
	V	Eutanasia	5A. Parada cardiocirculatoria asistida medicamente en UCI. Controlada 5B. Parada cardiocirculatoria asistida medicamente en quirófano. Muy controlada

El grupo Europeo de trabajo, establecido un año antes e incluyendo miembros de UK, España, Francia y de la zona del Eurotrasplant, en la 6ª Conferencia Internacional

INTRODUCCIÓN

de Donación en Asistolia llevada a cabo en Paris en el año 2013 tuvo como objetivo aclarar la Clasificación de Maastricht, las definiciones y la terminología usada en el creciente campo de la DA. Por ello modifican la clasificación de Maastricht original, revisando las distintas clasificaciones establecidas, y acuerdan actualizarla pero mantener su estructura y simpleza, obteniéndose la **CLASIFICACIÓN DE MAASTRICHT MODIFICADA PARIS 2013** (Tabla 4).

Tabla 4. Clasificación de Maastricht modificada Paris 2013.

Categoría I	No controlada	Lugar del Fallecimiento IA. Extrahospitalario IB. Intrahospitalario	Parada cardiaca inesperada sin la realización de maniobras de resucitación por equipo médico de soporte vital
Categoría II	No controlada	Parada cardiaca presenciada IIA. Extrahospitalaria IIB. Intrahospitalaria	Parada cardiaca inesperada irreversible con maniobras de resucitación infructuosas por parte de un equipo médico de reanimación
Categoría III	Controlada	Interrupción de la terapia de soporte vital	Retirada de las medidas de soporte de manera planificada. Parada cardiaca esperada
Categoría IV	Controlada/No controlada	Parada cardiaca en donante en muerte encefálica	Parada cardiaca repentina después del diagnóstico de muerte encefálica pero previa a la recuperación de los órganos

Esta nueva modificación aporta más detalles y establece los distintos tipos de DA. Así se ayuda no sólo al equipo sanitario, sino también a aquellos implicados en aspectos éticos, legales y psicológicos.

Los dos aspectos principales en la nueva clasificación son:

- Las circunstancias de la parada cardíaca (repentina o planeada, controlada o no controlada).
- El inicio del proceso terapéutico posterior (resucitación o no).

INTRODUCCIÓN

También se ha añadido la localización donde la parada cardíaca repentina tiene lugar (fuera o dentro del hospital) (76).

6.5. Donación en asistolia controlada y no controlada.

Es importante, como ya hemos mencionado, la distinción entre donación en asistolia controlada y no controlada. Antes de que se instaurase la legislación definiendo los criterios de muerte cerebral, todos los trasplantes de donante cadáver se realizaban llevando a cabo la donación en asistolia controlada. Esto implicaba la retirada de la ventilación mecánica seguida de la parada cardíaca y la consiguiente extracción de los órganos. El punto clave que define la donación controlada es que **la parada cardíaca es esperada**. Esto permite que los riñones se extraigan de manera rápida, con un tiempo de isquemia caliente menor de 10 minutos. (Figura 17).

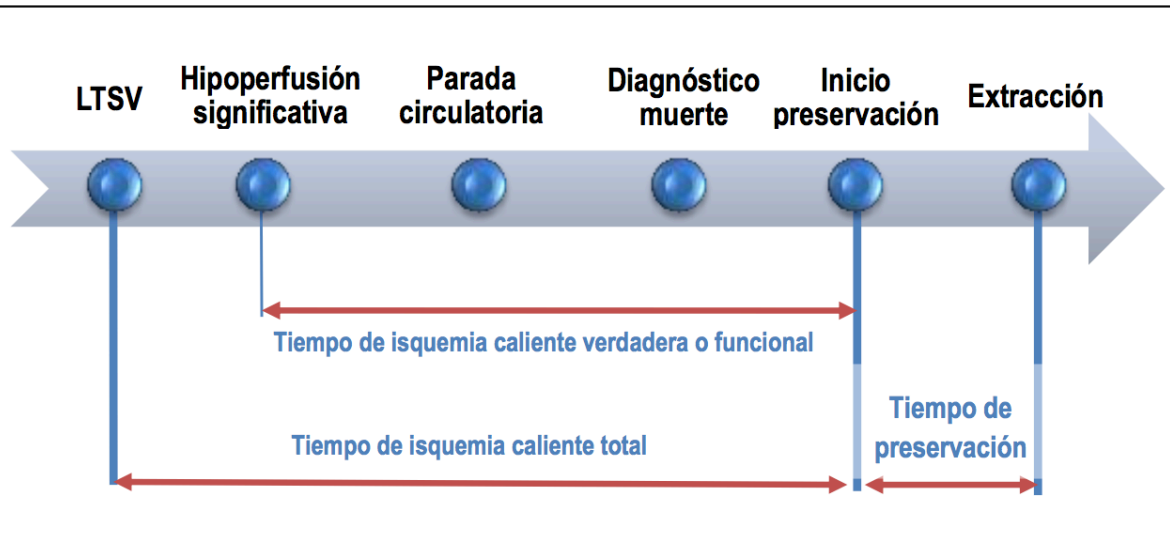


Figura 17. Donación en asistolia controlada.

Sin embargo, en la donación en asistolia no controlada, **la parada cardíaca ocurre de manera inesperada**, pudiendo ser un ejemplo de ello un infarto agudo de miocardio que se complica con una arritmia conllevando a la muerte del paciente. Así el tiempo de isquemia caliente en este caso será mayor que en la asistolia controlada. (Figura 18).

El tiempo de isquemia caliente se define como el tiempo que transcurre entre la parada y el inicio de las técnicas de preservación del órgano. Constituyendo un determinante principal en la función renal posterior al trasplante. En este tiempo se

INTRODUCCIÓN

incluirá la suma del tiempo de parada y el tiempo de reanimación cardiopulmonar como se muestra en la figura 14.

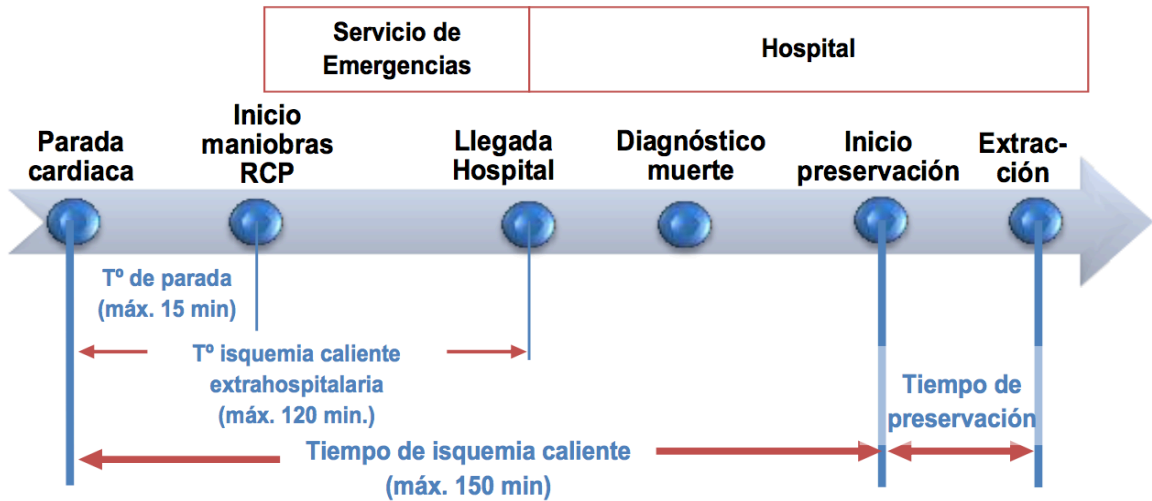


Figura 18. Donación en asistolia no controlada.

En el presente documento nos centraremos en la donación en asistolia no controlada, dado que es la predominante en España, siendo nuestro Hospital el pionero en establecer un programa de este tipo de trasplante, mostrándose en este documento su amplia experiencia y resultados en este campo.

7. Donación en asistolia no controlada.

La obtención de órganos de adecuada calidad es la principal barrera en el campo del trasplante. Así mientras la DA controlada ha ido incrementándose de forma progresiva en Europa, la DA no controlada se ha desarrollado sólo en una minoría de países Europeos.

España fue pionero en el desarrollo de programas de DA no controlada durante los 80 y constituye el país donde este tipo de donación es más relevante. El interés la DA en España ya quedó patente en el *Documento de Consenso Español sobre extracción de órganos de Donantes en Asistolia* publicado en el año 1996, inmediatamente a continuación de la Primera Conferencia Internacional sobre DA que

INTRODUCCIÓN

tuvo lugar en la ciudad holandesa de Maastricht. Este primer *Documento de Consenso Español* establecía las bases para el desarrollo de la DA no controlada. El Hospital Clínico de Madrid, el Hospital Clínico de Barcelona, el Hospital Carlos Haya de Málaga y el Hospital Juan Canalejo de La Coruña, presentaron programas de DA no controlada de manera muy inicial. Es de destacar la actividad iniciada, desarrollada y mantenida en este campo de la donación por el Hospital Clínico San Carlos de Madrid. En el Informe de Actividad de Donación y Trasplante de Donantes en Asistolia publicado por la ONT en 2015 podemos ver la evolución de este tipo de donación en los últimos años, siendo **el Hospital Clínico de Madrid** el que presenta, desde el inicio de su programa hasta nuestros días, la mayor actividad trasplantadora en cuanto a donación en asistolia no controlada se refiere (Figura 19).

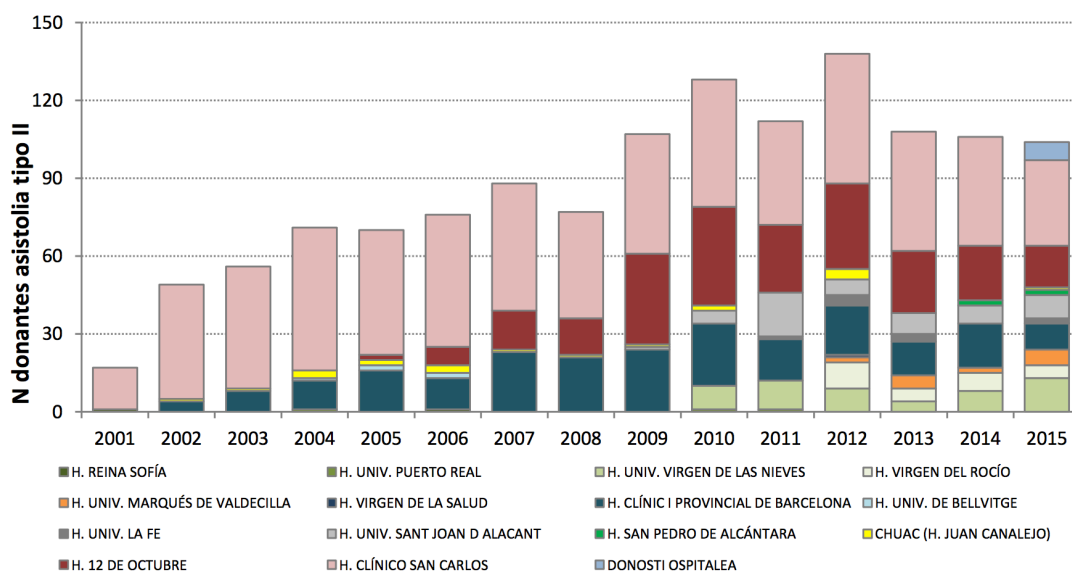


Figura 19. Evolución de la donación en asistolia tipo II en España de acuerdo a Hospital donante.

España, Los Países Bajos y Francia cuentan con una legislación específica que les proporciona el marco para la práctica de la DA no controlada. La legislación incluye aspectos relacionados con la determinación de la muerte, limitaciones en la preservación y el consentimiento de la donación. Protocolos nacionales también han sido establecidos para establecer aspectos éticos, técnicos y organizativos.

INTRODUCCIÓN

Otros países como Austria, Bélgica, Italia, Países Bajos y recientemente Rusia, han desarrollado programas de DA no controlada pero con una tasa de actividad aún muy baja.

El procedimiento de donación en asistolia no controlado es un proceso complejo y claramente tiempo dependiente. Precisando de un perfecto trabajo de coordinación, dado que cada eslabón de la cadena dentro del procedimiento debe realizar su cometido perfectamente y en un tiempo corto y previamente consensuado, impidiéndose así que la donación tenga que ser rechazada. En resumen, la identificación de un potencial donante se continúa con la transferencia al hospital. En el hospital la muerte es diagnosticada y comienzan las estrategias de preservación. El consentimiento y la autorización han de ser obtenidas antes de la extracción de los órganos. La valoración del donante es continua, iniciándose en el momento de identificación como potencial donante (77) (Figura 19).



Figura 20. Proceso de donación en asistolia no controlada.

Dentro de la DA no controlada, el donante tipo IIa exige un procedimiento complejo. Es necesaria la presencia de unos servicios de emergencia extrahospitalarios perfectamente dotados y entrenados, un hospital con una infraestructura adecuada y una perfecta coordinación entre ambos. Causas que justifican que no sea un programa ampliamente extendido.

INTRODUCCIÓN

Varias razones apoyan que los DA tipo IIa sean donantes en asistolia óptimos:

- Los criterios de selección específicos son muy estrictos, con unos límites de edad que favorecen la calidad de los órganos.
- Son personas que hasta el momento de su fallecimiento desarrollan una vida normal.
- Son pacientes que no han estado ingresados en unidades de cuidados intensivos previamente, con el consiguiente riesgo de infección que ello conlleva.
- No atraviesan la fase de tormenta catecolamínica y denervación con hipotensión que acontece en la muerte encefálica y que tiene efectos deletéreos sobre diferentes órganos.

Así este tipo de programa ha demostrado una gran eficacia en cuanto a la posibilidad de aumentar el número de donantes válidos para trasplante.

En el caso de la DA no controlada con donantes tipo IIb, por ser estrictamente intrahospitalarios, no exigen un esfuerzo de coordinación tan intenso, pero los resultados del trasplante con estos donantes no han ofrecido tan buenos resultados como en el caso del IIa: resultados en probable relación a que se trate de pacientes enfermos, por lo que están ingresados en el hospital, con un posible deterioro previo de las funciones de los órganos a trasplantar. (12)

Tradicionalmente los DA han sido considerados como donantes marginales debido fundamentalmente a una alta incidencia de función retardada del injerto o incluso de fallo primario del injerto.

Los principales factores responsables de los malos resultados obtenidos de manera inicial con este tipo de trasplante son los siguientes:

- 1) La falta de irrigación sanguínea durante la parada cardiorrespiratoria (denominada “isquemia caliente”).
- 2) La preservación en frío de los órganos (denominada “isquemia fría”).
- 3) La re-oxigenación de los tejidos después de la re-perfusión.

INTRODUCCIÓN

Se postula que estos factores producen lesiones en el injerto, denominadas “lesiones por isquemia-reperfusión”. A lo largo de los años se han ido conociendo sus mecanismos subyacentes y se han ido diseñando diferentes estrategias protectoras.

7.1. Aspectos iniciales ante un potencial donante: identificación y traslado.

De acuerdo al documento de Consenso Nacional del 2012 (12), la ONT establece que, ante un potencial donante se activará el denominado **código de donante a corazón parado**. Para ello se avisará al coordinador de trasplante de guardia desde el lugar donde se está llevando a cabo la reanimación del potencial donante. De manera paralela se constatarán in situ los criterios de inclusión como potencial donante de órganos a corazón parado.

Un potencial donante es aquel paciente que cumple los siguientes criterios (77):

- Ha sufrido una parada presenciada, fuera del hospital o en el hospital.
- Las maniobras de reanimación cardiopulmonar (RCP) se han agotado, de acuerdo con la normativa y los protocolos nacionales establecidos (78).
- Las maniobras de reanimación cardiopulmonar (RCP) han sido consideradas infructuosas de acuerdo al equipo de profesionales.
- Se cumplen una serie de criterios en relación a edad, comorbilidades, circunstancias de muerte y tiempos de isquemia.

La parada cardíaca se considera irreversible cuando las maniobras de RCP han sido llevadas a cabo de manera correcta y sin interrupciones durante al menos 30 minutos y no se consiguen signos de circulación espontánea, mostrando el paciente signos clínicos de muerte: ausencia de conciencia, respiración, no se detecta pulso ni sonidos cardíacos (78).

El coordinador de trasplante está disponible las 24 horas de los 7 días de la semana, bien en el hospital, bien a través de una llamada telefónica. Deberá evaluar al potencial donante, asegurándose que se cumplen los criterios de selección inicial, autorizará el traslado al Servicio de Urgencias del hospital y avisará a todos los miembros del equipo de trasplante.

INTRODUCCIÓN

La transferencia del potencial donante al hospital correspondiente implica el mantenimiento de las compresiones cardiacas y la ventilación mecánica, con el propósito de mantener la viabilidad de los órganos.

Una vez que el potencial donante llega al Servicio de Urgencias del hospital, el coordinador de trasplante recibirá la información y comprobará los tiempos de isquemia:

- Tiempo de parada.
- Tiempo de RCP hasta valoración por el equipo extra-hospitalario.
- Tiempo de traslado: 90-120 minutos (dependiendo del programa).
- Tiempo total de isquemia caliente: Menor o igual a 150 minutos.

Así como una primera valoración de los criterios de inclusión del donante.

La muerte será certificada por un médico diferente de aquel que interviene en la extracción o el trasplante, ajeno al programa de trasplantes. Basándose el diagnóstico de muerte por criterios cardiorrespiratorios en la ausencia de latido cardiaco, demostrado por la ausencia de pulso central o por trazado electrocardiográfico y la ausencia de respiración espontánea.

Una vez sucedido el fallecimiento, se espera un tiempo que se llama de “espera” para asegurar la irreversibilidad de la muerte.

En este sentido, cabe señalar que la auto-resucitación después de 1 minuto de la desaparición del pulso no ha sido comunicada en la literatura (56, 79). La Sociedad Americana de Cirujanos de Trasplante (ASTS) y otros grupos recomiendan 2 minutos (79-81) y el Instituto de Medicina recomienda 5 minutos (82).

Una vez notificada la muerte, el coordinador de trasplante llevará a cabo una entrevista con la familia donde, además del consentimiento para la donación, obtendrá la historia clínica del potencial donante.

La evaluación del donante es continua, iniciándose ya en la fase de identificación como potencial donante. El donante y la evaluación para el órgano a trasplantar se basa

INTRODUCCIÓN

en la revisión de sus antecedentes médicos, comportamientos de riesgo, un examen físico y pruebas complementarias (muestras de sangre y tests rápidos para determinadas enfermedades como el VIH y detección de drogas).

Tras el consentimiento familiar, y en función de la normativa de las diferentes comunidades autónomas, se comunica y espera el consentimiento del juez, quién ya ha recibido una comunicación con anterioridad para consentir las medidas de preservación.

Uno de los principales objetivos tras identificar un potencial donante en asistolia es intentar reducir al máximo el tiempo de isquemia caliente e iniciar lo antes posible las medidas de preservación de los órganos. Así, una vez se dispone del consentimiento judicial, se iniciarán las medidas de preservación de manera inmediata.

7.2. Preservación de los órganos (previa a la extracción).

Las técnicas de preservación de órganos antes de la extracción se dividen en dos grupos:

- Las de enfriamiento rápido (para reducir el metabolismo celular) y preservar los órganos del efecto dañino de la isquemia caliente.
 - o *Perfusión in situ*: inserción de un catéter de doble balón y triple luz por vía femoral, colocando ambos balones en la bifurcación aorto-iliaca por un lado y el otro por encima de la arteria mesentérica superior (imagen 1). Una vez realizado el lavado hemático intravascular se puede realizar la preservación mediante una recirculación de líquido de perfusión (sistema cerrado). Existen diferentes líquidos de perfusión que han demostrado buenos resultados: solución de Wisconsin, Celsior, IGL-1.

INTRODUCCIÓN

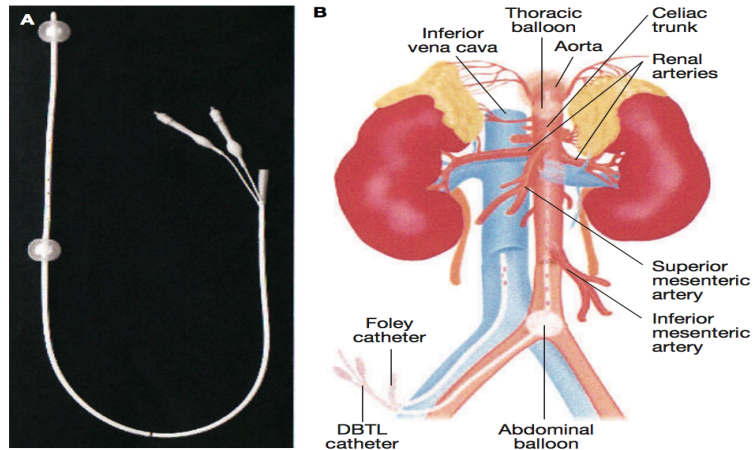


Figura 21. Perfusión *in situ*.

○ Recirculación hipotérmica: utilización de un circuito de circulación extracorpórea con membrana de oxigenación (ECMO), donde se canalizan los vasos femorales y se oxigena y se enfría la sangre a unos 15 °C. Por disección a través de la arteria femoral contralateral también se introduce un catéter con un único balón, que se insufla a nivel de la arteria aorta torácica supra-diafragmática con una solución de suero fisiológico y radiocontraste, en cantidad suficiente para su oclusión. En algunos centros se utiliza un segundo catéter Fogarty venoso para poder bloquear el flujo desde la vena mesentérica superior (imagen 2). El tiempo de la canulación no debe ser superior a 20 minutos.

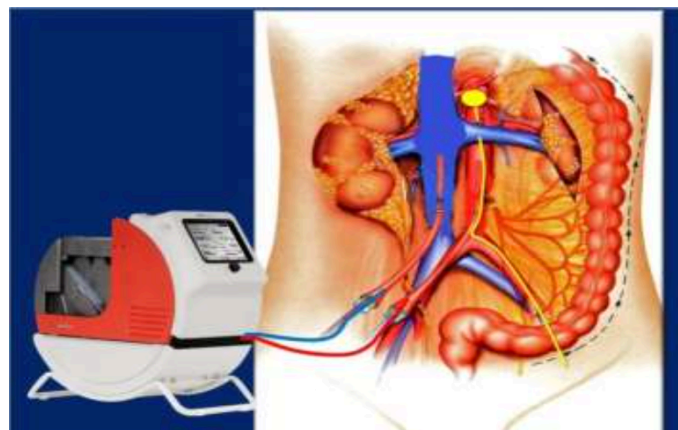


Figura 22. Recirculación hipotérmica.

INTRODUCCIÓN

-Las de restablecimiento de la perfusión de los órganos con sangre normo-térmica oxigenada (para recuperar el metabolismo celular y la carga energética):

- Recirculación normotérmica: técnicamente se realiza igual que la recirculación hipotérmica excepto que se mantiene la sangre a 37°C y se prolonga hasta la visualización macroscópica del hígado y riñones en quirófano y su posterior perfusión fría con la solución de preservación.

Se ha visto que las técnicas de enfriamiento rápido sólo son eficaces en la preservación de los riñones. Sin embargo sólo un estudio de Valero et al (83) compara las tres técnicas de preservación descritas. En su estudio incluye donantes en asistolia categoría II y IV de Maastricht y los clasifica según el tipo de preservación recibido: 40 con perfusión in situ, 8 con recirculación hipotérmica y 8 con recirculación normotérmica, objetivando que la incidencia de RFI y de no función primaria fue significativamente menor en riñones preservados con recirculación normotérmica que con las otras dos técnicas ($p < 0,01$). La duración del RFI fue menor en los riñones preservados con recirculación normotérmica que con perfusión in situ. Así concluyen que la recirculación normotérmica disminuye la incidencia de RFI, por lo que debería ser el método de preservación de elección.

7.3. Extracción de órganos

Se procederá a la extracción de órganos, tras la autorización judicial en los casos y comunidades indicados, llevándose a cabo una técnica de extracción rápida consistente en la realización de una laparotomía media. Perfundiéndose los órganos abdominales sin realizar una disección previa del hilio hepático. Se secciona la vía biliar, próxima al duodeno, para su limpieza antes de la perfusión. La perfusión se realiza con la solución de preservación, únicamente se disecciona y canaliza el acceso portal. La perfusión arterial se realiza por el catéter previamente colocado en la arteria femoral. El drenaje venoso se obtiene por la vía femoral ya canalizada.

INTRODUCCIÓN

Osband et al. (84) establecen la hipótesis de que durante la extracción el riñón sufre un nuevo calentamiento, constituyéndose así un nuevo insulto isquémico. De esta manera llevan a cabo un estudio para explorar el efecto que un tiempo de extracción prolongado tiene en la evolución del trasplante, reflejado como incidencia de RFI, no función primaria y supervivencia del injerto. Denominan a este tiempo: tiempo de extracción, definido como el tiempo transcurrido desde el clampaje de la Aorta con la perfusión de los riñones y la extracción de los mismos con su posterior colocación en frío. Analizan así en su estudio 576 riñones, observando un tiempo de extracción entre 14 y 123 minutos, media de 44,7 minutos. Obtienen como resultados que hasta 60 minutos de extracción no hay asociación con RFI o no función primaria, pero sí determinan un aumento estadísticamente significativo en RFI en extracciones mayores de 60 minutos: hasta 60 minutos de tiempo de extracción la incidencia de RFI era de 27,85%, aumentando hasta casi el 60% si el tiempo de extracción es de 120 minutos. Aunque no estadísticamente significativo, también se objetiva un aumento del 20% en no función primaria cuando el tiempo de extracción es de 120 minutos. Así concluyen que el tiempo de extracción es un nuevo e importante factor a considerar en la DA, con implicaciones en la evolución posterior del riñón.

Por tanto el procedimiento de la extracción debe llevarse a cabo lo más rápido posible, pero además, por un equipo entrenado y con amplia experiencia, con optimización del procedimiento, dado que se ha comprobado, de acuerdo al estudio realizado por Ausania et al.(85) que la DA asocia un incremento significativo en la incidencia de daño renal durante la extracción, en especial en relación al uréter y a las arterias polares. Objetivándose así que las tasas de daño renal son significativamente mayores en la DA que en la MC (11,4% versus 6,8%, $p < 0,001$). El rechazo por daño del órgano también es mayor en la DA de manera significativa ($p = 0,002$).

7.4. Preservación de órganos (después de la extracción).

La preservación estática fría constituye la técnica clásica de preservación de los órganos tras la extracción. Consiste en conservar el órgano en un recipiente estéril, rodeado por líquido de preservación de órganos a una temperatura aproximada de 4°C hasta el momento de su implante.

INTRODUCCIÓN

Otra de las técnicas es la perfusión hipotérmica pulsátil con máquinas de perfusión. Este método permite hacer una mejor preservación del órgano, sobre todo con una mejora en el lavado del contenido hemático, permitiendo una mejor reperfusión post-trasplante. Además permite disponer de parámetros adicionales de evaluación de la viabilidad renal como son el flujo de la arteria renal y el índice de resistencia renal: factores predictivos de viabilidad.

Numerosos estudios reflejan que la perfusión renal pulsátil (MP) tiene ventajas con respecto a la preservación estática. En los años 70 la mayoría de riñones eran preservados en MP, sin embargo en la mitad de los años 80 la situación cambió, siendo la mayoría de los riñones preservados en frío (86), debido fundamentalmente a que los estudios llevados a cabo no encontraron diferencias entre ambas técnicas, con la consecuente necesidad de importantes requisitos técnicos para la MP versus la simplicidad que implicaba la técnica de preservación en frío. La idea de que la MP reducía el retraso en la función inicial del injerto hizo resurgir el interés en este tema. Así en 2003 se publica un meta-análisis que muestra la reducción en un 20% de incidencia de RFI con el uso de la MP. Más estudios fueron necesarios al tratarse de un meta-análisis muy heterogéneo, en el que se recogían resultados tanto de ensayos randomizados como de estudios retrospectivos y con número de muestra pequeña. Cabe reseñar la publicación de Cantafio et al. quienes, basándose en registros de la OPTN (1993-2008), comprueban que el análisis de riñones procedentes de asistolia mostraba una menor incidencia de RFI en los riñones preservados en MP comparados con los riñones preservados en frío, pero en aquellos riñones procedentes de donantes mayores de 50 años, indicando que en donantes estándar la preservación debería llevarse a cabo en frío. (87) Mismas conclusiones se mostraban en el estudio llevado a cabo por Locke (88). En estudios más recientes se observa una menor incidencia de RFI con el uso de la MP, y sin demostrar diferencias en la supervivencia al primer año (89). En el año 2015 se publica una revisión retrospectiva que incluye 36.322 pacientes, en donde en 4.822 se lleva a cabo la preservación en MP y en 26.441 en frío y se concluye que la MP no sólo disminuye el DGF en donantes marginales, sino que también los donantes estándar muestran una reducción en el DGF. (90)

INTRODUCCIÓN

7.5. Determinación de la viabilidad de los órganos.

La valoración de la viabilidad de los órganos no es un proceso sencillo, en él tendremos que tener en cuenta:

a. Análisis riguroso de los tiempos:

-Tiempo de isquemia caliente: es el tiempo que transcurre entre la parada y el inicio de la técnica de preservación de órganos. Considerado uno de los factores determinantes de la viabilidad de los órganos, no pudiendo superar, en el momento actual, los 150 minutos.

-Tiempo de asistolia o de parada: es el tiempo entre la parada cardíaca y el inicio de la RCP avanzada: ha de ser menor de 15 minutos.

-Tiempo de traslado: tiempo en llegar al hospital.

-Tiempo de isquemia fría: es el tiempo comprendido entre el clampaje de los riñones para el inicio de la preservación y el desclampaje..

b. Rango de edad del donante: rango máximo entre 55-60 años, por encima de los cuales se descarta el potencial donante, por alta probabilidad de que los órganos no sean válidos.

c. Pruebas analíticas y de imágenes:

-Suelen tratarse de donantes con factores de riesgo cardiovascular asociados y probable repercusión sistémica, por ello se debe valorar, principalmente, la función renal, hepática y pulmonar.

-Se recomienda la realización de una ecografía abdominal para poder valorar el grado de esteatosis hepática, presencia de hepatopatía previa, presencia de masas, grado de diferenciación cortico-medular renal, líquido libre abdominal, etc.

d. El aspecto macroscópico intra-operatorio: constituye un factor determinante. Es importante valorar la coloración, la consistencia, el tamaño, la presencia de anomalías en los riñones, así como su anatomía y situación vascular. Se trata por tanto de una revisión que ha de ser llevada a cabo por cirujanos con amplia experiencia en la

INTRODUCCIÓN

valoración de este tipo de donantes.

e. El aspecto microscópico: estudios histológicos que permitan la valoración tanto del daño agudo producido por la isquemia, como del daño crónico instaurado en el órgano. Para ello se lleva a cabo una biopsia preimplante, valorándose sus resultados mediante la Escala de Remuzzi, obteniéndose diferente score de acuerdo a la presencia de: esclerosis glomerular, atrofia tubular, fibrosis intersticial y aterosclerosis, dando una puntuación de 0-3 por cada uno de estos componentes. Riñones con un score total mayor de 6 han de ser rechazados para trasplante, aquellos con score de 0-3 pueden implantarse individualmente, y aquellos con score de 4-6 usados para trasplante doble. De acuerdo al score obtenido con esta escala, el riñón puede ser apto para el trasplante, necesidad de un trasplante doble o no apto para el mismo. Mostrándose dicho score de Remuzzi como el único factor independiente predictor de la supervivencia del injerto (91).

f. Parámetros de la máquina de perfusión: si la preservación se lleva a cabo con la MP será necesario el registro de datos a partir de la monitorización de flujo, resistencia, presión y temperatura:

- Las resistencias renales deben ser menores a 0,4.

- El flujo de la arteria renal $>70\text{ml}/\text{min}$ después de al menos 6 horas de perfusión.

- Aumento progresivo de la presión sistólica de perfusión hasta llegar a 30-35mmHg a las 6 horas.

- El tiempo de perfusión pulsátil no debe superar las 24 horas.

En la DA también es un factor muy importante reducir al máximo el tiempo de isquemia fría.

En este tipo de donación es muy importante la revisión de los aspectos previamente detallados, así como ser muy estrictos con los protocolos establecidos.

8. Resultados del trasplante renal de donante en asistolia.

La experiencia inicial en trasplante en asistolia tuvo lugar en EEUU (92) ampliándose de manera posterior en Europa, liderada por los Países Bajos, y en Japón donde, aunque las reformas en el acta Japonés sobre trasplante de órganos fueron promulgadas en julio 2010 conllevando a un incremento de la donación en MC, la DA ha sido la principal fuente de trasplante renal de donante cadáver durante más de 30 años.

Dentro de la experiencia Europea (93) cabe destacar la actividad de Maastricht y Holanda (94), la experiencia de Leicester iniciada en 1992 (95) , la actividad de Newcastle mostrando sus resultados entre 1988 y 1998 (96), así como la actividad Española reflejada en los trabajos de Castelao en Barcelona, Alonso et al en Coruña (97) y principalmente, y como centro de referencia mundial, la del Hospital Clínico San Carlos de Madrid dirigido por el Profesor Alberto Barrientos(98).

Así, múltiples estudios han sido publicados a lo largo de los últimos 20 años, mostrando la experiencia de los diferentes centros, con la finalidad de establecer la donación en asistolia como una alternativa válida de trasplante renal, relegando la idea inicial de tratarse de una opción subóptima, y permitiendo así el aumento del pool de donantes con la consiguiente disminución de la lista de espera.

Pocos estudios han documentado los resultados a largo plazo de la donación en asistolia. En la mayoría de los casos las comparaciones se llevan a cabo con controles históricos. Sin embargo una revisión de la literatura sí nos permite analizar y comparar los resultados en relación a los distintos tipos de donantes, como mostraremos a continuación.

8.1-TRASPLANTE RENAL DE DONANTE EN ASISTOLIA Y MUERTE CEREBRAL.

Numerosos artículos han comparado la evolución del trasplante renal de donante en muerte cerebral versus trasplante renal de donante en asistolia, presentando resultados diversos.

INTRODUCCIÓN

Se trata de estudios la mayoría retrospectivos, donde las categorías controladas de la clasificación de Maastricht constituyen las fuentes más frecuentes de donación en asistolia.

Como vemos en la tabla 5, se muestran estudios publicados desde el año 1993, la mayoría retrospectivos, destacando que el número de riñones procedentes de asistolia es mucho menor que el de riñones procedentes de muerte cerebral. Reflejándose así la reticencia al uso de este tipo de donación a lo largo de los años(99).

También es importante reseñar que la mayoría de los programas de DA sólo incluyen riñones de donantes controlados (categoría III y IV de Maastricht). La DA no controlada (categorías I y II de Maastricht) aún no ha tenido tan amplia aceptación. Así la mayoría de los estudios reflejados, o bien no especifican la categoría del donante de asistolia, o bien analizan la evolución tanto de la DA controlada como no controlada de manera conjunta (100).

Así en la tabla mostramos lo previamente expuesto: estudios con riñones procedentes exclusivamente de donantes controlados, seguido de estudios donde no se especifica el tipo de donante en asistolia, probablemente tratándose también de donación controlada, mostrándose en los últimos registros de la tabla estudios donde se incluyen **donantes no controlados**.

Tabla 5. Relación de artículos comparando muerte cerebral y donación en asistolia. nd: no determinado.

Autor	Año de publicación	Nº pacientes		Categoría Maastricht
		Asistolia	Muerte cerebral	
Akoh	2009	35		III
Hamed	2015	435	366	III
Keizer	2005	100	176	III
Sudhindran	2002	42	84	III
Hessel	2015	26	484	III, IV
Pacholczyk	1996	76	100	IV
Ausania	2012	12372	888	nd

INTRODUCCIÓN

Chapman	2006	326	326	nd
Cho	1998	229	8718	nd
Hattori	1992	27	20	nd
Koffman	1993	49	194	nd
Lau	1999	28	25	nd
Locke	2007	2562	62800	nd
Paloyo	2016	59	177	nd
Rudich	2002	708	97990	nd
Varty	1994	16	26	nd
Gagandeep	2006	2136	75865	II,III
Gok	2002	43	43	II, III, IV
González	1998	66	122	II, IV
Hordjik	2001	47	94	I-IV
Nicholson	2000	77	224	II-III
Pokorny	1997	28	87	II, IV
Valdés	1997	45	813	II, III
Weber	2002	122	122	II-IV
Demiselle	2016	50	159	II
Lee	2005	31	120	II
Sánchez-Fructuoso	2006	83	3177	I,II
Wijnen	1995	57	114	II

(85, 88, 97, 101-124)

Ya en 1993 Koffman et al.(107) publican su experiencia comparando trasplante renal de DA versus trasplante renal de MC, estudiados entre los años 1988-1991. Analizan la supervivencia del paciente y del injerto, concluyendo que donantes en asistolia cuidadosamente seleccionados pueden emplearse de manera segura en el trasplante renal.

En 1995 se lleva a cabo, por Wijnen et al , el primer estudio caso control de asistolia y muerte cerebral (122). En él se incluyen 57 trasplantados renales procedentes de DA y 114 receptores de trasplante renal de MC, con una mediana de seguimiento de 85

INTRODUCCIÓN

meses. Por cada receptor de trasplante renal de DA, dos receptores de trasplante renal de MC son seleccionados. En cuanto a los resultados del estudio a corto plazo señalan que las tasas de no función primaria no difieren entre los dos grupos, hay una mayor incidencia de DGF en el grupo de receptores de DA (60% versus 35%, $p=0,04$) que se traduce en menor diuresis las 24 primeras horas post trasplante y mayor estancia hospitalaria. El rechazo agudo no difiere entre ambos grupos. El RFI se asocia, de manera significativa, a un aumento de rechazo agudo en ambos grupos. Los receptores de DA presentan mayores niveles de creatinina el primer mes, diferencia que va disminuyendo con el tiempo. A largo plazo la supervivencia del paciente calculada a 1,3 y 5 años fue de 91%, 82% y 75% en DA versus 87%, 79% y 77% en MC, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas. La supervivencia del injerto a 1,3,5 años fue de 73%, 61% y 54% en DA versus 73%, 60% y 55%, diferencias no estadísticamente significativas. No relacionándose el DGF con la supervivencia del injerto. Concluyendo que los riñones procedentes de DA son un fuente valiosa de riñones para trasplante.

El mayor estudio fue el publicado por Rudich et al (109) en 2002, donde entre enero de 1993 y junio de 2000 se analizaron 708 injertos procedentes de DA, 97.990 injertos procedentes de MC, incluyéndose también en el estudio 34531 pacientes receptores de donante vivo (US Renal Data System). Los resultados obtenidos mostraban el doble de incidencia en RFI entre los receptores de DA versus receptores de MC (42,4% versus 23,3%). Con una supervivencia del injerto a los 6 años comparable en ambos grupos sin significación estadística significativa. Y con una supervivencia del paciente a los 6 años también comparable en ambos grupos. Trasplantes de DA reflejan tener menos pérdida por rechazo agudo y crónico. Las causas quirúrgicas, complicaciones urológicas trombosis e infecciones no constituyen una gran causa de pérdida de injerto. Así concluyen que la donación en asistolia constituye una buena alternativa en el trasplante renal, animando los buenos resultados obtenidos a ampliar su uso.

Estudio posteriores como el de Chapman et al (105) llevado a cabo en 2006, refieren que ya ha sido comprobada la mayor incidencia de DGF en estudios previos, sin embargo poco estudiada ha sido la función renal de los trasplantes procedentes de DA a largo plazo. Así se lleva a cabo un estudio multicéntrico y prospectivo donde se

INTRODUCCIÓN

incluyen 326 pacientes DA y 340 pacientes MC. Los resultados obtenidos al año reflejaban que el filtrado glomerular era similar en ambos grupos (56ml/min versus 59ml/min). Resultados que también apoyaban el trasplante de DA como fuente rutinaria de trasplante renal.

Como podemos ver y analizar los resultados obtenidos en los diferentes estudios concluyen que los riñones procedentes de DA presentan resultados similares a largo plazo a los presentados por los donantes en MC (97). Objetivándose también que los riñones procedentes de DA presentan un tiempo de isquemia caliente mayor, con mayor incidencia de disfunción primaria y mayor incidencia de retraso en la función inicial del injerto. En relación a la supervivencia del paciente y del injerto los resultados son similares entre ambos grupos. La diferencia inicial en el inmediato post trasplante en cuanto a la supervivencia del paciente es una diferencia no significativa a los 6 meses del trasplante. La supervivencia del injerto no presenta diferencias significativas a los 10 años del trasplante entre los grupos. De la misma manera se concluye que el aumento de la incidencia de DGF en la asistolia no se asocia con un aumento de rechazo agudo.

De acuerdo a los datos presentados podemos decir que los donantes de trasplante renal en asistolia pueden ser considerados buenos candidatos en el aumento del pool de donantes, dada la dramática situación en la que nos encontramos.

8.2-TRASPLANTE RENAL DE DONANTE EN ASISTOLIA Y MUERTE CEREBRAL CON CRITERIOS EXPANDIDOS.

Ante la situación de la lista de espera de trasplante renal, como venimos repitiendo en este documento, nuevas fuentes han sido incorporadas, entre ellas la muerte cerebral con criterios expandidos (MCE). En 2002 Portland y colegas establecieron una serie de características para este grupo de donantes, comprobándose que el riesgo de pérdida del injerto era un 70% mayor que en el grupo de MC (125). Sin embargo muchas dudas han estado patentes incluso llegando a establecer equivalencia entre este tipo de donantes y los donantes de la DA. Ante estas planteamientos iniciales diferentes estudios fueron llevados a cabo en relación a la donación de MCE, siendo comparada con la MC y la DA.

INTRODUCCIÓN

En 2006 se publica un estudio del Servicio de Nefrología del Hospital Clínico, dirigido por el Profesor Alberto Barrientos (114) que, como detallaremos posteriormente, se trata de un estudio retrospectivo donde se incluyen 320 receptores de DA, 458 receptores de MC y 126 receptores de MCE. Se analiza la supervivencia del injerto como objetivo principal y se obtienen los siguientes resultados: no diferencias en supervivencia del injerto entre receptores de DA y receptores de MC: la supervivencia al año y a los 5 años fue de 90,7% y 85,5% respectivamente para trasplantes de MC; 79,8% y 73,3% respectivamente para MCE y 87,4% y 82,1% respectivamente en trasplantes de DA.

En 2007 Locke et al (88) llevaron a cabo un estudio entre enero 1993 y diciembre 2005 donde incluyeron 62800 receptores de MC, 12812 receptores de MCE y 2562 receptores de DA y analizaron supervivencia y función del injerto en los distintos grupos, objetivando una mayor no función primaria en el grupo de DA versus MC, pero menor si se compara con el grupo de MCE. Demostrando que la edad es el único factor que afecta a la supervivencia del injerto entre los receptores de DA, comprobándose que donantes en asistolia menores de 50 años tienen una supervivencia del injerto a largo plazo similar a la MC, sin embargo si los donantes son mayores de 50 años, la supervivencia del injerto a 5 años se asemeja a la del grupo de MCE. (Figura 20)

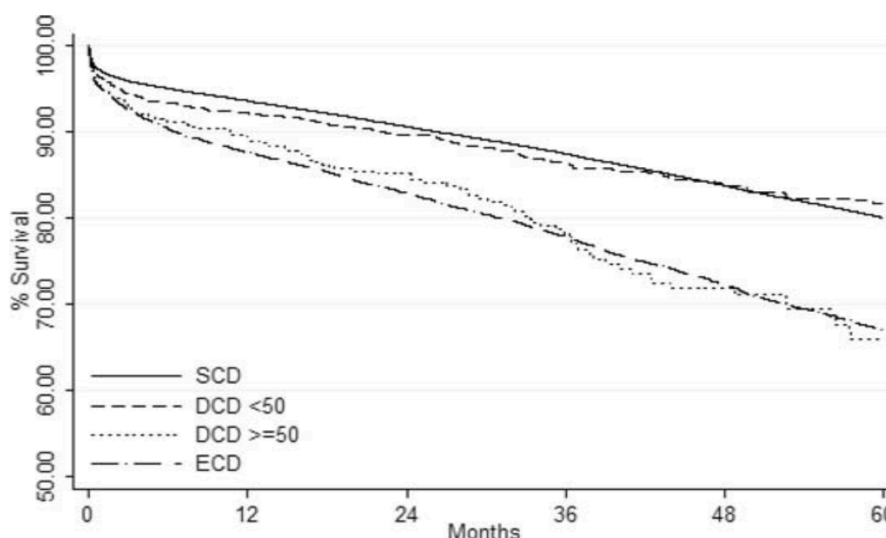


Figura 23. Supervivencia del injerto en relación al tipo y edad del donante. SCD: Muerte cerebral (MC); DCD: Donación en asistolia (DA); ECD : Muerte cerebral con criterios expandidos (MCE).

INTRODUCCIÓN

Estos hallazgos sugieren que donantes en asistolia menores de 50 años deberían ser valorados para pacientes a la espera de trasplante renal de MC, mientras que donantes en asistolia mayores de 50 años para pacientes candidatos a MCE.

De manera más reciente, en el año 2012 se publica el estudio de Hanf et al (126), estudio unicéntrico prospectivo dividiendo los trasplantes renales en tres grupos: 30 trasplantes renales de MCE; 24 trasplantes de MC, que además recibían también trasplante de páncreas (considerándose el “gold estándar” en donante cadáver) y 27 trasplantes procedentes de DA no controlada. El período de seguimiento fue de 4 años. Destacaron los siguientes resultados: la supervivencia del injerto al año y a los tres años fue del 100% y 94% respectivamente en el grupo de MC, de 100% y 100% en el grupo de DA y de 90% y de 83% en el grupo de MCE. Así concluyen que la supervivencia del injerto procedente de DA fue claramente superior a la de MCE ($p= 0,03$). La incidencia de DGF, concordante con resultados previos, fue significativamente más alta en la DA comparada con los otros grupos. La tasa de rechazo fue la misma tanto en receptores de DA como de MCE, menor en MC pero sin ser estadísticamente significativa. En cuanto a la función renal no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas al año y a los tres años entre el grupo de receptores de DA y de MCE.

Es interesante como este estudio concluye indicando que la donación en asistolia no controlada, considerada por muchos grupo como la opción peor de la donación en asistolia, si se hace de acuerdo al cumplimiento estricto de determinados criterios, tiene resultados comparables a otros grupos, incluso mejores en relación a la MCE.

Resultados apoyados por estudios más recientes, como el estudio multicéntrico y prospectivo llevado a cabo en 2016 por Demiselle et al. (115) que analiza la supervivencia del paciente y el injerto, la función renal, los episodios de rechazos e infecciones de 50 pacientes de DA tipo II, versus 57 de MCE, versus 102 de MC, obteniéndose resultados similares al comparar el trasplante de DA no controlada con el de MCE. Encontrando tasas de supervivencia del paciente y del injerto comparables, aunque menores a las del grupo de MC.

INTRODUCCIÓN

8.3-TRASPLANTE RENAL DE DONANTE EN ASISTOLIA CONTROLADA Y NO CONTROLADA.

La donación renal tras la parada cardíaca se ha popularizado, como venimos describiendo, a lo largo de los últimos 20 años. La mayoría de estos riñones proceden de donantes controlados, sin embargo este tipo de donantes es limitado. Sólo una pequeña proporción de pacientes de la UCI en los que más tratamientos son considerados inútiles y que no alcanzan criterios de muerte cerebral serán donantes controlados. Por el contrario el número de pacientes que fallece tras RCP infructuosa mucho mayor. Por ello se han llevado a cabo diversos estudios analizando ambos tipos de donación, así como comparándolos con la donación de MC.

En el año 2000, se publica la experiencia del Servicio de Nefrología del Hospital Clínico, dirigido por el Profesor Alberto Barrientos, en el que se comparan 354 trasplantes de MC con 144 trasplantes de DA clasificados (127), de acuerdo a la Clasificación de Maastricht, en las siguientes categorías: 90 tipo I (que hoy se enmarcan dentro del tipo IIA) , 26 tipo II, 6 tipo III; 4 tipo IV, 18 tipo V , estudio que comentaremos en apartado posterior, pero presentando los siguientes resultados en relación a la categoría de DA: no se encontraron diferencias entre las distintas categorías en relación a la función renal (tipo I, 1.63 ± 0.10 ; tipo II, 1.39 ± 0.09 ; tipo III, 1.42 ± 0.09 ; tipo IV 1.85 ± 0.5 ; and tipo V, 2.17 ± 0.87 mg/dl; $P=0.453$). Pero sí se comprobaron diferencias en la supervivencia del injerto ($P=0,002$), con las peores tasas observadas en la categoría V (Figura 21). La supervivencia del paciente fue similar en las distintas categorías de DA ($P=0,438$).

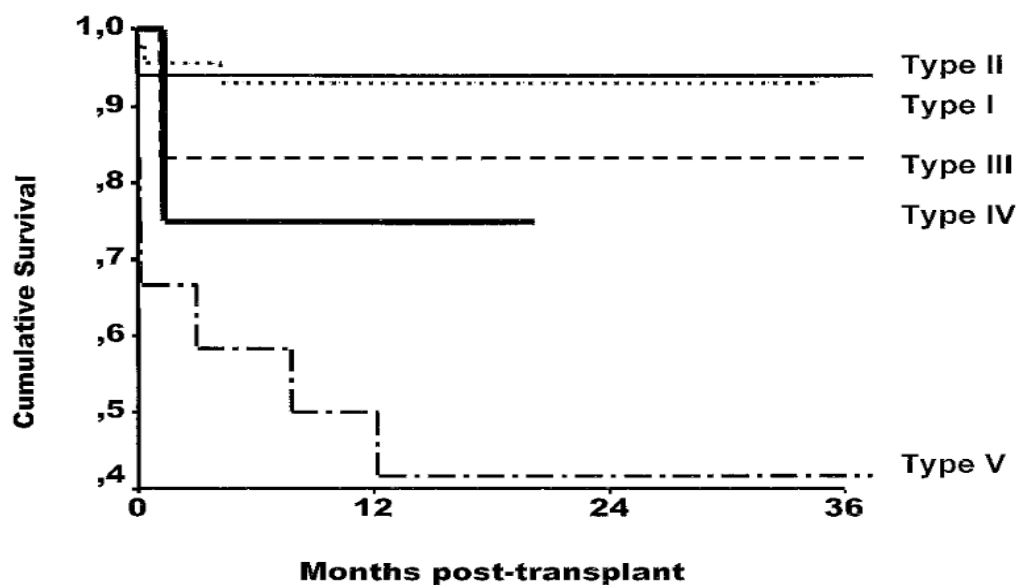


Figura 24. Supervivencia del injerto de acuerdo a las categorías de Maastricht de donación en asistolia.

En el año 2011 se publica el estudio de Hoogland et al. (128) llevado a cabo en la región de Maastricht con la finalidad de comparar la evolución de los DA no controlados versus los DA controlados. De esta manera se incluyen en el estudio 128 receptores de DA no controlada, pertenecientes a la categoría II de la clasificación de Maastricht (resucitación infructuosa) (anexo 5) y 208 receptores de DA controlada, pertenecientes a la categoría III de la citada clasificación (a la espera de la parada cardiaca), obteniéndose los siguientes resultados: La función renal a corto plazo fue similar entre el grupo de receptores de DA no controlada y de receptores de DA controlada (siendo la no función primaria de 22% versus 21%, el DGF 61% versus 56%, la función inmediata 17% versus 23% respectivamente. $P=0,43$). La función renal estimada por el filtrado glomerular también fue similar en ambos grupos a los tres meses y al año, no siendo estadísticamente significativo. La supervivencia del injerto también fue similar entre los receptores de DA no controlada y los de DA controlada a los 5 y a los 10 años (63% versus 64% y 50% versus 46% respectivamente. $P=0,74$) (Figura 22). La supervivencia del paciente a los 5 y a los 10 años fue de 78% versus 80% y de 61 versus 60% respectivamente ($p=0,76$). (Figura 23) En el análisis de regresión de Cox sólo la edad del donante constituía un factor de riesgo para el fallo del injerto. El tipo de donante no influía ni en la supervivencia del injerto ni del paciente.

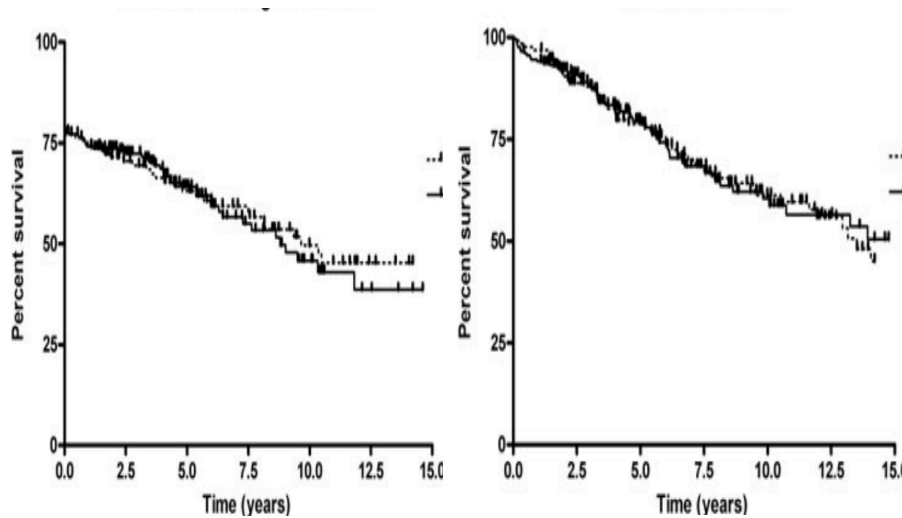


Figura 25.Supervivencia del injerto. **Figura 26.**Supervivencia del paciente.

DA controlada (-) DA no controlada (---)

Con estos resultados se justifica la opción de ampliar el pool de donantes con DA no controlada, implicando ser cuidadosos en la selección de los potenciales donantes de DA, tanto controlada como no controlada.

8.4- TRASPLANTE RENAL DE DONANTE AÑOSO EN ASISTOLIA

El gran aumento en lista de espera de trasplante renal ha obligado a la búsqueda de nuevas fuentes como venimos reseñando, entre ellas se ha valorado la opción del uso de donantes añosos, no sólo en los donantes en muerte cerebral, sino también en la donación en asistolia.

Así varios centros han usado donantes en asistolia añosos (55-60 años) para incrementar la fuente de órganos. Sin embargo han descrito un mayor riesgo de no función primaria, DGF y mayor tiempo de isquemia fría (129), factores que contribuyen a una menor supervivencia del injerto en varias series que ya han sido publicadas (130).

INTRODUCCIÓN

Un estudio más reciente es publicado en 2001 por Mizutani et al. (131), en él se incluyen 252 receptores de trasplante renal de DA no controlada llevados a cabo entre 1987 y 1997. Los receptores fueron clasificados en relación a la edad del donante en dos grupos: menores de 60 años y mayores de 60 años cumpliendo las siguientes condiciones: no HTA, no DM, no enfermedad renal primaria, con aclaramiento de creatinina mayor de 70ml/min y ausencia de proteinuria. Los resultados obtenidos en cuanto a supervivencia del injerto fueron concordantes con los estudios previos (Figura 24), reflejándose en este estudio que el peso pre-trasplante del receptor tiene una influencia estadísticamente significativa en la supervivencia del injerto ($p=0,036$)(Figura 25), dato ya reseñado por Brenner en 1992.

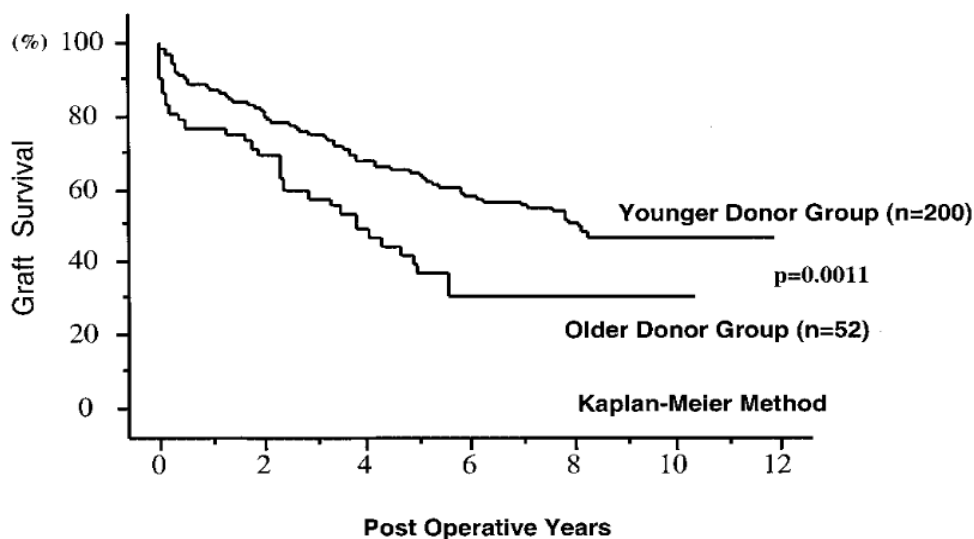


Figura 27. Supervivencia en el grupo de donantes jóvenes y añosos.

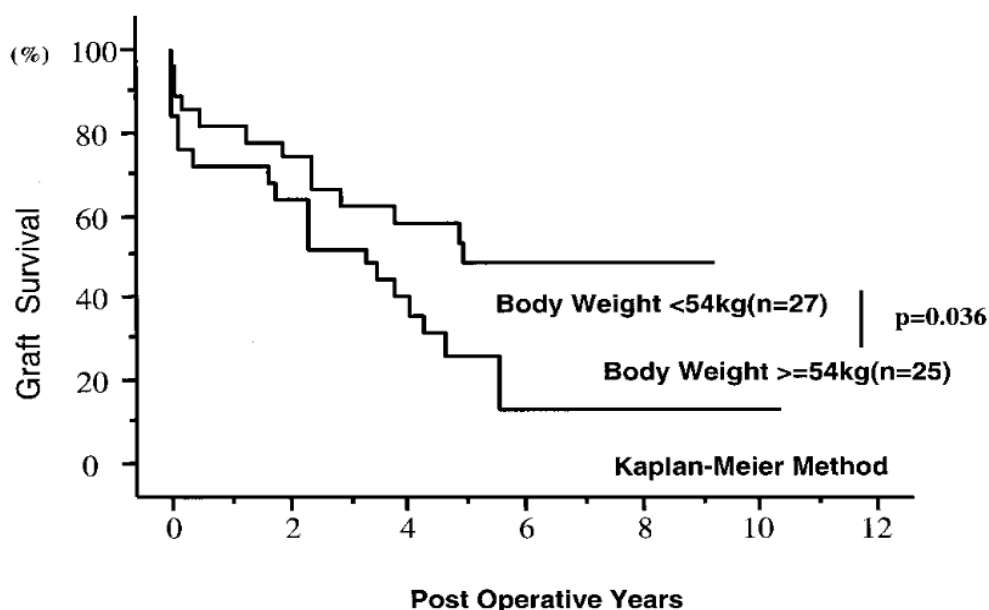


Figura 28.Supervivencia del injerto en donantes añosos en relación al peso.

De esta manera concluyen que la DA de donantes añosos presenta una pobre supervivencia del injerto, pudiendo mejorar en receptores con bajo peso (peso menor de 54 kg).

9. La donación en el Hospital Clínico San Carlos.

El Hospital Clínico San Carlos cuenta con acreditación para la extracción y trasplante de órganos y tejidos desde el 30 de abril de 1951, expedida entonces por el Ministerio de la Gobernación, en cumplimiento de la Ley de 18 de diciembre de 1950. Fue uno de los 8 hospitales civiles que primero contaron con autorización.

Tanto en trasplantes renales como en número de donantes, la actividad se ha ido incrementando desde que se realizara el primer trasplante renal en agosto de 1980 y la primera extracción en septiembre de 1980. Mostramos en la figura 28 la evolución inicial en número de donantes y trasplantes en este Centro.

INTRODUCCIÓN

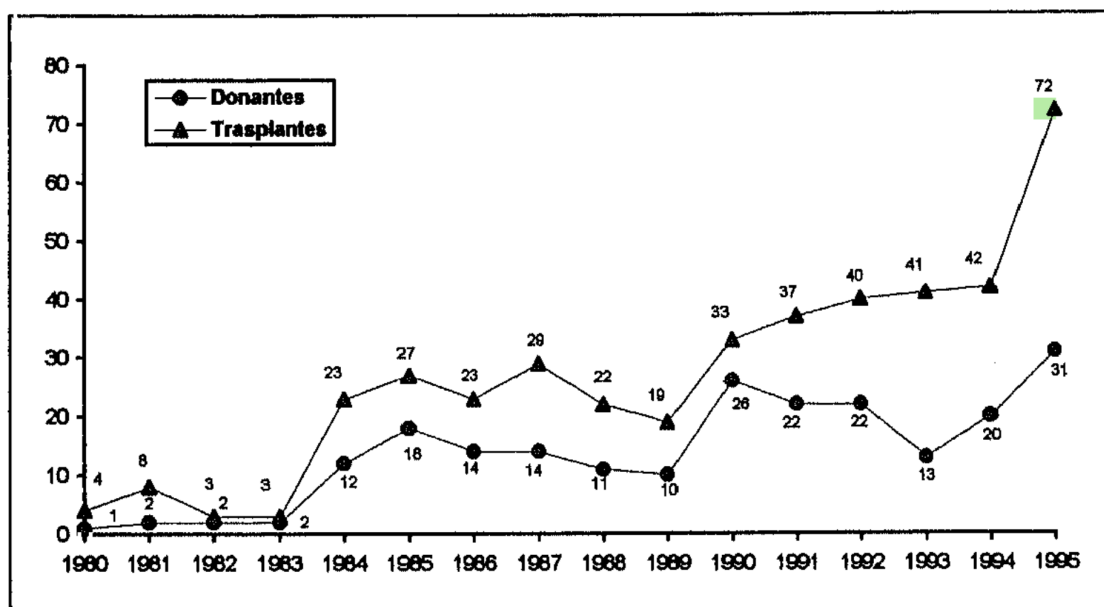


Figura 29. Evolución en número de trasplantes y donantes en Hospital Clínico San Carlos de 1980 a 1995.

El 15 de Diciembre de 1989, tras un trasplante previo infructuoso en el año 1985, se inicia el programa de donación en asistolia del Hospital Clínico San Carlos de Madrid impulsado por el Profesor Barrientos Guzmán, Jefe del Servicio de Nefrología. Previamente se había desarrollado un protocolo clínico en el que se diferenciaron dos fases: una experimental y una clínica. Se empezó estableciendo los criterios de selección de los posibles donantes y eligiendo el método de preservación previo a la extracción, seleccionándose para ello el bypass cardiopulmonar y utilizando cerdos como animales de experimentación para validar la técnica y estudiar los factores que podían influir en la viabilidad de los órganos. De manera paralela se desarrolló el protocolo clínico que se fue perfeccionando de acuerdo a la experiencia adquirida.

Una vez dominada la técnica y con la obtención de resultados alentadores, se decidió ampliar el protocolo para la obtención de donantes del tipo I de la Clasificación de Maastricht (que hoy se enmarcan dentro del tipo IIA) . Para ello fue necesario un acuerdo con el Servicio de Asistencia Municipal de Urgencia y Rescate (SAMUR), estableciéndose un protocolo de actuación conjunta que se puso en marcha de manera oficial en abril de 1996.

INTRODUCCIÓN

Se distinguen así dos etapas: en la primera, comprendida entre 1989 y 1992, se llevaron a cabo 17 trasplantes: 5 del tipo II de la clasificación de Maastricht y 12 del tipo V (73). En relación a los resultados obtenidos y dificultades en la infraestructura, el programa se detiene entre los años 1992 y 1995. Es en el año 1996 cuando se inicia una segunda etapa que coincide con la firma de un acuerdo con los Servicios de Urgencias de la Comunidad de Madrid (SAMUR, 061) y el establecimiento de un protocolo de manera conjunta. De esta manera el Hospital Clínico San Carlos adquiere de manera progresiva un gran peso como centro trasplantador en este tipo de donación, quedando patente su experiencia en numerosas publicaciones a lo largo de la historia:

- En 1998 se publica el artículo “Renal transplantation from suboptimal donors”(132). En él se lleva a cabo un estudio retrospectivo con el objetivo de valorar la evolución y la función renal de trasplantes renales procedentes de donantes considerados marginales: 63 donantes en asistolia, 35 bloques pediátricos (BP) y 75 donantes añosos comparándolos con un grupo control de 356 donantes en muerte cerebral menores de 55 años . De esta manera se analiza la función renal al año, siendo peor en el grupo de DA y MCE, sin objetivarse diferencias en la incidencia de rechazo. La supervivencia del injerto al año fue de 80% en BP, 75,4% en MCE, 70,8% en DA, siendo la supervivencia del injerto a los 5 años de 80% en BP; 64,4% en DA 69,2% en MCE y 79,2% en MC ($p < 0,016$). La supervivencia del paciente al año fue de 93% en BP, 90% en DA, 95% en MCE y 92% en MC, con la menor supervivencia a los 5 años en el grupo de MCE de manera estadísticamente no significativa. Así los donantes añosos presentan una menor supervivencia y una peor función renal, pudiendo ser considerado en estos casos el trasplante renal doble. Y muestra, como una vez resueltas las complicaciones de la cirugía, el trasplante de BP presenta excelentes resultados en relación a supervivencia del injerto y con función renal normal. Pudiendo concluir que los resultados a largo plazo entre la donación convencional y la de donantes subóptimos no es sustancialmente diferente (132).

- En 1998 el grupo del Profesor Barrientos publica el artículo “Renal transplantation in elderly patients”. En este artículo se comparan de manera retrospectiva dos grupos de receptores de trasplante renal de donante cadáver: 156 pacientes mayores de 55 años y 355 pacientes jóvenes, analizándose la función renal, el número de episodios de rechazo, la incidencia de infección por citomegalovirus (CMV),

INTRODUCCIÓN

la supervivencia del injerto al 1, 5 y 10 años. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia del injerto en ambos grupos, y confirmándose una menor incidencia de rechazo en el grupo de mayores de 55 años respecto al de jóvenes, como ya había sido descrito con anterioridad. Este hecho hace bajar la posibilidad de disminuir la inmunosupresión con la bajada consecuente del riesgo de infección, causa principal de muerte en estos pacientes (133).

- En el año 2000 se publica “Renal Transplantation from Non-Heart Beating Donors: A Promising Alternative to Enlarge the Donor Pool”(127). En este artículo se refleja la experiencia adquirida en el campo de la DA en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid. En él se lleva a cabo un estudio retrospectivo en el que se incluyen 95 receptores de DA que se comparan con 354 receptores de MC. En la DA se incluyen donantes de las 4 categorías de la clasificación de Maastricht. Se observan los siguientes resultados:

- Peores tasas de supervivencia del injerto en riñones obtenidos de donantes en asistolia tipo V, con un 33% de no función primaria, al compararse los distintos tipos de DA.
- No diferencias en función renal al comparar el grupo de receptores de DA con el grupo de receptores de MC, con excepción del primer mes. La proteinuria también resultó similar en ambos grupos.
- No diferencias en el número de episodios de rechazo entre DA y MC.
- El RFI fue mayor en el grupo de DA de manera significativa.
- La supervivencia del injerto al año y a los cinco años en el grupo de DA fue de 84,6% y 82,7% respectivamente, comparado con 87,5% y 83,9% en el grupo de MC ($p=0,576$).
- Las causas de pérdida del injerto en DA fueron las siguientes: rechazo agudo (21,4%), rechazo crónico (14,3%), microangiopatía trombótica inducida por Ciclosporina (7,1%), fallo primario (42,9%).
- Las causas de pérdida del injerto en MC fueron las siguientes: rechazo agudo (36,8%), rechazo crónico (29,8%), complicaciones quirúrgicas (14%), fallo primario (1,8%).
- La supervivencia de los pacientes fue similar en ambos grupos.

INTRODUCCIÓN

- Los factores negativos para la supervivencia del injerto en la DA fueron los siguientes: donantes tipo III, IV y V, y uno o más episodios de rechazo corticorresistente.

El estudio muestra, a diferencia de lo presentado por otros registros, que los riñones que no presentaron función primaria no habían estado sujetos a mayor tiempo de isquemia caliente que los riñones que sí funcionaron. Esto refleja que existen otros factores implicados en la no función primaria del injerto, como puede ser, el estado hemodinámico del paciente previo a la parada, la eficacia de la reanimación y de las medidas de mantenimiento. En el estudio se objetivó que la DA tipo V donde los donantes sufrían menos tiempo de isquemia caliente que en el tipo I o II presentaron menor supervivencia de injerto y mayor tasa de no función primaria, por ello se revisó la historia clínica objetivándose que eran pacientes que habían sufrido varias PCR recuperadas, con inestabilidad hemodinámica, suponiendo esto mayor insulto isquémico para el riñón. Concluyéndose que la DA constituye una adecuada fuente de órganos en el trasplante renal que hay que explotar, pero para ello estrictos protocolos han de ser diseñados y cumplidos(127).

- En el año 2003 se publica de manera actualizada la experiencia del centro en el artículo “Non heart beating donors: Experience from the Hospital of Madrid”. En él se describe el protocolo empleado para la DA en el hospital y se lleva a cabo un estudio retrospectivo en el que se incluyen 188 receptores de DA (incluyéndose las 5 categorías de Maastricht como en la publicación previa) y 345 receptores de MC. Se analizan y comparan en los distintos grupos: la supervivencia del injerto, el RFI, el rechazo agudo, la no función primaria, las causas de no viabilidad y la pérdida del injerto. En base a los resultados se intenta dar respuesta a las siguientes cuestiones:

- ¿Deberían los riñones de DA considerarse subóptimos?
- ¿Cuál es la mejor categoría de Maastricht para la DA?
- ¿Los receptores de DA se beneficiarían de algún tratamiento especial?

En base a los resultados obtenidos: mejor función renal en DA, con menor incidencia pero más severos episodios de rechazo agudo, y el mismo tiempo de

INTRODUCCIÓN

supervivencia que en MC, sin que el mayor RFI en el grupo de DA influya en la posterior evolución podría no considerarse este tipo de donación como subóptimo.

En relación a la segunda pregunta, tras la menor supervivencia del injerto presentada y mayor tasa de función primaria analizada, concluyen que la categoría I y II son las más adecuadas para la DA.

En respuesta a la tercera pregunta el uso de Daclizumab induce disminución de RFI, no objetivada en el tratamiento con OKT3, y sin mayor riesgo de rechazo. Publicándose en 2003 por Sánchez-Fructuoso y su grupo “Daclizumab induction as an immunosuppressive regimen for renal transplant recipients from non heart beating donors” (134).

Así el artículo concluye con que los tipo I y II de Maastricht presentan similares incluso mejores resultados que la MC (98). No quedando claro por qué el RFI no tiene el efecto esperado en la evolución de trasplante en DA o por que la DA tiene menor incidencia de rechazo agudo vascular que la observada en la MC. Así en relación a este último aspecto en 2004 se publica en nuestro centro el artículo “Does donor brain death influence in acute vascular rejection in the kidney transplant” , pudiendo estar en relación a la masiva respuesta inflamatoria que tiene lugar en este tipo de donante (135).

- En 2004 “Non-heart beating donors” es publicado por la Dra.Sánchez y el Prof. Barrientos (136), un estudio retrospectivo español que analiza la DA como adecuada fuente de órganos ante la persistencia del debate que los considera órganos marginales para el trasplante renal. Se compara así la evolución y el curso de 83 receptores de DA versus 3177 receptores de MC llevados a cabo durante el mismo período de tiempo en nuestro país. Se analiza el RFI, la función renal, la supervivencia del injerto y la supervivencia del paciente. Concluyendo, a partir de los resultados obtenidos: no diferencias significativas en la supervivencia del injerto, RFI factor de riesgo en la supervivencia del injerto en el grupo de MC pero no en el de DA y no diferencias en la supervivencia del paciente, que la DA constituye una fuente viable de órganos para el trasplante renal.

INTRODUCCIÓN

- Fruto de la gran actividad en trasplante de asistolia no controlada, en 2006 el Servicio de Nefrología dirigido por el Profesor Alberto Barrientos publican “Victims of cardiac arrest occurring outside the hospital: a source of transplantable kidneys”(114). Se trata de un estudio retrospectivo llevado a cabo entre enero de 1989 y diciembre 2004 donde, dados los escasos estudios llevados a cabo en relación a la DA que tiene lugar fuera del hospital, se analizan dos grupos de pacientes: 320 receptores de DA (273 categoría I y 47 categoría II de Maastricht) y 584 receptores de MC, que a su vez se dividen en dos grupos en relación a la edad del donante (458 menores de 60 años (MC) y 126 mayores o iguales a 60 años(MCE)). Como resultados se obtienen las siguientes tasas de supervivencia del injerto al año y a los cinco años: 90,7% y 85,5% respectivamente en el grupo de MC, 79,8% y 73,3% respectivamente en el grupo de MCE y 87,4% y 82,1% respectivamente en el grupo de DA . No hay diferencias en la supervivencia del injerto entre el grupo de DA y el de MC. En base a los resultados obtenidos en el estudio concluyen que la evolución de los receptores de DA y MC es similar, con mejores resultados en los receptores de DA que en los de MCE. Por ello se apoya la extensión del uso de donantes en asistolia tipo I y II en otros centros(114).

-En 2007 se publica “Kidney transplantation from non heart beating donors” (137), un artículo que describe el procedimiento de DA en el Hospital Clínico San Carlos, apoyando su adecuado uso para la ampliación de la fuente de órganos.

Otros estudios en relación a diferentes aspectos de la DA, destacando el tema de la inmunosupresión(134, 138), han sido publicados por el grupo del Hospital Clínico a lo largo de los años descritos.

Comprobamos así la creciente experiencia de nuestro Hospital en el trasplante renal de DA, más concretamente de la DA no controlada: categoría I y II de Maastricht, siendo un programa pionero en España con una amplia actividad y una obtención de resultados favorables, que constituyen la DA no controlada como una alternativa eficaz al importante problema de la lista de espera ante el que nos encontramos.

IV.JUSTIFICACIÓN.HIPÓTESIS.OBJETIVOS

IV. JUSTIFICACIÓN. HIPÓTESIS. OBJETIVOS.

1. Justificación

Dado el importante problema de la lista de espera de trasplante renal, con necesidad de nuevas estrategias y búsqueda de nuevas fuentes de órganos para conseguir un aumento del pool de donantes, realizamos un estudio en relación al trasplante renal de **donante en asistolia no controlado (categoría II de Maastricht)** mostrando la experiencia y resultados de la mayor cohorte unicéntrica publicada en la literatura (perteneciente a la DA tipo II del Hospital Clínico San Carlos), con el objetivo de mostrar este tipo de donación como una alternativa válida de trasplante renal, constituyendo así un opción eficaz para la disminución de la lista de espera de trasplante renal.

2. Hipótesis

El trasplante renal de donante en asistolia no controlada presenta mejores resultados que el trasplante renal de donante en muerte cerebral con criterios expandidos, constituyendo una fuente viable de trasplante renal.

3. Objetivos

3.1. Objetivo principal

Conocer la **supervivencia de los injertos renales** procedentes de donantes en asistolia comparada con la supervivencia de los injertos renales de donante en muerte cerebral, divididos éstos en donantes en muerte cerebral estándar y donantes en muerte cerebral con criterios expandidos.

3.2. Objetivos secundarios

-Buscar marcadores pronósticos en la supervivencia del injerto.

-Comparar la incidencia de retraso en la función inicial del injerto de los receptores de trasplante renal de donantes en asistolia y de los receptores de muerte cerebral, y determinar si ésta tiene implicaciones pronosticas en la supervivencia.

JUSTIFICACIÓN.HIPÓTESIS.OBJETIVOS

- Buscar marcadores pronósticos de retraso en la función inicial del injerto.

- Comparar la incidencia de rechazo agudo de los receptores de trasplante renal de donantes en asistolia de los receptores de muerte cerebral, analizando los rechazos cortico-resistentes y cortico-sensibles presentados.

- Comparar la función renal a largo plazo de los receptores de trasplante renal de donantes en asistolia y de receptores de donante en muerte cerebral.

- Conocer y comparar la tasa de no función primaria en el grupo de receptores de asistolia y de muerte cerebral.

- Buscar marcadores pronósticos de no viabilidad del injerto en la donación en asistolia.

- Comparar la supervivencia global de los receptores de trasplante renal de donantes en asistolia y de los receptores de trasplante renal de muerte cerebral.

- Buscar marcadores pronósticos de supervivencia de los receptores de trasplante renal de donantes en asistolia y de muerte cerebral.

- Analizar la repercusión del uso de la donación en asistolia en un programa de trasplante renal (como es el de nuestro Centro).

V.MATERIAL Y MÉTODOS

V. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

Estudio retrospectivo de una cohorte multipropósito de todos los trasplantes llevados a cabo de manera consecutiva en nuestro hospital desde Enero de 1996 a Diciembre de 2015.

El seguimiento de los pacientes fue desde el momento del trasplante hasta la pérdida del injerto o hasta su fallecimiento, en su defecto hasta la última fecha de seguimiento: febrero 2017.

2. Población de estudio

Se han estudiado un total de **1534 trasplantes renales** de donante cadáver realizados de manera consecutiva en el Hospital Clínico San Carlos (HCSC) de Madrid, desde enero de 1996 hasta Diciembre 2015. De ellos 727 eran receptores de donante de MC y 807 receptores de trasplante de DA (Figura 30).

2.1. Criterios de inclusión y de exclusión

2.1. a. Criterios de inclusión:

- Edad mayor o igual a los 18 años.
- Pacientes trasplantados renales de donante en asistolia (Categoría II de Maastricht).
- Pacientes trasplantados renales de muerte cerebral: criterios estándar y criterios expandidos.
- Consentimiento informado firmado (Anexo 3).

2.1. b. Criterios de exclusión:

Se excluyeron un total de 147 pacientes entre los que se encuentran:

- Receptores de bloque pediátrico.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Receptores de muerte cerebral doble-añoso.
- Receptores de donación en asistolia doble añoso.
- Receptores de donación en asistolia controlada.

3. Variables de interés

3.1.a Descripción de las categorías de donantes.

Donantes en asistolia

Los criterios de inclusión para la donación en asistolia, de acuerdo al protocolo establecido en nuestro Centro, eran los siguientes: edad comprendida entre los 6 y los 60 años; parada cardíaca presenciada (todos los donantes incluidos en el estudio fueron correspondientes a la categoría II de la clasificación de Maastricht(73)); tiempo desde el inicio de la parada cardíaca hasta el inicio de las maniobras de reanimación menor o igual a 15 minutos; tiempo de isquemia caliente menor o igual a 150 minutos y tiempo de circulación extracorpórea menor o igual a 4 horas. Si estos criterios no se cumplían, los riñones eran descartados para la donación.

Donantes en muerte cerebral criterios expandidos y donantes en muerte cerebral

El grupo de donantes en muerte cerebral con criterios expandidos se define de acuerdo a los criterios de la UNOS(139): edad del donante mayor o igual a 60 años y donantes con edad comprendida entre 50 y 59 años asociando al menos dos de las siguientes tres condiciones: muerte por enfermedad cardiovascular, creatinina sérica mayor de 1,5mg/dl en el momento del fallecimiento, HTA de larga evolución con o sin tratamiento. Donantes en muerte cerebral que no presentes los criterios previos serán incluidos en el grupo de donantes en muerte cerebral.

3.1.b Descripción de las variables resultado

- Supervivencia del injerto: tiempo definido desde el momento del trasplante hasta retorno a diálisis, trasplantectomía o muerte del paciente con injerto funcionando, en ausencia de lo previo, hasta el final del seguimiento del estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Retraso en la función inicial del injerto (RFI) definido de las dos formas siguientes:

a) Retraso en la función inicial del injerto (tipo 1): descrita como la necesidad de hemodiálisis en el inmediato post-trasplante.

b) Retraso en la función inicial del injerto (tipo 2): descrita como no descenso de creatinina sérica el primer día post-trasplante.

- Rechazo agudo: definido como la presencia de rechazo confirmado por biopsia renal, de acuerdo a la clasificación de Banff 97 (140) (Anexo 2), durante los tres primeros meses postrasplante. El tratamiento del rechazo grado I (infiltrado intersticial y tubulitis) se realizó con pulsos de corticoides a altas dosis. El rechazo grado II (arteritis intimal) o grado III (arteritis transmural) se trató o con muromonab CD3 y/o con globulina antitimocítica.

- Función renal: estimada mediante el aclaramiento de creatinina empleándose la fórmula de Cockcroft-Gault(141) , o el cálculo del MDRD (142) y la determinación de la proteinuria.

❖ **Cockcroft-Gault** = $((140 - \text{edad}) \times \text{peso}) / 72 \times \text{Cr sérica} \times 0.85$ si es mujer

❖ **MDRD** = $(186 \times \text{Cr sérica} - 1.154 \times \text{edad} - 0.203) \times 0.742$ si es mujer $\times 1.212$ si es de raza negra

- No función primaria: definida como injerto que nunca recuperó función renal tras el trasplante renal, debido a cualquier causa excepto a rechazo.

- Supervivencia del paciente: tiempo definido hasta el fallecimiento del paciente.

3.1.c Descripción de covariables

- Factores descriptivos del donante: edad, sexo y causa de la muerte.

- Factores descriptivos del receptor: edad, sexo, causa de la ERC tiempo y tipo de diálisis.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Aspectos relacionados con el proceso de donación:

- Tiempo de parada: no superior a 15 minutos.
- Tiempo de isquemia caliente (TIC): definido como el tiempo entre la parada cardíaca y el inicio del bypass. En la actualidad determinado como no superior a 150 minutos (límite de tiempo ampliado de manera reciente, ya que previamente el tiempo máximo era de 120 minutos).
- Tiempo de perfusión previa a la extracción: máximo 240 minutos.
- Tiempo de isquemia fría (TIF): definido como el período de tiempo entre el clampaje de los riñones hasta el desclampaje.

-Factores inmunológicos: HLA “mismatching” entre donante y receptor, que fue clasificado de acuerdo a las diferencias en el HLA-A, HLA-B y HLA DR loci, así como la tasa de anticuerpos preformados.

4. Metodología. Programa de trasplante renal de donación en asistolia del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

En 1989 , tras un intento previo infructuoso en el año 1985, se inicia el programa de donación en asistolia del Hospital Clínico San Carlos. En relación con dificultades en la infraestructura, el programa se detiene entre los años 1992 y 1995. Reiniciándose en el año 1996 con el establecimiento de un acuerdo con los Servicios de Urgencias de la Comunidad de Madrid (SAMUR, 061). Se estableció un protocolo para la obtención de órganos de personas que presentaban una parada cardíaca irreversible de manera repentina fuera del hospital (categoría I de la clasificación de Maastricht), protocolo que no afecta en ningún caso en las maniobras de RCP. De tal manera que se llevan a cabo todas las maniobras y tiempos establecidos en el protocolo de reanimación, y sólo cuando la parada cardíaca se considera irreversible (imposibilidad de recuperar el latido cardiaco efectivo después de un período establecido llevándose a cabo las maniobras de RCP, normalmente 30 minutos, o cuando las lesiones que provocan la PCR son incompatibles con la vida) el paciente es evaluado como potencial donante.

MATERIAL Y MÉTODOS

Así, si el individuo es clasificado como potencial donante, el equipo de emergencias continua con el masaje cardíaco, la ventilación mecánica y la perfusión de fluidos intravenosos con la finalidad de mantener una adecuada situación hemodinámica durante el traslado al hospital. A su llegada el coordinador revisa todos los requisitos iniciales que ha de cumplir el potencial donante para la donación y se transfiere el cadáver al quirófano (114). El protocolo establecido en nuestro centro sigue el recomendado por la ONT, descrito en este documento en los diferentes subapartados del capítulo 7 (denominado: Donación en asistolia no controlada). Cabe destacar que los órganos se preservan de manera previa a la extracción mediante la técnica de recirculación hipotérmica. Estableciéndose como TIC un máximo de 150 minutos, y de 240 minutos como máximo tiempo de perfusión en frío previa a la extracción. Tras la obtención del consentimiento informado, se procederá a la extracción y a la posterior preservación de los órganos de acuerdo a lo descrito. Algunos de los riñones extraídos son preservados en la máquina de perfusión, mientras que otros se preservan en la solución Celsior hasta su trasplante.

Una vez llevado a cabo este procedimiento y tras el análisis de los órganos a trasplantar, tanto desde el punto de vista macroscópico como microscópico, considerándolos como riñones aptos para el trasplante, se procede a **la selección, estudio y preparación de los posibles candidatos:** siendo la elección de los posibles receptores de acuerdo a orden estricto en lista de espera de trasplante renal.

El **protocolo de inmunosupresión** empleado en estos trasplantes varió a lo largo de los años de acuerdo con la aparición de nuevos y mejores fármacos inmunosupresores. Así los protocolos empleados fueron los siguientes(114):

- Desde Julio de 1996 hasta Marzo de 2001, el tratamiento empleado fue la triple terapia, empleando Ciclosporina o Tacrolimus, con Micofenolato y Prednisona.

- Después de marzo de 2001, los receptores de DA y los receptores de MCE recibieron Daclizumab y la mitad de dosis de Tacrolimus (0,1 mg/kg de peso al día para alcanzar niveles séricos entre 5 ng/mL y 8 ng/mL) durante las primeras dos semanas para evitar el retraso en la función inicial del injerto. Los receptores de MC no recibieron Daclizumab y fueron tratados con dosis plenas de Tacrolimus (0,2 mg/kg por

MATERIAL Y MÉTODOS

día para alcanzar niveles entre 8 ng/mL y 12 ng/mL). Las dosis de Micofenolato y Corticoides fueron similares en los tres grupos.

- Los enfermos hiperinmunizados (con anticuerpos preformados >50%) fueron tratados con el anticuerpo monoclonal Muromonab-CD3 o Timoglobulina.

- Desde agosto 2008 la mayoría de receptores de DA fueron tratados con Globulina Antitimocítica durante 5-7 días, Prednisona y Micofenolato, con la introducción de Tacrolimus a partir del día 5 posttrasplante. Este mismo esquema de inmunosupresión se usó en los receptores de MC que presentaban una mayor probabilidad de RFI.

- El manejo ambulatorio del paciente no varió en relación al tipo de donante.

5. Obtención de datos

Tras el análisis de los criterios de inclusión y descartar los criterios de exclusión se procedió a incluir al paciente en el estudio. De la revisión de las historias clínicas ubicadas en la Unidad de Trasplante del HCSC se obtuvieron los datos para este estudio. Cumpliéndose en todo momento con lo establecido en la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999, de 13 de Diciembre.

6. Análisis estadístico

El análisis del seguimiento de la cohorte del estudio de trasplantes incluyó todos los datos hasta febrero de 2017. El tiempo medio de seguimiento fue de 9,7 años (rango intercuartílico (RIC) 5,5-14,2).

Las variables continuas se presentan con la media y desviación estándar (DE) y se compararon mediante el análisis de varianza (ANOVA), mientras que para comparar variables categóricas se utilizaron la prueba de chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Las variables asimétricas se presentaron con la mediana y el primer y el tercer cuartiles (RIC: p25-p75), y fueron comparadas por el test no paramétrico de Kruskal-Wallis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se usó regresión logística múltiple para estudiar factores del donante que pudieran predecir la no viabilidad del injerto debida a daño endotelial. Las variables incluidas en el estudio fueron sexo, edad y causa de muerte del donante, tiempos de isquemia caliente y de isquemia fría, uso de la máquina de perfusión y el tratamiento inmunosupresor inicial.

Se realizaron modelos de regresión logística que se ajustaron según un método de selección secuencial por pasos hacia atrás basada en los estimadores de máxima verosimilitud. La razón de oportunidad (odds ratio) y su significación se calcularon para cada variable, según criterios de entrada ($p < 0,05$) y salida ($p < 0,10$). Los factores pronósticos que se seleccionaron para su introducción en el análisis multivariado para la microangiopatía trombótica (MAT) fueron aquellos que obtuvieron un valor de significación estadística ($p < 0,10$) en el análisis univariado o aquellos que eran clínicamente relevantes. Las posibles interacciones se evaluaron con la introducción de términos multiplicativos. La capacidad discriminativa de los modelos fue evaluada por el área bajo la curva a través de la curva ROC (AUROC) y su intervalo de confianza (IC) al 95%. La calibración del modelo se realizó comparando las probabilidades predichas frente a las observadas después de su cálculo a partir de los coeficientes del modelo ajustado mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow para medir la calibración del modelo. Se seleccionó el modelo con mayor poder discriminativo, buena calibración, capacidad viable y cumpliendo con el principio de parsimonia (explicando la variable de resultado de variabilidad máxima con el menor número de parámetros incluidos).

El modelo de Cox fue ajustado según el método de selección secuencial por pasos hacia atrás basada en los estimadores de máxima verosimilitud. La razón de tasas (hazard ratio) y su significación se calcularon para cada variable, según criterios de entrada ($p < 0,05$) y salida ($p < 0,10$). Los factores pronósticos que seleccionaron para su introducción en el análisis multivariado para la pérdida del injerto fueron aquellos que obtuvieron un valor de significación estadística ($p < 0,10$) en el análisis univariado o aquellos que eran clínicamente relevantes. Las posibles interacciones se evaluaron con la introducción de términos multiplicativos. La capacidad discriminativa de los modelos fue evaluada por C de Harrells. El grado de sobreajuste (0,003) resultante de la

MATERIAL Y MÉTODOS

validación interna se estimó sobre la base de re-muestreo “bootstrap”, sobre 200 muestras del conjunto original.

En todos los casos la distribución de las variables se contrastó con los modelos teóricos y se probó la suposición de homogeneidad de varianza.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error α menor de 0,05.

El paquete estadístico utilizado para el análisis fue SPSS20.0 y STATA 12.0.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética local, de acuerdo con la Ley de Protección de Datos: Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre.

Esta tesis fue redactada siguiendo las listas de comprobación de la declaración de STROBE y TRIPOD.

7. Soporte económico

Ninguna retribución económica fue recibida para la elaboración de este estudio.

VI.RESULTADOS

VI. RESULTADOS

1. Población estudiada

Se analizaron un total de 1387 receptores de trasplante renales. De ellos 774, 366 y 247 fueron incluidos en el grupo de DA, MC y MCE respectivamente (Figura 28). **El tiempo mediano de seguimiento** fue de 9,64 años (RIC 5,36-14,28); no habiendo pérdidas durante el mismo.

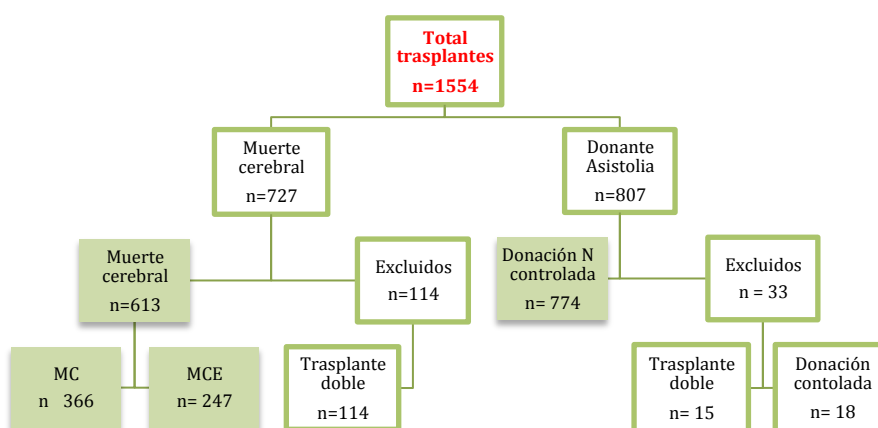


Figura 30. Población a estudio.

2. Características demográficas

2.a. Características demográficas del donante

Se analizan edad media, sexo y causa de muerte; obteniéndose los resultados reflejados en la Tabla 6.

La edad media de los donantes en muerte cerebral menores de 60 años (MC) fue de 34,59 años (DE 12,17), la de donantes en muerte cerebral con criterios expandidos (MCE) de 62,17 años (DE 7,68) y la de donantes en asistolia (DA) de 40,44 (DE 10,91). En dicha distribución por edad de los distintos grupos se objetivan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Siendo el grupo de mayor edad el

RESULTADOS

correspondiente a MCE, con una diferencia de medias de edad en relación al de MC de 27,58 años (IC 25,46-29,71) y con respecto al grupo correspondiente a DA de 21,73 años (IC 19,85-23,62). Siendo el grupo de MC el de donantes más jóvenes.

En cuanto al **sexo** en MC 61,7% eran varones, en MCE el 56,7% y en DA el 85,9%; objetivándose diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

En relación a **la causa de la muerte**, en el grupo de MC la traumática fue la más frecuente (43,3%); en el grupo de MCE el accidente cerebrovascular (81,8%), y en el grupo DA la etiología cardiológica (78,7%). Siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Tabla 6. Características demográficas del donante.

Características	MC (n=366)	MCE (n=247)	DA (n=774)	P
Edad (años)¹	34,59 (12,17)	62,17 (7,68)	40,44 (10,91)	<0,001
Sexo donante (%varones)	61,7	56,7	85,9	<0,001
Causa de muerte(%)				<0,001
- Cardiológicas	2,7	1,2	78,7	
- Traumática	43,4	11,3	12,1	
- ACV	39,3	81,8	1,8	
- Anoxia cerebral	9,3	3,2	2,1	
- TEP	0,8	0	2,5	
- Otras	4,4	2,4	2,8	

¹Media (Desviación estándar).

RESULTADOS

2.b. Características demográficas del receptor

Se analizan edad media, sexo, causa de ERC, tipo y tiempo en diálisis y porcentaje de trasplante; obteniéndose los resultados reflejados en la Tabla 7.

La edad media de los receptores de trasplante de muerte cerebral menores de 60 años (MC) fue de 47,3 años (DE 13,06), la de los receptores de trasplante de muerte cerebral con criterios expandidos (MCE) fue de 56,12 años (DE 12,29) y la de los receptores de donantes en asistolia (DA) fue de 50,4 años (DE 13,31) ($p < 0,001$).

El grupo de receptores de trasplante de MCE es el de mayor edad, con una diferencia de medias de edad en relación a los receptores de trasplante de MC de 8,82 años (IC 6,24-11,40), y con respecto al grupo de receptores de trasplante de DA de 5,72 años (IC 3,43-8,01). Siendo el grupo de receptores de trasplante de MC los más jóvenes.

En relación **al sexo** 62,6% eran varones en el grupo de receptores de trasplante de MC, 63,6% en el grupo de receptores de trasplante de MCE y 65% en el grupo de receptores de trasplante de DA, no objetivándose diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto **al tiempo en diálisis** previo al trasplante el grupo de receptores de trasplante de DA habían permanecido menos tiempo en diálisis, con una mediana de 17,2 meses (7,9-33,5) ($p < 0,001$).

El **tipo de diálisis** previo al trasplante más frecuente en los tres grupos fue la hemodálisis ($p = 0,06$).

En relación a la incidencia de **retrasplantes** encontramos un porcentaje de 17,5% en el grupo de receptores de trasplante de MC, 16,2% en el grupo de receptores de trasplante de MCE y 14,6% en el grupo de receptores de trasplante de DA, sin que estas diferencias sean estadísticamente **significativas**.

RESULTADOS

Tabla 7. Características demográficas del receptor.

Características	MC(n=366)	MCE (n=247)	DA (n=774)	P
Edad (años)¹	47,3 (13,06)	56,12 (12,29)	50,4 (13,31)	<0,001
Sexo receptor (%varones)	62,6	63,6	65	0,716
Causa de IRC (%)				0,004
- Glomerular	36	26,3	31,8	
- Intersticial crónica	15,1	19	14,7	
- Poliquistosis	10,7	14,2	14,6	
- Diabetes				
-Diabetes tipo I	2,7	5,3	3,1	
-Diabetes tipo II	3,8	11,3	7,4	
- Nefroangioesclerosis	7,1	4,5	7	
- Alport	2,2	0	0,8	
- Malformaciones	1,9	1,2	1,3	
- No filiadas	16,2	16,2	16,8	
- Otras	4,1	2	2,6	
Tiempo en diálisis (meses)²	21,7 (9,3-39,6)	22,1 (12,5-42,1)	17,2 (7,9-33,5)	<0,001
Tipo de hemodiálisis n (%)				0,066
- Hemodiálisis	279 (76,2)	187 (75,7)	552 (71,3)	
- Peritoneal	64 (17,5)	53 (21,5)	167 (21,6)	
- Prediálisis	23 (6,3)	7 (2,8)	55 (7,1)	
Retrasplante	17,5%	16,2%	14,6%	0,441

¹Media (Desviación estándar). ² Mediana (Rango intercuartílico).

En cuanto a los aspectos inmunológicos analizados, mostrados en la tabla 8, únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el mismatch DR.

RESULTADOS

Tabla 8. Aspectos inmunológicos.

	MC (n=366)	MCE (n=247)	DA (n=774)	p
HLA mismatch				
- DR	1,14 (0,69)	1,18 (0,66)	1,25 (0,66)	0,022
- B	1,52 (0,59)	1,51 (0,53)	1,53 (0,58)	0,864
- A	1,37 (0,54)	1,32 (0,65)	1,41 (0,63)	0,1
HLA DR mismatch (%)				
- 0	17,5	14,3	12	0,075
- 1	50,6	53,1	50,5	
- 2	31,7	32,7	37,5	
HLA A y B mismatch (%)				
- 0	0	0	0	0,576
- 1-2	31,1	32	28,9	
- 3-4	68,9	68	71,1	
Anticuerpos preformados (%)				
- 0	80,6	78,9	85,3	0,099
- 1-19	9,6	8,9	8	
- 20-49	4,6	4,5	3,1	
- ≥ 50	5,2	7,7	3,6	
- ≥ 50				
Tiempo de isquemia fría (horas)¹	19,5 (4,4)	20,3 (4,9)	17,4 (3,3)	<0,001

¹Media (Desviación estándar).

El tiempo de isquemia fría (TIF) fue de 19,55 horas (DE 4,42) en el grupo de receptores de trasplante de MC, en el grupo de receptores de trasplante de MCE fue de 20,32 horas (DE 4,87) y en el grupo de receptores de trasplante de DA fue de 17,36 horas (DE 3,33).

No se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto al TIF entre los dos grupos de muerte cerebral, pero sí un tiempo menor estadísticamente

RESULTADOS

significativo en el grupo de receptores de DA ($p < 0,001$). Así el TIF en el grupo de receptores de trasplante de DA es 2,18 horas menor (IC 1,58-2,78) que en el grupo de receptores de trasplante de MC; y 2,95 horas menor (IC 2,26-3,64) con respecto al TIF en el grupo de receptores de trasplante de MCE.

El esquema de tratamiento **inmunosupresor** recibido por los distintos grupos se muestra en la tabla 9.

Tabla 9. Tratamiento inmunosupresor.

Tratamiento inmunosupresor (%)	MC (n=366)	MCE (n=247)	DA (n=774)
Timo + CsA + Aza	3,3	3,2	1,3
CsA + P + Aza	9	8,1	2,7
CsA + MMF + P	18,6	20,2	8,8
FK+ MMF + p	39,9	14,2	2,3
Sim + CsA + MMF+ P	3,6	3,6	0,4
Sim + FK+ MMF + P	9	17,8	42,5
Timo + FK + MMF	14,8	25,9	40,4
Otros	1,9	6,9	1,6

Timo= Timoglobulina, CsA= Ciclosporina, Aza= Azatioprina, P= Prednisona, MMF= Micofenolato, Sim= Simulect (anticuerpo monoclonal anti-receptor II-2), FK= Tacrolimus.

Así, en el grupo de receptores de trasplante de MC el esquema inmunosupresor más empleado fue: FK+MMF+P, en el grupo de receptores de trasplante de MCE: Timo+FK+MMF, mientras que en el grupo de receptores de trasplante de DA el esquema inmunosupresor más empleado fue: Sim+FK+MMF+P. Existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p < 0,001$).

RESULTADOS

3. Retraso en la función inicial del injerto (RFI)

El porcentaje de pacientes que presentaron retraso en la función inicial del injerto definido como necesidad de diálisis en el inmediato post trasplante (RFI tipo 1) fue mayor en el grupo de receptores de trasplante de DA: 65,4% , seguido del grupo de receptores de trasplante de MCE: 25,4%; siendo el grupo de receptores de trasplante de MC el que presentó una menor incidencia: 17,5%. Objetivándose diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. (Tabla 10)

El porcentaje de pacientes que presentaron retraso en la función inicial del injerto definido como no descenso de creatinina en el primer día post trasplante (RFI tipo 2) fue mayor en el grupo de receptores de trasplante de DA: 92,6% , seguido del grupo de receptores de trasplante de MCE: 44,2%; siendo el grupo de receptores de trasplante de MC el que presentó una menor incidencia: 34,1%. Objetivándose diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. (Figura 31).

Tabla 10. Porcentaje de pacientes con retraso en la función inicial del injerto

Retraso función inicial del injerto	MC	MCE	DA
RFI1	17,5%	25,4%	65,4%
RFI2	34,1%	44,2%	92,6%

RFI 1: necesidad de diálisis, RFI2: no mejoría función renal en el primer día.

RESULTADOS

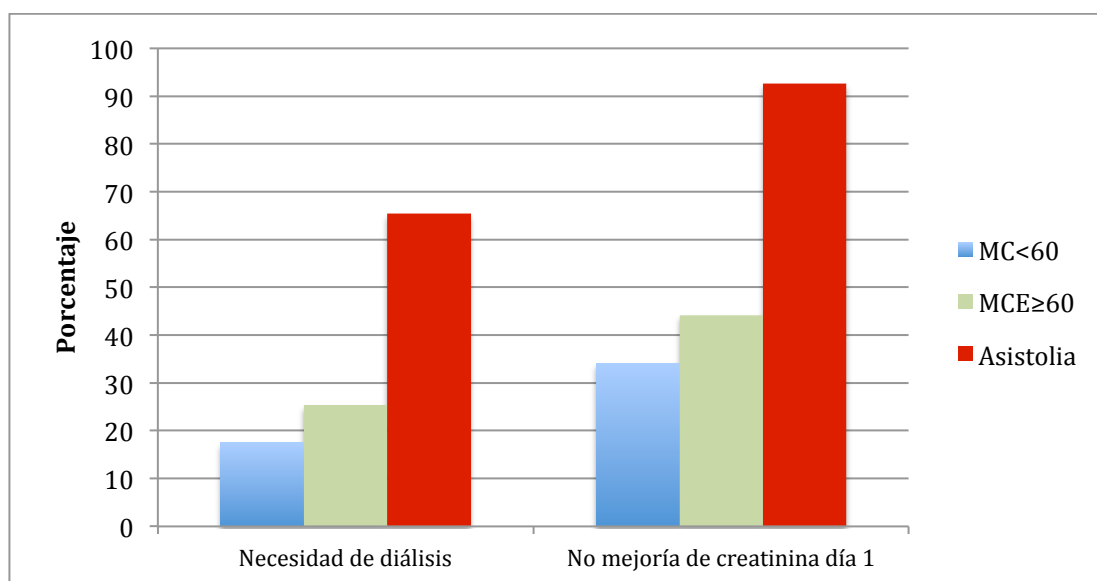


Figura 31. Retraso en función inicial del injerto.

3.1 FACTORES PRONÓSTICOS EN EL RETRASO EN LA FUNCIÓN INICIAL DEL INJERTO.

Se estudian las características, tanto clínicas como demográficas, del receptor y del donante mediante un análisis de regresión de Cox para ver su influencia en el RFI. El RFI se divide en función de su duración en menor o mayor de 11 días (valor correspondiente al percentil 25), elegido conforme a la distribución estadística y su relevancia clínica.

En primer lugar se realiza un análisis univariado sobre las **características del donante** que constituyen un factor pronóstico en una mayor duración del RFI, resultando estadísticamente significativas las siguientes: tiempo de parada mayor de 9 minutos, perfusión en hipotermia y tiempo de isquemia fría (tabla 11).

RESULTADOS

Tabla 11. Análisis univariable de RFI y datos del donante.

	DGF ≤11 días	DGF > 11 días	Odds Ratio (95% IC)	p
Edad del donante (y) [media (DE)]	40,7 (11,6)	40,7 (10,8)	1,00 (0,98-1,02)	0,937
Sexo del donante				0,315
• Masculino	140 (25,3%)	414 (74,5%)	1	
• Femenino	25 (30,5%)	57 (69,5%)	0,771 (0,46-1,28)	
Causas de muerte del donante (%)				0,295
- ACV	5 (41,7%)	7 (58,3%)	1	
- Traumática	16 (22,6%)	56 (77,8%)	2,5 (0,70-8,95)	0,159
- Cardiopatía	140 (27,1%)	376 (72,9%)	1,92 (0,60-6,14)	0,273
- Encefalopatía anóxica	1 (12,5%)	10 (90,9%)	7,14 (0,68-75,3)	0,150
- TEP	1 (11,1%)	8 (88,9%)	5,71 (0,53-61,41)	0,92
- Otras	2 (11,8%)	15 (88,2%)	5,0 (0,77-32,57)	0,102
Tiempo de parada cardiaca [media (DE)]	9,1 (5,7)	9,4 (5,1)	1,01 (0,98-1,05)	0,487
Tiempo de paracadardiaca n (%)				0,010
• ≤ 9 min	82 (31,3%)	180 (68,7%)	1	
• >9 min	83 (22,2%)	291 (77,8%)	1,60 (1,12-2,28)	
Tiempo RCP extrahospitalaria (min) [media (DE)]	67,1 (17,5)	64,1 (16,9)	0,99 (0,98-1,00)	0,059
Tiempo RCP extrahospitalaria n (%)				0,615
• ≤ 63 min	72 (25,0%)	216 (75,0%)	1	
• >63 min	91 (26,8%)	249 (73,2%)	0,92 (0,64-1,31)	
Tiempo RCP intrahospitalaria (min) [media (DE)]	44,0 (13,6)	44,0 (12,3)	1,00 (0,99-1,01)	0,958
Tiempo RCP intrahospitalaria n (%)				0,494
• ≤ 40 min	78 (24,8%)	237 (75,2%)	1	
• > 40 min	85 (27,2%)	228 (72,8%)	0,88 (0,62-1,26)	
Tiempo de RCP total (min) [media (DE)]	111,0 (59,8)	108,2 (17,2)	0,99 (0,98-1,00)	0,074
Tiempo de RCP total n (%)				0,125
• ≤ 165 min	74 (23,3%)	244 (76,7%)	1	
• >165 min	91 (28,6%)	227 (71,4%)	0,76 (0,53-1,08)	
Tiempo de Bypass [media (DE)]	179,1 (59,8)	173,7 (56,4)	1,00 (1,00-1,00)	0,302
Tiempo de circulaciónextracorpórea n (%)				0,496
• ≤ 109 min	79 (24,8%)	240 (75,2%)	1	
• >109 min	86 (27,1%)	231 (72,9%)	0,88 (0,62-1,26)	
Perfusión				0,034
• Hipotermia	145 (24,8%)	439 (75,2%)	1,89 (1,05-3,41)	
• Normotermia	20 (38,5%)	32 (61,5%)		
Tiempo de isquemiafría [media (DE)]	16,8 (3,1)	17,5 (3,3)	1,07 (1,01-1,13)	0,014
Tiempo de isquemiafría n (%)				0,001
• ≤ 17 h	101 (31,6%)	219 (68,4%)	1	
• >17 h	64 (20,3%)	252 (79,7%)	1,82 (1,27-2,61)	
Uso de máquina de perfusión				0,034
• No	104 (25,9%)	298 (74,1%)	1	
• Sí	61 (26,1%)	173 (73,9%)	0,99 (0,69-1,43)	

RESULTADOS

En el análisis univariado para el estudio de las **características del receptor** que constituían factores pronósticos para una mayor duración del RFI, se observa que la duración del tiempo en diálisis pre-trasplante, la terapia recibida previa al trasplante, el re-trasplante, la DM como causa de insuficiencia renal y el rechazo agudo en los primeros 11 días resultan factores estadísticamente significativos.

Tabla 12. Análisis univariable de RFI y datos del receptor

	DGF ≤11 días	DGF > 11 días	Odds Ratio (95% IC)	p
Edad del receptor (años) [media (DE)]	51,2 (14,0)	50,5(13,1)	1,00 (0,98-1,01)	0,572
Sexo del receptor n (%)				0,314
• Male	96 (23,1%)	319 (76,9%)	1,51 (1,05-2,17)	
• Female	69 (31,2%)	152 (68,8%)	1	
Duración de diálisis pretrasplante (meses) [media(DE)]	18,1 (28,4)	31,8 (33,7)	1,02 (1,01-1,03)	<0,001
Duración de diálisis pretrasplante n (%)				<0,001
• < 18 meses	112 (35,2%)	206 (64,8%)	1	
• ≥ 18 meses	53 (16,7%)	265 (83,3%)	2,71 (1,87-3,95)	
Situación pretrasplanten (%)				<0,001
• Prediálisis	26 (59,1%)	18 (40,5%)	1	
• Hemodiálisis	89 (19,5%)	363 (80,3%)	5,89 (3,09-11,22)	
• Diálisis peritoneal	50 (35,7%)	90 (64,3%)	2,60 (1,30-5,20)	
Retrasplante n (%)				0,014
• No	142 (28,5%)	397 (72,3%)	1	
• Sí	23 (16,8%)	74 (85,1%)	2,18 (1,17-4,04)	
Causas de Insuficiencia Renal				0,197
• Glomerular	59 (28,2%)	150 (71,8%)	1	
• Intersticial	25 (29,1%)	61 (70,9%)	0,96 (0,55-1,67)	0,884
• Nefroangioesclerosis	11 (24,4%)	34 (75,6%)	1,22 (0,58-2,56)	0,607
• Poliquistosis	23 (25,6%)	67 (74,4%)	1,15 (0,65-2,01)	0,635
• Diabetes	9 (12,5%)	63 (87,5%)	2,75 (1,29-5,89)	0,009
• No filiada	32 (30,2%)	74 (69,8%)	0,91 (0,55-1,52)	0,717
• Otras	6 (21,4%)	22 (78,6%)	1,44 (0,56-3,73)	0,451
Panel de anticuerpos n(%)				0,091
• <20%	162 (27,0%)	439 (73,0%)	1	
• 20-49%	2 (14,3%)	12 (85,7%)	2,21 (0,49-10,01)	0,301
• >49%	1 (4,8%)	20 (95,2%)	7,38 (0,98-55,4)	0,052
Mismatch HLA DR n (%)				0,621
• 0	18 (23,4%)	59 (76,6%)	1	
• 1	80 (25,0%)	240 (75,0%)	0,92 (0,51-1,64)	0,767
• 2	67 (28,0%)	172 (72,0%)	0,78 (0,43-1,43)	0,424
Mismatch HLA B and A n (%)				0,803
• 1-2	47 (25,3%)	17 (85,0%)	1	
• 2-4	118 (26,2%)	454 (73,4%)	0,95 (0,64-1,41)	
Uso de CNI en el pretrasplanten (%)				0,309
• No	65 (23,9%)	207 (76,1%)	1	
• Sí	100 (27,5%)	264 (72,5%)	0,83 (0,56-1,19)	
Uso de MPA en el pretrasplante n (%)				0,266
• No	31 (5,0%)	17 (85,0%)	2,02 (0,59-6,95)	

RESULTADOS

• Sí	162 (26,3%)	454 (73,4%)	1	
Uso de P en el pretrasplante n (%)				0,314
• No	102 (27,4%)	270 (72,6%)	1	
• Sí	63 (23,9%)	201 (76,1%)	1,21 (0,84-1,73)	
Uso de ARIL en el pretrasplante n (%)				0,266
• No	87 (24,2%)	272 (75,8%)	1,23 (0,86-1,75)	
• Sí	78 (28,2%)	199 (71,8%)	1	
Rechazo agudo en los primeros 11 días				0,006
• No	142 (28,5%)	357 (71,5%)	1	
• Sí	23 (16,8%)	114 (83,2%)	1,97 (1,21-3,21)	

CNI:Anticalcineurínico; ARIL:Ac anti-receptor IL-2;MPA:Micofenolato;P=Prednisona.

En el análisis de regresión logística para el RFI mayor o igual a 12 días las variables significativas fueron: el tiempo de parada cardíaca mayor de 9 minutos, el tiempo de isquemia fría, la perfusión en hipotermia, la diabetes como causa de enfermedad renal, la duración de la diálisis pre-trasplante, la hemodiálisis como terapia renal sustitutiva previa al trasplante y la presencia de rechazo agudo en los primeros 11 días (Tabla 13).

Así los trasplantes cuyo donante había sufrido una parada cardíaca mayor de 9 minutos tuvieron 1,5 veces más de posibilidades de presentar RFI mayor o igual a 12 días (OR 1,03-2,25). Los trasplantes con mayor tiempo de isquemia fría presentaron mayor posibilidad de presentar RFI mayor o igual a 12 días, así por cada hora de isquemia fría las posibilidades de presentar RFI aumentaban un 6%(OR 1,01-1,13). En cuanto al tipo de perfusión, los trasplantes que se realizaron en hipotermia tuvieron 2,6 veces más de posibilidades de presentar RFI mayor o igual a 12 días (OR 1,37-5,09). Los trasplantes cuya causa de enfermedad renal era la diabetes tuvieron 2,6 veces más posibilidades de presentar RFI mayor o igual a 12 días (OR 1,25-5,63). Los pacientes que habían estado más tiempo en diálisis previo al trasplante tuvieron mayor posibilidad de presentar RFI mayor o igual a 12 días, así por cada año en diálisis las posibilidades de presentar mayor RFI aumentaban un 18% (OR 1,07-1,32). En cuanto al tipo de diálisis previa al trasplante, los pacientes que recibieron hemodiálisis tuvieron 3,6 veces más posibilidades de presentar RFI mayor o igual a 12 días (OR 1,8-7,3) cuando se comparaba con la situación pre-diálisis, sin observarse diferencias al comparar la situación pre-diálisis con la diálisis peritoneal. Los trasplantes que en los primeros 11 días presentaron rechazo vascular tuvieron 2,5 veces más de posibilidades de presentar RFI mayor o igual a 12 días (OR 1,45-4,26) (Tabla 13).

RESULTADOS

Tabla 13. Análisis multivariado para RFI ≥ 12 días

	Odds Ratio (95% CI)	p
Tiempo de paradacardiaca		0,033
• ≤ 9 min	1	
• >9 min	1,52 (1,03-2,25)	
Tiempo de isquemia fría (horas)	1,06 (1,01-1,13)	0,05
Perfusión		0,004
• Hipotermia	2,64 (1,37-5,09)	
• Normotermia	1	
Sexo del receptor n (%)		0,052
• Masculino	1,49 (1,00-2,21)	
• Femenino	1	
Causas de Insuficiencia renal		0,011
• Diabetes	2,65 (1,25-5,63)	
• Resto	1	
Duración de la diálisis pretrasplante (años)	1,18 (1,07-1,32)	0,001
Situación pretrasplante		<0,001
• Prediálisis	1	
• Hemodiálisis	3,62 (1,80-7,30)	<0,001
• Diálisis peritoneal	1,66 (0,79-3,49)	0,179
Rechazo agudo en los primeros 11 días		
• No	1	
• Sí	2,49 (1,45-4,26)	

4. Rechazo agudo

El grupo de receptores de trasplante renal de MCE es el que presenta un menor porcentaje de rechazo total: 30,7%. Aunque no existen diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos.

Siendo el grupo de receptores de trasplante renal de MC el que presenta un mayor porcentaje de rechazo, tanto cortico-sensible (15,9%) como cortico-resistente

RESULTADOS

(22,4%). Aunque no existen diferencias significativas entre los grupos. (Tabla 14) (Figura 32)

La incidencia de rechazo fue más alta en las etapas iniciales. Analizando los trasplantes realizados a partir de 2010 el porcentaje de rechazo total es de 12,6% en el grupo de receptores de trasplante renal de DA; 15,9% en el grupo de receptores de trasplante renal de MC y de 15,6% en el grupo de receptores de trasplante renal de MCE (p=0,712).

Tabla 14. Rechazo agudo.

Rechazo agudo	MC	MCE	DA
Rechazo cortico-sensible	15,9%	9,2%	13,5%
Rechazo cortico-resistente	22,4%	21,4%	22,1%

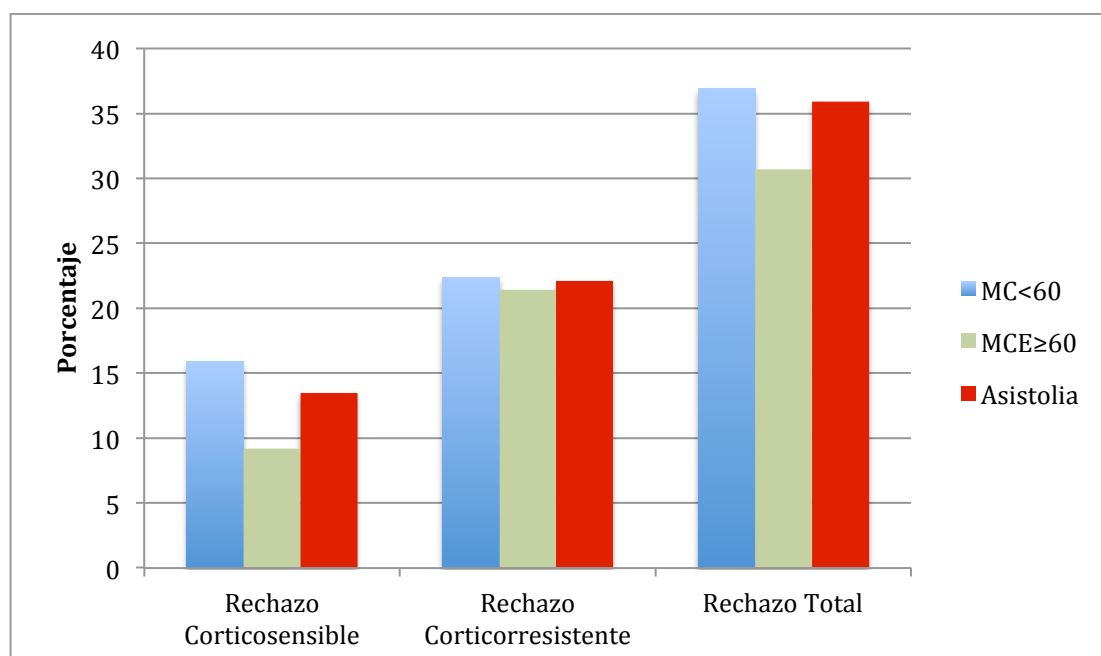


Figura 32. Porcentaje rechazo total, cortico-sensible y cortico-resistente en los diferentes grupos.

RESULTADOS

5. Función renal y proteinuria

La función renal fue medida al año, a los 3, a los 5, a los 7 y a los 10 años, mediciones reflejadas en la tabla 15. Al año del trasplante el grupo de receptores de MC es el que presenta una mejor función renal, seguido de los receptores de DA, siendo el que presenta una peor función renal los receptores de MCE, resultando la diferencia entre los tres grupos estadísticamente significativa ($P < 0,001$). Evolución del aclaramiento de creatinina post-trasplante mostrada en figura 33.

Tabla 15. Aclaramiento de creatinina post trasplante.

CCr (ml/min) (DE)	1 año	3 años	5 años	7 años	10 años
MC	78,51 (31,28)	76,76 (32,21)	70,46 (29,99)	71,34 (30,16)	72,01 (32,68)
MCE	57,22 (23,94)	54,78 (23,63)	48,88 (22,37)	48,19 (20,86)	51,1 (21,39)
DA	64,32 (27,84)	62,41 (27,2)	61,83 (29,66)	66,35 (30,05)	62,32 (26,8)

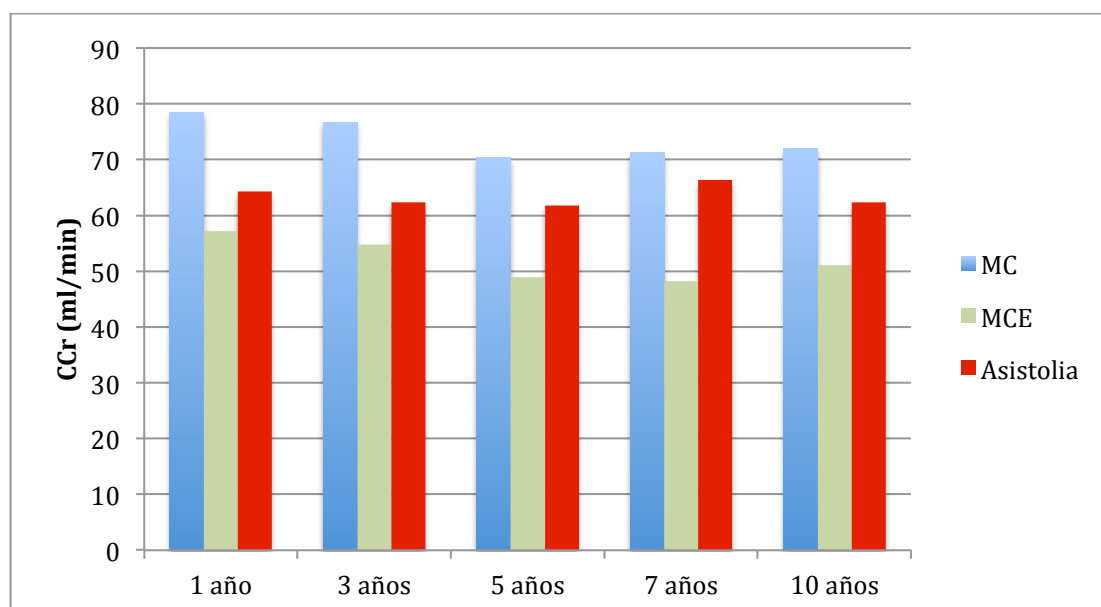


Figura 33. Evolución aclaramiento de creatinina post trasplante.

RESULTADOS

En cuanto a **la evolución de la función renal**, tanto determinada por MDRD (figura 34) como por la ecuación de Cockroft Gault (Figura 35), se observa que la diferencia existente entre los grupos de receptores de MC y de DA disminuye de manera progresiva a lo largo de los años, no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos a los 7 años, con la siguiente diferencia de medias: 4,99 (IC -0,98-10,95), $p=0,135$. Los receptores de MCE presentan la peor función renal en todas las mediciones de manera estadísticamente significativa, incrementándose la diferencia en relación a la función renal de los receptores de DA con el transcurso del tiempo.

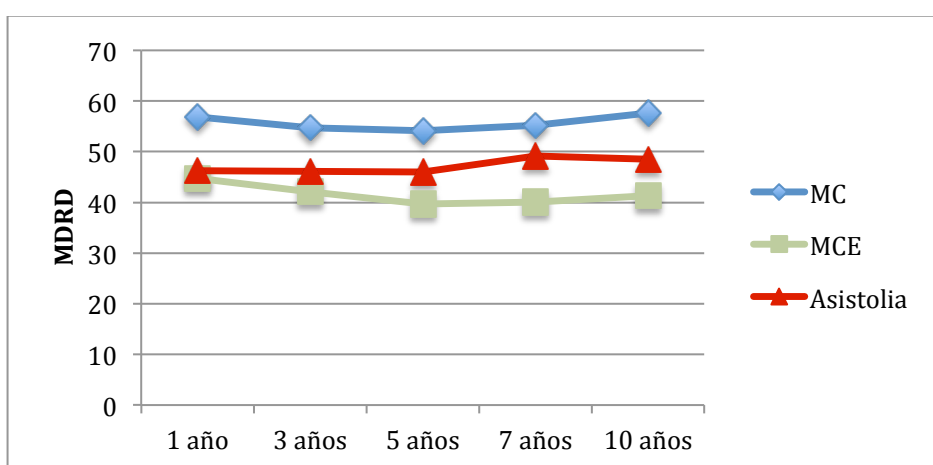


Figura 34. Evolución en el tiempo de la función renal (MDRD)

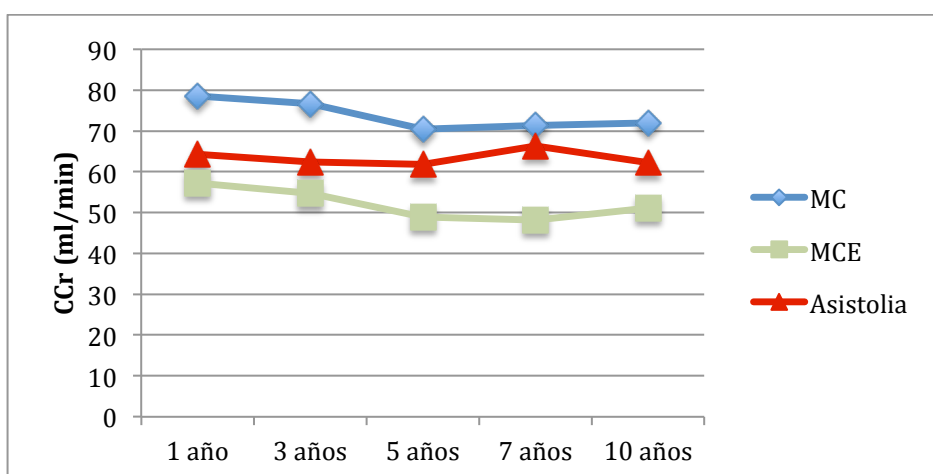


Figura 35. Evolución en el tiempo de la función renal (Cockroft Gault)

RESULTADOS

En cuanto a **la proteinuria** las menores cifras son las correspondientes al grupo de receptores de MC en las distintas mediciones. Así a los 10 años los receptores de MC presentan una mediana de 0,16 g/día (RIC 0,10-0,32), los receptores de MCE tienen una mediana de 0,23 g/día (RIC 0,16-0,46) y en los receptores de DA la mediana es de 0,23 g/día (RIC 0,13-0,43). (Tabla 16).

Tabla 16. Evolución de la proteinuria post trasplante

Proteinuria (g/día) Mediana (RIC)	1 año	3 años	5 años	7 años	10 años
MC	0,18 (0,1-0,35)	0,17 (0,1-0,33)	0,17 (0,11-0,33)	0,14 (0,1-0,3)	0,16 (0,1-0,32)
MCE	0,24 (0,13-0,51)	0,22 (0,12-0,55)	0,22 (0,13-0,52)	0,22 (0,14-0,63)	0,23 (0,16-0,46)
DA	0,22 (0,13-0,46)	0,22 (0,13-0,46)	0,21 (0,13-0,46)	0,21 (0,13-0,45)	0,23 (0,13-0,43)

6. Supervivencia del injerto

La supervivencia del injerto al año fue en el grupo de receptores de MC de 91,7%, en el grupo de receptores de MCE de 86% y en el grupo de receptores de DA 85,1%. A los diez años la supervivencia del injerto fue en el grupo de receptores de MC de 81,2%, en el grupo de receptores de MCE de 61,1% y en el grupo de receptores de DA fue de 73,2% ($p < 0,001$).

Descripción más completa de los datos se refleja en la tabla 17.

RESULTADOS

En cuanto a la media de supervivencia del injerto, en el grupo de receptores de MC fue de 16,5 años (IC 15,9-17,6), en el grupo de receptores de MCE fue de 13,2 años (IC 11,9-14,5) y en el grupo de receptores de asistolia fue de 14,4 años (IC 13,7-15).

Al estudiar la evolución de la supervivencia del injerto a lo largo de los años, se observa que el grupo de receptores de MC es el que presenta unos mejores resultados, observándose que al año la supervivencia del injerto en los grupos de receptores de MCE y DA son similares pero con una evolución posterior mejor entre los receptores de DA, incrementándose progresivamente la diferencia en la supervivencia del injerto entre ambos grupos (Figura 36).

Tabla 17. Supervivencia del injerto en los distintos tipos de trasplante.

%(ES)	1 año	3 años	5 años	10 años	15 años	20 años
MC	91,7 (1,4)	88,6 (1,7)	86,2 (1,8)	81,2 (2,2)	71,5 (50,5)	68,3 (3,4)
MCE	86 (2,2)	80,7 (2,6)	75,6 (3)	61,1 (3,8)	50,5 (4,7)	44,2 (5,4)
DA	85,1 (1,3)	83,1 (1,4)	78,9 (1,5)	73,2 (1,8)	64,9 (2,5)	49 (8,5)

RESULTADOS

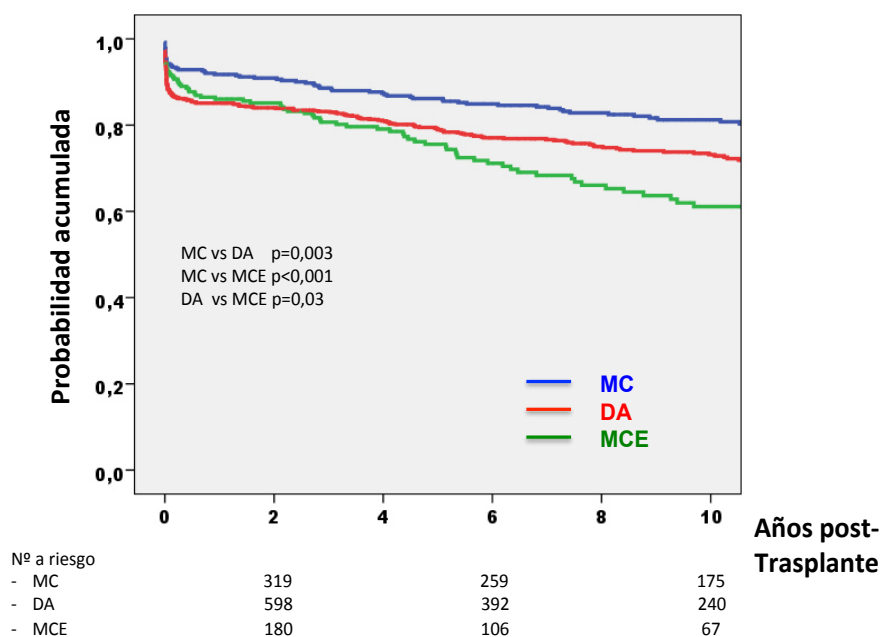


Figura 36. Supervivencia del injerto a lo largo de los años.

La peor supervivencia en DA se debe a la alta incidencia de injertos no viables. Si excluimos del estudio los injertos no viables, la supervivencia del injerto al año es de 94,6% en el grupo de receptores de MC, 91,6% en el grupo de receptores de MCE y 94,2% en el grupo de receptores de DA. A los 10 años se observa una supervivencia del injerto excluyendo no viables de 83,8% en el grupo de receptores de MC, 65,1% en el grupo de receptores de MCE y 81,6% en el grupo de receptores de DA ($p<0,001$).

Descripción más completa de los datos se refleja en la tabla 18.

En cuanto a la evolución de la supervivencia del injerto excluyendo no viables a lo largo de los años se observa que, el peor grupo es el correspondiente a receptores de MCE, incrementándose la diferencia de éste con respecto a los otros dos grupos de manera progresiva. Figura 37.

RESULTADOS

Tabla 18. Supervivencia del injerto excluyendo no viables.

%(ES)	1 año	3 años	5 años	10 años	15 años	20 años
MC	94,6 (1,2)	91,3 (1,5)	88,8 (1,7)	83,8 (2,1)	73,7 (3)	70,5 (3,4)
MCE	91,6 (1,8)	85,9 (2,4)	80,5 (2,9)	65,1 (3,9)	53,8 (4,9)	47 (5,7)
DA	94,2 (0,8)	92,7 (1)	88 (1,3)	81,6 (1,7)	72,3 (2,7)	54,7 (9,4)

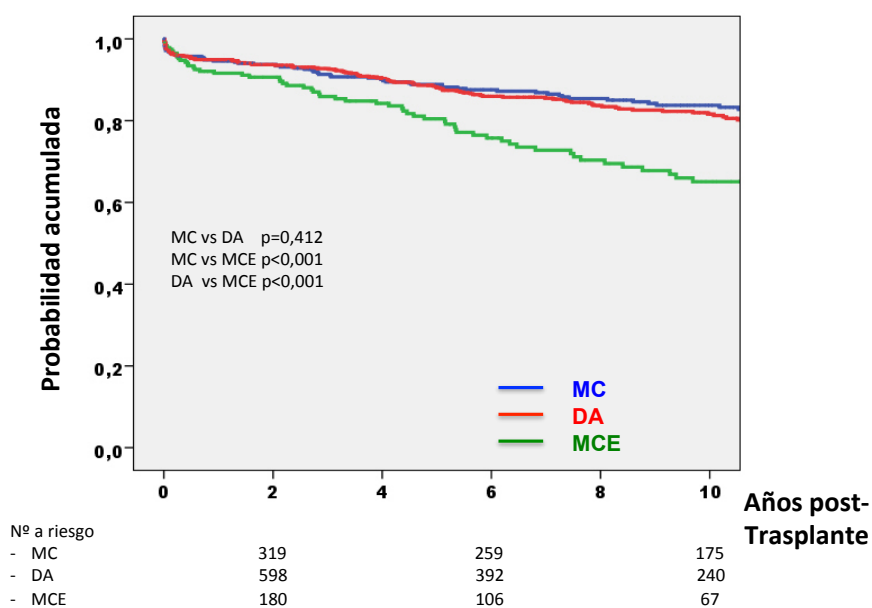


Figura 37. Supervivencia injerto a lo largo de los años excluyendo no viables.

RESULTADOS

En cuanto a las causas de pérdida del injerto, detalladas en tabla 19, se observa que la causa más frecuente de pérdida del injerto en todos los grupos es la fibrosis intersticial y atrofia tubular (IFTA) de manera estadísticamente significativa ($p < 0,001$), con muy estrecha diferencia con la MAT en el grupo de los receptores de DA.

Tabla 19. Causas de pérdida del injerto.

Causas	MC n=366	MCE n=247	Asistolia n=774	p
Rechazo agudo	20 (5,5%)	10 (4%)	31 (4%)	<0,001
IFTA	29 (7,9%)	36 (14,6%)	52 (6,7%)	
Complicaciones quirúrgicas	9 (2,5%)	7 (2,8%)	30 (3,9%)	
Microangiopatía trombótica	0	3 (1,2%)	50 (6,5%)	
Otras	23 (6,3%)	29 (11,7%)	35 (4,5%)	

6.1 FACTORES PRONÓSTICOS EN LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO

Se realiza un análisis de regresión de Cox para el estudio de las características demográficas, clínicas e inmunológicas del donante y receptor que pudieran influir en la supervivencia del injerto en el grupo de viables. Al incluir valores post-trasplante como RFI, rechazo agudo etc los injertos no viables se excluyen del análisis, puesto que no tuvieron tiempo para obtener dichos valores

Las variables estadísticamente significativas en el análisis univariado fueron el tipo de donante, el tiempo de isquemia fría, la presencia de hepatitis C, la tasa de anticuerpos preformados, el tratamiento con Ciclosporina, el tratamiento con Tacrolimus, el rechazo vascular y humoral, la infección por CMV, la enfermedad por CMV (Tabla 20).

RESULTADOS

Tabla 20. Análisis univariable de supervivencia

	Hazard Ratio (95% IC)	p
Sexo del donante		0,034
• Masculino	1	
• Femenino	1,35 (1,02-1,78)	
Edad del donante		0,002
• ≤ 61 años	1	
• > 61 años	1,81 (1,24-2,62)	
Tipo de donante		0,935
• Muerte cerebral	1	
• Asistolia	0,99 (0,76-1,28)	
Donante mujer-receptor hombre	1,57 (1,15-2,15)	0,005
• Resto	1	
Sexo del receptor		0,234
• Masculino	1	
• Femenino	0,85 (0,65-1,11)	
Edad del receptor		<0,001
• <40 años	1	
• 40-59	2,67 (1,65-4,32)	<0,001
• ≥60	6,75 (4,19-10,87)	<0,001
Cardiopatía isquémica		<0,001
• No	1	
• Sí	2,67 (1,87-3,8)	
ACV		0,083
• No	1	
• Sí	1,81 (0,93-3,52)	
Vasculopatía		<0,001
• No	1	
• Sí	2,91 (2,05-4,12)	
Hepatitis C		<0,001
• No	1	
• Sí	2,61 (1,79-3,78)	
Diabetes mellitus		<0,001
• No	1	
• Sí	1,89 (1,33-2,67)	
Diabetes esteroidea		0,002
• No	1	
• Esteroidea	1,18 (0,87-1,61)	0,286
• Previa	1,94 (1,35-2,79)	<0,001
Tiempo en diálisis ≥ 4 años		< 0,001
• No	1	
• Sí	1,69 (1,27-2,26)	
Retrasplante		0,057
• No	1	
• Sí	1,39 (0,99-1,95)	
Rechazo corticorresistente		0,854
• No	1	
• Sí	1,03 (0,75-1,42)	
Rechazo corticosensible		0,978
• No	1	
• Sí	1,01 (0,70-1,45)	
Inducción con Timoglobulina		0,559
• No	1	
• Sí	1,10 (0,79-1,53)	
Infección por CMV		0,720

RESULTADOS

• No	1	
• Sí	1,05 (0,81-1,36)	
Enfermedad por CMV		0,914
• No	1	
• Sí	1,03 (0,60-1,77)	

En el análisis multivariado los factores asociados a menor supervivencia del injerto dentro del grupo de viables fueron los siguientes: el tipo de donante, los riñones procedentes de MC y MCE en presencia de RFI; la tasa de anticuerpos preformados mayor o igual al 50%; el trasplante; el rechazo vascular; el tiempo de isquemia fría y la hepatitis C en el receptor (Tabla 21).

Se encontró una interacción entre RFI y tipo de donante, de tal modo que, en ausencia de RFI, los trasplantes de MCE tuvieron 1,6 veces más de posibilidades de pérdida del injerto (OR 1,02-2,65) si se comparaban con la DA, sin embargo, el riesgo de pérdida del injerto era de 2,75 veces más en el grupo de receptores de MCE (OR 1,67-4,51) y de 1,8 veces más en el grupo de receptores de MC (OR 1,08-2,99) en presencia de RFI cuando se comparaban con la DA (figura 38 y figura 39). Una tasa de anticuerpos preformados mayor o igual al 50% supuso un riesgo de 1,5 veces más de pérdida del injerto (OR 1,01-2,07). El trasplante mostró 1,7 veces más de posibilidades de pérdida del injerto (OR 1,24-2,38). Los trasplantes con rechazo agudo tuvieron 2,2 veces más posibilidades de perder el injerto (OR 1,64-2,88). Por cada hora de isquemia fría las posibilidades de perder el injerto aumentaron un 3% (OR 1,00-1,06). Los trasplantes con hepatitis C presentaron 2 veces más de posibilidades de pérdida del injerto (OR 1,37-3,02).

RESULTADOS

Tabla 21. Análisis multivariado

	HR (IC 95%)	P
No RFI		
- DA	1	
- MC	0,76 (0,48-1,21)	0,249
- MCE	1,64 (1,02-2,65)	0,042
RFI		
- DA	1	
- MC	1,79 (1,08-2,99)	0,025
- MCE	2,75 (1,67-4,51)	<0,001
Anticuerpos Preformados		0,045
- < 50%	1	
- ≥ 50%	1,45 (1,01-2,07)	
-		
Retrasplante	1,72 (1,24-2,38)	<0,001
Infección por CMV	1,27 (0,97-1,66)	0,085
RFI	0,92 (0,60-1,41)	0,701
Causa de Insuficiencia Renal		
- Glomerulonefritis	1,03 (0,99-1,73)	0,063
- Diabetes	1,43 (0,92-2,21)	0,111
- Otras	1	
Rechazo vascular	2,17 (1,64-2,88)	<0,001
Tiempo de isquemia fría (h)	1,03 (1,00-1,06)	0,043
Hepatitis C	2,03 (1,37-3,02)	<0,001

RESULTADOS

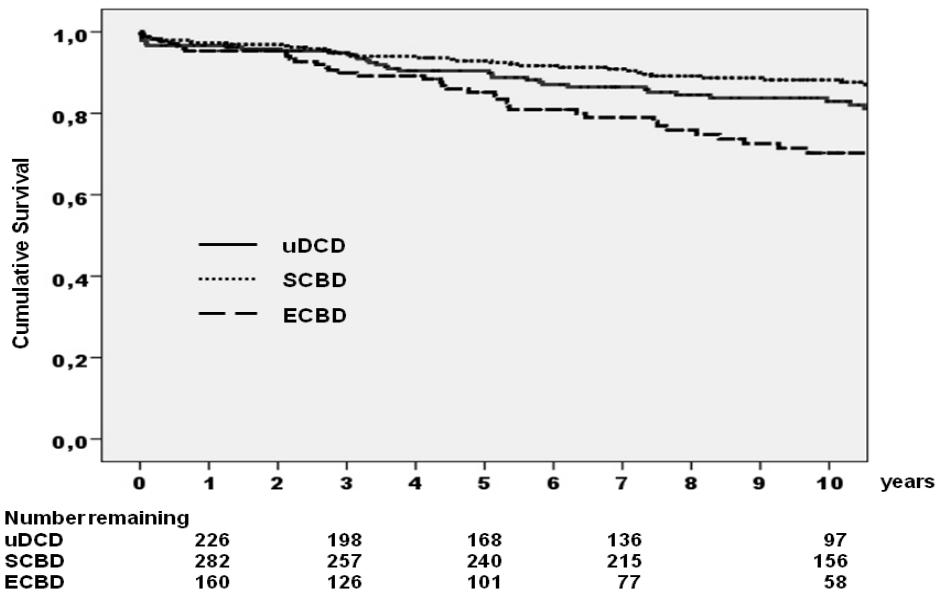


Figura 38. Supervivencia del injerto en trasplante renal sin RFI.

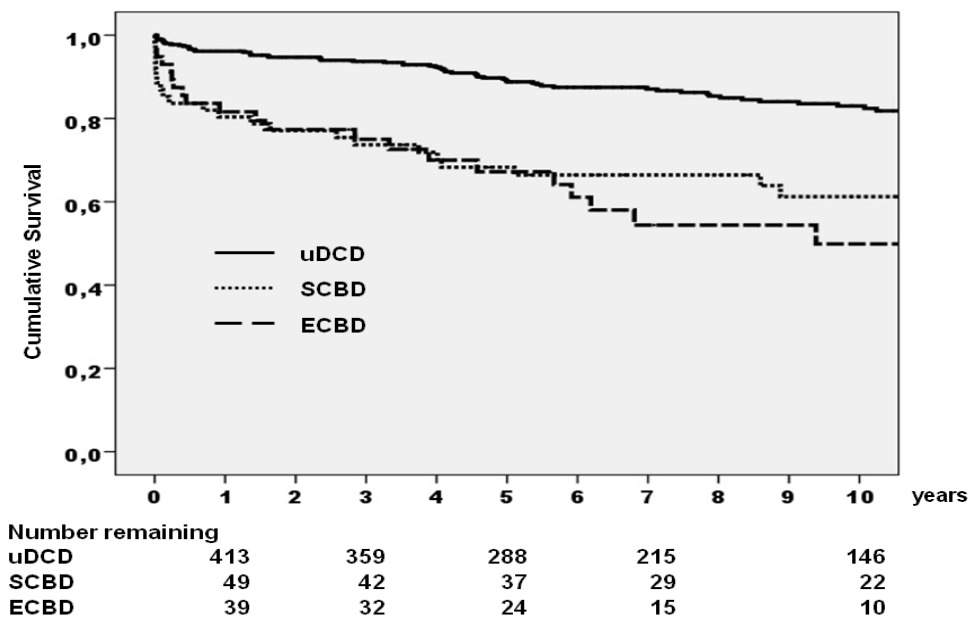


Figura 39. Supervivencia del injerto en trasplante renal con RFI.

7. Estudio de no viabilidad del injerto

En el grupo de DA se estudian los factores que pudieran influir en la no función primaria del injerto debida a microangiopatía trombótica (MAT).

Los resultados obtenidos en el análisis univariado y multivariado se reflejan en la tabla 22.

Las causas que resultan estadísticamente significativas en el análisis son el tiempo de RCP y las causas de muerte del donante (TEP y traumática). Así cuando la causa de muerte es un TEP el riesgo de MAT es 14,35 veces mayor (OR 3,02-68,16). Si la causa de muerte es traumática existen 3,8 veces más de posibilidades de presentar MAT (OR 1,11-13,04). Por cada minuto de incremento en el tiempo de PCR extrahospitalaria hay un 5% más de posibilidades de MAT (OR 1,02-1,08). Por cada minuto de incremento de PCR intrahospitalaria hay un 3% más de posibilidades de MAT (OR 1-1,07).

RESULTADOS

Tabla 22. Análisis univariado y multivariado en donación en asistolia para microangiopatía trombótica.

	Univariable (n=407)		p	Multivariable (n=47)	
	Donantes viables (n=386)	Donantes no viables (n=21)		HR (IC 95%)	p
Causa de muerte (n(%))			<0,001		0,001
- Trauma	44(11,4%)	4(19%)		3,81 (1,11-13,04)	0,033
- TEP	6 (1,6%)	3(14,3%)		14,35 (3,02-68,16)	0,001
- Otros	336(87%)	14(66,7%)		1	
Edad (n(%))	40,6(11)	40,2(10,1)	0,854		
Sexo Masculino (n(%))	336 (86,3%)	17 (81%)	0,494		
Tiempo de parada cardiaca (min) (media (DS))	9,2 (5,3)	8,2 (5,5)	0,408		
Tiempo de RCP extrahospitalaria (min) (media (DS))	64,5 (17,1)	73 (16,5)	0,027	1,05 (1,02-1,08)	0,011
Tiempo de RCP intrahospitalaria (min) (media (DS))	44,1 (12,8)	46,4 (11,2)	0,412	1,03 (1-1,07)	0,05
Tiempo de By-pass (media (DS))	174 (57,7)	166,2 (51,3)	0,547		
Uso de máquina de perfusión (n(%))	249 (64,5%)	12 (57,1%)	0,493		
Uso de CNI en el pretrasplante	54 (14%)	0 (0%)	0,066		
Uso de MPA en el pretrasplante	371 (96,1%)	21 (100%)	0,357		
Uso de PA en el pretrasplante	160 (41,5%)	11 (52,4%)	0,323		
Uso de ARIL en el pretrasplante	169 (43,8%)	10 (47,6%)	0,730		

CNI:Anticalcineurínico; ARIL:Ac anti-receptor IL-2;MPA:Micofenolato;P=Prednisona.

RESULTADOS

8. Supervivencia del paciente

La supervivencia del paciente al año es de 94,6% en el grupo de receptores de MC, de 91,6% en el grupo de receptores de MCE y de 94,2% en el grupo de DA. A los 10 años la supervivencia del paciente en el grupo de receptores de MC es de 83,8%, en el grupo de receptores de MCE es de 65,1% y en el grupo de receptores de DA es de 81,6%. Resultado estos resultados estadísticamente significativos.

Descripción más completa de los datos se muestra en la tabla 23.

En cuanto a la media de supervivencia del paciente, en el grupo de receptores de MC fue de 17,8 años, en el grupo de receptores de MCE de 14,69 años y en el grupo de receptores de DA 16,1.

El grupo de receptores que presenta una peor evolución en cuanto a la supervivencia es el grupo de receptores de MCE, aumentando la diferencia de éste con los otros dos grupos a lo largo de los años. Figura 40.

Tabla 23. Supervivencia del paciente.

%(ES)	1 año	3 años	5 años	10 años	15 años	20 años
MC	94,6 (1,2)	91,3 (1,5)	88,8 (1,7)	83,8 (2,1)	73,7 (3)	70,5 (3,4)
MCE	91,6 (1,8)	85,9 (2,4)	80,5 (2,9)	65,1 (3,9)	53,8 (4,9)	47 (5,7)
DA	94,2 (0,8)	92,7 (1)	88 (1,3)	81,6 (1,7)	72,3 (2,7)	54,7 (9,4)

RESULTADOS

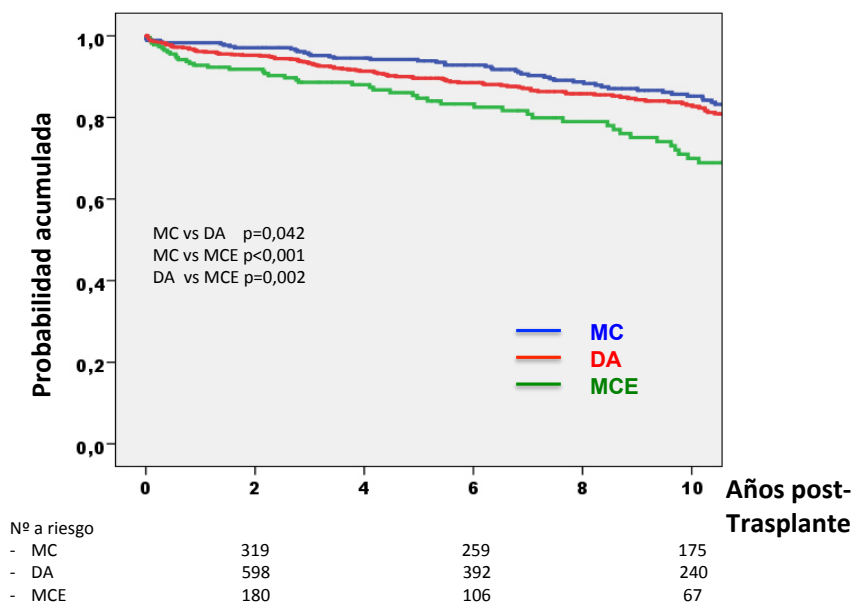


Figura 40. Supervivencia del paciente a lo largo de los años.

8.1.FACTORES PRONÓSTICOS EN LA SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE

Se estudian, mediante un análisis de regresión, las características demográficas, clínicas e inmunológicas del donante y receptor que pudieran influir en la supervivencia del paciente.

El análisis univariado para riesgo de muerte del receptor se muestra en la tabla 24.

RESULTADOS

Tabla 24. Análisis univariado para la supervivencia del paciente.

	Hazard Ratio (95% IC)	p
Sexo del donante		0,034
• Masculino	1	
• Femenino	1,35 (1,02-1,78)	
Edad del donante		0,002
• ≤ 61 años	1	
• > 61 años	1,81 (1,24-2,62)	
Tipo de donante		0,935
• Muerte cerebral	1	
• Asistolia	0,99 (0,76-1,28)	
Donante mujer-receptor hombre	1,57 (1,15-2,15)	0,005
• Resto	1	
Sexo del receptor		0,234
• Masculino	1	
• Femenino	0,85 (0,65-1,11)	
Edad del receptor		<0,001
• <40 años	1	
• 40-59	2,67 (1,65-4,32)	<0,001
• ≥60	6,75 (4,19-10,87)	<0,001
Cardiopatía isquémica		<0,001
• No	1	
• Sí	2,67 (1,87-3,8)	
ACV		0,083
• No	1	
• Sí	1,81 (0,93-3,52)	
Vasculopatía		<0,001
• No	1	
• Sí	2,91 (2,05-4,12)	
Hepatitis C		<0,001
• No	1	
• Sí	2,61 (1,79-3,78)	
Diabetes mellitus		<0,001
• No	1	
• Sí	1,89 (1,33-2,67)	
Diabetes esteroidea		0,002
• No	1	
• Esteroidea	1,18 (0,87-1,61)	0,286
• Previa	1,94 (1,35-2,79)	<0,001
Tiempo en diálisis ≥ 4 años		< 0,001
• No	1	
• Sí	1,69 (1,27-2,26)	
Retrasplante		0,057
• No	1	
• Sí	1,39 (0,99-1,95)	
Rechazo corticorresistente		0,854
• No	1	
• Sí	1,03 (0,75-1,42)	
Rechazo corticosensible		0,978
• No	1	
• Sí	1,01 (0,70-1,45)	
Inducción con Timoglobulina		0,559
• No	1	
• Sí	1,10 (0,79-1,53)	

RESULTADOS

Infección por CMV		0,720
• No	1	
• Sí	1,05 (0,81-1,36)	
Enfermedad por CMV		0,914
• No	1	
• Sí	1,03 (0,60-1,77)	

Las variables estadísticamente significativas en el análisis univariado fueron presencia de cardiopatía isquémica, vasculopatía, hepatitis C, DM, diabetes esteroidea previa, sexo del donante, edad del receptor y la combinación donante: mujer-receptor: hombre.

A continuación se muestran los análisis de probabilidad acumulada de supervivencia para cada una de ellas.

Como puede verse en la Figura 41, los pacientes cuyo donante había sido en **muerte cerebral** presentaban menor tasa de supervivencia que cuando el donante había sido en asistolia ($p=0,935$). De igual forma, cuando el donante era **mujer** la tasa de supervivencia era menor que cuando el donante era hombre ($p=0,034$) (Figura 42). Igualmente a **mayor edad del donante** menor tasa de supervivencia ($p=0,002$) (Figura 43). También la **relación donante mujer-receptor hombre** presentaba menor tasa de supervivencia ($p=0,004$) (Figura 44). El sexo varón del receptor presentaba menor tasa de supervivencia que el sexo mujer ($p=0,233$) (Figura 45). De igual forma a **mayor edad del receptor** menor tasa de supervivencia ($p<0,001$) (Figura 46). Los pacientes que padecían **cardiopatía isquémica** previa al trasplante presentaban menor tasa de supervivencia ($p<0,001$) (Figura 47). Al igual que los pacientes que presentaban **vasculopatía previa** (Figura 48), **hepatitis C previa** (Figura 49), **DM previa** (Figura 50) y **Diabetes esteroidea previa** al trasplante (Figura 51), resultando todos ellos estadísticamente significativos ($p<0,001$). La inducción con Timoglobulina también presentaba una menor tasa de supervivencia ($p=0,559$) (Figura 52). La infección por CMV ($p=0,720$) (Figura 53) y la enfermedad por CMV ($p=0,914$) (Figura 54) presentaban también menor tasa de supervivencia. De igual forma, se observó una menor tasa de supervivencia en relación a **mayor tiempo en Hemodiálisis** ($p<0,001$) (Figura 55). Asimismo la hemodiálisis como terapia previa al trasplante presentó menor tasa de supervivencia ($p=0,821$) (Figura 56). Los pacientes que presentaron rechazo cortico-resistente ($p=0,854$) (Figura 57) y rechazo cortico-sensible (Figura 58) también

RESULTADOS

presentaron una menor tasa de supervivencia. Al igual que se observó que el retrasplante disminuía la tasa de supervivencia ($p=0,056$) (Figura 59).

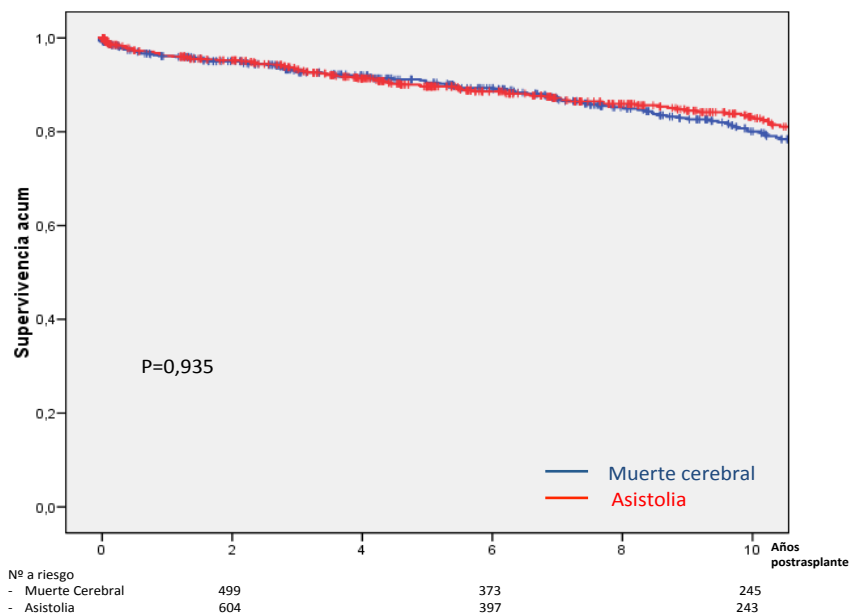


Figura 41. Supervivencia del paciente estratificado por el tipo de donante.

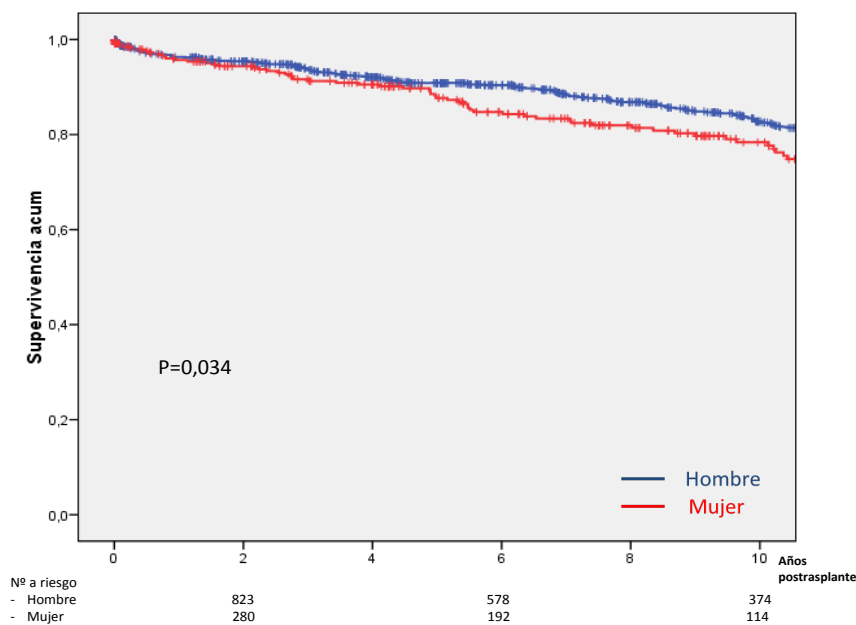


Figura 42. Supervivencia del paciente estratificado por el sexo del donante.

RESULTADOS

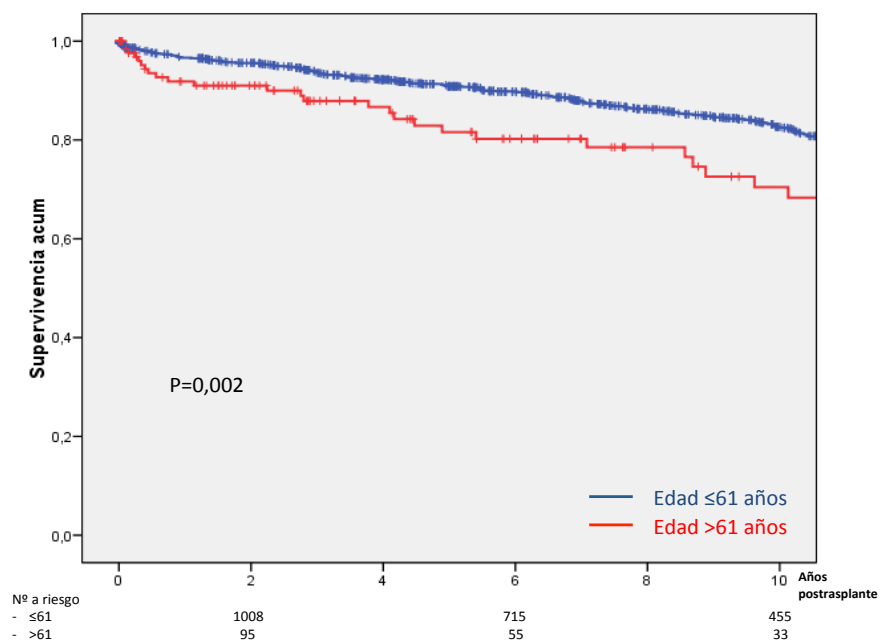


Figura 43. Supervivencia del paciente estratificado por la edad del donante.

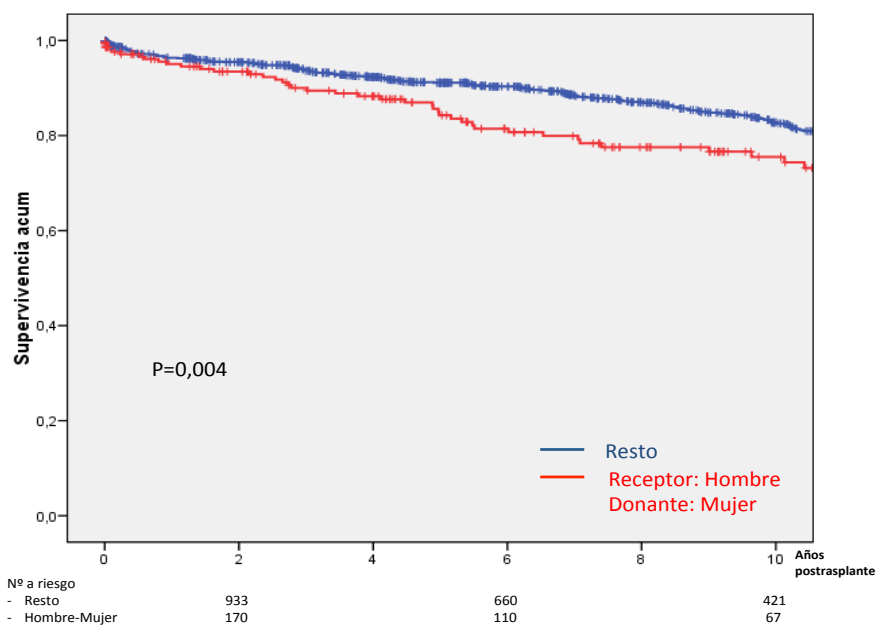


Figura 44. Supervivencia del paciente estratificado por relación entre donante y receptor.

RESULTADOS

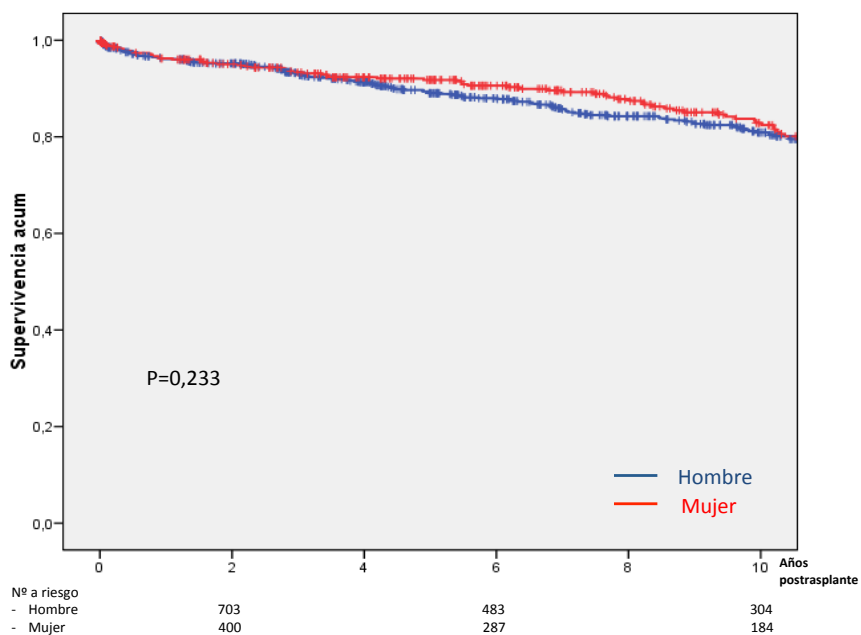


Figura 45. Supervivencia del paciente estratificado por sexo del receptor.

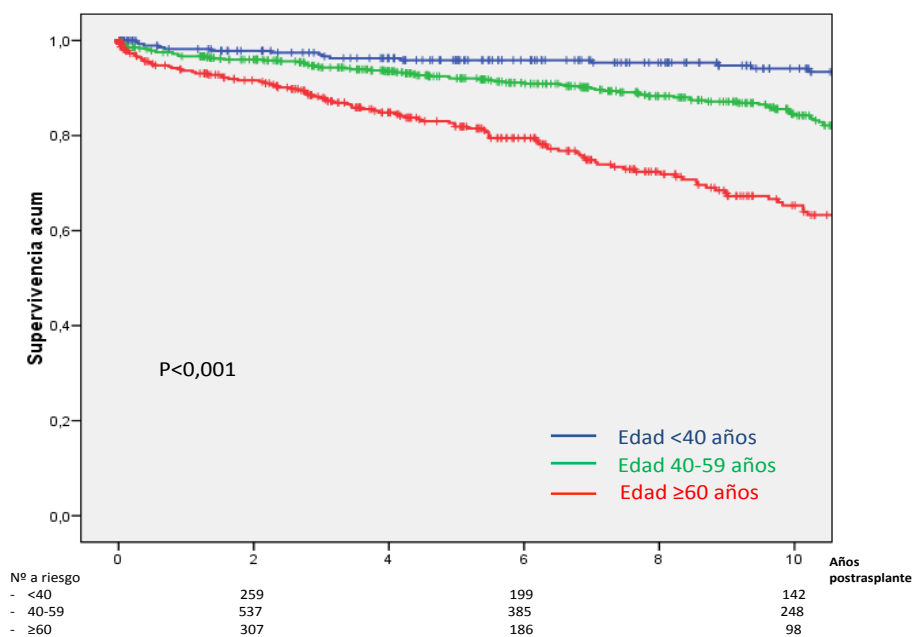


Figura 46. Supervivencia del paciente estratificado por edad del receptor.

RESULTADOS

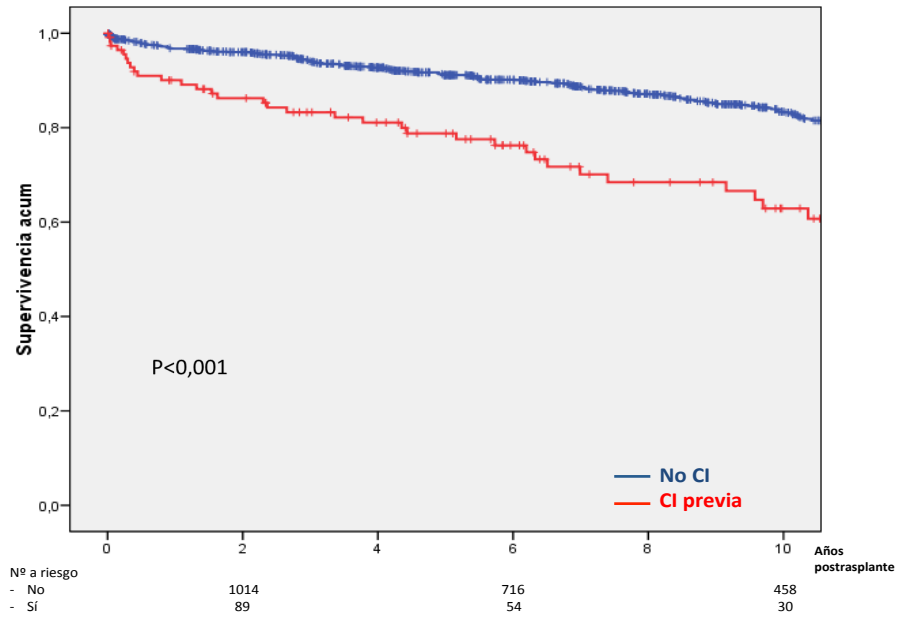


Figura 47. Supervivencia del paciente estratificado por la existencia de CI previa.

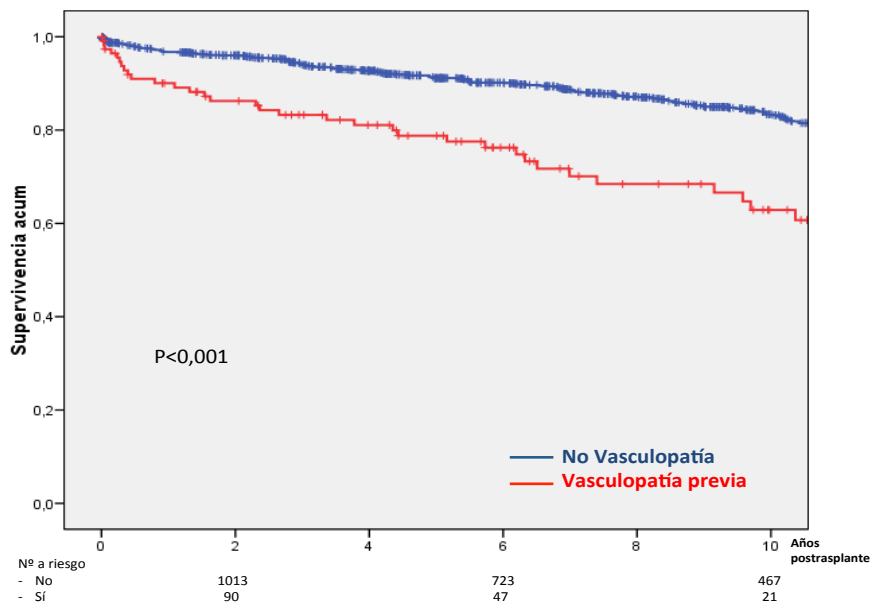


Figura 48. Supervivencia del paciente estratificado por la existencia de vasculopatía previa.

RESULTADOS

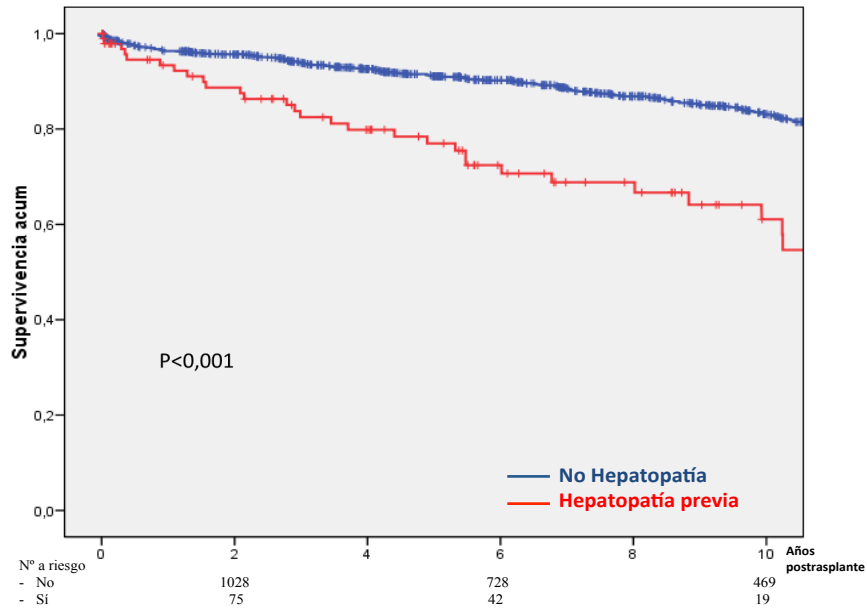


Figura 49. Supervivencia del paciente estratificado por la existencia de hepatitis C previa.

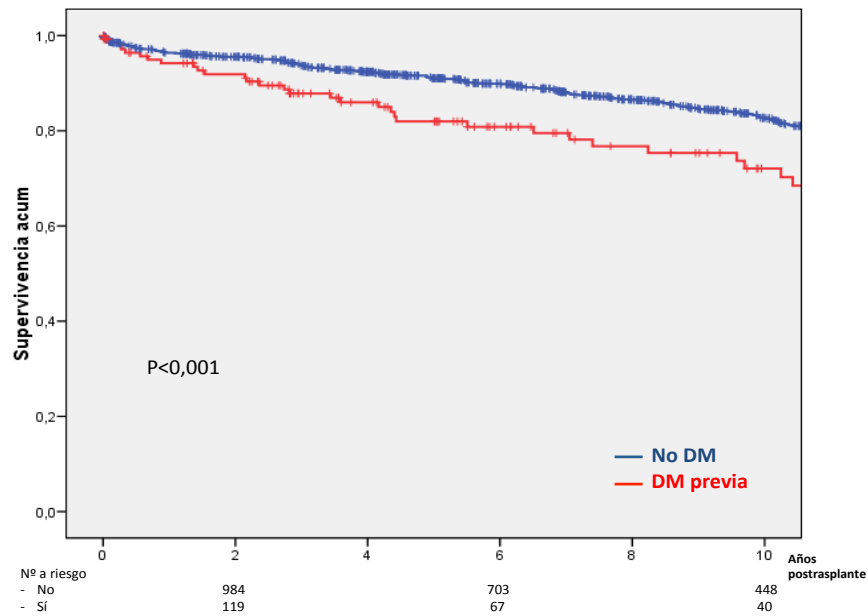


Figura 50. Supervivencia del paciente estratificado por DM previa.

RESULTADOS

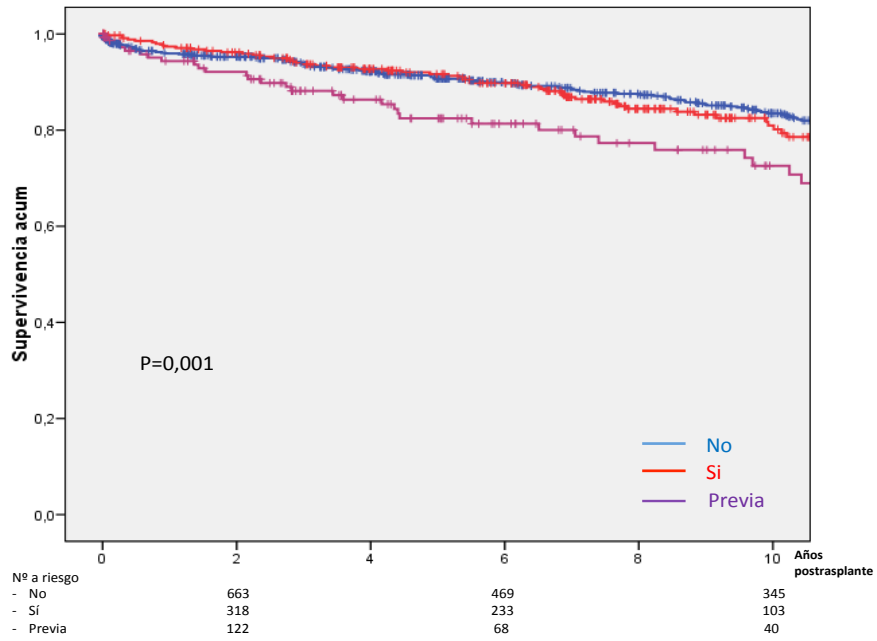


Figura 51. Supervivencia del paciente estratificado por Diabetes esteroidea.

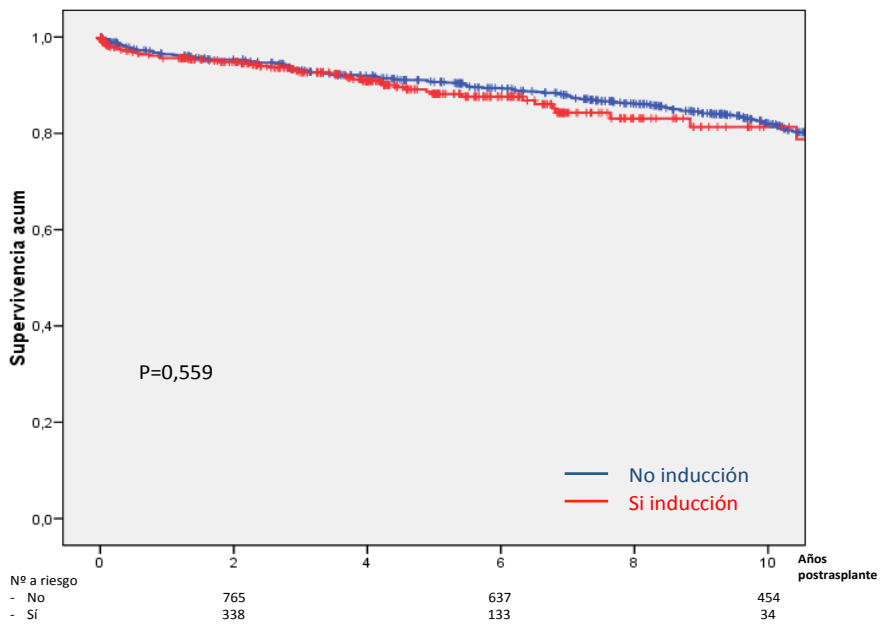


Figura 52. Supervivencia del paciente estratificado por inducción con Timoglobulina.

RESULTADOS

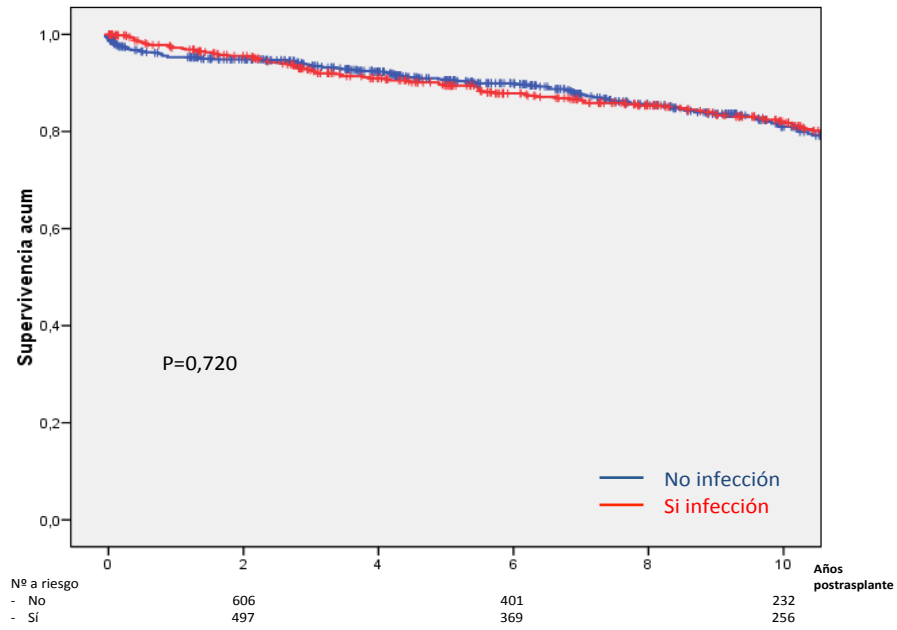


Figura 53. Supervivencia del paciente estratificado por infección por CMV.

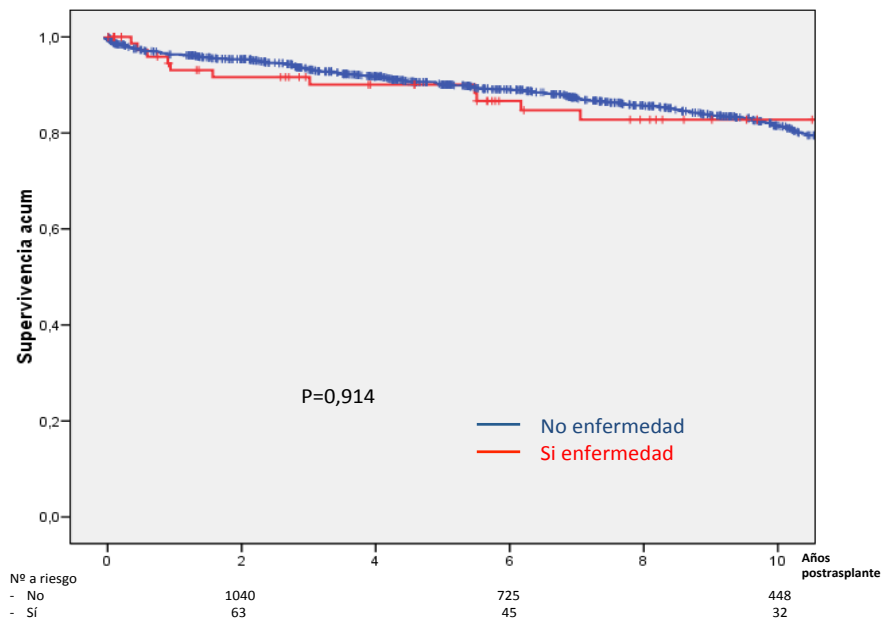


Figura 54. Supervivencia del paciente estratificado por enfermedad por CMV.

RESULTADOS

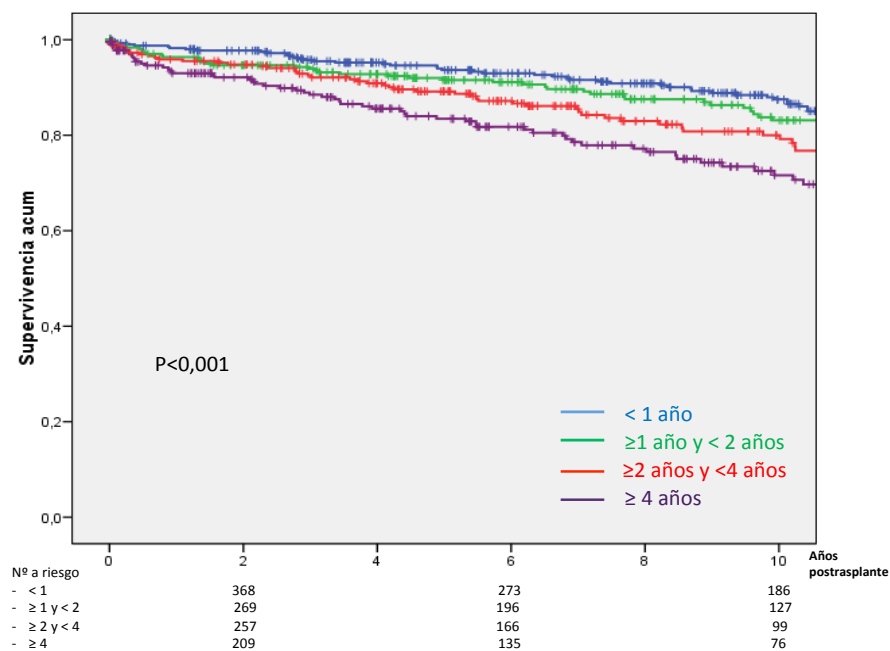


Figura 55. Supervivencia del paciente estratificado por tiempo en Hemodiálisis.

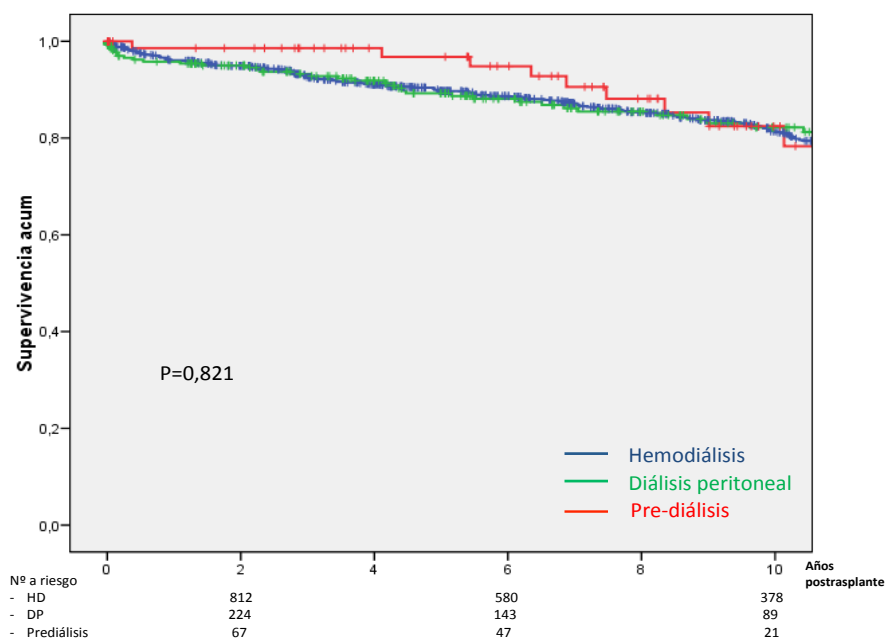


Figura 56. Supervivencia del paciente estratificado en base al tipo de terapia renal sustitutiva previa .

RESULTADOS

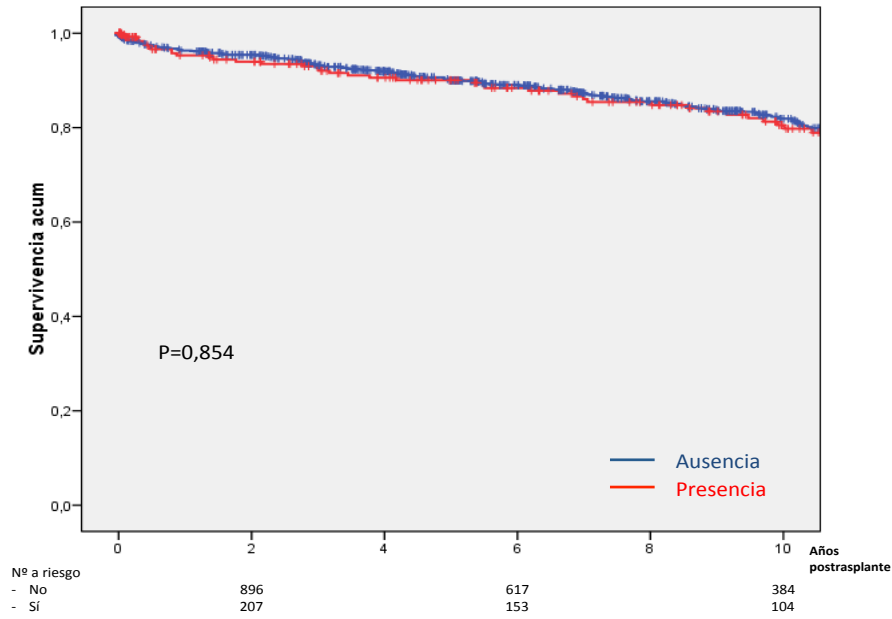


Figura 57. Supervivencia del paciente estratificado por presencia de rechazo cortico-resistente.

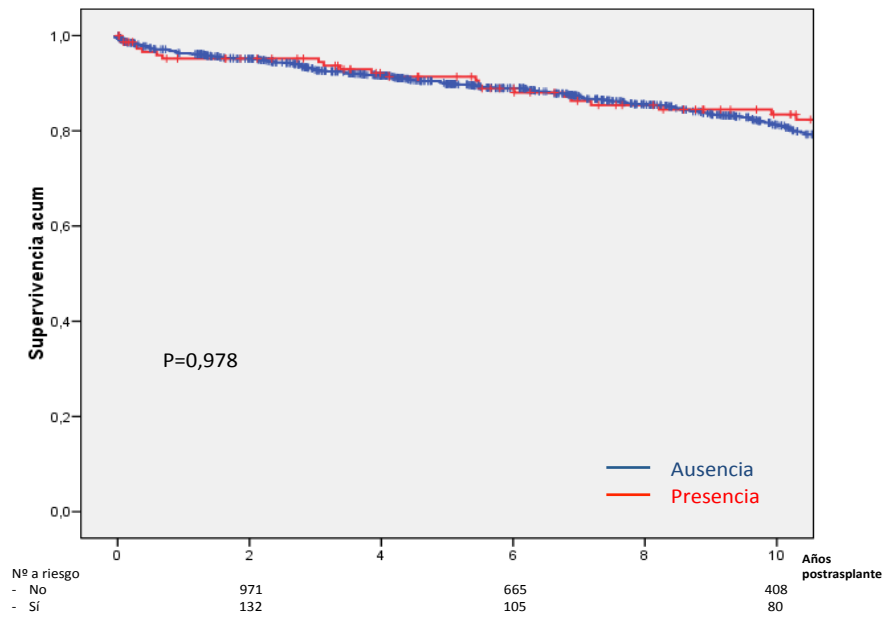


Figura 58. Supervivencia del paciente estratificado por presencia de rechazo cortico-sensible.

RESULTADOS

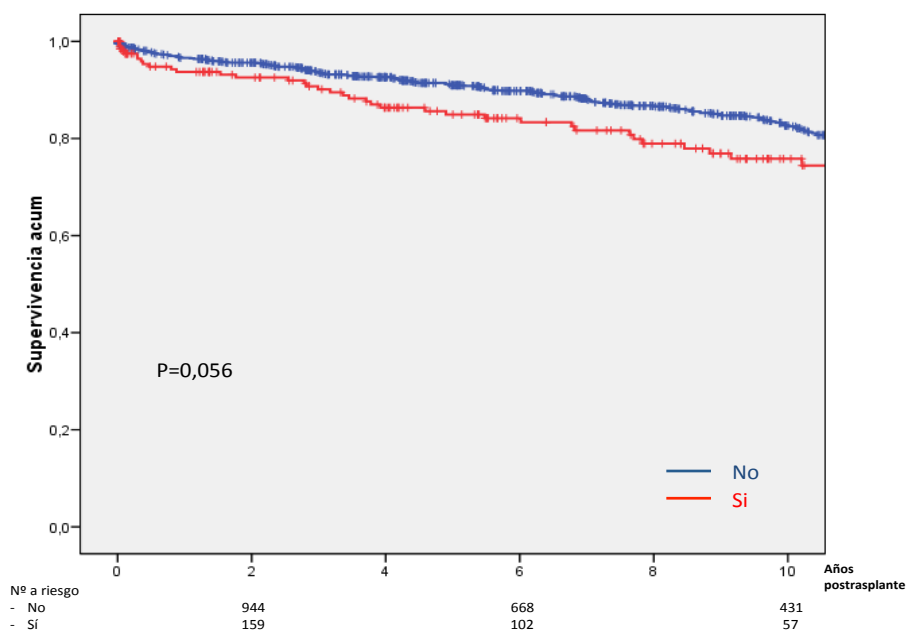


Figura 59. Supervivencia del paciente estratificado por retrasplante.

En el análisis multivariado se observa como la presencia de cardiopatía isquémica, vasculopatía, la edad, el tiempo en diálisis y la asociación de donante mujer-receptor hombre disminuyen la tasa de supervivencia del paciente (tabla 25).

Tabla 25. Análisis multivariado para la supervivencia del paciente.

	Hazard Ratio (95% CI)	p
Cardiopatía isquémica		0,003
• No	1	
• Sí	1,80 (1,22-2,65)*	
Vasculopatía		0,003
• No	1	
• Sí	1,78 (1,21-2,60)	
Hepatitis C		<0,001
• No	1	
• Sí	2,68 (1,76-4,08)	
Edad del receptor		<0,001
• <40 años	1	
• 40-59	2,45 (1,51-3,97)*	
• ≥60	6,34 (3,91-10,28)*	
Donante mujer-receptor hombre	1,56 (1,13-2,13)*	<0,006
Resto	1	
Tiempo en diálisis		0,050
• <4 años	1	

RESULTADOS

• ≥4 años	1,36 (1,01-1,86)
------------------	------------------

9. Lista de espera: repercusión de la DA no controlada en nuestro Centro.

La inclusión de la DA no controlada en nuestro programa de trasplante se tradujo en una disminución en el tiempo en lista de espera de los pacientes. El tiempo mediano desde el inicio de diálisis hasta el trasplante pasó de 25,1 meses (RIC 13,0-54,9), en los años comprendidos entre 1990-1994, a una mediana de tiempo de 12,9 meses (RIC 5,6-24,8) durante 2005-2010, de manera estadísticamente significativa (datos referidos a primeros trasplantes).

En la actualidad el tiempo mediano en lista de espera es de 17,2 meses (RIC 7,1-28,6), aumento en relación a que se han asumido listas de espera de otros hospitales, aumentando así el número de potenciales pacientes.

Ésta disminución en el tiempo en lista de espera permitió que, en el período comprendido entre el año 2000 y el año 2015, 107 pacientes recibieran un trasplante de donante cadáver en situación pre-diálisis. Situación ideal como ya ha sido descrito previamente(52).

VII.DISCUSIÓN

VII. DISCUSIÓN

El trasplante renal es el tratamiento de elección en la enfermedad renal terminal: mejorando la calidad de vida de los pacientes (22, 23, 81), su supervivencia y además tratarse de un tratamiento coste-efectivo (18).

Nos encontramos ante un incremento paulatino de pacientes incidentes y prevalentes con enfermedad renal crónica en los países desarrollados, resultando en un incremento de la prevalencia e incidencia de los pacientes en lista de espera de trasplante renal, que, además presentan nuevas características, siendo la edad un cambio predominante en la actualidad (16). En España un total de 4.327 pacientes se encontraban en lista de espera de trasplante renal en el año 2015, manteniéndose una tasa de mortalidad en lista de espera de aproximadamente un 10% (www.ont.es). Tasa de mortalidad similar a la de EEUU: aproximadamente un 6,5% por año, pero alcanzando el 10% en pacientes diabéticos y/o ancianos (15).

Numerosos estudios comprueban que los pacientes trasplantados renales presentan menor estrés emocional y mayor bienestar psicológico que los pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal ésta mejoría en su calidad de vida es, además, un predictor de la mortalidad (26). Al respecto cabe destacar que la supervivencia de los pacientes que reciben un trasplante renal, aún tratándose de un riñón subóptimo, es superior a la de los pacientes en diálisis con la misma características, hallazgos ya presentados en estudios como el de Wolf et al.(18) y Rao et al (19), y confirmados más recientemente (20).

Por todo lo previamente expuesto, es evidente la importancia que tiene el poder disminuir el desequilibrio existente entre los pacientes a la espera de un trasplante renal (en número creciente) y la escasez de órganos (riñones) para trasplante ante la que nos encontramos, lo que impide un adecuado desarrollo de los programas de salud y demanda un esfuerzo intenso y constante en la búsqueda de nuevas soluciones.

Con esta finalidad se están desarrollando diversas estrategias (8), entre las que cabe destacar el esfuerzo dirigido a conseguir un aumento del pool de donantes, fomentando el empleo de la donación en vivo y de los clásicamente denominados riñones subóptimos: bloque pediátrico, donante añoso y donación en asistolia. Una

DISCUSIÓN

revisión reciente realizada por Heilman et al. (62) muestra nuevas fuentes de órganos, como son los donantes con fracaso renal agudo, donantes con diabetes, donantes con hipertensión arterial, donantes en bloque pediátrico y donantes en asistolia, que sin embargo no han tenido hasta la fecha (a excepción de la DA) elevada aceptación por los diferentes centros trasplantadores.

El interés por la donación en asistolia es compartido por varios países, como quedó patente en la primera conferencia internacional en Maastricht en el año 1995. Constituye una fuente de órganos cada vez más empleada (se estima que el 8% de los donantes reportados al Observatorio Global de Donación y Trasplante son DA), pero sólo en un número limitado de países y con diferencias en cuanto al tipo de donación. En Australia, Bélgica, Canadá, y Reino Unido han potenciado la DA controlada. En España y Francia (143), en ésta última más recientemente, así como en Los Países Bajos en la actualidad, existe un programa sólido que potencia la DA no controlada.

EN EEUU la proporción de riñones procedentes de DA ha aumentado desde 7,3% en 2005 a 17,7% en 2015, siendo la mayoría DA controlada. Tras una consulta a la UNOS se nos ha informado de que solo 219 riñones procedían de DA no controlada en el período de tiempo comprendido entre 2009 y 2016. A diferencia de España, donde en el año 2016 la DA representaba ya el 24% del total de donantes fallecidos, predominando de manera clara la DA no controlada.

En nuestro Centro la introducción del programa de donación en asistolia no controlada ha permitido incrementar de manera significativa el número de trasplantes renales, con disminución de los pacientes en lista de espera e incluso permitiendo el trasplante en situación pre-diálisis. Desde 1989 cuando el programa fue instaurado e impulsado por el Profesor Barrientos y su equipo, el Hospital Clínico San Carlos es líder en DA, conformando un centro de referencia no sólo en aspectos asistenciales y directamente relacionados con la donación de órganos , sino también en la formación de coordinadores de todo el país previo a la apertura de nuevos programas y en investigación, como lo demuestran sus numerosas publicaciones y comunicaciones en congresos.

DISCUSIÓN

Es importante señalar, también, que los pacientes trasplantados con órganos procedentes de DA presentan ventajas en cuanto a supervivencia cuando se compara con pacientes con las mismas características en diálisis (102, 144). Sin embargo, para muchos este procedimiento sigue siendo una fuente marginal en la obtención de órganos, debido a las dificultades logísticas y a las consecuencias de los tiempos de isquemia.

Estudios en relación a la DA ya aparecen publicados en la década de los 90. Kokkinos et al. (99) publican en 2007 un meta análisis en el que se incluyen 18 estudios llevados a cabo entre 1992 y 2005, con un total de 114.081 pacientes de los cuales 1858 (2%) recibían un riñón de DA y 112.223 (98%) un riñón de MC. Se puede observar de forma clara cómo el número de trasplantes de MC era mucho mayor que el de DA, poniéndose así de manifiesto el rechazo durante ese período de tiempo al uso de la DA como fuente de órganos. También en esta relación de estudios presentada por Kokkinos et al. se aprecia cómo en la mayoría se comparaban la muerte cerebral con la DA controlada, tipo III y IV de Maastricht, o bien no especificaba el tipo de DA incluida en el estudio, encontrándose la DA no controlada con mínima representación.

Revisando las publicaciones de los últimos 15 años comprobamos que el número de estudios de DA incluyendo exclusivamente DA no controlada es muy escaso, y con escaso número de trasplantes, como mostramos en el la tabla 26. También encontramos estudios en los que los diferentes tipos de DA se encuentran mezclados, predominando en ellos el número de trasplantes de DA controlada. Se han publicado algunos estudios en los que se comparan los resultados entre los dos tipos de DA: DA controlada versus DA no controlada. (tabla 27).

DISCUSIÓN

Tabla 26. Estudios recientes donación en asistolia no controlada.

Autor	Nº pacientes DA	Categoría Maastricht	Supervivencia injerto	RFI	Supervivencia a paciente	PNF
Alonso 2005	100	I, II, IV	79% al año 70% a 5 años 62% a 10 años	84%		16%
Sánchez-Fructuoso 2006	320	273: I 47: II	87,4% al año 82,1% a 5 años	60,9%	95% al año 90% a 5 años	4,4%
Abboud 2012	57	I, II	91,4% al año	96%		5%
Jochmans 2012	287	20: II 267: III	A los 5 años: 94% tipo II 95% tipo III	28,5% : III 65%: II	A los 5 años: 85%: II 93%: III	1%
Dupriez 2013	22	II		55%		4,5%
Demisselle 2016	50	II	93,9% a 1 año 86,5% a 3 años	66%	97,9% a 1 año 93,5% a 3 años	3%

(114, 115, 143, 145-148)

Tabla 27. Estudios con comparación DA controlada versus no controlada.

Autor	Nº pacientes DA	Categoría Maastricht	Supervivencia injerto	RFI	Función renal (ml/min)	PNF
Hoogland* 2011	336	128 NC 208 C	A 10 años: NC: 50% C: 46%	NC: 61% C: 56%	Al año: NC: 40 C: 42	NC: 22% C: 21%
Sengers* 2016	1538	97 NC 1441 C	A los 5 años: NC: 60% C: 66,8%	NC: 73,7% C: 63,4%	Al año: NC: 44 C: 46 A los 5 años: NC: 49 C: 48	NC: 19,6% C: 9,6%

(116, 128)

DISCUSIÓN

***Los dos autores presentados utilizan la misma cohorte de pacientes en sus estudios. Destaca la disminución del número de receptores de DA no controlada en el estudio de Senger.**

La DA controlada es claramente el tipo de DA predominante a nivel mundial. Sin embargo, el pool de donantes controlados es limitado, sólo una proporción de pacientes en UCI presentarán los criterios necesarios para poder ser incluidos en este tipo de donación.

El número de pacientes que fallecen fuera del hospital, después de cumplirse de manera estricta el protocolo de reanimación, es mucho mayor, pudiendo constituir una adecuada fuente de órganos que suponga la solución del grave problema de la lista de espera de trasplante renal en la actualidad (100).

En la década pasada se incluyeron como potenciales donantes de DA aquellos cuya causa de la muerte era traumática. De esta forma en el estudio publicado por Joseph et al.(149) concluyen que la DA de donantes cuya causa de muerte era traumática (atropello, disparo, ahogamiento, traumatismo craneoencefálico, apuñalamiento) constituyen una fuente de órganos significativa, con un aumento importante en los últimos 12 años. Estos autores, utilizando la base de datos UNOS, observan que un 6,4% del total de órganos donados es obtenido de DA con donantes cuya causa de muerte es traumática. Un 10,6% del total de riñones donados proviene de esta fuente, incrementándose su número a lo largo del período de estudio: desde 3,4% en el año 2002 a 16,3% en el años 2013 (figura 60).

DISCUSIÓN

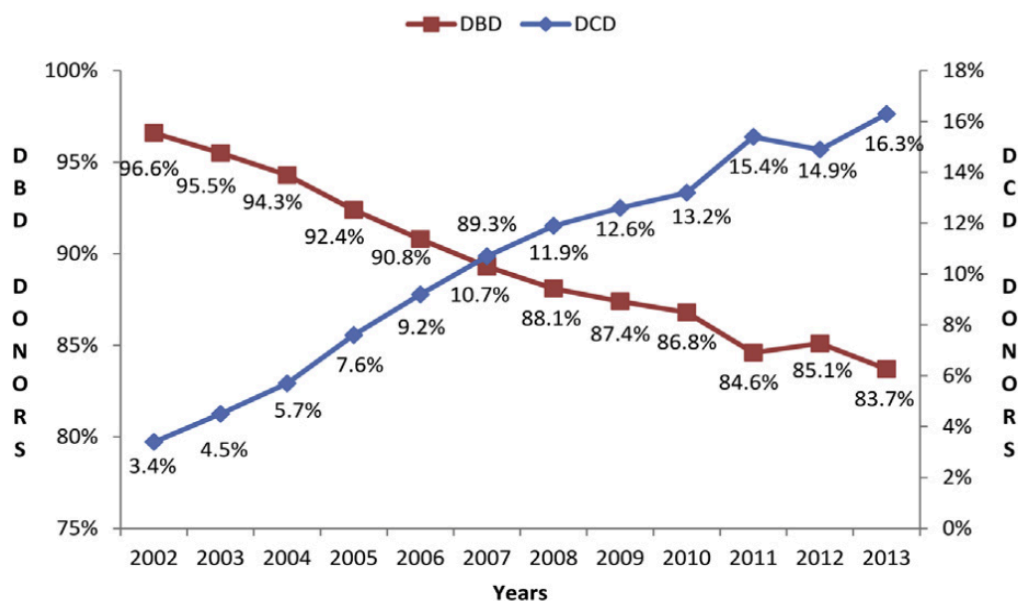


Figura 60. Proporción de donantes cuya causa de muerte es la traumática con donación de riñones a lo largo de los años, comparándose donantes en MC (DBD Donors) y donantes en DA (DCD Donors).

El empleo de equipos de ambulancias para reclutar potenciales donantes de DA también ha sido estudiado. Las ambulancias pueden cubrir amplias áreas geográficas y tener tiempos de traslado más cortos. En el estudio publicado por Keith et al. (150) se analizan, de manera retrospectiva, los pacientes con maniobras de RCP infructuosas incluidos en la base de datos de una unidad de ambulancias de Inglaterra. En este estudio se excluyen los pacientes con causa de muerte traumática y se considera que los pacientes que mueren por causa médica son potenciales donantes de órganos abdominales. Los autores concluyen que un programa nacional de asistencia con equipos de ambulancias contribuiría a un aumento significativo de la DA al presentar ventajas como las siguientes: cubrir áreas extensas, recorrer largas distancias en cortos períodos de tiempo y trasladar a los potenciales donantes a hospitales con programas de DA activos.

Como se observa en la tabla 27, los resultados al comparar los trasplante con DA controlada y no controlada son equivalentes (116, 128), hecho contrario a la creencia generalizada de que los donantes no controlados constituyen el peor tipo de DA. Sin embargo, gran parte de Centros mantienen su rechazo al uso de este tipo de donantes, en probable relación al esfuerzo organizativo, a las cuestiones éticas y legales,

DISCUSIÓN

pero también a las dudas en cuanto a sus resultados, al no existir, como ya hemos reflejado, abundante representación en la literatura.

El Hospital Clínico San Carlos de Madrid conforma un centro de referencia a nivel mundial, presentando larga y amplia experiencia en la DA no controlada. Constituye uno de los Centros con el mayor número de receptores de DA no controlada y con el mayor tiempo de seguimiento. Su experiencia ha sido reflejada en múltiples publicaciones (114, 132, 136, 137) y actualizada en este estudio, en el que procederemos a continuación a la discusión de los resultados más relevantes:

- Retraso en la función inicial del injerto, factores pronóstico y repercusión en su evolución.
- Función renal y evolución a largo plazo.
- Rechazo agudo.
- Supervivencia del injerto y sus factores pronóstico.
- Estudio de viabilidad y factores pronóstico de no función primaria.
- Supervivencia del paciente y sus factores pronóstico.

Nuestros resultados apoyan el inicio y/o la ampliación del uso de la DA no controlada como fuente viable de órganos por otros centros, dados los buenos resultados obtenidos y la importante repercusión observada en la disminución del tiempo en lista de espera de trasplante renal.

Retraso en la función inicial del injerto

El RFI, tanto definido como necesidad de diálisis (tipo 1) como por mejoría de función renal (tipo2), fue mayor en el grupo de receptores de DA, seguido del grupo de receptores de MCE, siendo el grupo de receptores de MC el que presentó una menor incidencia (tabla 31). Resultados ya descritos en múltiples estudios previos (93, 110, 113, 127, 145).

DISCUSIÓN

EL RFI es una complicación frecuente de la donación en asistolia, como consecuencia del daño isquémico padecido por el injerto antes y durante la extracción y que se ve agravado por la posterior reperfusión del órgano (151). Una vez completado el implante del riñón, tras la isquemia previa, éste responde a la reperfusión de diversas maneras: se produce una vasoconstricción patológica con la liberación de endotelina por el endotelio vascular dañado, que se intenta compensar con el aumento de la producción renal de óxido nítrico, provocando finalmente un aumento en la producción de radicales libres de oxígeno con su consiguiente efecto perjudicial. A esto se suma la respuesta inmunológica del huésped, con la activación y el reclutamiento de las distintas células inmunes, que contribuyen a mantener el daño celular y la respuesta inflamatoria, lo que clínicamente se manifiesta como el RFI (152).

Las elevadas tasas de RFI en DA son bien conocidas, como también se comprueba en los registros de la tabla 26 (106, 122, 146). Su asociación con efectos deletéreos en el post trasplante inmediato también es clara, reflejándose en un mayor tiempo de hospitalización, mayor coste y mayor complejidad en el manejo postoperatorio.

El impacto del RFI en la DA a largo plazo es controvertido. Varios estudios han demostrado asociación entre RFI y menor supervivencia del injerto. El reciente estudio de Lim et al. (153), que utiliza datos del Registro de Diálisis y Trasplante de Australia y Nueva Zelanda, analiza los resultados obtenidos por pares de riñones de DA (para así minimizar la variabilidad de donantes), donde uno de ellos experimenta RFI y el otro no. Obtienen como resultados que los receptores de riñones con RFI presentan mayor tasa de pérdida del injerto a los 3 años que receptores que no presentaron RFI, sin que esto se encuentre relacionado con el rechazo agudo. Sin embargo, los resultados de otros estudios, incluidos los de nuestro análisis, así como la experiencia previa de nuestro Hospital y de otros Centros españoles no encuentran relación entre el RFI y la evolución de los riñones de DA (114, 127, 145, 154).

El daño causado por la isquemia-reperfusión en el RFI puede conducir a una recuperación incompleta debida a la imposibilidad de las células de regenerarse en su totalidad, como se ha visto en varios estudios con animales sobre necrosis tubular aguda. Ello podría condicionar a una menor supervivencia del injerto debido a una

DISCUSIÓN

disminución de su masa nefronal. Además de la respuesta aloinmune que acentúa la duración del RFI, puede contribuir tanto al rechazo agudo como a acelerar la nefritis intersticial y la atrofia tubular ya existente, reduciendo así la supervivencia del injerto (151). Por otro lado, si el RFI es completamente reversible, sería lógico pensar que no hubiera repercusión a largo plazo en términos de supervivencia del injerto (155). Por ello, tanto que el RFI se relacionara con la evolución del riñón de DA como que no lo hiciera constituirían opciones plausibles.

En los receptores de muerte cerebral (MC y MCE) que presentaron RFI ha sido descrita una menor supervivencia del injerto (114, 136). Resultados también observados en nuestro estudio donde **el RFI no influyó en la supervivencia del injerto en receptores de DA ($p=0,543$)**, pero sí tuvo **una repercusión negativa en la supervivencia del injerto en receptores de MC ($p=0,003$) y de MCE ($p=0,014$)**.

El estudio de Brooks et al. (156) muestra que la alta tasa de RFI asociada con el trasplante renal de DA no conlleva una peor supervivencia del injerto cuando se compara con receptores de MC que también han presentado RFI. En su estudio analiza la evolución a 10 años de todos los receptores de trasplante renal del Hospital General de Leicester (tanto de MC como de DA) que presentaron RFI. Los resultados reflejados en su estudio son los siguientes: la supervivencia del injerto en el grupo de receptores de DA con RFI fue mejor a los 3 años (84%) comparado con receptores de MC con RFI (73%), de manera estadísticamente significativa, e igual ocurría a los 6 años (62% de supervivencia en receptores de MC versus 84% en receptores de DA). De acuerdo a lo observado en su estudio, esto no se ve influenciado por el tipo de inmunosupresión recibida, ni por el rechazo subclínico presentado, ni por la edad del donante. Así, consideran que la causa de una menor supervivencia del injerto en MC viene determinada por los cambios hemodinámicos, metabólicos e histopatológicos asociados a la muerte cerebral, así como por una sobreexpresión de los genes implicados en la inflamación y en el daño en los receptores de trasplante de MC. Una regulación más suave de estos genes parece tener lugar en los receptores de DA, lo que pudiera proteger a este tipo de receptores del daño temprano causado por la isquemia-reperusión (157). Todos estos efectos descritos son teóricos y aún no se han demostrado en humanos. Esta repercusión deletérea del RFI en los receptores de MC y

DISCUSIÓN

MCE también fue observada en nuestro Hospital, como queda reflejado en el estudio del Profesor Barrientos y la Dra. Sánchez-Fructuoso publicado en 2006 (114).

Un posterior metaanálisis llevado a cabo por Yarlagadda et al. (158), en el que se analizaron 33 estudios (todos son estudios con pacientes receptores de MC/ MCE o Donante vivo (DV) a excepción de dos de ellos donde se incluye la DA), concluyen que el RFI constituye un riesgo en la evolución de los injertos, mostrando que la presencia de RFI se encuentra asociada con un incremento relativo del 38% y 41% en el riesgo de rechazo agudo y pérdida del injerto respectivamente.

En nuestro estudio, el análisis multivariante de Cox (tabla 21) muestra que **los receptores de MC en presencia de RFI presentan una tasa de pérdida del injerto 2,19 veces mayor que los receptores de DA no controlada. La mayor tasa de pérdida del injerto es la presentada por los receptores de MCE, independientemente de la presencia o ausencia de RFI.** Los riñones procedentes de MCE presentan una menor masa nefronal por lo que cualquier insulto presenta una mayor repercusión en el injerto.

Es importante esforzarse en encontrar diferentes medidas para disminuir la incidencia de RFI. Ello repercutirá positivamente en la actual situación de la lista de espera de trasplante renal. Sin embargo son muchos los factores, tanto del donante como del receptor, que influyen en el RFI, siendo de vital importancia su identificación.

En este sentido, destacamos ya un estudio de 1998 publicado por William et al. (159) con la finalidad de encontrar características del donante determinantes de RFI. Analizan 509 donantes concluyendo que el tiempo de isquemia fría, la edad del donante y la causa de muerte son los únicos factores que presentan asociación con el RFI. Estudios más recientes (87, 88, 160) muestran un mayor número de características del donante con implicación en el incremento del riesgo de RFI. Entre ellas la HTA, la DM, las cifras de creatinina elevadas, el elevado índice de masa corporal y la causa de la muerte. En relación a las características del receptor no se identifican claros aspectos asociados con el RFI, aunque sí el estudio de Jochmans et al. (148) refleja una tendencia a mayor RFI en pacientes hombres y con tiempo prolongado en diálisis, sin aportar una explicación para ello.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio se analizan características del donante y del receptor que constituyen factores pronósticos en la duración del RFI en la DA (tablas 11, 12 y 13). El RFI se divide en función de su duración en menor o mayor de 11 días, valor correspondiente al percentil 25 y con implicación clínica, ya que muy pocos trasplantes en nuestro estudio presentan una función renal inicial. En relación a las **características del donante**: el tiempo de **parada cardíaca mayor de 9 minutos**, el tiempo de **isquemia fría y la perfusión en hipotermia** constituyeron factores de riesgo independiente en nuestro estudio para una mayor duración del RFI. Se observó que **la duración del tiempo en diálisis pre-trasplante, la hemodiálisis como terapia renal sustitutiva previa al trasplante, la diabetes como causa de enfermedad renal y la presencia de rechazo agudo en los primeros 11 días** eran **características del receptor** que conformaban factores pronósticos en la mayor duración del RFI en nuestro estudio.

El tiempo de isquemia fría (TIF) constituye un factor pronóstico de RFI común a todas las publicaciones reseñadas, incluidas las del Hospital Clínico San Carlos. La publicación de Locke et al.(88), donde se comparan receptores de trasplante renal de MC, de MCE y de DA, muestra como el TIF se encuentra fuertemente relacionado con el desarrollo de RFI. Se observa que la incidencia de RFI entre receptores de DA se reduce de manera estadísticamente significativa en un 15% cuando el TIF es menor de 12 horas comparado con TIF mayor de 12 horas, aproximándose así a la tasa de RFI de los receptores de MC. Se concluye así, que la reducción del TIF es el método más eficaz para la disminución del RFI.

Evolución de la función renal

En nuestro estudio queda reflejado como el grupo de receptores de DA presenta mejor función renal, medida en diferentes momentos (al 1, 3, 5, 7 y 10 años), cuando se compara con el grupo de receptores de MCE. Siendo el grupo de receptores de MC los que presentan una mejor función renal en todo el seguimiento y también una menor proteinuria.

Estos resultados son mostrados en la figura 34, donde se presenta la evolución de la función renal de los distintos grupos, determinada por MDRD (142). Resultados similares son obtenidos si la determinación de la función renal se realiza por medio de

DISCUSIÓN

la ecuación de Cockcroft Gault (141) (figura 35).

Podemos observar cómo la diferencia de función renal existente entre el grupo de receptores de MC y de DA disminuye de manera progresiva a lo largo de los años, no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos a los 7 años. Igualmente la diferencia de función renal del grupo de receptores de DA en relación al grupo de receptores de MCE se incrementa con el transcurso del tiempo, presentando mejor función renal el grupo de DA.

Gok et al.(111) ya publicaron hallazgos similares, si bien en su estudio el grupo de receptores de DA estaba formado por donantes controlados y no controlados y no se dividía al grupo de MC en función de la edad. Comprobó una peor función renal en el grupo de receptores de DA al inicio del trasplante, igualándose a la función renal del grupo de receptores de MC a los 3 meses postrasplante, tiempo probable de recuperación de la necrosis tubular aguda que sufren los riñones de DA como consecuencia del tiempo de isquemia caliente.

Otros grupos, como el de los japoneses (161), habían analizado la función renal ya con anterioridad, demostrando una función renal similar entre los receptores de MC y de DA (refiriéndose principalmente a categorías controladas de la DA: III y IV de Maastricht).

El grupo de Leicester (112), con receptores de DA tipo II, refleja una peor función renal a largo plazo en la DA no controlada frente a la MC, sugiriendo que el daño isquémico que sufren este tipo de donantes puede no ser completamente reversible. El grupo de Maastricht (94), poco tiempo después, observó resultados similares en la función renal en los grupos de DA y MC.

Estudios como el de Hoogland (128) y Sengers(116) han demostrado que la función renal no depende de que el tipo de DA sea controlada o no controlada, mostrando en sus estudio una función renal similar entre receptores de DA controlada y no controlada, como se muestra en la tabla 27.

DISCUSIÓN

El reciente estudio de Demiselle et al. (115), en el cuál, al igual que en el presente estudio, el grupo de receptores de muerte cerebral es dividido en muerte cerebral en donantes menores de 60 años (MC) y en donantes mayores o iguales a 60 años (MCE), refleja una mejor función renal en el grupo de MC, pero con función renal similar en el grupo de MCE y de DA. Hanf et al. (126) también observan la mejor función renal en el grupo de receptores de MC páncreas-riñón (equivalente al MC), con función renal similar entre los grupos de receptores de MCE y DA al año y a los 3 años del trasplante. En varios estudios más pequeños como el de Fieux et al. (162) también ha sido descrita una función renal similar entre ambos grupos.

Nuestros resultados, al igual que el estudio del Profesor Barrientos y su equipo publicado en 2006 (114), muestran que **el grupo de receptores de MC es el grupo con mejor función renal**, dato concordante con lo previamente expuesto. Sin embargo **la función renal en el grupo de receptores de DA no es equivalente sino mejor que en el grupo de MCE.**

Rechazo agudo

Nuestros resultados muestran como el grupo de receptores de donante en MC es el que presenta mayor tasa de rechazo agudo, tanto corticosensible (15,9%) como corticorresistente (22,4%) (Figura 32) , no siendo estos resultados estadísticamente significativos.

En el estudio publicado por el Prof. Barrientos (135) en 2004 se observa un aumento de rechazo agudo en los receptores de donante en MC. Se comparan 197 receptores de donante en MC versus 175 receptores de donante en DA no controlada, incluidos, todos, en el mismo protocolo de inmunosupresión. Se analiza la incidencia de rechazo vascular y de RFI en los dos grupos, comprobándose una incidencia de rechazo vascular del 20,4% y del 12,7% en el grupo de receptores de donante en MC y DA respectivamente en ausencia de RFI, y de 57,9% y 27,9% en el los receptores de donante en MC y DA respectivamente en presencia de RFI. Estos autores concluyen que la MC puede ser un factor de riesgo en el desarrollo de rechazo vascular, en relación con el hecho de que el proceso de muerte cerebral se acompaña de eventos inflamatorios en el donante que pueden afectar tanto a la calidad del órgano donado como a la evolución del trasplante.

DISCUSIÓN

Estudios como el de Hooglands o Sengers (116, 128), comparando DA controlada versus no controlada, no han analizado el rechazo agudo en estos grupos.

En nuestro estudio el grupo de receptores de DA es el que presenta tasas más bajas de rechazo comparadas con los otros grupos, dato concordante con lo previamente expuesto, sin embargo son tasas de rechazo relativamente elevadas. El estudio de Demiselle et al. (115) refleja también una menor tasa de rechazo en el grupo de receptores de DA, aunque inferior a la nuestra, de un 6% . Esto podría explicarse porque nuestro estudio analiza una cohorte histórica donde la inmunosupresión ha ido cambiando a lo largo de los años, recibiendo muchos de los pacientes estudiados Ciclosporina y Azatioprina, y no Timoglobulina como terapia inmunosupresora. Por otro lado, dada la elevada incidencia de RFI en el grupo de receptores de DA se realizan en nuestro centro biopsias del injerto renal guiadas por ecografía cada 7 días hasta mejoría de la función renal, lo que conlleva que muchos de los rechazos detectados sean leves.

Ante los hallazgos previos, revisamos la incidencia de rechazo agudo en el grupo de receptores de DA en los últimos 4 años y, con el actual protocolo de inmunosupresión y la realización de biopsias cada 7-10 días, comprobamos una tasa de rechazo agudo del 13%, tasa inferior a la observada a lo largo de nuestro estudio completo.

Supervivencia del injerto

La tasa de supervivencia del injerto de los receptores de DA fue peor que la de los receptores de MC, pero mejor que la tasa de supervivencia del injerto de los receptores de MCE, de manera estadísticamente significativa. Como se muestra en la figura 36 al año los receptores de DA y de MCE presentaban una tasa de supervivencia del injerto similar, pero con una evolución mejor para los injertos de DA, presentado una tasa de supervivencia del injerto del 73% a los 10 años, versus 61% en el grupo de MCE.

DISCUSIÓN

La peor supervivencia del injerto en receptores de DA no controlada en relación a MC es debida a la mayor tasa de NFP, de manera **que si descartamos los trasplantes que presentan NFP, la supervivencia del injerto entre el grupo de receptores de DA y de MC es similar**, como observamos en la figura 37.

El metaanálisis publicado en el año 2015 por Querard et al.(163) en el que se incluyeron 32 publicaciones tanto americanas como europeas , compara la evolución en la supervivencia de receptores de MC y de MCE. Así se observa una supervivencia del injerto a los 5 años, sin censurar a los fallecidos, de 71,5% en el grupo de receptores de MC y de 59,2% en el grupo de receptores de MCE. Siendo menores las diferencias entre ambos grupos en los estudios europeos que en los americanos. En nuestro estudio las tasas de supervivencia del injerto son mayores en el grupo de receptores de MCE, y también en el grupo de receptores de DA.

Estos resultados son concordantes con los mostrados por los estudios del equipo del Prof. Barrientos en nuestro Hospital (114, 136), así como los resultados descritos en el estudio de Hanf et al. (126) donde la peor tasa de supervivencia del injerto es la presentada por el grupo de MCE, siendo la mejor la de los injertos de receptores de trasplante renal-pancreático (equivalentes al grupo de MC). En este estudio destacan mejores tasas de supervivencia del injerto al año que en nuestros resultados, hecho que se puede asociar a un protocolo más estricto en relación a la aceptación de riñones, ya que, como describiremos a continuación, en su estudio en el grupo de DA no hubo ningún riñón con no función primaria.

En la serie de Hoogland et al (128) la supervivencia a los 5 años de los injertos procedentes de asistolia no controlada fue de un 63% y para los injertos procedentes de asistolia controlada fue de un 64%. A los 10 años, la supervivencia de los injertos procedentes de asistolia no controlada fue de un 50% y para los injertos procedentes de asistolia controlada fue de un 46%. Ambas curvas de supervivencia no tuvieron diferencias estadísticamente significativas. Este análisis confirma que los donantes no controlados, a pesar de tener un mayor riesgo teórico de isquemia, son una fuente muy valiosa de donantes, una idea apoyada por nuestro grupo ya desde el inicio de nuestro programa.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio obtuvimos como **factores asociados a una menor supervivencia del injerto** (descartando los injertos con no función primaria) los siguientes (tabla 21): el tiempo de isquemia fría, una tasa de anticuerpos preformados mayor de 50%, el retrasplante, el rechazo vascular y la presencia de hepatitis C en el receptor, así como la interacción entre el tipo de donante y la presencia de RFI (como ya hemos descrito en el apartado de retraso en la función inicial del injerto).

El tiempo de isquemia fría tiene un impacto negativo en la evolución del trasplante. Experimentos realizados en animales sugieren que los órganos derivados de DA son más sensibles a la isquemia fría que los órganos obtenidos de MC (164). Diversos estudios muestran que el TIF se asocia a un mayor riesgo de RFI (como ya hemos mencionado) y a una pobre supervivencia del injerto (88, 148). Los límites aceptables para el TIF no están establecidos, pero la influencia negativa en la evolución del trasplante parece ser adicional a otros factores de riesgo del donante, como por ejemplo el tiempo de isquemia caliente. Por ello, acortar al máximo el tiempo de isquemia fría es prioritario y un reto en la mejora de este tipo de donación.

El trasplante repetido es un factor de riesgo conocido para una peor evolución del trasplante renal. Estudios de La US Renal Data System (88) también mostraron menor supervivencia del injerto tras el retrasplante en DA, presentado 2,74 y 4,59 veces más posibilidades de pérdida del injerto para el segundo y tercer trasplante respectivamente. En nuestro estudio el retrasplante mostró 1,7 veces más de posibilidades de pérdida del injerto.

Viabilidad del injerto

La viabilidad de los riñones de DA, la cuál se ve claramente afectada por el período de isquemia caliente al que están sometidos estos riñones (165), es el factor más importante en la evolución del trasplante. De acuerdo a la literatura muchos de estos injertos nunca funcionarán. Sin embargo tras un protocolo estricto, con tiempos de isquemia caliente bien definidos y un adecuado manejo del potencial donante hasta su llegada al hospital, el porcentaje de injertos no funcionantes será más bajo, aunque persistiendo mayor que en la MC.

DISCUSIÓN

La principal causa de pérdida del injerto en el grupo de DA es la no función primaria, concretamente debida a la microangiopatía trombótica (MAT), secundaria al daño causado por la isquemia caliente padecida por estos injertos, y con importante repercusión en la evolución del trasplante, tanto a corto como a largo plazo.

El estudio de la biopsia pre-implante en nuestro análisis no mostró ningún dato que pudiera ser indicador de no viabilidad posterior (datos no mostrados). Tampoco se encontraron diferencias en el tiempo de isquemia fría entre receptores de DA con MAT y sin MAT.

En nuestros resultados encontramos una tasa de no viabilidad del 11,6% en los receptores de trasplante de DA versus una tasa del 2,5% y del 6,5% en los grupos de receptores de MC y de MCE respectivamente.

En el estudio de Hanf et al. (126) ningún riñón del grupo de receptores de DA presenta no función primaria, sin embargo esto se relaciona con un elevado porcentaje de descarte de riñones (el 30%) al no alcanzarse índices de resistencia adecuados en la máquina de perfusión. Sin embargo el valor predictivo de los índices de resistencia es escaso, por lo que no deben ser usado como herramienta única en la aceptación/descarte de riñones(166).

El estudio reciente presentado por Sengers et al. (116) en el que se comparan 97 receptores de trasplante renal de DA no controlada versus 1441 receptores de DA controlada del Dutch Organ Transplantation Registry se observa una tasa de no viabilidad de 19,6% en el grupo de DA no controlada versus 9,6% en el grupo de DA controlada, como se muestra en la tabla 22. Se observa que el tiempo de isquemia caliente, el tiempo de isquemia fría y la edad del donante se asocian con mayores tasas de no función primaria. Así, la isquemia caliente es mayor en el grupo de DA no controlada (29,4 versus 18,7 minutos), dado que la parada cardiorrespiratoria no está planificada; el tiempo de isquemia fría también fue mayor en el grupo de DA no controlada (23 versus 18,2 horas), en probable relación a un mayor retraso en la tipificación HLA y del proceso de asignación del riñón; en cuanto a la edad del donante fue significativamente menor en el grupo de DA no controlada (40,9 versus 47,6 años), lo que disminuyó la incidencia de no función primaria en el grupo de DA no controlada.

DISCUSIÓN

Estos datos fueron corroborados previamente por Hoogland et al. (128) en el estudio en el que también se comparaba la DA controlada versus la no DA controlada en los Países Bajos, en el que concluían que la edad del donante, el tiempo de isquemia caliente, el tiempo de isquemia fría, el tiempo de anastomosis, y el tratamiento inmunosupresor eran factores de riesgo para la no función primaria, no así el tipo de donación.

En nuestro estudio la isquemia caliente constituye un factor de riesgo para la no función primaria. Los órganos procedentes de DA están sometidos a un período inevitable de isquemia caliente tras la PCR, el cuál tiene importantes repercusiones en la función renal inicial y a largo plazo. Esta isquemia caliente es mucho mayor en la DA no controlada que en la DA controlada. Se puede observar que la media de tiempo de isquemia caliente en nuestro estudio casi cuadruplica la reflejada en los trabajos con DA controlada.

La edad del donante, a diferencia de lo descrito en múltiples estudios comparativos como el de Cantafio et al. (87), el de Hattori et al. (167) o el de Hoogland et al. (128) no constituye un factor de riesgo independiente en la no función primaria del injerto. Esto podría explicarse porque nuestros donantes son más jóvenes (edad media de 40 años), y por el hecho de que los estudios señalados analizan resultados de la DA controlada.

La definición de no función primaria en los estudios mencionados es la de un injerto que nunca funciona. En esta definición pueden englobarse diversas causas: rechazo agudo, hemorragia, trombosis venosa y arterial... En nuestro estudio sin embargo, hemos analizado la no función primaria debida de manera exclusiva a microangiopatía trombótica, que es la expresión del daño endotelial. Así hemos visto que la **causa de muerte, además de el tiempo de isquemia caliente** como ya hemos descrito, constituyen **variables pronóstico de la no función primaria.**

En cuanto a la causa de muerte del donante, **el traumatismo y el tromboembolismo pulmonar** presentan una mayor probabilidad de no función primaria. Este hallazgo se podría explicar por una RCP menos efectiva, debido a la existencia de una peor oxigenación tisular en el caso de que la etiología de la muerte sea

DISCUSIÓN

el TEP, o a la aparición de una anemización secundaria en la etiología traumática, lo que condiciona una disminución del transporte de oxígeno a los tejidos. Esto debe hacernos reflexionar sobre la necesidad de una valoración muy cuidadosa y detallada en la selección de los potenciales donantes. Sin perder de vista que criterios muy estrictos en la selección puede conllevar a descartar órganos viables, lo que tendrá como resultado la muerte de pacientes de la lista de espera que de otra manera podrían haber sido trasplantados (168).

Supervivencia del paciente

La supervivencia del paciente es de 94,6%, 91,6% y 94,2% al año y de 83,8%, 65,1% y 81,6% a los 10 años en el grupo de receptores de MC, de MCE y de DA respectivamente. Presentado **una peor evolución en cuanto a supervivencia en el tiempo los receptores de MCE** de manera estadísticamente significativa (tabla 23) (Figura 40).

Estudios llevados a cabo en nuestro Centro por el Profesor Barrientos y su equipo muestran resultados similares. Así, en el estudio publicado en el año 2006 (114) se obtienen las siguientes tasas de supervivencia de los pacientes: al año y a los 5 años la tasa fue de y 91%, respectivamente para receptores de MC; 93% y 84%, respectivamente, para receptores de MCE y 95% y 90%, respectivamente, para receptores de DA ($p=0,22$).

El estudio de Gok et al. (111) presenta una tasa de supervivencia para los pacientes trasplantados con un injerto procedente de un donante en asistolia de un 87,9%, tanto al año como a los 3 años y de un 89,7% para los receptores de injertos procedentes de muerte encefálica al año y a los 3 años. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Estudios recientes como el de Demiselle et al. (115) describen una mejor supervivencia en el grupo de receptores de MC que en el grupo de receptores de DA y de MCE, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia del grupo de DA versus MCE. Así, el estudio de Hoogland muestra una supervivencia

DISCUSIÓN

de los receptores a los 5 años de un 78% y 80% (no controlados vs controlados, respectivamente) y a los 10 años de 61% y 60% (no controlados vs controlados, respectivamente), siendo las diferencias no estadísticamente significativas.

En nuestro estudio el análisis multivariado mostró los siguientes factores pronóstico de supervivencia del paciente: la edad del receptor (figura 46), presencia de comorbilidades previas en el receptor: cardiopatía isquémica (figura 47), vasculopatía periférica (figura 48), hepatitis C previa (figura 49), tiempo en diálisis (figura 55) y relación entre donante y receptor: se observa una menor supervivencia cuando el donante es mujer y el receptor hombre (figura 44).

VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El proceso de DA, además de las dificultades organizativas y cuestiones legales que lo acompañan, presenta una menor aceptación en varios Centros por las dudas éticas que despierta. Podemos encontrar multitud de publicaciones en relación a este aspecto, siendo la determinación de muerte un punto principal en todas ellas(169-171).

El diagnóstico de la muerte en nuestro estudio se hace de acuerdo a la legislación vigente, verificando el cese permanente e irreversible de las funciones circulatorias y respiratorias.

Otro aspecto importante es el momento de interrumpir las maniobras de reanimación. El Instituto de Medicina presenta un resumen de las recomendaciones presentes en distintos protocolos europeos (172) En él destaca:

- **El equipo médico encargado de tomar decisiones y certificar la muerte del paciente ha de ser completamente diferente al equipo sanitario encargado del proceso de donación.** Siendo la decisión de la potencial donación completamente independiente de la certificación de la muerte del paciente. Esta separación es muy importante, asegurando así que el cuidado del paciente no se ve comprometido por un conflicto de intereses.
- Para asegurar esta separación entre los equipos encargados de la resucitación y del trasplante, hay un período de observación denominado “manos libres”.
- La decisión de interrumpir las medidas de reanimación han de estar en consonancia con las guías internacionales.
- Todos los Centros que lleven a cabo procesos de DA han de tener un protocolo previamente elaborado y establecido.

En cuanto a las intervenciones post-mortem hay que tener en cuenta que en España el consentimiento para la donación de órganos fue introducido por la Ley en 1979. Se establecía que la ausencia de negativa explícita del individuo lo convertía en donante. La mayoría de españoles no se encuentran registrados como donantes, ni llevan tarjeta que lo identifique como tal. En la práctica, es el coordinador de trasplante el encargado de conocer los deseos del paciente en relación a la donación a través de sus familiares. Así, si la familia lo rechaza, la extracción no tendrá lugar (171).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todo el procedimiento descrito hasta conseguir la decisión de la familia se puede prolongar durante un tiempo que invalide la donación. Por ello en algunos países, incluido el nuestro, el Instituto de Medicina contempla “el uso de técnicas de preservación mientras la familia es consultada, con la finalidad de conseguir que el paciente pueda ser donante. En todo caso, no es hasta la obtención del consentimiento familiar y la aceptación del juez cuando el proceso de la extracción de órganos comienza (172).

España tiene una de las tasas más bajas en el mundo de rechazo a la donación de órganos por parte de las familias. En 2009, sólo un 16,4% de las familias españolas rechazaron la donación, mientras que en Francia la mitad de las familias la rechaza (171).

En España existe un protocolo que queda patente en el documento de consenso de la ONT en relación al proceso de DA. De acuerdo a dicho protocolo, en nuestro estudio, **la muerte es certificada en el espacio intrahospitalario por un equipo de profesionales independientes del equipo de trasplante y también del equipo que ha llevado a cabo las maniobras de reanimación.** De acuerdo a las recomendaciones del Instituto de Medicina, previamente expuestas, se instaura un **período de observación de 5 minutos**, tras el cuál se restablecen las compresiones cardíacas y la ventilación mecánica para asegurar la viabilidad del órgano, seguido del proceso de canalización vascular para iniciar las medidas de preservación, perfundiéndose la región abdominal con sangre oxigenada. Durante este período de tiempo el coordinador de trasplantes de nuestro Centro mantiene una entrevista con la familia para conocer los deseos del paciente en relación al proceso de donación. Si **la familia da el consentimiento** para la donación, esperamos **la aceptación del juez** y comenzamos con el proceso de extracción.

Es importante destacar que en nuestro estudio el tiempo que transcurre desde la parada cardíaca hasta la colocación del balón en la Aorta (para iniciar el proceso de preservación de los órganos) fue de **116 minutos, tiempo que asegura la irreversibilidad de la situación clínica y que no permite dudas sobre el estado neurológico del paciente (173).**

IX. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

IX. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestro estudio es observacional y retrospectivo, presentando como principal limitación que no se trata de un estudio randomizado. Los estudios retrospectivos pueden verse limitados por pacientes que se pierden durante el seguimiento. En nuestro estudio no hubo pérdidas en el seguimiento. Se trata de resultados obtenidos en una sola unidad de trasplante renal, lo que implica que nuestros resultados no sean extrapolables a otro centro con una distinta población, infraestructura y/o logística. En nuestro Centro existe la tendencia de poner riñones de donantes añosos a receptores añosos, así como a no utilizar una pauta homogénea de inmunosupresión para los distintos tipos de trasplante sino a individualizar la inmunosupresión en función de las características del donante y del receptor, diferencias que pudieran constituir sesgos en el estudio.

X.CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

X. CONCLUSIONES

1. La donación en asistolia proporcionó injertos renales con mejor supervivencia del trasplante que la donación muerte cerebral criterios expandidos.

2. Los resultados de la supervivencia del injerto en la donación en asistolia fueron inferiores a los obtenidos con la donación en muerte cerebral criterios estándar.

3. La presencia de retraso en la función inicial del injerto comportó peor supervivencia del mismo en los grupos de donación en muerte cerebral, no observándose este hecho en la donación en asistolia.

4. Factores pronósticos de retraso en la función inicial del injerto en la donación en asistolia fueron los siguientes: el tiempo de parada cardíaca, el tiempo de isquemia fría, la perfusión en hipotermia, la DM como causa de enfermedad renal terminal, la hemodiálisis y su duración pre-trasplante, así como la presencia de rechazo vascular agudo

5. La donación en asistolia presentó una mejor evolución de la **función renal** al compararse con el trasplante renal de muerte cerebral con criterios expandidos. Sin embargo presentó peor función renal que la donación en muerte cerebral con criterios estándar.

6. Se encontró que la principal causa de pérdida del injerto en la donación en asistolia fue la **no función primaria del injerto**, en estrecha relación con el tiempo de isquemia caliente. El tromboembolismo pulmonar y la etiología traumática como causas de muerte del donante se relacionaron con un aumento significativo de la probabilidad de no viabilidad del injerto renal en la donación en asistolia. Datos que apoyan la importancia de una valoración cuidadosa del potencial donante, el cumplimiento estricto de un protocolo previamente establecido y los esfuerzos encaminados al acortamiento del tiempo de isquemia caliente.

7. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia del paciente entre los grupos de donación en asistolia y muerte cerebral.

CONCLUSIONES

8. La donación en asistolia supuso **una fuente de órganos viable**, la cuál permitió una disminución significativa del tiempo y del número de pacientes en lista de espera de trasplante renal en nuestro Centro.

XI.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sayegh MH, Carpenter CB. Transplantation 50 years later--progress, challenges, and promises. *The New England journal of medicine*. 2004;351(26):2761-6.
2. Grande JA. Historia del Trasplante renal.
3. Banowsky LH. Current results and future expectations in renal transplantation. *The Urologic clinics of North America*. 1983;10(2):337-46.
4. Fernandez-Represa BMRMJ. Historia del Trasplante Renal en España.
5. M PA. Evolución cronológica del trasplante renal en España. *Actas Urológicas Españolas*. 2006.
6. Ortega F. Trasplante renal. 2006.
7. M A. Manual de Trasplante renal. 2011.
8. Shrestha BM. Strategies for reducing the renal transplant waiting list: a review. *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*. 2009;7(3):173-9.
9. Morris PJ. Transplantation--a medical miracle of the 20th century. *The New England journal of medicine*. 2004;351(26):2678-80.
10. Danovitch GM, Hariharan S, Pirsch JD, Rush D, Roth D, Ramos E, et al. Management of the waiting list for cadaveric kidney transplants: report of a survey and recommendations by the Clinical Practice Guidelines Committee of the American Society of Transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2002;13(2):528-35.
11. Francisco ALMd. Sostenibilidad y equidad del tratamiento sustitutivo de la función renal en España. *Nefrología : publicación oficial de la Sociedad Española Nefrología*. 2011;31:241-6.
12. ONT T. Datos de donación y trasplante.
13. Gomez Navarro R. [Prevalence of chronic kidney disease in hypertensive persons attended in primary care from Spain determined by application of estimating equations]. *Revista española de salud pública*. 2009;83(3):463-9.
14. Andre M, Huang E, Everly M, Bunnapradist S. The UNOS Renal Transplant Registry: Review of the Last Decade. *Clinical transplants*. 2014:1-12.
15. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Stewart DE, Cherikh WS, et al. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Kidney. *American journal of*

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2017;17 Suppl 1:21-116.

16. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Johansen K, et al. 'United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(1 Suppl 1):A7, e1-420.

17. Organ Procurement and Transplantation Network and Scientific Registry of Transplant Recipients 2010 data report. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons.* 2012;12 Suppl 1:1-156.

18. 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. *The New England journal of medicine.* 1999;341(23):1725-30.

19. 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.

20. Mirshekar-Syahkal B, Summers D, Bradbury LL, Aly M, Bardsley V, Berry M, et al. Local Expansion of Donation After Circulatory Death Kidney Transplant Activity Improves Waitlisted Outcomes and Addresses Inequities of Access to Transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons.* 2017;17(2):390-400.

21. Mingardi G. Quality of life and end stage renal disease therapeutic programs. DIA-QOL Group. *Dialysis quality of life. The International journal of artificial organs.* 1998;21(11):741-7.

22. 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 international.* 1996;50(1):235-42.

23. Evans RW, Manninen DL, Garrison LP, Jr., Hart LG, Blagg CR, Gutman RA, et al. The quality of life of patients with end-stage renal disease. *The New England journal of medicine.* 1985;312(9):553-9.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

24. Russell JD, Beecroft ML, Ludwin D, Churchill DN. The quality of life in renal transplantation--a prospective study. *Transplantation*. 1992;54(4):656-60.
25. Simmons RG, Anderson CR, Abress LK. Quality of life and rehabilitation differences among four end-stage renal disease therapy groups. *Scandinavian journal of urology and nephrology Supplementum*. 1990;131:7-22.
26. Cameron JJ, Whiteside C, Katz J, Devins GM. Differences in quality of life across renal replacement therapies: a meta-analytic comparison. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2000;35(4):629-37.
27. Humar A, Denny R, Matas AJ, Najarian JS. Graft and quality of life outcomes in older recipients of a kidney transplant. *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*. 2003;1(2):69-72.
28. Smits JM, Persijn GG, van Houwelingen HC, Claas FH, Frei U. Evaluation of the Eurotransplant Senior Program. The results of the first year. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2002;2(7):664-70.
29. Rosselli D, Rueda JD, Diaz CE. Cost-effectiveness of kidney transplantation compared with chronic dialysis in end-stage renal disease. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*. 2015;26(4):733-8.
30. Schold J, Srinivas TR, Sehgal AR, Meier-Kriesche HU. Half of kidney transplant candidates who are older than 60 years now placed on the waiting list will die before receiving a deceased-donor transplant. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2009;4(7):1239-45.
31. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Lamb KE, Gustafson SK, Samana CJ, et al. OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report: kidney. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2013;13 Suppl 1:11-46.
32. Ortiz A, Covic A, Fliser D, Fouque D, Goldsmith D, Kanbay M, et al. Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure. *Lancet (London, England)*. 2014;383(9931):1831-43.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

33. Schold JD, Meier-Kriesche HU. Which renal transplant candidates should accept marginal kidneys in exchange for a shorter waiting time on dialysis? *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2006;1(3):532-8.
34. Schold JD, Srinivas TR, Kayler LK, Meier-Kriesche HU. The overlapping risk profile between dialysis patients listed and not listed for renal transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2008;8(1):58-68.
35. Bayat S, Kessler M, Briancon S, Frimat L. Survival of transplanted and dialysed patients in a French region with focus on outcomes in the elderly. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010;25(1):292-300.
36. Snyder JJ, Kasiske BL, Maclean R. Peripheral arterial disease and renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006;17(7):2056-68.
37. Liu T, Liang KV, Rosenbaum A, Stephenson R, Pike F, Weissfeld L, et al. Peripheral vascular disease severity impacts health outcomes and health-related quality of life in maintenance hemodialysis patients in the HEMO Study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(7):2929-36.
38. Molnar MZ, Streja E, Kovesdy CP, Bunnapradist S, Sampaio MS, Jing J, et al. Associations of body mass index and weight loss with mortality in transplant-waitlisted maintenance hemodialysis patients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2011;11(4):725-36.
39. Gill JS, Hendren E, Dong J, Johnston O, Gill J. Differential association of body mass index with access to kidney transplantation in men and women. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2014;9(5):951-9.
40. Ng YY, Hung YN, Wu SC, Ko PJ, Hwang SM. Progression in comorbidity before hemodialysis initiation is a valuable predictor of survival in incident patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2013;28(4):1005-12.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

41. Hernandez D, Castro-de la Nuez P, Muriel A, Ruiz-Esteban P, Alonso M. Mortality on a renal transplantation waiting list. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2015;35(1):18-27.
42. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*. 1987;40(5):373-83.
43. van Manen JG, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten EW, Bossuyt PM, Krediet RT. How to adjust for comorbidity in survival studies in ESRD patients: a comparison of different indices. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2002;40(1):82-9.
44. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Quan H, Ghali WA. Adapting the Charlson Comorbidity Index for use in patients with ESRD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2003;42(1):125-32.
45. Abramowicz D, Cochat P, Claas FH, Heemann U, Pascual J, Dudley C, et al. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2015;30(11):1790-7.
46. Meier-Kriesche H, Port FK, Ojo AO, Leichtman AB, Rudich SM, Arndorfer JA, et al. Deleterious effect of waiting time on renal transplant outcome. *Transplantation proceedings*. 2001;33(1-2):1204-6.
47. 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 international*. 1998;53(3):767-72.
48. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney international*. 1996;49(5):1379-85.
49. Meier-Kriesche HU, Schold JD. The impact of pretransplant dialysis on outcomes in renal transplantation. *Seminars in dialysis*. 2005;18(6):499-504.
50. 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. *The New England journal of medicine*. 2001;344(10):726-31.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

51. Innocenti GR, Wadei HM, Prieto M, Dean PG, Ramos EJ, Textor S, et al. Preemptive living donor kidney transplantation: do the benefits extend to all recipients? *Transplantation*. 2007;83(2):144-9.
52. Perez-Flores I, Sanchez-Fructuoso A, Calvo N, Marques M, Anaya S, Ridao N, et al. Preemptive kidney transplant from deceased donors: an advantage in relation to reduced waiting list. *Transplantation proceedings*. 2007;39(7):2123-4.
53. Vassalotti JA, Li S, Chen SC, Collins AJ. Screening populations at increased risk of CKD: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and the public health problem. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2009;53(3 Suppl 3):S107-14.
54. Abt PL, Fisher CA, Singhal AK. Donation after cardiac death in the US: history and use. *Journal of the American College of Surgeons*. 2006;203(2):208-25.
55. Murray JE, Barnes BA. Introductory remarks on kidney transplantation with observations on kidney transplant registry. *Transplantation*. 1967;5(4):Suppl:824-30.
56. Whetstine L, Bowman K, Hawryluck L. Pro/con ethics debate: is nonheart-beating organ donation ethically acceptable? *Critical care (London, England)*. 2002;6(3):192-5.
57. Landmark article Aug 5, 1968: A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death. *Jama*. 1984;252(5):677-9.
58. Curran WJ. The Uniform Anatomical Gift Act. *The New England journal of medicine*. 1969;280(1):36-7.
59. Kootstra G, Daemen JH. The non-heart-beating donor. *Transplantation proceedings*. 1996;28(1):16.
60. University of Pittsburgh Medical Center policy and procedure manual. Management of terminally ill patients who may become organ donors after death. *Kennedy Institute of Ethics journal*. 1993;3(2):A1-15.
61. Youngner SJ, Arnold RM. Ethical, psychosocial, and public policy implications of procuring organs from non-heart-beating cadaver donors. *Jama*. 1993;269(21):2769-74.
62. Heilman RL, Mathur A, Smith ML, Kaplan B, Reddy KS. Increasing the Use of Kidneys From Unconventional and High-Risk Deceased Donors. *American*

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2016;16(11):3086-92.

63. Andres A, Herrero JC, Praga M, Gonzalez E, Morales JM, Ortiz M, et al. Double kidney transplant (dual) with kidneys from older donors and suboptimal nephronal mass. Transplantation proceedings. 2001;33(1-2):1166-7.

64. Rosengard BR, Feng S, Alfrey EJ, Zaroff JG, Emond JC, Henry ML, et al. Report of the Crystal City meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. Am J Transplant. 2002;2(8):701-11.

65. Abouna GM, Adnani MS, Kumar MS, Samhan SA. Fate of transplanted kidneys with diabetic nephropathy. Lancet (London, England). 1986;1(8481):622-3.

66. Mohan S, Tanriover B, Ali N, Crew RJ, Dube GK, Radhakrishnan J, et al. Availability, utilization and outcomes of deceased diabetic donor kidneys; analysis based on the UNOS registry. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2012;12(8):2098-105.

67. Ahmad M, Cole EH, Cardella CJ, Cattran DC, Schiff J, Tinckam KJ, et al. Impact of deceased donor diabetes mellitus on kidney transplant outcomes: a propensity score-matched study. Transplantation. 2009;88(2):251-60.

68. Portoles J, Maranes A, Prats D, Torrente J, Marron B, Perez-Contin MJ, et al. Double renal transplant from infant donors. A good alternative for adult recipients. Transplantation. 1996;61(1):37-40.

69. Heilman RL, Smith ML, Kurian SM, Huskey J, Batra RK, Chakkera HA, et al. Transplanting Kidneys from Deceased Donors With Severe Acute Kidney Injury. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2015;15(8):2143-51.

70. Andres A. El donante marginal en el trasplante renal. Nefrología. 2001;XXI(Suplemento 4):104-10.

71. Third WHO Global Consultation on Organ Donation and Transplantation: striving to achieve self-sufficiency, March 23-25, 2010, Madrid, Spain. Transplantation. 2011;91 Suppl 11:S27-8.

72. Dominguez-Gil B, Haase-Kromwijk B, Van Leiden H, Neuberger J, Coene L, Morel P, et al. Current situation of donation after circulatory death in

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

European countries. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2011;24(7):676-86.

73. Daemen JW, Kootstra G, Wijnen RM, Yin M, Heineman E. Nonheart-beating donors: the Maastricht experience. *Clinical transplants*. 1994:303-16.

74. Daemen JH, de Wit RJ, Bronkhorst MW, Yin M, Heineman E, Kootstra G. Non-heart-beating donor program contributes 40% of kidneys for transplantation. *Transplantation proceedings*. 1996;28(1):105-6.

75. Detry O, Le Dinh H, Noterdaeme T, De Roover A, Honore P, Squifflet JP, et al. Categories of donation after cardiocirculatory death. *Transplantation proceedings*. 2012;44(5):1189-95.

76. Thuong M, Ruiz A, Evrard P, Kuiper M, Boffa C, Akhtar MZ, et al. New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2016;29(7):749-59.

77. Dominguez-Gil B, Duranteau J, Mateos A, Nunez JR, Cheisson G, Corral E, et al. Uncontrolled donation after circulatory death: European practices and recommendations for the development and optimization of an effective programme. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2016;29(8):842-59.

78. Nolan JP, Soar J, Zideman DA, Biarent D, Bossaert LL, Deakin C, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. *Resuscitation*. 2010;81(10):1219-76.

79. Sheth KN, Nutter T, Stein DM, Scalea TM, Bernat JL. Autoresuscitation after asystole in patients being considered for organ donation. *Critical care medicine*. 2012;40(1):158-61.

80. Reich DJ, Mulligan DC, Abt PL, Pruett TL, Abecassis MM, D'Alessandro A, et al. ASTS recommended practice guidelines for controlled donation after cardiac death organ procurement and transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2009;9(9):2004-11.

81. Recommendations for nonheartbeating organ donation. A position paper by the Ethics Committee, American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. *Critical care medicine*. 2001;29(9):1826-31.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

82. Reich DJ, Guy SR. Donation after cardiac death in abdominal organ transplantation. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*. 2012;79(3):365-75.
83. Valero R, Cabrer C, Oppenheimer F, Trias E, Sanchez-Ibanez J, De Cabo FM, et al. Normothermic recirculation reduces primary graft dysfunction of kidneys obtained from non-heart-beating donors. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2000;13(4):303-10.
84. Osband AJ, James NT, Segev DL. Extraction Time of Kidneys From Deceased Donors and Impact on Outcomes. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2016;16(2):700-3.
85. Ausania F, White SA, Pocock P, Manas DM. Kidney damage during organ recovery in donation after circulatory death donors: data from UK National Transplant Database. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2012;12(4):932-6.
86. Wight JP, Chilcott JB, Holmes MW, Brewer N. Pulsatile machine perfusion vs. cold storage of kidneys for transplantation: a rapid and systematic review. *Clinical transplantation*. 2003;17(4):293-307.
87. Cantafio AW, Dick AA, Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Reyes JD, Perkins JD. Risk stratification of kidneys from donation after cardiac death donors and the utility of machine perfusion. *Clinical transplantation*. 2011;25(5):E530-40.
88. Locke JE, Segev DL, Warren DS, Dominici F, Simpkins CE, Montgomery RA. Outcomes of kidneys from donors after cardiac death: implications for allocation and preservation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2007;7(7):1797-807.
89. Bathini V, McGregor T, McAlister VC, Luke PP, Sener A. Renal perfusion pump vs cold storage for donation after cardiac death kidneys: a systematic review. *The Journal of urology*. 2013;189(6):2214-20.
90. Cannon RM, Brock GN, Garrison RN, Marvin MR, Franklin GA, Davis EG. Machine perfusion: not just for marginal kidney donors. *The American surgeon*. 2015;81(6):550-6.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

91. Kosmoliaptsis V, Salji M, Bardsley V, Chen Y, Thiru S, Griffiths MH, et al. Baseline donor chronic renal injury confers the same transplant survival disadvantage for DCD and DBD kidneys. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2015;15(3):754-63.
92. Hume DM, Magee JH, Kauffman HM, Jr., Rittenbury MS, Prout GR, Jr. RENAL HOMOTRANSPLANTATION IN MAN IN MODIFIED RECIPIENTS. *Annals of surgery*. 1963;158:608-44.
93. Koffman G, Gambaro G. Renal transplantation from non-heart-beating donors: a review of the European experience. *J Nephrol*. 2003;16(3):334-41.
94. Kootstra G. Re: a case-control comparison of the results of renal transplantation from heart-beating and non-heart-beating donors. *Transplantation*. 2001;71(11):1509-10.
95. Metcalfe MS, Butterworth PC, White SA, Saunders RN, Murphy GJ, Taub N, et al. A case-control comparison of the results of renal transplantation from heart-beating and non-heart-beating donors. *Transplantation*. 2001;71(11):1556-9.
96. Balupuri S, Buckley P, Snowden C, Mustafa M, Sen B, Griffiths P, et al. The trouble with kidneys derived from the non heart-beating donor: a single center 10-year experience. *Transplantation*. 2000;69(5):842-6.
97. Alonso A, Buitron JG, Gomez M, Fernandez Garcia A, Fernandez Rivera C, Oliver J, et al. Short- and long-term results with kidneys from non-heart-beating donors. *Transplantation proceedings*. 1997;29(1-2):1378-80.
98. Sanchez-Fructuoso AI, de Miguel Marques M, Prats D, Barrientos A. Non-heart-beating donors: experience from the Hospital Clinico of Madrid. *J Nephrol*. 2003;16(3):387-92.
99. Kokkinos C, Antcliffe D, Nanidis T, Darzi AW, Tekkis P, Papalois V. Outcome of kidney transplantation from nonheart-beating versus heart-beating cadaveric donors. *Transplantation*. 2007;83(9):1193-9.
100. Hoogland ER, Snoeijs MG, Habets MA, Brandsma DS, Peutz-Kootstra CJ, Christiaans MH, et al. Improvements in kidney transplantation from donors after cardiac death. *Clinical transplantation*. 2013;27(3):E295-301.
101. Akoh JA, Denton MD, Bradshaw SB, Rana TA, Walker MB. Early results of a controlled non-heart-beating kidney donor programme. *Nephrology*,

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2009;24(6):1992-6.

102. Hamed MO, Chen Y, Pasa L, Watson CJ, Torpey N, Bradley JA, et al. Early graft loss after kidney transplantation: risk factors and consequences. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2015;15(6):1632-43.

103. Sudhindran S, Pettigrew GJ, Drain A, Shrotri M, Watson CJ, Jamieson NV, et al. Outcome of transplantation using kidneys from controlled (Maastricht category 3) non-heart-beating donors. *Clinical transplantation*. 2003;17(2):93-100.

104. Lagiewska B, Pacholczyk M, Szostek M, Walaszewski J, Rowinski W. Hemodynamic and metabolic disturbances observed in brain-dead organ donors. *Transplantation proceedings*. 1996;28(1):165-6.

105. Chapman J, Bock A, Dussol B, Fritsche L, Kliem V, Lebranchu Y, et al. Follow-up after renal transplantation with organs from donors after cardiac death. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2006;19(9):715-9.

106. Cho YW, Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW. Transplantation of kidneys from donors whose hearts have stopped beating. *The New England journal of medicine*. 1998;338(4):221-5.

107. Koffman CG, Bewick M, Chang RW, Compton F. Comparative study of the use of systolic and asystolic kidney donors between 1988 and 1991. The South Thames Transplant Group. *Transplantation proceedings*. 1993;25(1 Pt 2):1527-9.

108. Paloyo S, Sageshima J, Gaynor JJ, Chen L, Ciancio G, Burke GW. Negative impact of prolonged cold storage time before machine perfusion preservation in donation after circulatory death kidney transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2016;29(10):1117-25.

109. Rudich SM, Kaplan B, Magee JC, Arenas JD, Punch JD, Kayler LK, et al. Renal transplantations performed using non-heart-beating organ donors: going back to the future? *Transplantation*. 2002;74(12):1715-20.

110. Gagandeep S, Matsuoka L, Mateo R, Cho YW, Genyk Y, Sher L, et al. Expanding the donor kidney pool: utility of renal allografts procured in a setting of uncontrolled cardiac death. *American journal of transplantation : official journal of the*

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2006;6(7):1682-8.

111. Gok MA, Buckley PE, Shenton BK, Balupuri S, El-Sheikh MA, Robertson H, et al. Long-term renal function in kidneys from non-heart-beating donors: A single-center experience. *Transplantation*. 2002;74(5):664-9.

112. Nicholson ML, Metcalfe MS, White SA, Waller JR, Doughman TM, Horsburgh T, et al. A comparison of the results of renal transplantation from non-heart-beating, conventional cadaveric, and living donors. *Kidney international*. 2000;58(6):2585-91.

113. Weber M, Dindo D, Demartines N, Ambuhl PM, Clavien PA. Kidney transplantation from donors without a heartbeat. *The New England journal of medicine*. 2002;347(4):248-55.

114. Sanchez-Fructuoso AI, Marques M, Prats D, Conesa J, Calvo N, Perez-Contin MJ, et al. Victims of cardiac arrest occurring outside the hospital: a source of transplantable kidneys. *Annals of internal medicine*. 2006;145(3):157-64.

115. Demiselle J, Augusto JF, Videcoq M, Legear E, Dube L, Templier F, et al. Transplantation of kidneys from uncontrolled donation after circulatory determination of death: comparison with brain death donors with or without extended criteria and impact of normothermic regional perfusion. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2016;29(4):432-42.

116. Peters-Sengers H, Homan van der Heide JJ, Heemskerk MB, Ten Berge IJ, Ultee FC, Idu MM, et al. Similar 5-Year Estimated Glomerular Filtration Rate Between Kidney Transplants From Uncontrolled and Controlled Donors After Circulatory Death-A Dutch Cohort Study. *Transplantation*. 2016.

117. Keizer KM, de Fijter JW, Haase-Kromwijk BJ, Weimar W. Non-heart-beating donor kidneys in the Netherlands: allocation and outcome of transplantation. *Transplantation*. 2005;79(9):1195-9.

118. Lau KO, Vathsala A, Kong S, Li MK. Preliminary results of heart-beating and non-heart-beating donor kidney transplants--the Singapore experience. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 1999;28(2):222-6.

119. Hattori R, Kinukawa T, Ohshima S, Matsuura O, Ono Y, Fujita T. Outcome of kidney transplantation from non-heart-beating donors: comparison with heart-beating donors. *Transplantation proceedings*. 1992;24(4):1455-6.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

120. Lee CY, Tsai MK, Ko WJ, Chang CJ, Hu RH, Chueh SC, et al. Expanding the donor pool: use of renal transplants from non-heart-beating donors supported with extracorporeal membrane oxygenation. *Clinical transplantation*. 2005;19(3):383-90.
121. Pokorny H, Rockenschaub S, Puhalla H, Blaicher W, Windhager T, Berlakovich GA, et al. Transplantation of kidneys from non-heart-beating donors: retrospective analysis of the outcome. *Transplantation proceedings*. 1997;29(8):3545-8.
122. Wijnen RM, Booster MH, Stubenitsky BM, de Boer J, Heineman E, Kootstra G. Outcome of transplantation of non-heart-beating donor kidneys. *Lancet (London, England)*. 1995;345(8957):1067-70.
123. Hordijk W, Hoitsma AJ, van der Vliet JA, Hilbrands LB. Results of transplantation with kidneys from non-heart-beating donors. *Transplantation proceedings*. 2001;33(1-2):1127-8.
124. Varty K, Veitch PS, Morgan JD, Bell PR. Kidney retrieval from asystolic donors: a valuable and viable source of additional organs. *The British journal of surgery*. 1994;81(10):1459-60.
125. 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.
126. Hanf W, Cudas R, Meas-Yedid V, Berthiller J, Buron F, Chauvet C, et al. Kidney graft outcome and quality (after transplantation) from uncontrolled deceased donors after cardiac arrest. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2012;12(6):1541-50.
127. Sanchez-Fructuoso AI, Prats D, Torrente J, Perez-Contin MJ, Fernandez C, Alvarez J, et al. Renal transplantation from non-heart beating donors: a promising alternative to enlarge the donor pool. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2000;11(2):350-8.
128. Hoogland ER, Snoeijs MG, Winkens B, Christaans MH, van Heurn LW. Kidney transplantation from donors after cardiac death: uncontrolled versus controlled donation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2011;11(7):1427-34.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

129. Cofan F, Oppenheimer F, Campistol JM, Flores R, Vilardell J, Ricart MJ, et al. Advanced age donors in the evolution of renal transplantation. *Transplantation proceedings*. 1995;27(4):2248-9.
130. Alexander JW, Bennett LE, Breen TJ. Effect of donor age on outcome of kidney transplantation. A two-year analysis of transplants reported to the United Network for Organ Sharing Registry. *Transplantation*. 1994;57(6):871-6.
131. Mizutani K, Ono Y, Kinukawa T, Hattori R, Nishiyama N, Kamihira O, et al. Use of marginal organs from non-heart-beating cadaveric kidney donors. *Transplantation*. 2001;72(8):1376-80.
132. Sanchez-Fructuoso AI, Prats D, Naranjo P, Fernandez C, Aviles B, Herrero JA, et al. Renal transplantation from suboptimal donors. *Transplantation proceedings*. 1998;30(5):2272-3.
133. Sanchez-Fructuoso AI, Prats D, Naranjo P, Fernandez C, Aviles B, Barrientos A. Renal transplantation in elderly patients. *Transplantation proceedings*. 1998;30(5):2277-8.
134. Sanchez-Fructuoso AI, Prats D, Marques M, Ridao N, Conesa J, Garcia Mena M, et al. Daclizumab induction as an immunosuppressive regimen for renal transplant recipients from non-heart-beating donors. *Transplantation proceedings*. 2003;35(5):1689-90.
135. Sanchez-Fructuoso AI, Prats D, Marques M, Blanco J, Torrente J, Conesa J, et al. Does donor brain death influence acute vascular rejection in the kidney transplant? *Transplantation*. 2004;78(1):142-6.
136. Sanchez-Fructuoso A, Prats Sanchez D, Marques Vidas M, Lopez De Novalles E, Barrientos Guzman A. Non-heart beating donors. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2004;19 Suppl 3:iii26-31.
137. Sanchez-Fructuoso AI. Kidney transplantation from non-heart-beating donors. *Transplantation proceedings*. 2007;39(7):2065-7.
138. Sanchez-Fructuoso AI, Marques M, Conesa J, Ridao N, Rodriguez A, Blanco J, et al. Use of different immunosuppressive strategies in recipients of kidneys from nonheart-beating donors. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2005;18(5):596-603.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

139. Rao PS, Ojo A. The alphabet soup of kidney transplantation: SCD, DCD, ECD--fundamentals for the practicing nephrologist. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2009;4(11):1827-31.
140. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney international*. 1999;55(2):713-23.
141. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
142. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. 2009;150(9):604-12.
143. Dupriez F, De Pauw L, Darius T, Mourad M, Penaloza A, Van Deynse D, et al. Fourteen years of experience in uncontrolled organ donation after cardio-circulatory death. *Transplantation proceedings*. 2014;46(9):3134-7.
144. Evenson AR. Utilization of kidneys from donation after circulatory determination of death. *Current opinion in organ transplantation*. 2011;16(4):385-9.
145. Alonso A, Fernandez-Rivera C, Villaverde P, Oliver J, Cillero S, Lorenzo D, et al. Renal transplantation from non-heart-beating donors: a single-center 10-year experience. *Transplantation proceedings*. 2005;37(9):3658-60.
146. Abboud I, Viglietti D, Antoine C, Gaudez F, Meria P, Tariel E, et al. Preliminary results of transplantation with kidneys donated after cardiocirculatory determination of death: a French single-centre experience. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(6):2583-7.
147. Jochmans I, O'Callaghan JM, Pirenne J, Ploeg RJ. Hypothermic machine perfusion of kidneys retrieved from standard and high-risk donors. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2015;28(6):665-76.
148. Jochmans I, Darius T, Kuypers D, Monbaliu D, Goffin E, Mourad M, et al. Kidney donation after circulatory death in a country with a high number of brain dead donors: 10-year experience in Belgium. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2012;25(8):857-66.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

149. Joseph B, Khalil M, Pandit V, Orouji Jokar T, Cheaito A, Kulvatunyou N, et al. Increasing organ donation after cardiac death in trauma patients. *American journal of surgery*. 2015;210(3):468-72.
150. Roberts KJ, Bramhall S, Mayer D, Muiesan P. Uncontrolled organ donation following prehospital cardiac arrest: a potential solution to the shortage of organ donors in the United Kingdom? *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2011;24(5):477-81.
151. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet (London, England)*. 2004;364(9447):1814-27.
152. Siedlecki A, Irish W, Brennan DC. Delayed graft function in the kidney transplant. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2011;11(11):2279-96.
153. Lim WH, McDonald SP, Russ GR, Chapman JR, Ma MK, Pleass H, et al. Association between delayed graft function and graft loss in donation after cardiac death kidney transplants - a paired kidney registry analysis. *Transplantation*. 2016.
154. Singh RP, Farney AC, Rogers J, Zuckerman J, Reeves-Daniel A, Hartmann E, et al. Kidney transplantation from donation after cardiac death donors: lack of impact of delayed graft function on post-transplant outcomes. *Clinical transplantation*. 2011;25(2):255-64.
155. Chatziantoniou C, Dussaule JC. Is kidney injury a reversible process? *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2008;17(1):76-81.
156. Brook NR, White SA, Waller JR, Veitch PS, Nicholson ML. Non-heart beating donor kidneys with delayed graft function have superior graft survival compared with conventional heart-beating donor kidneys that develop delayed graft function. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2003;3(5):614-8.
157. Saat TC, Susa D, Roest HP, Kok NF, van den Engel S, Ijzermans JN, et al. A comparison of inflammatory, cytoprotective and injury gene expression profiles in kidneys from brain death and cardiac death donors. *Transplantation*. 2014;98(1):15-21.
158. Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN, Jr., Poggio ED, Parikh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official*

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2009;24(3):1039-47.

159. Pfaff WW, Howard RJ, Patton PR, Adams VR, Rosen CB, Reed AI. Delayed graft function after renal transplantation. *Transplantation*. 1998;65(2):219-23.

160. Ortiz J, Gregg A, Wen X, Karipineni F, Kayler LK. Impact of donor obesity and donation after cardiac death on outcomes after kidney transplantation. *Clinical transplantation*. 2012;26(3):E284-92.

161. Kato M, Mizutani K, Hattori R, Kinukawa T, Uchida K, Hoshinaga K, et al. In situ renal cooling for kidney transplantation from non-heart-beating donors. *Transplantation proceedings*. 2000;32(7):1608-10.

162. Fieux F, Losser MR, Bourgeois E, Bonnet F, Marie O, Gaudes F, et al. Kidney retrieval after sudden out of hospital refractory cardiac arrest: a cohort of uncontrolled non heart beating donors. *Critical care (London, England)*. 2009;13(4):R141.

163. Querard AH, Foucher Y, Combescure C, Dantan E, Larnet D, Lorent M, et al. Comparison of survival outcomes between Expanded Criteria Donor and Standard Criteria Donor kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2016;29(4):403-15.

164. Monbaliu D, Liu Q, Vekemans K, Roskams T, Pirenne J. Potentiation of adverse effects of cold by warm ischemia in circulatory death donors for porcine liver transplantation. *Transplantation proceedings*. 2012;44(9):2874-9.

165. Andrews PA, Compton F, Koffman CG, Bewick M, Chang RW. Prediction of outcome in non-heart-beating kidney transplantation. *Transplantation proceedings*. 2001;33(1-2):1121-4.

166. van Smaalen TC, Hoogland ER, van Heurn LW. Machine perfusion viability testing. *Current opinion in organ transplantation*. 2013;18(2):168-73.

167. Hattori R, Ono Y, Yoshimura N, Hoshinaga K, Nishioka T, Ishibashi M, et al. Long-term outcome of kidney transplant using non-heart-beating donor: multicenter analysis of factors affecting graft survival. *Clinical transplantation*. 2003;17(6):518-21.

168. van Heurn LW, Talbot D, Nicholson ML, Akhtar MZ, Sanchez-Fructuoso AI, Weekers L, et al. Recommendations for donation after circulatory death

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

kidney transplantation in Europe. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2016;29(7):780-9.

169. Doig CJ, Zygun DA. (Uncontrolled) donation after cardiac determination of death: a note of caution. *The Journal of law, medicine & ethics : a journal of the American Society of Law, Medicine & Ethics*. 2008;36(4):760-5, 610.

170. Bernat JL, Bleck TP, Blosser SA, Bratton SL, Capron AM, Cornell D, et al. Circulatory death determination in uncontrolled organ donors: a panel viewpoint. *Annals of emergency medicine*. 2014;63(4):384-90.

171. Rodriguez-Arias D, Wright L, Paredes D. Success factors and ethical challenges of the Spanish Model of organ donation. *Lancet (London, England)*. 2010;376(9746):1109-12.

172. Borry P, Van Reusel W, Roels L, Schotsmans P. Donation after uncontrolled cardiac death (uDCCD): a review of the debate from a European perspective. *The Journal of law, medicine & ethics : a journal of the American Society of Law, Medicine & Ethics*. 2008;36(4):752-9, 610.

173. Matesanz R, Coll E, Dominguez-Gil B. Response to circulatory death determination in uncontrolled organ donors: a panel viewpoint. *Annals of emergency medicine*. 2014;63(1):87-9

XII. ANEXOS

XII. ANEXOS

1. LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Lista de espera de trasplante renal en España 1991-2015.

Figura 2. Trasplante renal. Actividad en España 1993-2015.

Figura 3. Actividad trasplante renal de cadáver (pmp) España versus otros países 2009-2015.

Figura 4. Actividad trasplante renal donante vivo.

Figura 5. Actividad trasplante renal donante en asistolia.

Figura 6. Informe de diálisis y trasplante 2015.

Figura 7. Evolución lista de espera de trasplante renal EEUU.

Figura 8. Distribución de la lista de espera en relación al tiempo en diálisis.

Figura 9. Trasplante renal en EEUU.

Figura 10. Distribución de los pacientes en lista de espera en relación a la edad.

Figura 11. Riesgo relativo de muerte tras trasplante renal.

Figura 12. Tasa de exclusión de lista de espera en relación al grupo de edad.

Figura 13. Supervivencia de los pacientes en función del grupo de edad.

Figura 14. REER. Mortalidad: causas.

Figura 15. Supervivencia del paciente en relación al tiempo en diálisis.

Figura 16. Supervivencia del injerto en relación al tiempo en diálisis.

Figura 17. Donación en asistolia controlada.

Figura 18. Donación en asistolia no controlada.

Figura 19. Evolución de la donación en asistolia tipo II en España de acuerdo a Hospital donante.

Figura 20. Proceso de donación en asistolia no controlada.

Figura 21. Perfusión *in situ*.

Figura 22. Recirculación hipotérmica.

- Figura 23. Supervivencia del injerto en relación al tipo y a la edad del donante.
- Figura 24. Supervivencia del injerto de acuerdo a las categorías de Maastricht de donación en asistolia.
- Figura 25. Supervivencia del injerto.
- Figura 26. Supervivencia del paciente.
- Figura 27. Supervivencia en el grupo de donantes jóvenes y añosos.
- Figura 28. Supervivencia del injerto en donantes añosos en relación al peso.
- Figura 29. Evolución en número de trasplantes y donantes en el Hospital Clínico San Carlos de 1980 a 1995.
- Figura 30. Población a estudio.
- Figura 31. Retraso en la función inicial del injerto.
- Figura 32. Porcentaje de rechazo total, cortico-sensible y cortico-resistente en los diferentes grupos.
- Figura 33. Evolución del aclaramiento de creatinina post-trasplante.
- Figura 34. Evolución en el tiempo de la función renal (MDRD).
- Figura 35. Evolución en el tiempo de la función renal (Cockcroft- Gault).
- Figura 36. Supervivencia del injerto a lo largo de los años.
- Figura 37. Supervivencia del injerto a lo largo de los años excluyendo no viables.
- Figura 38. Supervivencia del injerto en trasplante renal sin RFI.
- Figura 39. Supervivencia del injerto en trasplante renal con RFI.
- Figura 40. Supervivencia del paciente a lo largo de los años.
- Figura 41. Supervivencia del paciente estratificado por el tipo de donante.
- Figura 42. Supervivencia del paciente estratificado por el sexo del donante.
- Figura 43. Supervivencia del paciente estratificado por la edad del donante.
- Figura 44. Supervivencia del paciente estratificado por la relación entre el donante y el receptor en cuanto a sexo.

Figura 45. Supervivencia del paciente estratificado por sexo del receptor.

Figura 46. Supervivencia del paciente estratificado por edad del receptor.

Figura 47. Supervivencia del paciente estratificado por la existencia de cardiopatía isquémica previa.

Figura 48. Supervivencia del paciente estratificado por la existencia de vasculopatía previa.

Figura 49. Supervivencia del paciente estratificado por la existencia de hepatitis C previa.

Figura 50. Supervivencia del paciente estratificado por la existencia de DM previa.

Figura 51. Supervivencia del paciente estratificado por la existencia de Diabetes esteroidea.

Figura 52. Supervivencia del paciente estratificado por la inducción con Timoglobulina.

Figura 53. Supervivencia del paciente estratificado por la infección por CMV.

Figura 54. Supervivencia del paciente estratificado por la enfermedad por CMV.

Figura 55. Supervivencia del paciente estratificado por el tiempo en hemodiálisis.

Figura 56. Supervivencia del paciente estratificado por el tipo de terapia renal sustitutiva previa.

Figura 57. Supervivencia del paciente estratificado por la presencia de rechazo cortico-sensible.

Figura 58. Supervivencia del paciente estratificado por la presencia de rechazo cortico- resistente.

Figura 59. Supervivencia del paciente estratificado por retrasplante.

Figura 60. Proporción de donantes cuya causa de muerte es la traumática con donación de riñones a lo largo de los años, comparándose donantes en MC (DBD Donors) y donantes en DA (DCD Donors).

2.LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Tipos de trasplante renal realizados en España desde 2001.

Tabla 2. Clasificación de Maastricht modificada Madrid 2011.

Tabla 3. Clasificación de Maastricht modificada Detry 2012.

Tabla 4. Clasificación de Maastricht modificada Paris 2013.

Tabla 5. Relación de artículos comparando muerte cerebral y donación en asistolia; nd: no determinado.

Tabla 6. Características demográficas del donante.

Tabla 7. Características demográficas del receptor.

Tabla 8. Aspectos inmunológicos.

Tabla 9. Tratamiento inmunosupresor.

Tabla 10. Porcentaje de pacientes con retraso en la función inicial del injerto.

Tabla 11. Análisis univariable de RFI y datos del donante.

Tabla 12. Análisis univariable de RFI y datos del receptor.

Tabla 13. Análisis multivariado para RFI ≥ 12 días.

Tabla 14. Rechazo agudo.

Tabla 15. Aclaramiento de creatinina post trasplante.

Tabla 16. Evolución de la proteinuria post trasplante.

Tabla 17. Supervivencia del injerto en los distintos tipos de trasplante.

Tabla 18. Supervivencia del injerto excluyendo no viables.

Tabla 19. Causas de pérdida del injerto.

Tabla 20. Análisis univariable de supervivencia.

Tabla 21. Análisis multivariado.

Tabla 22. Análisis univariado y multivariado en donación en asistolia para microangiopatía trombótica.

Tabla 23. Supervivencia del paciente.


Tabla 24. Análisis univariado para la supervivencia del paciente.

Tabla 25. Análisis multivariado para la supervivencia del paciente.

Tabla 26. Estudios recientes DA no controlada.

Tabla 27. Estudios con comparación DA controlada versus no controlada.

3. CONSENTIMIENTO INFORMADO

<p align="center">Unidad de Trasplante Renal</p> 		<p>CONSENTIMIENTO INFORMADO</p>
Código:	Versión: 01 ↓	Página 1 de 2

Hoja de Información al Paciente y Consentimiento

Antes de proceder a la firma del consentimiento informado le rogamos lea la siguiente información.

Aspectos Generales

La participación en el estudio es completamente voluntaria y su decisión no afectará su atención médica. Los objetivos del estudio, riesgos, inconvenientes, molestias o cualquier otro tipo de información sobre el mismo que usted requiera le serán facilitados por su médico. Si usted brinda su consentimiento, en cualquier momento puede revocarlo e incluso solicitar la destrucción o eliminación de datos de carácter particular.

Título del Estudio

“Trasplante renal de donante de asistolia no controlada vs muerte encefálica en el Hospital Clínico San Carlos (1990-2013)”.

Objetivo del Estudio

Analizar los resultados de los trasplantes renales realizados en la unidad durante el periodo de tiempo descrito, comparando los obtenidos de asistolia con los de muerte encefálica.

Beneficios Esperados


Se espera encontrar datos que nos ayuden a mejorar los procesos relacionados con el trasplante renal que se realizan en esta unidad. Esto podría repercutir positivamente en todos los enfermos pertenecientes a esta unidad de trasplante.

Posibles Efectos Adversos Derivados del Estudio

Al tratarse de un estudio descriptivo o de recolección de datos, no se espera causarle ningún efecto adverso.

Confidencialidad de los Datos y Seguridad de la Información Clínica

Toda la información que se obtenga durante el estudio será confidencial y ni usted ni sus datos, en ningún caso, estarán identificados en cualquier informe que se emita de este estudio. Estos datos se manejarán de acuerdo con la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999 del 13 de diciembre, teniendo usted los derechos que la citada ley le reconoce de acceso, rectificación, cancelación y oposición de los datos. Los datos del estudio podrán ser publicados en revistas científicas pero su identidad permanecerá confidencial.

<p>Unidad de Trasplante Renal</p> 		<p>CONSENTIMIENTO INFORMADO</p>
<p>Código:</p>	<p>Versión: 01</p>	<p>Página 2 de 2</p>

Información Adicional

El presente estudio y su respectivo Consentimiento Informado han sido aprobados por el Comité Ético del Hospital Clínico San Carlos de Madrid y se realizará cumpliendo la legislación vigente en España para este tipo de estudios.

Su médico y/o miembros de su equipo están a su disposición para atender cualquier consulta que usted quiera realizar con relación al procedimiento del estudio.

<p>CONSENTIMIENTO</p>
<p>Yo, (Nombre y apellidos)</p> <p>Con DNI.....</p> <p>Manifiesto que he leído con detenimiento el documento, he entendido todas las explicaciones y he podido realizar cuantas preguntas he estimado oportunas. Por ello doy mi consentimiento para participar en el estudio.</p> <p>Fecha y firma:.....</p>

Nombre y firma del responsable que ha proporcionado la información:

Le agradecemos su desinteresada colaboración con el avance de la medicina

SE LE PROPORCIONARÁ UNA COPIA DE ESTE DOCUMENTO SI LO SOLICITA

