



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma de Barcelona

FACULTAT DE MEDICINA
DEPARTAMENT DE CIRURGIA
TREBALL DE TESI DOCTORAL

**Viabilitat dels empelts renals provinents de
donants en assistència controlada
(donants tipus III de Maastricht)**

Autor: Juan José Areal Calama

Tutor i Director: Prof. Jaime Fernández-Llamazares Rodriguez

Directors: Dr. Luís Ibarz Servio

Dra. Montserrat Solà Suarez

AGRAÏMENTS

Vull donar les gràcies als meus fills, en Joan i en Jordi, pel temps que els pugui haver robat aquest treball i per la motivació que representa assolir objectius amb i per ells; També als meus pares, a l'amor i abnegació dels quals dec tot.

La meva gratitud al Dr. Josep Maria Saladié i Roig, el meu mestre, el primer que va creure en mi, i em va donar oportunitats per créixer com a metge, uròleg i persona.

Al meu director de tesi, Dr. Jaime Fernández-Llamazares, perquè sense la seva persistència, confiança i ajuda no hauria començat ni acabat aquest treball.

Als meus tutors de tesi: Dr. Luís Ibarz, que m'ha confiat mantenir el seu llegat d'organització i eficàcia, i la Dra. Montserrat Solà, per la seva ajuda i visió realista.

A la Núria Julian per la seva persistent i professional feina de “*coach*”.

A tots els companys i amics uròlegs amb qui he tingut la sort de treballar i de qui segueixo aprenent en el camí de la medicina: Dr. Bayona, Dr. Cos, Dr. Sanfeliu i tots els altres, més joves, però no menys estimats.

Al meu amic Xavier Sanchez i als amics de Girona, sempre atents als esdeveniments de Can Ruti.

Gràcies als companys del Servei de Nefrologia: el Dr. Lauzurica per la seva col·laboració, el Dr. Juega per compartir com a referent dades del grup GEODAS, Dra. Imane Guermah pel seu recolzament i orientació inicial i a la Dra. Cañas pels seus pacients aclariments.

Gràcies al Dr. Manciño de la UCI, veritable pare del programa de donacions tipus Maastricht III a l'HUGTiP i a la Chelo Villanueva per la seva professionalitat i ajuda.

Gràcies també a la Dra. Carla Costa per la seva ajuda i el seu recolzament incondicional.

ÍNDEX

| | |
|---|-----------|
| Abreviatures | 7 |
| 1. Resum | 9 |
| 2. Introducció | 13 |
| 2.1. Llista d'espera de trasplantament renal a Catalunya | 16 |
| 2.2. Donacions per trasplantament a Catalunya | 21 |
| 2.3. Donació en assistència controlada (DAC) | 24 |
| 2.3.1 Nomenclatura i evolució | 24 |
| 2.3.2 Marc Legislatiu | 27 |
| 2.3.3 Limitació del Tractament de Suport Vital (LTSV) | 29 |
| 2.3.4 Selecció de donants | 30 |
| 2.3.5 LTSV, certificació de l'èxitus i extracció d'òrgans | 33 |
| 2.3.6 Valoració dels òrgans | 34 |
| 2.4. Programa de Donants en assistència Controlada a HUGTiP | 37 |
| 2.4.1. Posada en marxa | 37 |
| 2.4.2. Protocol de DAC a l'HUGTiP | 38 |
| 2.4.3. Protocol de trasplantament renal de DAC a l'HUGTiP | 44 |
| 3. Hipòtesi | 47 |
| 4. Objectius | 51 |
| 5. Material i Mètodes | 57 |
| 5.1. Mostra i tipus d'estudi | 59 |
| 5.2. Variables a estudi | 59 |
| 5.2.1. Variables del receptor | 60 |
| 5.2.2. Variables del donant | 61 |
| 5.2.3. Variables del Trasplantament | 63 |
| 5.2.4. Variables de resultats i complicacions | 64 |
| 5.3. Anàlisi estadístiques | 67 |
| 5.4. Aspectes ètics i legals | 68 |
| 6. Resultats | 69 |
| 6.1 Anàlisi descriptiva de la mostra | 71 |
| 6.1.1 Receptors | 71 |
| 6.1.2 Donants | 76 |
| 6.1.3 Trasplantaments | 78 |
| 6.2. Viabilitat dels ronyons i receptors de DAC | 84 |
| 6.2.1 Fallada primària de l'empelt (FPE) | 84 |
| 6.2.2. Funció retardada de l'empelt (FRE) | 86 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 6.2.3. | Evolució dels paràmetres funcionals | 89 |
| 6.2.4. | Rebuig agut | 90 |
| 6.2.5. | Supervivència de l'empelt | 92 |
| 6.2.6. | Supervivència dels pacients | 94 |
| 6.2.7. | Complicacions | 96 |
| 6.3. | Factors que han influït sobre la viabilitat de ronyons i pacients | 98 |
| 6.3.1. | Fallada primària de l'empelt (FPE) | 98 |
| 6.3.2. | Funció retardada de l'empelt (FRE) | 98 |
| 6.3.3. | Evolució dels paràmetres funcionals | 98 |
| 6.3.4. | Rebuig agut | 100 |
| 6.3.5. | Supervivència de l'empelt | 100 |
| 6.3.6. | Supervivència dels pacients | 100 |
| 6.3.7. | Complicacions | 101 |
| 6.4. | Anàlisi multivariant | 102 |
| 7. | Discussió | 103 |
| 7.1. | Viabilitat de ronyons i receptors de DAC | 105 |
| 7.1.1 | Fallada primària de l'empelt (FPE) | 105 |
| 7.1.2. | Funció retardada de l'empelt (FRE) | 106 |
| 7.1.3. | Evolució dels paràmetres funcionals | 107 |
| 7.1.4. | Rebuig agut | 107 |
| 7.1.5. | Supervivència de l'empelt | 108 |
| 7.1.6. | Supervivència dels pacients | 109 |
| 7.1.7. | Complicacions | 109 |
| 7.2. | Factors que han influït sobre la viabilitat de l' empelt i el pacient | 111 |
| 8. | Conclusions | 117 |
| 9. | Bibliografia | 123 |
| | Llistat de Figures | 127 |
| | Llistat de Taules | 128 |
| | Annex | 129 |

Llista d'abreviatures

- **AVC** : Accident Vascular Cerebral
- **CEIC** : Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica
- **CMV** : Citomegalovirus
- **DA** : Donants en Asistòlia
- **DAC** : Donants en Asistòlia Controlada
- **DCE** : Donants de Criteris Expandits
- **DE** : Desviació Estàndard
- **DME** : Donants en Mort Encefàlica
- **DMIII** : Donants tipus Maastricht III
- **DP** : Diàlisi Peritoneal
- **ECMO** : *Extra Corporeal Membrane Oxygenation*
- **EUR**: Extracció Ultra-Ràpida
- **FG** : Filtrat Glomerular
- **FPE** : Fallada Primària de l'Empelt
- **FRE** : Funció Retardada de l'Empelt
- **GEODAS-III**: *Grupo de Estudio Español de Evolución Clínica de Receptores de Donantes en Asistolia Tipo III*
- **GN** : Glomerulonefritis
- **HD** : Hemodiàlisi
- **HLA** : *Human Leukocyte Antigen*
- **HUGTIP** : Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
- **IAM** : Infart Agut de Miocardi
- **IMC** : Índex de Massa Corporal
- **IRC** : Insuficiència Renal Crònica
- **ITU** : Infecció del Tracte Urinari
- **LTSV** : Limitació de Tractaments de Suport Vital
- **ME** : Mort Encefàlica
- **MM** : *Mismatch*
- **NP** : Nefropatia
- **MRT** : Malaltia Renal Terminal
- **OCATT** : Organització Catalana de Trasplantaments
- **ONT** : *Organización Nacional de Trasplante*

- **PCR** : Parada Cardio-Respiratòria
- **Pmp** : Per milió de població
- **RMRC** : Registre de Malalts Renals de Catalunya
- **SEMICYUC** : *Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias*
- **SENTRA** : *Sociedad Española de Nefrología, de Trasplante Renal* (grup de treball)
- **TCE** : Traumatisme Cranio-Encefàlic
- **TICF** : Temps d'Isquèmia Calenta Funcional
- **TICT** : Temps d'Isquèmia Calenta Total
- **TR** : Trasplantament Renal
- **TRDC** : Trasplantament Renal de Donant Cadàver
- **TRDV** : Trasplantament Renal de Donant Viu
- **TSR** : Tractament Substitutiú Renal

1. Resum

1. Resum

Els registres nacionals documenten el creixement constant de receptors en llista d'espera per trasplantament renal, que veuen condicionat el seu pronòstic vital en aquesta situació, així com un cert estancament dels donants en mort cerebral. A tot l'estat s'han potenciat les possibles fonts d'empelts a trasplantar, en especial els donants vius i els donants en assistència.

La donació en assistència controlada, presenta uns temps d'isquèmia calenta que poden afectar potencialment la viabilitat de l'òrgan, provocant una major funció retardada de l'empelt, fenòmens immunològics i una menor supervivència del mateix a llarg termini.

A l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, a més d'incrementar l'activitat en el trasplantament de donant viu, a l'octubre del 2014 es va posar en marxa un programa de donació renal en assistència controlada tipus Maastricht III.

Aquest treball retrospectiu (sobre tres anys de programa) estudia la viabilitat d'empelts i receptors de ronyons de donants en assistència controlada, registrant paràmetres com la fallada primària de l'empelt, funció retardada de l'empelt, evolució dels paràmetres funcionals, rebuig agut, supervivència de l'empelt, supervivència dels pacients i complicacions. També analitza quins factors del receptor, el donant i de l'acte del trasplantament han influït significativament sobre la viabilitat d'empelts i pacients.

A la sèrie de l'HUGTiP, la fallada primària de l'empelt i la mortalitat dels pacients és lleugerament superior a la dels grups nacionals, probablement degut a la menor mostra. La funció retardada de l'empelt és un 10-20% millor i l'evolució dels paràmetres funcionals és lleugerament millor. A diferència dels grups nacionals, no es va perdre cap empelt als receptors vius dels que havien arribat a funcionar. Hi ha una gran majoria de pacients sense complicacions quirúrgiques remarcables i una taxa de rebuig acceptable.

Els resultats fins al moment avalen la idoneïtat del programa de DAC MIII a l'HUGTiP.

2. Introducció

2. Introducció

El primer trasplantament renal amb èxit el va fer J.E. Murray al 1954. A mitjans dels anys setanta, el descobriment per Jean Borel de la ciclosporina com a fàrmac immunosupressor (aprovada per a ús comercial al novembre de 1983) i la introducció del concepte de mort cerebral a la legislació, va obrir la porta a una nova era.

El trasplantament d'òrgans és un tractament efectiu, consolidat i que salva vides. Un trasplantament amb èxit pot ser l'únic tractament disponible per a algunes formes de malaltia renal terminal (MRT). És el millor tractament possible, en termes d'eficàcia clínica i cost-efectivitat per a la insuficiència renal crònica, millorant la qualitat i esperança de vida d'aquests pacients.

A Catalunya, el programa de trasplantament s'inicia el 1984 amb l'autorització de centres extractors i trasplantadors, amb un laboratori d'histocompatibilitat i amb la creació de la figura del coordinador hospitalari de trasplantaments, de comissions assessores de l'Organització Catalana de Trasplantament (OCATT), d'un programa d'intercanvi d'òrgans i un altre de formació del personal sanitari i de promoció social de la donació.

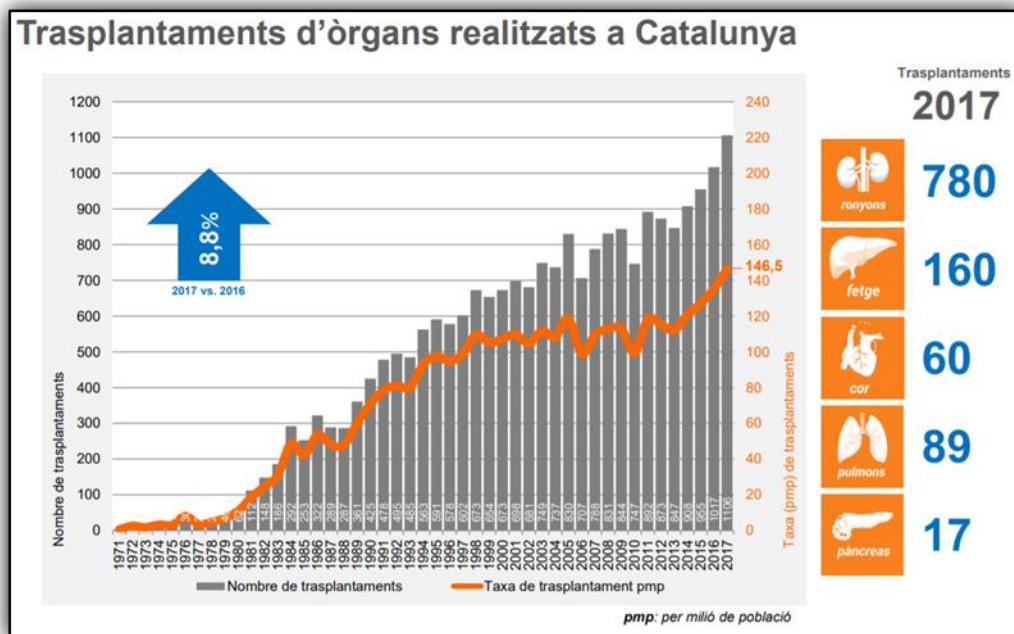


Fig 1. Evolució del número global de trasplantaments a Catalunya (1).

Catalunya té 23 centres autoritzats per a l'extracció d'òrgans, situats majoritàriament a l'àrea metropolitana de Barcelona, i 8 centres trasplantadors d'òrgans (tots a l'àrea metropolitana) que són hospitals de referència per a altres centres de Catalunya i també per a altres comunitats autònomes.

El nombre de trasplantaments renals ha seguit una tendència creixent en els darrers 20 anys, però aquest increment de l'activitat no s'ha traduït, en general, en un descens de la llista d'espera.

Hi ha un gran dèficit d'òrgans per a trasplantament, degut a la incapacitat per fer front a les necessitats actuals i previsibles de trasplantament. L'escassetat d'òrgans deriva en la mort de persones en llista d'espera, en el deteriorament de la seva qualitat de vida i en despeses importants pel sistema sanitari.

2.1. Llista d'espera de trasplantament renal a Catalunya

Segons l'OCATT, a Catalunya es van trasplantar 708 ronyons al 2016 i 780 al 2017, restant 1057 pacients en llista d'espera per rebre un ronyó a finals del 2016 i 1015 pacients a finals del 2017 (1).

El Registre de Malalts Renals de Catalunya (RMRC) és un registre poblacional i de notificació obligatòria que recull informació de tots els malalts en Tractament Substitutiu Renal (TSR) a Catalunya des del 1984. Si parlem d'incidència i prevalença de la malaltia renal terminal (MRT), s'entén per incidència el nombre de malalts residents a Catalunya que han iniciat TSR durant l'any, referits al total de la població catalana susceptible d'emmalaltir (taxes d'incidència per milió de població i any, pmp/any). La prevalença es defineix com el nombre total de malalts renals en TSR residents a Catalunya i vius a 31 de desembre, també en relació amb la població global catalana (taxa de prevalença expressada per milió de població, pmp).

Des de l'inici del Registre fins al 31 de desembre de 2015 s'han registrat 31.509 pacients tractats en algun moment a Catalunya, dels quals 29.976 hi residien.

Al 2015 el RMRC va recollir una incidència de 1247 nous casos de MRT (156,7 pmp/any): 988 (79,2%) van entrar a hemodiàlisi (HD), 165 (13,2%) a diàlisi peritoneal (DP) i 94 (7,6%) van rebre un trasplantament renal per no entrar a un TSR. A 31 de desembre del 2015, la prevalença a Catalunya era de 10.171 (1.354,7 pmp) pacients amb malaltia crònica terminal. Durant aquest any 2015 es van enregistrar 882 morts (8,0%) entre aquests pacients (2).

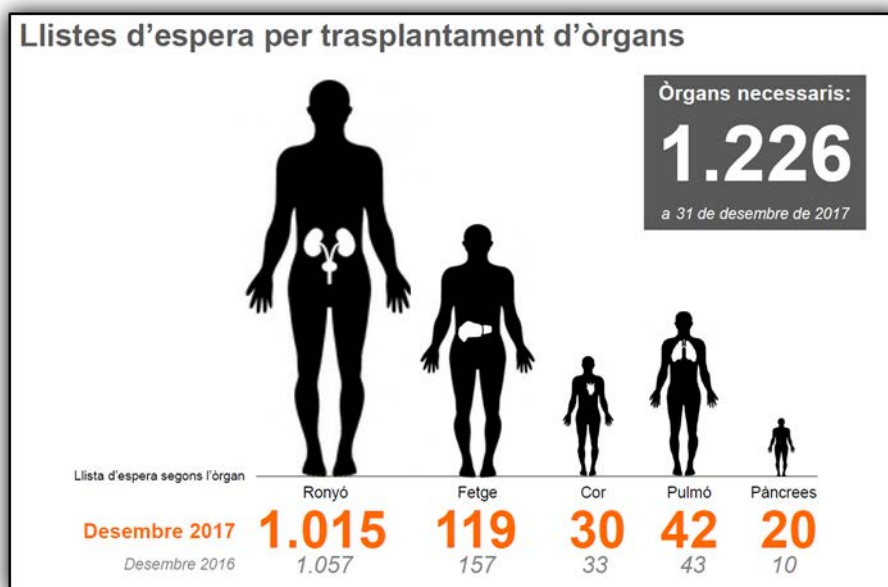


Fig 2. Pacients en llista d'espera per trasplantament d'òrgans a Catalunya segons l'OCATT a 31 de desembre del 2017, comparats amb els que hi havia un any abans (1).

A la taula 1, el RMRC volca dades sobre la incidència, prevalença i mortalitat dels pacients amb MRT entre el 2009 i 2015. Veiem que la incidència mostra una tendència ascendent, netament per sobre dels 1000 casos nous anuals, amb una mortalitat anual entorn al 8%. El número de trasplantaments renals també mostra en aquest període una tendència ascendent amb un màxim de 647 procediments al 2015, quedant cada any molt per sota de la incidència (1247 casos nous en concret el 2015).

| | | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 |
|------------------------|-----|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Prevalença | n | 8.575 | 8.802 | 9.019 | 9.307 | 9.585 | 9.825 | 10.171 |
| Prevalencia | pmp | 1.147,1 | 1.171,7 | 1.196,2 | 1.229,3 | 1.268,9 | 1.306,7 | 1.354,7 |
| Incidència | n | 1.119 | 1.013 | 1.049 | 1.087 | 1.149 | 1.185 | 1.247 |
| Incidence | pmp | 149,7 | 134,8 | 139,1 | 143,6 | 152,1 | 157,6 | 166,1 |
| Trasplantaments | n | 524 | 462 | 579 | 560 | 539 | 604 | 647 |
| Trasplantes | pmp | 70,1 | 61,5 | 76,8 | 74,0 | 71,4 | 80,3 | 86,2 |
| Mortalitat | n | 795 | 774 | 800 | 753 | 828 | 906 | 882 |
| Mortality | % | 8,5% | 8,1% | 8,1% | 7,5% | 8,0% | 8,4% | 8,0% |

pmp: per milió de població por millón de población per million of population

Taula 1. Evolució de la insuficiència renal terminal tractada a Catalunya. Període 2009-2015 (2).

Al 2015, els pacients en TSR eren majoritàriament homes, d'edat avançada, que vivien en parella o acompanyats i amb estudis primaris. El percentatge de pacients incidents en

edat laboral i que treballaven no arribava al 50%. La nefropatia diabètica va ser la malaltia renal coneguda més freqüent en els casos nous, mentre que en els casos prevalents va ser la malaltia glomerular. Les malalties glomerulars, intersticials i la poliquistosi es van observar en pacients més joves.

A la figura 3 podem comprovar, segons dades del RMRC, l'evolució en el període 1984-2015 de l'edat mitjana dels malalts en TSR en el moment del diagnòstic (incidència), del grup general (prevalença) i en el moment de la mort (èxitus). Es constata un augment progressiu a les tres corbes. Durant el 2015 l'edat mitjana al moment del diagnòstic va ser de 66,4 anys. L'edat mitjana del grup general de pacients amb TSR era de 62,2 anys, i 74,2 anys la dels 882 pacients en TSR morts durant aquell any.

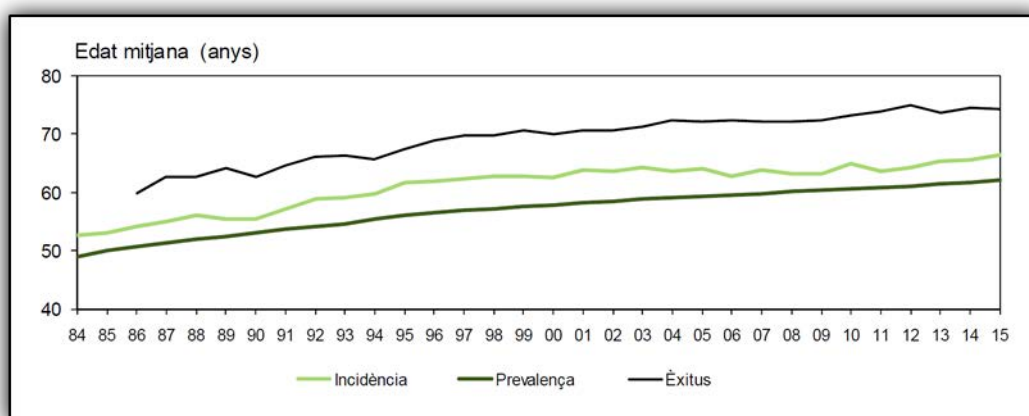


Fig 3. Evolució en el període 1984-2015 de l'edat mitjana dels malalts en TSR en el moment del diagnòstic (Incidència), del grup general (prevalença) i en el moment de la mort (èxitus) (2).

S'ha produït, doncs, un envelliment de la població en TSR i un augment de l'edat mitjana dels pacients en el moment de rebre un trasplantament.

A la figura 4 observem la distribució per grups d'edat dels pacients en TSR en el moment de rebre un TR durant el període 1984-2015.

La figura 5 mostra el temps previ en diàlisi dels malalts residents a Catalunya que van rebre un primer trasplantament renal de donant cadàver (TRDC) en el període 1986-2015, expressat per mitjanes anuals. Al 2015 els pacients trasplantats havien estat una mitjana de 34.5 mesos en diàlisi. Les corbes semblen mostrar un descens inicial, però una estabilització progressiva els darrers 15 anys.

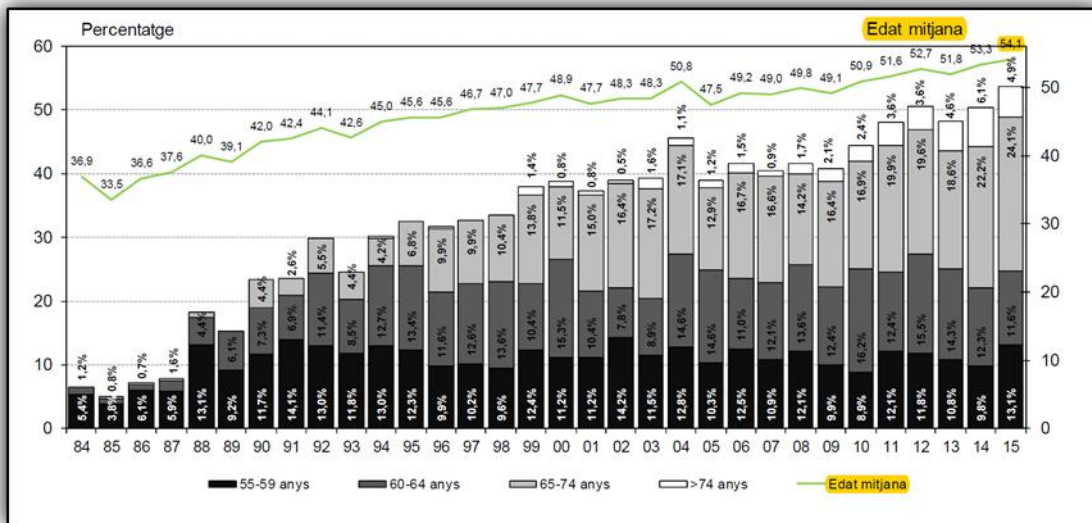


Fig 4. Evolució en el període 1984-2015 de l'edat mitjana dels malats en TSR en el moment de rebre un trasplantament. Valoració per grups d'edat (2).

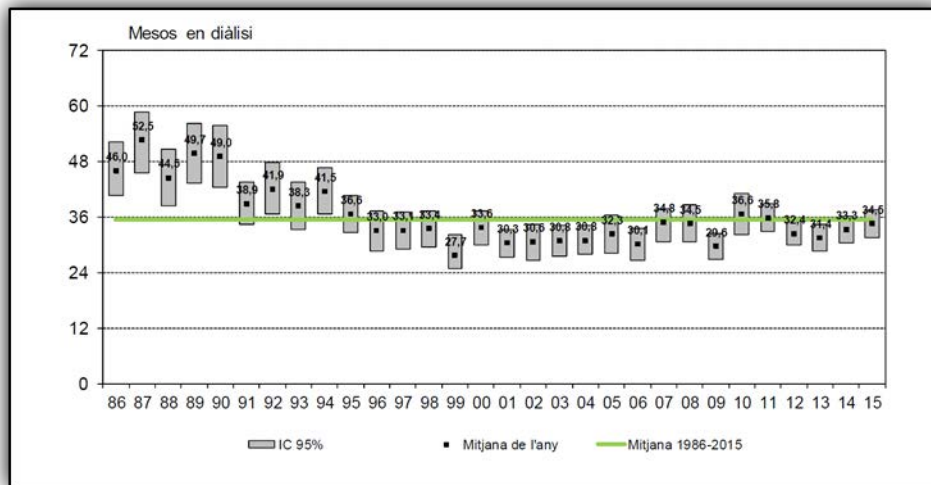


Fig 5. Temps previ en diàlisi dels malats que han rebut el primer trasplantament renal de cadàver. Traspantaments 1986-2015 (2).

La figura 6 mostra la supervivència global dels malats residents a Catalunya que van iniciar el tractament substitutiu renal en el període 1984-2015. Naturalment, aquestes corbes canvien dràsticament segons diferents factors, com els grups d'edat. Però amb aquestes dades, els pacients que esperaven una mitja de quasi tres anys per rebre un ronyó tenien una probabilitat de morir propera al 30% i una corba de mortalitat amb caiguda important si no els arribava el ronyó en els anys següents.

Si comparem les figures 6 i 7 podem apreciar la millora de la supervivència a Catalunya en aquest període dels pacients que han rebut un trasplantament renal de donant cadàver respecte als que segueixen en TSR: 95,3% versus 87% a l'any, 87% versus 55% a 5 anys, 87% versus 34% a 10 anys, i 73,6 versus 19% a 20 anys.

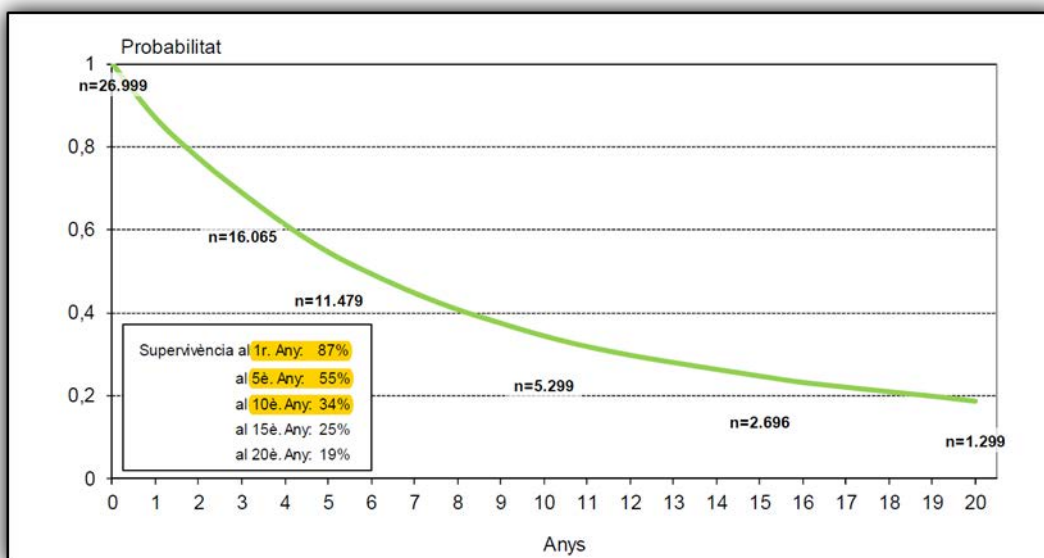


Fig 6. Supervivència dels malalts en tractament substitutiu renal. Nous casos 1984-2015 (2).

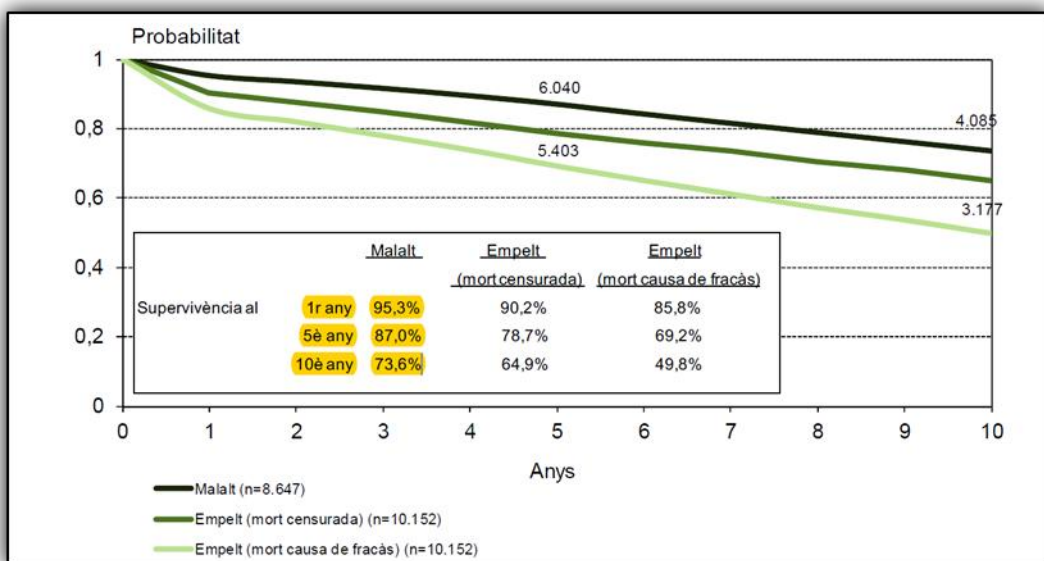


Fig 7. Supervivència de malalt i empelt en trasplantaments de donant cadàver, 1984-2015 (2).

2.2. Donacions per a trasplantament a Catalunya

A l'any 2017 es van produir a Catalunya un total de 471 actes de donació d'òrgans sòlids. D'aquests, 138 van ser de donants vius (6% menys que al 2016) i 333 de donants cadàver, que corresponien a 216 donants en mort encefàlica (DME) i 117 donants en assistòlia (un 11,4% més que l'any 2016), Fig 8. És a dir, l'any 2017, 1 de cada 3 donants cadàver vàlids va ser de mort en assistòlia.

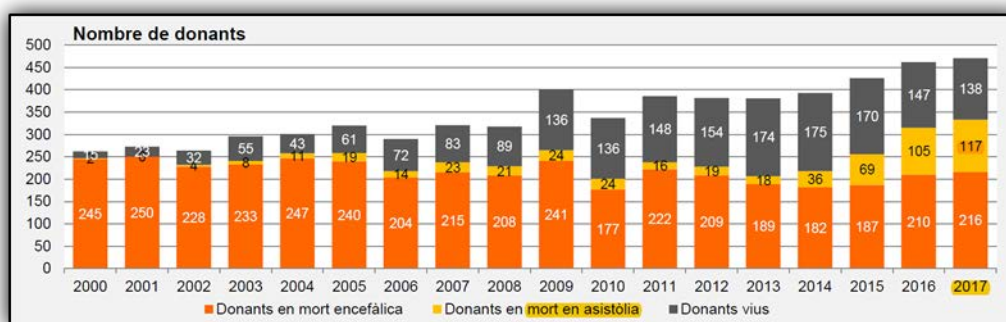


Fig 8. Evolució de la donació a Catalunya segons el tipus de donant (1).

Aquestes xifres corresponen a una taxa anual per milió de població de 44,1 donants i 146,5 trasplantaments, sent les d'Espanya de 47 i 103,4 i la d'Europa de 21,5 donants i 66 trasplantaments, respectivament.

El número de donacions a Catalunya no ha deixat de créixer (Fig 9 i 10), comportant un augment en el número de trasplantaments renals (780 al 2017) sense que això hagi representat, com hem vist, una disminució en la llista d'espera per rebre un ronyó.

Les negatives a les donacions van caure al 2017 fins a un mínim històric del 13,7%, sent les causes principals la negativa prèvia del donant i la negativa de la família sense cap altre raó, ambdues quasi amb un 40%.

El perfil dels donants a Catalunya també ha anat canviant amb els anys; ha augmentat l'edat mitjana, 60,2 anys al 2017 des dels 49,4 anys al 2001.

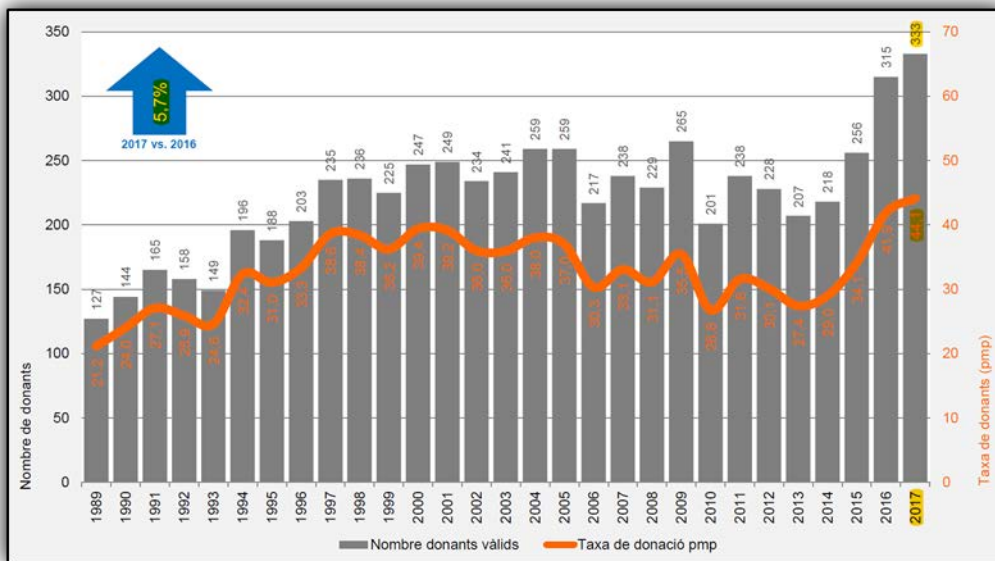


Fig 9. Evolució de la donació de cadàver a Catalunya (1).

A l'any 2017 el 50,5% tenien més de 60 anys i 92 (27,6%) tenien més de 70 anys. El donant més petit tenia 1 any, mentre que el d'edat més avançada va ser de 86 anys. El 59,8% eren homes. El 46,2% eren del grup sanguini 0 i 310 donants eren d'origen espanyol, mentre que 23 donants vàlids eren originaris d'altres 20 països.

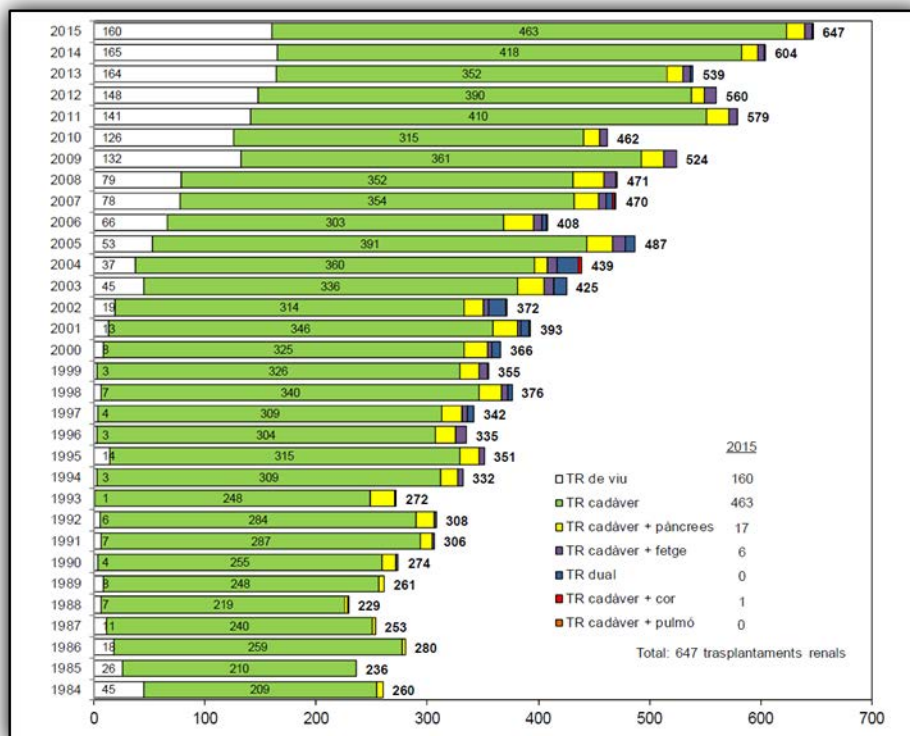


Fig 10. Evolució del nombre de trasplantaments renals al període 1984-2015 (2).

Un altre canvi important al llarg dels anys entre els donants és la causa de la mort (Fig 11), que de fet ha condicionat que la població de donants tingui un perfil més envellit. A l'estat espanyol al 1992 el 52% de les donacions eren després d'un traumatisme cranio-encefàlic (TCE). A Catalunya, al 2001 un 29,6% dels donants ho havien estat després d'un TCE. Al 2017, de les donacions a Catalunya, un 10,2% ho eren per un TCE, un 31,5% degut a anòxia i un 52,0% van morir per un accident cerebro-vascular (AVC). De fet, els donants per TCE secundari a accident de trànsit no van arribar al 2017 al 4%.

El perfil actual típic del donant a Catalunya és un home de 60 anys, del grup 0, que ha nascut a l'Estat espanyol i ha mort a causa d'un AVC.

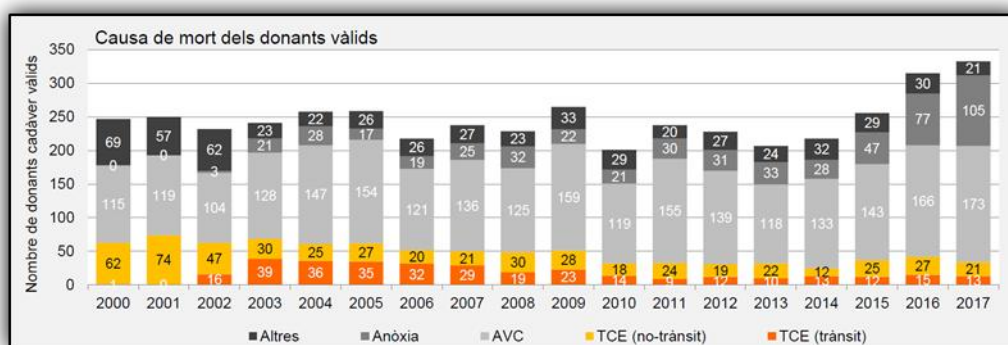


Fig 11. Evolució de les causes de mort dels donants vàlids a Catalunya (1).

Podríem definir com a mort encefàlica (ME), o mort cerebral, com la pèrdua permanent de l'activitat cerebral, amb cessament irreversible de l'activitat de tot l'encèfal, anul·lant totes les funcions vitals. El pacient no pot respirar ni fer qualsevol altre funció vital pel seu propi compte, i perd de forma permanent la consciència i la capacitat de pensament.

El diagnòstic es fa, una vegada descartades situacions que podrien simular-la, amb protocols clínics neurològics, i es confirma per proves especialitzades (com electroencefalogrames o proves d'imatge per descartar la presència de flux sanguini cap al cervell).

2.3. Donació en assistència controlada

Abans de la introducció del concepte de mort cerebral a la legislació, tots els trasplantaments d'òrgans procedents de donants cadàvers venien de donants a cor aturat o Donants en Assistència (DA). S'han denominat així de forma genèrica, però és important remarcar que la mort de la persona no ve determinada per la pèrdua irreversible de la funció cardíaca, sinó per la pèrdua irreversible de la funció circulatòria (i respiratòria).

L'estancament de les donacions de pacients amb mort cerebral i el creixement de les llistes d'espera de pacients en tractament substitutiu, va motivar el relançament de les DA.

La DA està molt arrelada als països anglosaxons, com Austràlia, Estats Units o Canadà. El Japó és el principal font d'òrgans per trasplantament, donat que el concepte de mort encefàlica s'ha incorporat de manera més tardana a la seva legislació. A Europa, destaquen països com Holanda, el Regne Unit i Bèlgica. França, Espanya i Itàlia és van incorporar de manera més tardana, però amb una progressió molt clara en aquestes donacions.

La donació d'òrgans després de la mort en parada cardio-respiratòria (PCR) té l'enorme limitació de la isquèmia calenta, que pot danyar els òrgans fins a fer-los inviàbles per a trasplantament. Però en els pacients en els quals s'ha decidit la retirada del suport respiratori i circulatori, la mort sol ocórrer de forma imminent, en un marge temporal prou curt, amb un temps mínim d'isquèmia calenta. Això els diferencia dels donants en assistència no controlada, en què la PCR es produeix de manera imprevista i sense un coneixement exacte dels temps.

2.3.1 Nomenclatura i evolució

Al 1995 va tenir lloc el **Primer Taller Internacional sobre Donants en assistència a Maastricht**. Es van identificar quatre categories de DA, depenent del context en què es produeix la defunció:

Tipus I. Mort abans d'arribar a l'hospital, amb un temps de parada cardio-respiratòria conegut.

Tipus II. Mort a l'hospital, per PCR després d'intent de reanimació infructuós.

Tipus III. Mort després de la retirada de la ventilació mecànica en situacions de gran dany neurològic irreversible.

Tipus IV. Mort durant el període de manteniment del donant en mort cerebral, en què l'asistòlia es produeix abans de procedir a l'extracció.

El medi extra o intra-hospitalari en què es produeix la situació d'PCR, així com l'existència o no de monitoratge i la presència o absència de personal sanitari en aquell moment, han permès des del principi considerar la possibilitat de classificar aquest tipus de donants en dos grans grups: controlats i no controlats. Els tipus I i II es van considerar donants incontrolats i els tipus III i IV controlats, per les circumstàncies en què es produïa la parada cardíaca.

La donació en asistòlia a Espanya arrenca des de mitjans dels anys 80, amb experiències aïllades en diferents hospitals de Madrid, Barcelona i la Corunya. No obstant això, va ser a mitjans de la passada dècada quan es va decidir potenciar aquesta modalitat de donació a tot Espanya. El 2006 es va objectivar un descens en la donació d'òrgans en l'estat, que va resultar ser de causa multifactorial en l'anàlisi realitzat per la *Organización Nacional de Trasplantes* (ONT). Aquesta, va publicar l'abril del 2008 el "*Plan Donación 40*" (3), un document que identificava àrees amb possibilitat de millora i establí una estratègia per arribar a una xifra de 40 donants pmp. Els principals fronts estratègics incloïen:

- Optimització de la donació en mort encefàlica
- Utilització de donants amb criteris expandits
- Tècniques quirúrgiques especials (trasplantament hepàtic *split*)
- Potenciació del donant viu
- Potenciació de la donació en asistòlia (DA)

Aquesta necessitat estratègica va impulsar programes en què els metges d'urgències, emergències i de totes les unitats de pacients crítics tenien un paper fonamental i en el qual col·laboraven diferents serveis mèdics, dins i fora de l'hospital, els coordinadors hospitalaris de trasplantaments, els jutges i els forenses.

La classificació de Maastricht segueix sent àmpliament utilitzada en l'àmbit internacional. No obstant això, no capta amb precisió i claredat la realitat del tipus de DA majoritari a l'estat espanyol. L'experiència acumulada dels equips que han avaluat els resultats post-trasplantament (sobretot renal) amb òrgans procedents de donants en asistòlia no

controlada ha posat en evidència la importància de discernir clarament entre la PCR que esdevé en el entorn extra-hospitalari i la que ho fa dins de l'hospital. Per tot l'anterior, es va considerar necessari consensuar i aclarir les categories de Maastricht i adaptar aquesta classificació a la realitat i a l'experiència del nostre país.

Al 2011 es va definir una nova classificació, que és la més utilitzada actualment.

A continuació detallem la **classificació de Maastricht modificada (Madrid 2011)**:

DONACIÓ assistòlia **NO CONTROLADA**

I Morts fora de l'hospital: Inclou víctimes d'una mort sobtada, traumàtica o no, esdevinguda fora de l'hospital que, per raons òbvies, no són ressuscitades.

II Ressucitació infructuosa: Inclou pacients que pateixen una aturada cardíaca i són sotmesos a maniobres de reanimació que resulten no reeixides.

En aquesta categoria es diferencien dues subcategories:

II.a. Extra-hospitalària: La parada cardíaca passa en l'àmbit extra-hospitalari i és atesa pel servei de emergències extra-hospitalari, qui trasllada el pacient a l'hospital amb maniobres de cardio-compressió i suport ventilatori.

II.b. Intra-hospitalària: La parada cardíaca passa en l'àmbit intra-hospitalari, sent presenciada pel personal sanitari, amb inici immediat de maniobres de reanimació.

DONACIÓ assistòlia **CONTROLADA**

III A l'espera de l'aturada cardíaca: Inclou pacients als quals s'aplica limitació del tractament de suport vital després de l'acord entre l'equip sanitari i aquest amb els familiars o representants del malalt.

IV Aturada cardíaca en mort encefàlica: Inclou pacients que pateixen una aturada cardíaca mentre s'estableix el diagnòstic de mort encefàlica o després d'haver establert aquest diagnòstic, però abans que siguin portats a quiròfan per una extracció reglada. Primer s'intenta restablir l'activitat cardíaca, però si no s'aconsegueix, pot modificar-se el procés al de donació en assistòlia.

Els plans estratègics han donat els seus fruits. S'ha passat dels 23 DAC tipus MIII del 2012 als 473 del 2017 (origen de 799 ronyons trasplantats) a l'estat espanyol, on creix tant la donació en assistòlia (+ 16%) com la donació en mort encefàlica (+ 5,6%). Els donants en assistòlia representen ja el 26% del total, creixen en totes les comunitats autònomes i augmenten el nombre d'hospitals acreditats per a aquests programes.

Des de gener del 2012 s'inclouen pacients en un registre nacional, el del *GRUPO DE ESTUDIO ESPAÑOL de EVOLUCIÓN CLÍNICA RECEPTORES de DONANTES en ASISTOLIA TIPO III – GEODAS III*. Està obert a la incorporació de nous centres i a data de desembre del 2016 registrava informació de 566 receptors entre els 19 centres participants.

Tot i els arguments a favor o en contra, l'evolució de les llistes d'espera obliga a plantejar la donació després de la mort cardíaca tipus III de Maastricht com una possibilitat més d'augmentar el nombre total de donants i com una estratègia imprescindible a l'hora d'assegurar la disponibilitat d'òrgans per a trasplantament. Com avantatge addicional, aquest tipus de donació a penes registra negatives familiars: menys d'un 5% (davant el 15,6% del total).

El nostre sistema ha d'estar preparat per facilitar la donació en els casos de persones que van a morir en unitats de crítics després de la limitació del tractament de suport vital (LTSV), possibilitant la donació tipus III de Maastricht.

2.3.2 Marc Legislatiu

El Reial Decret 1723/2012, publicat al BOE a 28 de desembre (4), regula el diagnòstic de mort a l'efecte de la donació, així com les activitats d'obtenció, utilització clínica i coordinació territorial dels òrgans humans destinats al trasplantament i estableix requisits de qualitat i seguretat.

Estructurat en IX capítols i 34 articles, als efectes de la donació en assistència controlada interessen l'Article 9 referent als requisits per a l'obtenció d'òrgans de donant mort, i l'Annex I referent als protocols de diagnòstic i certificació de la mort per a l'obtenció d'òrgans de donants morts.

En l'**Article 9** s'estableix que l'obtenció d'òrgans de morts només podrà fer-se previ diagnòstic i certificació de la mort realitzats d'acord amb el que estableix aquest Reial decret, en particular en l'Annex I. Els professionals que diagnostiquin i certifiquin la mort hauran ser metges amb la qualificació adequada per a aquesta finalitat, diferents d'aquells que hagin d'intervenir en l'extracció o el trasplantament i no estaran subjectes a les instruccions d'aquests últims. La mort de l'individu es podrà certificar després de la confirmació del cessament irreversible de les funcions circulatòria i respiratòria o del cessament irreversible de les funcions encefàliques. El cessament irreversible de les

funcions circulatòria i respiratòria es reconeixerà mitjançant un examen clínic adequat després d'un període apropiat d'observació. Els criteris diagnòstics clínics, els períodes d'observació, així com les proves confirmatòries que es requereixin segons les circumstàncies mèdiques, s'ajustaran als protocols inclosos a l'Annex I.

S'estipula l'existència d'un certificat de mort signat per tres metges, entre els quals ha de figurar un neuròleg o neurocirurgià i el cap de servei de la unitat mèdica on es trobi ingressat, o el seu substitut. Aquests facultatius no podran formar part de l'equip extractor o trasplantador dels òrgans.

L'Annex I del Reial decret recull el protocol per al **diagnòstic de mort per criteris circulatoris i respiratoris**:

1. Diagnòstic:

a) *El diagnòstic de mort per criteris circulatoris i respiratoris es basarà en la constatació de forma inequívoca d'absència de circulació i d'absència de respiració espontània, totes dues coses durant un període no inferior a cinc minuts.*

b) *Com a requisit previ al diagnòstic i certificació de la mort per criteris circulatoris i respiratoris, haurà de verificar que es compleix una de les següents condicions:*

1r) *S'han aplicat, durant un període de temps adequat, maniobres de reanimació cardiopulmonar avançada, que han resultat infructuoses. Aquest període, així com les maniobres a aplicar, s'ajustaran depenent de l'edat i circumstàncies que van provocar la parada circulatòria i respiratòria. En tot moment s'ha de seguir el que especifiquen els protocols de reanimació cardiopulmonar avançada que periòdicament publiquen les societats científiques competents. En els casos de temperatura corporal inferior o igual a 32°C s'haurà reescalfar el cos abans de poder establir la irreversibilitat del cessament de les funcions circulatòria i respiratòria i per tant el diagnòstic de mort.*

2n) *No es considera indicada la realització de maniobres de reanimació cardiopulmonar en base a raons mèdica i èticament justificables, d'acord amb les recomanacions publicades per les societats científiques competents*

c) *L'absència de circulació es demostrarà mitjançant la presència d'almenys una de les següents troballes:*

1/ *Asistòlia en un traçat electrocardiogràfic continu.*

2/ *Absència de flux sanguini en el monitoratge invasiu de la pressió arterial.*

3/ *Absència de flux aòrtic en un ecocardiograma.*

Si així ho permeten els avenços científics i tècnics en la matèria, es pot utilitzar qualsevol altra prova instrumental que acrediti absoluta garantia diagnòstica.

2.3.3 Limitació del Tractament de Suport Vital (LTSV)

Els pacients ingressats a les unitats de crítics són cada vegada més complexos i estan més greus, el que fa que la mortalitat d'aquestes unitats sigui molt elevada. Els pacients són sotmesos a mesures de suport vital, que substitueixen la funció de diferents òrgans i sistemes: respiratori, renal i hemodinàmic. En situacions d'irreversibilitat o irrecuperabilitat es procedeix de manera consensuada entre familiars i professionals a retirar mesures de tractament. En l'actualitat, la gran majoria dels pacients que moren a les UCI ho fan després d'alguna forma de limitació del tractament de suport vital (LTSV). En aquestes unitats s'ha convertit en una disciplina més la consideració de la donació d'òrgans i teixits després de la defunció.

Ha de quedar molt clar que la decisió sobre la LTSV precedeix i és independent de la possibilitat de la donació d'òrgans.

La LTSV s'establirà d'acord amb els protocols consensuats elaborats sota les recomanacions dels comitès d'ètica dels diferents centres, així com les recomanacions de tractament al final de la vida del pacient crític realitzades pel grup de bioètica de la **SEMICYUC**:

- El metge responsable del pacient, sobre la base del pronòstic i resposta al tractament, proposa en sessió clínica la LTSV.
- Si es coneixen les preferències del pacient, expressades pels seus familiars o mitjançant un document de voluntats anticipades s'hauran de tenir en compte.
- En la discussió ha de participar el personal mèdic i d'infermeria, procurant un acord per consens, sense buscar necessàriament la unanimitat. Tant els metges, com infermeria, han de participar activament en les decisions de l'equip i també en les relatives a l'inici o retirada del tractament o procediment en el pacient crític, quan es percep una desproporció entre els fins i els mitjans.

S'aconsella prendre la decisió de LTSV en horari laboral de dilluns a divendres, sense deixar el pes de la decisió als metges de guàrdia i amb la finalitat que sigui discutida i consensuada, excepte en casos en què no sigui possible.

La proposta ha de ser explicada als familiars del malalt, argumentant els motius que han portat a proposar la LTSV, per arribar a un acord amb ells. És important assenyalar que la

LTSV no implica, en absolut, la desatenció del malalt i en especial del malalt crític moribund. Quan es retiren els mitjans de suport vital, continua l'obligació de tenir cura del pacient en el procés de mort. No hi ha una "limitació de l'esforç terapèutic" com a tal, sinó que hi ha un canvi d'objectiu terapèutic, el que implica deixar de buscar un objectiu de curació per buscar un objectiu de confort, dirigint també cap a altres àrees del saber professional, com és l'àrea competencial d'infermeria, tenint cura de la persona que morirà i garantint juntament amb la resta de l'equip, les mesures necessàries de benestar, cures bàsics, analgèsia i sedació, per assegurar l'absència de dolor físic i psíquic al final de la vida.

En cas de conflictes o desacords entre l'equip sanitari o amb els familiars, és aconsellable continuar amb el tractament complet i posposar la decisió de LTSV. El personal sanitari i especialment el d'infermeria pot participar de manera activa aportant la visió humanitzadora de les cures i l'ètica del tenir cura, defensant els valors de dignitat, vida, qualitat de vida i bona mort.

En qualsevol cas, s'aplicaran les cures i tractaments que procurin la comoditat del pacient: sedoanalgèsia, higiene, etc.

S'afavorirà l'acompanyament dels familiars, ampliant en la mesura que sigui possible l'horari de visites, un cop explicat i entès pels familiars les fases del procediment.

2.3.4 Selecció de donants

Els criteris d'exclusió i contraindicacions a la donació són equiparables als del donant en mort encefàlica. Es consideren potencials donants aquells pacients sense antecedents de nefropatia, ni evidència de tumor maligne, infecció no controlada o disfunció multi-orgànica en què, per la seva patologia d'ingrés i la seva evolució posterior, s'ha decidit conjuntament amb la família la LTSV i en els quals s'espera que, després de la retirada d'aquestes mesures, es produeixi la PCR en les hores següents.

La majoria seran pacients amb patologia neurològica greu, amb pronòstic funcional catastròfic i en els que l'evolució a mort encefàlica no sigui previsible (pacients en coma o estat vegetatiu per lesions cerebrals de causa isquèmica, hemorràgica o traumàtica, lesions medul·lars altes o malalties neuromusculars avançades). Altres pacients poden provenir de patologies mèdiques respiratòries i / o cardiològiques (Fig 12) amb evolució i pronòstic desfavorables, en els quals les mesures terapèutiques aplicades no han resultat eficaces.

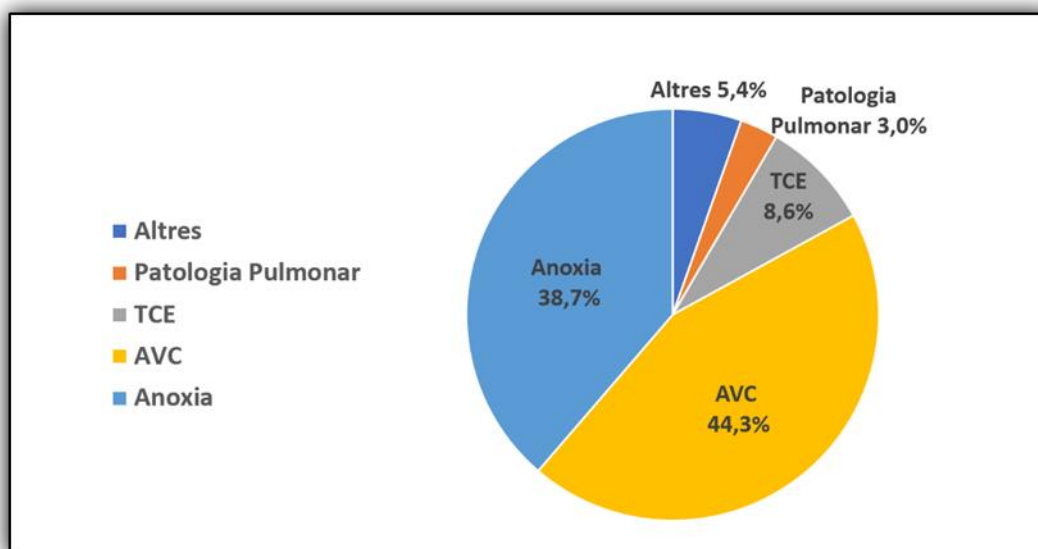


Fig 12. Causa de mort del donants en assistència tipus III de Maastricht a l'estat espanyol entre 2014-2016 (5).

No hi ha un límit d'edat establert per a la DA. No obstant això, atès que l'efecte de la edat del donant sobre la funció i supervivència de l'empelt pot sumar-se al de la isquèmia calenta, en la majoria de programes s'estableix un límit de 65 anys de edat, sent aquesta valorada de manera individual.

De cara a l'evolució de l'òrgan trasplantat s'ha establert un límit de 2 hores de temps transcorregut entre l'extubació i la parada cardiocirculatòria per a considerar vàlid al donant. Aquest és un període de temps revisable en un futur donat que les condicions hemodinàmiques o respiratòries del pacient, és a dir, el temps de hipoperfusió significativa tinguin més importància en l'evolució de l'òrgan trasplantat que no el temps entre extubació i parada cardíaca.

Si es preveu que la situació evolucioni cap a mort encefàlica en breu, la DAC no pot considerar-se una alternativa atès que el rendiment de la donació d'òrgans en mort encefàlica és superior al de la DAC tipus III.

Resulta convenient i útil realitzar una estimació de la probabilitat que es produeixi la parada cardiocirculatòria en el termini establert. Amb aquest objectiu, existeixen diferents eines, la més utilitzada és la prova de la Universitat de Wisconsin, que assigna una puntuació segons el valor d'una sèrie d'ítems sobre mesures de suport i paràmetres fisiològics. Al **test de Wisconsin** (Fig 13), per a la valoració dels paràmetres respiratoris, es requereix de la desconnexió del respirador i ventilació espontània amb aire ambient durant 10 minuts i per tant la seva realització requereix el consentiment de la família. La

suma dels punts de tots els elements dóna un valor continu entre 8 i 24, que s'associa amb una probabilitat d'aturada cardíaca abans de 60 i 120 min, que augmenta linealment des del 4% i 10%, respectivament, fins al 98%. Una manera de valorar el test de Wisconsin és:

8-12 punts **Alta** probabilitat de seguir respirant després de l'extubació

13-18 punts **Intermèdia** probabilitat de seguir respirant després de l'extubació

19-24 punts **Baixa** probabilitat de seguir respirant després de l'extubació

| Respiración Espontánea tras 10 min | |
|---|---|
| FR > 12 rpm | 1 |
| FR < 12rpm | 3 |
| VT > 200ml | 1 |
| VT < 200ml | 3 |
| Presión inspiratoria negativa > 20cm de H2O | 1 |
| Presión inspiratoria negativa < 20cm de H2O | 3 |
| No respiración espontánea | 9 |
| Índice de masa corporal (Kg/m2) | |
| < 25 | 1 |
| 25-29 | 2 |
| > 30 | 3 |
| Vasopresores | |
| No vasopresores | 1 |
| Uno | 2 |
| Más de uno | 3 |
| Edad | |
| 0-30 años | 1 |
| 31-50 años | 2 |
| ≥ 51 años | 3 |
| Intubación | |
| Tubo orotraqueal | 3 |
| Traqueostomía | 1 |
| Oxigenación tras 10 min | |
| SatO2 > 90% | 1 |
| SatO2 80-89% | 2 |
| SatO2 < 79% | 3 |

| PRUEBA DE LA U. DE WISCONSIN | | |
|---|---------------|---------------|
| (PROBABILIDAD DE PCR EN MENOS DE 60 Y 120 MINUTOS TRÁS LA EXTUBACIÓN) | | |
| PUNTUACION | < 60 MIN. (%) | <120 MIN. (%) |
| 10 | 8 | 26 |
| 11 | 13 | 34 |
| 12 | 20 | 42 |
| 13 | 28 | 51 |
| 14 | 38 | 59 |
| 15 | 50 | 68 |
| 16 | 62 | 75 |
| 17 | 72 | 81 |
| 18 | 81 | 86 |
| 19 | 87 | 90 |
| 20 | 92 | 92 |
| 21 | 95 | 95 |
| 22 | 97 | 96 |
| 23 | 98 | 97 |

Fig 13. Criteris de **Wisconsin** per predir l'assistòlia després de la LTSV

En relació als òrgans a extreure en els donants tipus III de Maastricht, a on hi ha més experiència i resultats més favorables és amb els ronyons, amb sèries publicades que confirmen que el pronòstic funcional i de supervivència de l'empelt és comparable als ronyons extrets en donants en mort encefàlica als cinc anys del trasplantament, tenint en compte que la incidència de funció renal retardada sí és superior en els receptors de ronyons procedents de DAC.

Encara que l'experiència amb pàncrees, fetge i pulmons provinents de DAC és limitada, suggereix que amb una elecció curosa dels donants i una excel·lent tècnica d'extracció d'òrgans, els resultats en els receptors són favorables. Els programes inicials de DAC haurien de sentir-se primer còmodes procurant ronyons i adquirint la competència quirúrgica abans de considerar l'extracció d'altres òrgans.

2.3.5 LTSV, certificació de l'èxitus i extracció d'òrgans

Després de comunicar-li a la família la situació del pacient i la decisió de limitar els tractaments de suport vital, se'ls demanarà el consentiment per a la donació. Si la família és partidària, se'ls explicarà el procés sencer: que se li retirarà tot tipus de suport orgànic, desconnectant-lo de la ventilació mecànica i extubant-lo, que poden ser necessàries mides pre-mortem per optimitzar la preservació dels òrgans, així com la possibilitat d'aturar l'extracció en cas que 120 minuts després de l'extubació no s'hagi produït l'èxitus.

En aquest moment serà necessària l'obtenció dels permisos legals a les instàncies judicials establertes. Una vegada aconseguits es podrà procedir a la LTSV i extracció.

Aquest punt es pot iniciar a la unitat de crítics, amb la canul·lació i ús d'una tècnica de perfusió abdominal, tècniques que també es poden realitzar a quiròfan, a on és molt més freqüent procedir a una extracció ultra-ràpida després de certificar la PCR. A l'estat espanyol en el 75% dels casos el quiròfan és el lloc on es realitzen la LTSV i la DAC.

S'ha d'administrar heparina prèviament a l'extubació per preservar la perfusió dels òrgans, aquesta és la única intervenció sobre el donant prèvia a la LTSV i la PCR. La dosi d'heparina utilitzada en alguns protocols és de 1000 UI / kg de pes en bolus.

Com s'ha comentat prèviament, durant la LTSV s'haurien d'anar produint els següents esdeveniments: extubació del pacient, entrada en apnea, repercussió hemodinàmica progressiva, entrada en asistòlia (en un temps variable des de l'extubació, 14 minuts de mitja a l'estat), espera de 5 minuts en asistòlia, perfusió dels òrgans (sovint després de laparotomia i canul·lació ultra-ràpides), extracció dels òrgans.

De forma consensuada, en el nostre entorn s'ha utilitzat com a marcador d'una situació d'hipoperfusió significativa, el primer episodi en què es registra una TAS \leq 60mmHg (determinada per monitorització arterial invasiva) i / o una SatO₂ \leq 80% determinada per pulsioximetria.

En cas d'extracció multi-orgànica (al nostre centre s'han realitzat extraccions de DAC tipus MIII per ronyons, fetge i pulmons) se sol utilitzar l'oxigenació per membrana extra-corpòria ECMO (*Extracorporeal Membrane Oxygenation*) durant un període variable de 1-3 hores. Es tracta d'una tècnica extra-corpòria per proporcionar suport cardíac i respiratori a pacients als quals els pulmons i el cor estan greument danyats i no poden desenvolupar la seva funció normal . La canulació inicial la sol fer l'especialista de fetge i un perfusionista és l'encarregat del manteniment transitori del pacient.

2.3.6 Valoració dels d'òrgans

Se sap que la isquèmia calenta fa als òrgans molt més sensibles a la isquèmia freda. Com a part de l'avaluació de la viabilitat dels òrgans, cal registrar les constants hemodinàmiques i respiratòries de forma contínua (minut a minut), i la diüresi, des de la retirada del suport vital fins a la PCR.

El registre de paràmetres recull:

- Hora de la retirada del suport
- Hora de la primera caiguda de la PA $\leq 50\%$ de la basal / ≤ 50 mmHg
- Hora de la caiguda de la saturació d'O2 per sota del 50%
- Hora de la parada circulatoria registrant del període d'espera i observació
- Hora de la declaració de la mort
- Hora d'inici de la perfusió

Els límits dels diferents tipus d'isquèmia per als diferents òrgans que s'associen amb un augment de la freqüència de complicacions, es mostren a la Taula 2.

| | TIC Total | TIC Veritable | TIF |
|--------------|------------------|---------------------------------|-------------|
| Ronyó | 45-60 min | ≤ 60 min | 24 h |
| Fetge | 30-45 min | 20-30 min | 8-10 h |
| Pàncrees | 45-60 min | ≤ 30 min | 18 h |
| Pulmó | 60 min | | |

TIC Temps d'isquèmia calenta. TIF Temps d'isquèmia freda

Taula 2. Límits acceptats dels tipus d'isquèmia pels diferents òrgans extrets.

Temps considerats a les DAC

En els processos de DAC es tenen en compte diferents intervals de temps:

Temps des de l'ingrés en una unitat de cures intensives (UCI) fins a la LTSV

Temps des de la LTSV fins a la PCR

Temps d'isquèmia calenta funcional (**TICF**): Temps des que es registra una tensió arterial sistòlica (TAS) ≤ 60 mmHg (monitorització arterial invasiva) fins la preservació d'òrgans in situ o fins a l'extracció si no es realitza aquesta preservació.

Temps d'isquèmia calenta total (**TICT**): Temps des de la LTSV fins a la preservació d'òrgans in situ o fins a l'extracció si no es realitza aquesta preservació.

Temps d'isquèmia freda (**TIF**): el que transcorre des de l'inici de la perfusió freda fins al trasplantament.

En alguns centres s'utilitza la preservació ex-vivo dels ronyons amb màquina de perfusió pulsativa, que permet disminuir el vaso-espasme i excloure els ronyons amb resistències vasculars persistentment altes.

A la majoria de centres després de l'extracció es realitza la cirurgia de banc necessària i es practica una **biòpsia** del ronyó que ajudarà a determinar la idoneïtat de l'empelt i sovint a seleccionar el receptor definitiu.

Al 1999 un panel internacional de patòlegs, Remuzzi et al. (6) van consensuar un nou *score* de puntuació d'ítems a les biòpsies de ronyons de donants de més de 60 anys.

Aquest grup va suggerir una puntuació que va des d'un mínim de 0 (indicant l'absència de lesions renals) fins a un màxim de 12 (indicant la presència de canvis marcats en el parènquima renal).

Els quatre paràmetres considerats en el sistema de puntuació (Fig 14) són:

Esclerosi glomerular global (0-3), atròfia tubular (0-3), fibrosi intersticial (0-3) i estretament arterial i arteriolar (0-3). Aquest *score* és dels més utilitzats per quantificar la viabilitat dels empelts.

| | | | | | | | |
|---|----------------------------|-------------|--------------------------|-----------------|--------------------------|----------------|----------------------------|
| <p>Glomerular global sclerosis Based on three sections (the first, middle, and last sections, if available); the number of globally sclerosed glomeruli expressed as a percentage.</p> <p>0 none globally sclerosed 1+ <20% global glomerulosclerosis 2+ 20 to 50% global glomerulosclerosis 3+ >50% global glomerulosclerosis</p> <p>Tubular atrophy 0 absent 1+ <20% of tubuli affected 2+ 20 to 50% of tubuli affected 3+ >50% of tubuli affected</p> <p>Interstitial fibrosis 0 absent 1+ <20% of renal tissue replaced by fibrous connective tissue 2+ 20 to 50% of renal tissue replaced by fibrous connective tissue 3+ >50% of renal tissue replaced by fibrous connective tissue</p> <p>Arterial and arteriolar narrowing For the vascular lesions, if the changes are focal, the most severe lesion present gives the final grade. 0 absent 1+ increased wall thickness but to a degree that is less than the diameter of the lumen 2+ wall thickness that is equal or slightly greater to the diameter of the lumen 3+ wall thickness that far exceeds the diameter of the lumen with extreme luminal narrowing or occlusion</p> <p>Final grade The final grade can range from 0 to a total of 12.</p> <table> <tr> <td>0 to 3 mild</td> <td>OK for single transplant</td> </tr> <tr> <td>4 to 6 moderate</td> <td>OK for double transplant</td> </tr> <tr> <td>7 to 12 severe</td> <td>should not be transplanted</td> </tr> </table> | | 0 to 3 mild | OK for single transplant | 4 to 6 moderate | OK for double transplant | 7 to 12 severe | should not be transplanted |
| 0 to 3 mild | OK for single transplant | | | | | | |
| 4 to 6 moderate | OK for double transplant | | | | | | |
| 7 to 12 severe | should not be transplanted | | | | | | |

Fig 14. Protocol de biòpsia pre-trasplantament: mètode semi-quantitatiu d'avaluació de làmines histològiques. Només es consideren biòpsies amb almenys 25 glomèruls (6).

La seva progressiva utilització ha demostrat el seu valor predictor. Els ronyons amb una puntuació de ≤ 3 seran plenament aptes per a trasplantaments. Els que tenen una puntuació de 4-6 sol es trasplantaran individualitzant la seva idoneïtat per un receptor concret o en programes de trasplantament doble. Els ronyons amb una puntuació de 7-12 són descartats. És important, independentment del valor final, reconèixer si a alguna de les categories (en especial la de l'estat arterial) es concentra una puntuació màxima, de 3.

A l'estat espanyol, durant aquesta dècada, el percentatge de DA a les quals s'ha extret els ronyons és del 98%, sent finalment utilitzats el 74% d'aquests (és a dir, donants dels que es va trasplantar a mínim un ronyó). L'evolució del percentatge de donació renal es manté estable, propera al 100%. El percentatge d'utilització és més variable, oscil·lant entre el 66% i 80% al llarg dels anys, amb una tendència ascendent des del 2011, probablement relacionada amb la incorporació de la DA tipus III. A l'any 2016 dels ronyons extrets en una DA tipus Maastricht III el 75,6% es van trasplantar.

Els motius principals registrats a l'estat espanyol per no trasplantar un ronyó de DAC MIII al 2016 van ser una biòpsia patològica, la mala perfusió, l'aspecte macroscòpic, problemes a l'extracció, la presència d'ateromatosis arterial, problemes anatòmics o la trobada d'una tumoració fora dels ronyons (6).

2.4. Programa de Donants en assistència Controlada a HUGTiP

L'HUGTiP no ha quedat al marge de la tendència nacional. A més d'incrementar l'activitat en el trasplantament de donant viu, a l'octubre del 2014 es va posar en marxa un programa de donació renal en assistència controlada, que va comportar un important esforç multidisciplinari i d'organització, i el consegüent increment del nombre de donacions i trasplantaments.

2.4.1. Posada en marxa

Una vegada presa la decisió a l'HUGTiP de posar en marxa de les donacions en assistència controlada, la Unitat de Cures Intensives del Centre va materialitzar el projecte en tres etapes:

Anàlisi dels potencials donants.

Es van revisar els pacients sotmesos a una LTSV dels tres anys anteriors, determinant que uns 10 a l'any podrien haver estat candidats a una DAC.

Al 2013, per exemple, van haver 570 ingressos a UCI del HUGTiP, entre els quals es van produir 123 èxits. D'aquests, a 42 s'havia aplicat una LTSV i 12 d'ells reunien criteris com a possibles donants. Tenint en compte un 12-15% de negatives familiars, es podrien haver generat 8 processos de DAC, el que, sense incidències tècniques, hauria suposat uns 16 trasplantaments aquell any.

Elaboració d'un Protocol multi-disciplinari consensuat d'actuació conjunta.

Es van haver de definir i consensuar entre la Coordinació de trasplantament, Urologia i Nefrologia un protocol que contemplés les passes i circuits necessaris per fer viable i posar en marxa el procés de DAC.

Es va optar per completar la limitació terapèutica a quiròfan, amb canul·lació i perfusió mitjançant laparotomia ultra-ràpida.

Realització de **Sessions informatives**.

Es van realitzar sessions informatives als Serveis de Crítics (personal mèdic i infermeria de Medicina Intensiva, Unitat Coronària, Unitat d'Ictus, Reanimació) per detectar i valorar precoçment donants potencials i amb Anestesiologia i el personal de quiròfan, per transmetre les particularitats i dinàmica del programa.

2.4.2. Protocol de DAC a l'HUGTiP

El protocol de donació en assistència controlada de l'HUGTiP, recull els procediments:

2.4.2.1. Decisió de Limitació del Tractament de Suport Vital (LTSV).

La decisió sobre la LTSV precedeix i és independent de la possibilitat de la donació d'òrgans. Es realitzarà segons el protocol establert a la unitat de crítics del nostre centre. La decisió inclou els professionals al càrrec habitual del pacient, infermeria, una sessió clínica de servei sense la participació del coordinador de trasplantaments ni l'equip trasplantador.

2.4.2.2. Selecció i Valoració del pacient com a donant.

Valoració individualitzada seguint els mateixos criteris d'exclusió i contraindicacions que en el cas de donant en mort encefàlica (ME), sense un límit d'edat absolut per a la DAC. La valoració inclou la realització del test de Wisconsin per determinar la probabilitat de PCR una vegada aplicada la LTSV. Tal com ja s'ha comentat, diferents situacions que poden conduir a una DAC inclouen generalment patologia neurològica greu amb pronòstic funcional catastròfic i en la que l'evolució a ME no sigui previsible (pacients en coma o estat vegetatiu per lesions cerebrals isquèmiques, hemorràgiques o traumàtiques, malalties neuromusculars, etc.) i patologies mèdiques respiratòries i / o cardiològiques amb evolució i pronòstic desfavorables (IAM amb anòxia cerebral, etc.), en els quals les mesures terapèutiques han resultat ineficaces.

2.4.2.3. Comunicació amb la família i petició del consentiment per a la donació.

Sol·licitud a la família per part de Coordinació de Trasplantaments la possibilitat de DA després de la LTSV. Procedint en cas que consentin a explicar-los el procediment complet: la retirada de tot tipus de suport orgànic, la desconexió de ventilació mecànica, la espera a aturada cardio-respiratòria i l'extracció d'òrgans. S'ha d'insistir també en l'objectiu de procurar el confort del pacient en els seus darrers moments, en la necessitat de procediments pre-mortem amb l'objectiu d'optimitzar la preservació dels òrgans i en la

possibilitat de suspendre la donació d'òrgans si no es produeix una PCR abans dels 120 minuts de l'extubació. S'utilitza un full de consentiment informat (Fig 15) a efectes legals i de documentar el consentiment per a la donació.

12. CONSENTIMIENTO INFORMADO (consensuado con el Comité de Ética)

El sr/sra.....

En calidad dede.....

Una vez informado de la irreversibilidad del cuadro clínico del/la paciente y habiéndose acordado NO continuar con medidas de soporte vital,

Declara la ausencia de oposición expresa del sr/sra.....

Para que después de su muerte se realice la extracción de sus órganos y tejidos con la finalidad de que puedan ser trasplantados a otros enfermos que lo necesiten.

Declara también que ha recibido información sobre el proceso de donación de órganos y tejidos, dando el consentimiento de la posibilidad de canulación arterial y venosa previa a la defunción y administración de medicación que preserve los órganos a transplantar, todo ello en condiciones óptimas de sedoanalgesia.

.....de.....de.....

Fig 15. Full de consentiment informat de l'HUGTiP, aprovat pel Comitè d'Ètica.

2.4.2.4. Obtenció de **permisos legals** a les instàncies **judicials**.

2.4.2.5. **Limitació** dels TSV.

Com ja hem comentat, al programa de DAC de l'HUGTiP es va decidir realitzar la LTSV a quiròfan, realitzant la perfusió després d'una laparotomia ultra-ràpida.

LTSV: El pacient és traslladat a quiròfan, a on, en presència d'un equip quirúrgic entrenat i amb tot disposat per una laparotomia ultra-ràpida, els seus metges habituals, monitoritzaran minut a minut les constants (tensió arterial sistòlica i diastòlica, freqüència cardíaca i respiratòria, saturació d'oxigen i diüresi) i procediran a la retirada de les mides de suport vital (seroteràpia, suport vaso-actiu i inotròpic, etc) mantenint la sedació i analgèsia a les dosis que es considerin necessàries per garantir el confort del pacient. La darrera mida de limitació del suport vital serà l'extubació del pacient, procedint a esperar la PCR mentre es monitoritzen els paràmetres clínics.

2.4.2.6. Certificació de la mort: Serà duta a terme pel metge d'intensius responsable del pacient segons els criteris de diagnòstic de mort per criteris circulatoris i respiratoris que estableix l'Annex I del Reial Decret 1723/2012. L'absència de circulació es demostrarà mitjançant la presència d'almenys una de les següents troballes: **asistòlia** en un traçat electro-cardiogràfic continu o absència de flux sanguini en el monitoratge invasiu de la pressió arterial o absència de flux aòrtic en un eco-cardiograma. Habitualment esperem, ja sense dinàmica circulatoria efectiva, a l'aparició d'asistòlia electro-cardiogràfica d'un mínim de 5 minuts de durada abans de certificar la mort.

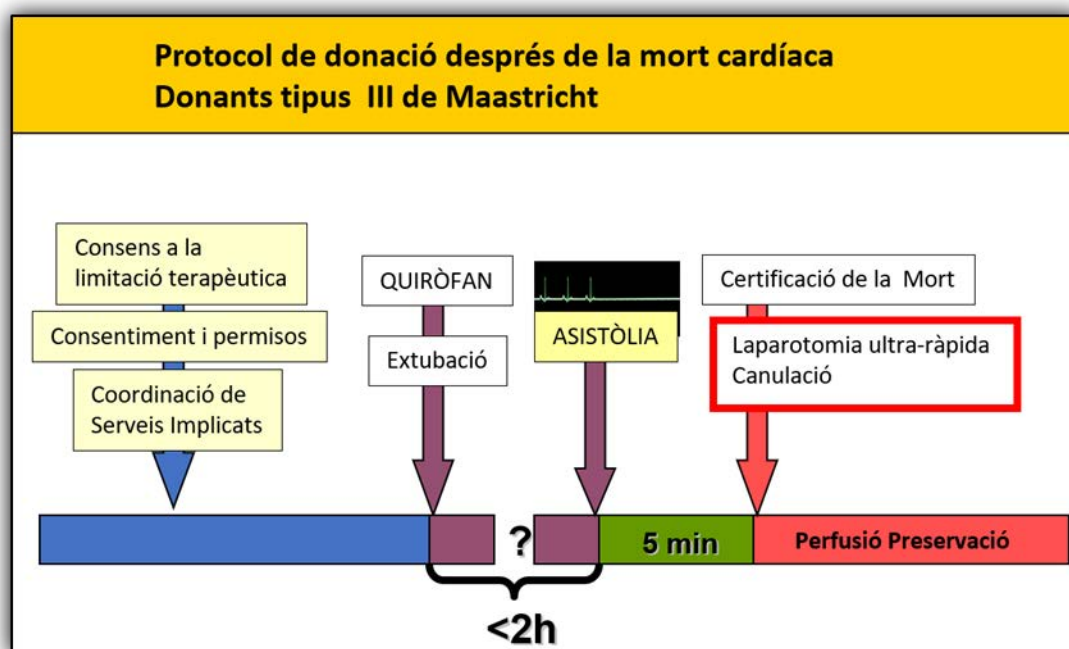


Fig 16. Resum del procés de donació en asistòlia controlada a l'HUGTiP.

2.4.2.7. Procediment quirúrgic.

(Preservació dels òrgans, extracció, biòpsia i cirurgia de banc).

Una vegada certificat l'èxitus, es procedirà a realitzar una laparotomia ultra-ràpida amb canulació post-mortem generalment de l'artèria ilíaca externa dreta i de la perfusió in situ amb líquid de preservació (solució de Wisconsin 4°C) per la cànula arterial a uns 100-300 ml/min, en caiguda lliure, des de bosses a 1 m sobre alçada del donant. El temps transcorregut per fer la laparotomia, canular i iniciar la perfusió sol ser d'entre 1:30-2 minuts. En cas de donació multi-orgànica (incloent fetge fonamentalment) es valora la canulació i realització de ECMO, per un temps no superior a 2h.

En cas d'extracció només renal, mentre baixa la perfusió, es procedirà a identificar i lligar els vasos arterials als quals no interessa que s'escapi la perfusió (artèria ilíaca comuna esquerra, pedicle hepàtic, artèria mesentèrica superior, artèria aorta per sobre de l'artèria mesentèrica superior i artèria mesentèrica inferior). Així mateix es procurarà el drenatge venós per gravetat a bossa canulant la vena cava.

Una vegada finalitzada la perfusió i refredats els ronyons, es procedirà a la seva extracció del donant. A continuació, la cirurgia de banc permetrà reconèixer-los macroscòpicament, descartar-ne patologia, fer la biòpsia i preparar-los pel trasplantament.

2.4.2.8. Valoració dels òrgans.

A causa de les seves característiques intrínseques, la donació en assistència controlada, presenta uns temps d'isquèmia calenta que poden afectar potencialment la viabilitat de l'òrgan. La durada perllongada d'aquests temps es considera que pot afavorir fenòmens denominats d'isquèmia-reperfusió en l'òrgan a trasplantar, afavorint major funció retardada de l'empelt, fenòmens immunològics i una potencialment menor supervivència del mateix a llarg termini. Aquests temps (Figs 16 i 17) han de ser monitoritzats, controlats i minimitzats en el possible. S'ha d'enregistrar:

Moment de la retirada del suport vital (extubació)

Moment de la primera caiguda de la tensió arterial per sota del 50% de la basal

Moment de la caiguda de la saturació d'O₂ per sota del 50%

Moment de la parada cardo-circulatòria al registre del període d'espera i observació

Moment de la declaració de la mort

Moment d'inici de la perfusió

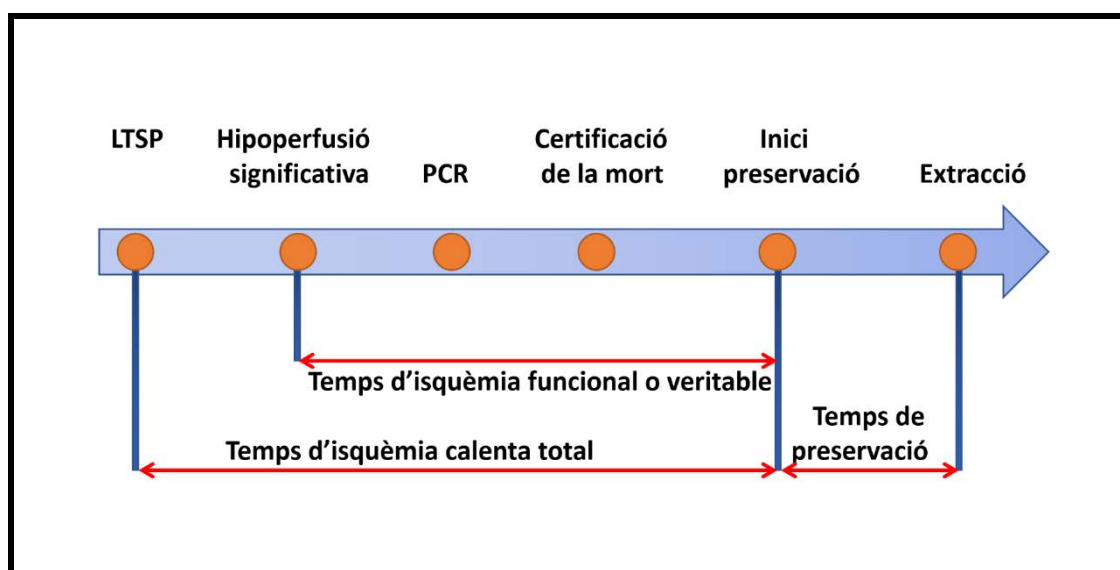


Fig 17. Moments claus i temps a monitoritzar en el procés de DAC.

No existeix un consens universal sobre els temps màxims permesos, però en el nostre medi es imprescindible mantenir un temps d'isquèmia calenta total inferior a 2 h, i es recomana un temps d'isquèmia freda inferior a 24 h.

Els òrgans han de tenir un bon aspecte macroscòpic i absència de tumoracions o patologia orgànica. De documentar aquesta informació n'és responsable l'equip extractor després de realitzar la cirurgia de banc.

Es valorarà realitzar una biòpsia renal prèvia a l'implant amb donants de criteris expandits en la seva definició clàssica (≥ 60 anys, o ≥ 50 anys i almenys 2 dels següents processos: HTA, Creatinina $> 1,5$ mg/dl, mort per AVC), igual que es fa amb els donants de mort encefàlica (ME).

Amb la informació obtinguda amb tots aquest paràmetres s'individualitzarà la decisió de procedir a l'implant de l'òrgan extret.

Quan es destina un empelt renal un altre centre, la coordinació prepara d'un resum de la història clínica del donant amb totes les dades necessàries pel procés i d'un full de recollida de dades sobre el ronyó i l'extracció (model consensuat amb la OCATT, veure annexes) que omple el cirurgià extractor.

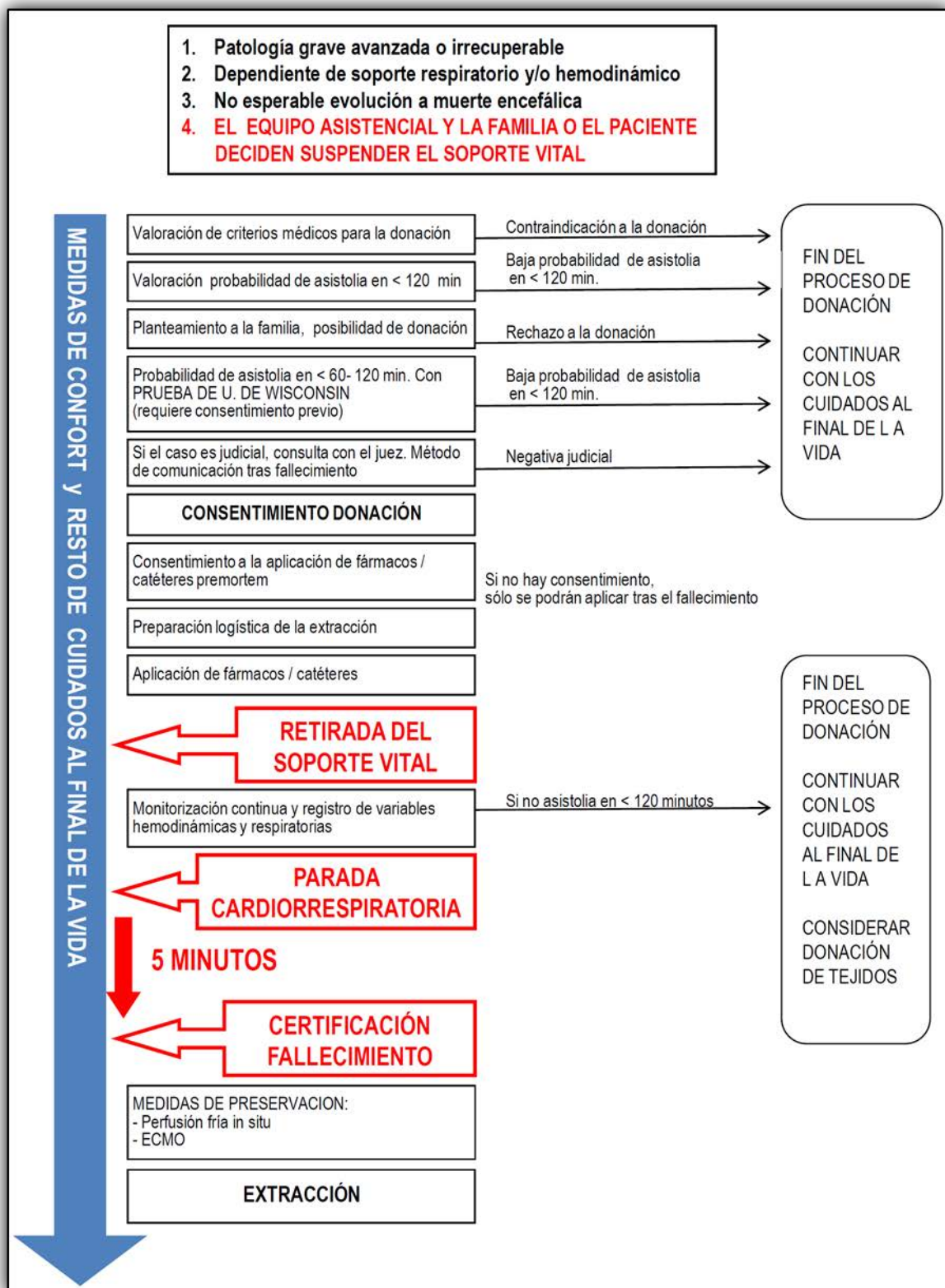


Fig 18. Diagrama resum extret del protocol de DAC de l'HUGTiP.

2.4.3. Protocol de trasplantament renal de DAC a l'HUGTiP

En comparació als trasplantaments de ronyons provinents de DME els empelts de DAC presenten un major temps de isquèmia calenta i estasi sanguini, amb un probable increment de fenòmens inflamatoris i pro-immunògens tipus isquèmia-reperfusió. Aquesta és la causa de que diversos treballs mostrin una major incidència de funció retardada de l'empelt renal, així com indicis que es podria afavorir un major risc de trombosis arterials i venoses de l'empelt (sent aquest efecte molt més evident en Maastrich tipus II) i una menor supervivència posterior dels empelts.

El protocol immunosupressor i de maneig mèdic d'aquest tipus de trasplantament es dirigeix a intentar pal·liar aquests potencials mecanismes lesius i a preservar el funcionalisme i la supervivència posterior dels empelts.

Un dels trets diferencials bàsics són les mides encaminades a **disminuir el temps d'isquèmia freda**. S'ha agilitzat el cross-match (estudi d'histocompatibilitat que detecta la presència d'anticossos anti-HLA preformats en el sèrum d'un pacient contra els limfòcits d'un possible donant, per tal d'evitar la pèrdua immediata de l'empelt) de cara a posar en marxa l'acte del trasplantament tot just després de l'extracció i la cirurgia de banc o, si s'han realitzat biòpsies, quan les biòpsies confirmen la viabilitat dels empelts. Logísticament, això implica també la disponibilitat, no sempre fàcil, d'equips quirúrgics que puguin concatenar una jornada laboral amb l'extracció d'una DAC, la cirurgia de banc dels empelts, el temps d'espera de les biòpsies, la preparació final dels pacients i freqüentment dos trasplantaments.

L'altre tret diferencial important és l'esquema d'**immunosupressió**. A part de la **Metilprednisolona** (500 mg ev el primer dia, en pauta descendent fins arribar passades les 2-3 setmanes a dosi de manteniment de 5 mg/dia), aquests pacients reben majoritàriament tractament d'inducció amb **Timoglobulina i Micofenolat**.

La Timoglobulina requereix una infusió lenta a través d'una via central, 1 mg/Kg pes /dia durant 5 dies), ajustant la dosi segons els valors de plaquetes i leucòcits diaris (donat que deplecciona les reserves de limfòcits T). El Micofenolat s'administra a dosis de 720 mg cada 12h oral des del primer dia, amb descens progressiu de la dosi en les primeres 4-6 setmanes fins a 360 mg/12h orals de manteniment.

A partir del 3r-4t dia es comença el tractament amb **Tacrolimus** (0,1 mg/Kg peso/día). És un fàrmac utilitzat de manera protocolitzada a la inducció de la immusupressió als trasplantaments de DME. Aquest immunosupressor presenta una gran variabilitat individual de nivells en sang per diferents pacients a les mateixes dosis

administrades, així com una ajustada finestra terapèutica (entre 10-15 ng/ml). Amb nivells alts en sang resulta nefrotòxic i, per una altre banda, els nivells poden estar fàcilment per sota de la finestra terapèutica i no acomplir la seva funció com a immunosupressor. La seva capacitat de provocar nefrotoxicitat fa que als trasplantaments d'empelts provinents de DAC tipus Maastricht III es miri de retardar al màxim la seva utilització. Per la qual cosa és substituït com a tractament d'inducció per la Timoglobulina, donant-se tan sols a partir del dia 3-4 i sent molt important la determinació periòdica de nivells en sang.

Una opció a la Timoglobulina és el **Basiliximab** (inhibidor de la IL-2) a dosi de 20 mg els dies 0 i 4 en casos de: pacients de risc immunològic baix (primer trasplantament, absència d'anticossos anti-HLA pre-formats) que presentin antecedents: d'infecció activa o latent per virus de la hepatitis, de processos limfo-proliferatius, de neoplàsia sòlida, d'infeccions sistèmiques severes (tuberculosi, oportunistes greus) o de repetició (infeccions urinàries de repetició, reservoris bacterians), edat ≥ 70 anys o fragilitat del seu estat general.

Donades les característiques d'aquests trasplantaments, està protocol·litzat iniciar **profilaxi antitrombòtica** amb Clexane® (HBPM) 20 mg/dia sc a les 12-24h després del trasplantament si no hi ha contraindicació. Aquesta profilaxi serà especialment important quan es detecti un major risc de trombosi: empelts amb més d'una artèria i / o vena renal, o amb índex de resistència arterials intrarenals $> 0,8$ a l'ecografia-doppler inicial. I al contrari, es re-avaluarà la profilaxi antitrombòtica si existeix plaquetopènia severa, hemorràgia- anemització significatives o hematúria franca.

2. Hipòtesi

3. Hipòtesi

Viabilitat dels empelts renals provinents de donants en assistència controlada (Donants tipus III de Maastricht).

És conegut el progressiu descens de donants òptims en mort encefàlica els darrers anys. Gràcies als ronyons de donants amb criteris expandits, als trasplantaments de donant viu i, més recentment, a l'augment de donació en assistència controlada, s'ha aconseguit incrementar les xifres de trasplantaments renals anuals a tot el país.

Aquelles situacions clíniques en les quals s'ha decidit limitar el tractament de suport vital constitueixen un important grup potencial de donants. Són els anomenats donants en assistència controlada (DAC) o donants tipus III de Maastricht. Els empelts renals de DAC pateixen uns temps d'isquèmia calenta majors que els provinents de donants en mort encefàlica (DME), sembla que això comporta una major funció retardada de l'empelt, associada a major rebuig agut, més complicacions infeccioses i menys supervivència de l'empelt a llarg plaç.

A l'HUGTiP s'ha posat en marxa un programa de donació renal en assistència controlada tipus Maastricht III.

Aquest treball pretén demostrar la viabilitat dels empelts renals provinents de DAC; avaluant la supervivència de l'empelt i del pacient, el funcionalisme i les taxes de complicacions, comparats amb programes similars a nivell nacional.

Secundàriament perseguirem identificar els factors (del donant, del receptor, o de l'acte del trasplantament) que tenen influència sobre la viabilitat d'empelts i pacients.

4. Objectius

4. OBJECTIUS

OBJECTIU PRINCIPAL

Estudiar la viabilitat dels empelts i els receptors de ronyons de donants en assistència controlada, determinada pels següents paràmetres:

- Fallada primària de l'empelt
- Funció retardada de l'empelt
- Evolució dels paràmetres funcionals
- Rebuig agut
- Supervivència de l'empelt
- Supervivència dels pacients
- Complicacions quirúrgiques

OBJECTIUS SECUNDARIS

Estudiar quins factors han influït significativament sobre la viabilitat dels empelts

- Segons característiques del **DONANT**:
 - Edat, gènere, dies ingressat, creatinina, proteïnúria, obesitat, patologia de base
 - Donant de criteris expandits
- Segons característiques del **RECEPTOR**:
 - Edat, gènere, obesitat, patologia de base, etiologia MRT, tractament substitutiu renal i temps de permanència en ell, trasplantament previ
 - Estat d'hiperimmunització prèvia
- Segons **variables del TRASPLANTAMENT**:
 - Concordança immunològica
 - Temps d'isquèmia calenta funcional o total.
 - Temps d'isquèmia freda
 - Valoració de la biòpsia
 - Pauta d'immunosupressió. Fàrmacs emprats. Pics de Tacrolimus
 - Ronyó dret o esquerre. Ronyó extret a l'HUGTiP a un altre centre.
 - Lloc de l'implant. Any del programa.

5. Material i mètodes

5. Material i Mètodes

5.1. Mostra i tipus d'estudi

Tipus d'estudi: Aquest treball es va dissenyar com estudi observacional descriptiu retrospectiu i uni-cèntric.

Àmbit: El programa de DAC a l'HUGTiP es va posar en marxa amb la primera donació d'aquest tipus a l'octubre del 2014. Es va decidir tancar l'estudi a l'octubre del 2017, avaluant l'activitat dels tres primers anys no naturals del programa. La recollida de dades de seguiment i resultats es va tancar al desembre del 2017. El seguiment mig dels TR DAC MIII en aquest moment era de 17 mesos (1-37 mesos, DS 11,4).

Població: A fi de trobar respostes als objectius del treball, es van incloure els pacients receptors a l'HUGTiP d'un empelt renal provinent de donant en assistència controlada tipus Maastricht III en el període entre octubre del 2014 i octubre del 2017, independentment del centre generador de l'empelt.

Els pacients (n=64) es van dividir en tres grups, segons l'any no natural en que s'havien trasplantat: d'octubre del 2014 a setembre del 2015 (n=18), d'octubre del 2015 a setembre del 2016 (n= 26) i d'octubre del 2016 a l'octubre del 2017 (n= 20). Aquesta divisió pretenia estudiar diferències segons el moment d'implantació del programa.

Recollida de dades: Les dades es van recollir a partir de la plataforma SAP de manera retrospectiva, incloent-les en una base de dades d'accés exclusiu unipersonal i de caràcter anònim, sense informació de filiació dels pacients i seguint el reglament de confidencialitat i protecció de dades. L'investigador principal guardarà una còpia única en paper que relacioni les dades de historial clínic i filiació amb el número adjudicat a la base de dades a cada cas.

5.2. Variables a estudi

La base de dades contenia variables clíniques (convertides a registres anònims) del receptor, del donant, així com del tipus de procediment realitzat i de les complicacions i els resultats obtinguts, amb el seguiment corresponent.

5.2.1. Variables del receptor

Edat, gènere, grup sanguini, índex de massa corporal (IMC), etiologia de la malaltia renal terminal (MRT), tipus de tractament substitutiu renal (TSR), temps passat en TSR fins al trasplantament, diüresi residual, antecedents de trasplantament previ, d'hipertensió arterial, diabetis mellitus, dislipèmia, vasculopatia, tractament amb Sintrom[®], hepatitis C o B, serologies positives per Citomegalovirus (CMV) i presència d'anticossos anti-HLA (pic històric en % i darrera determinació abans del trasplantament).

Anticossos anti-HLA

El sistema HLA (Human Leukocyte Antigen) és el conjunt de proteïnes que formen el sistema antigènic en l'ésser humà, els gens que el codifiquen estan al cromosoma 6. Els més rellevants codifiquen dos tipus d'antígens amb diferent funció biològica: els de classe I (locus A, B i C) que apareixen a gairebé totes les cèl·lules nucleades de l'organisme, i els de classe II (locus DR, DP i DQ), que es limiten a les cèl·lules encarregades de la presentació d'antígens: limfòcits B, macròfags i cèl·lules dendrítiques, principalment. Davant d'un trasplantament renal, és obligatòria la determinació dels antígens HLA en donant i receptor, ja que la posada en contacte del pacient amb l'empelt activarà el sistema immunitari, de manera més intensa com més gran és la disparitat (mismatch o MM) immunològica de la parella donant-receptor.

L'aparició d'anticossos anti-HLA sol ser conseqüència de transfusions d'hemoderivats, embarassos (o avortaments) o trasplantaments previs fracassats. La sensibilització prèvia específica del receptor pot donar lloc a una destrucció immediata de l'empelt (rebuig hiperagut) a través de mecanismes humorals (anticossos anti-HLA) en els quals intervé l'activació del complement.

La detecció d'anticossos s'ha realitzat tradicionalment basant-se en la prova de microlinfo-citotoxicitat de Terasaki. Es confronta sèrum del receptor a un panell de limfòcits representatiu de la població general (d'un mínim de 20 donants diferents, i preferiblement entre 30 i 50) buscant una reacció depenent del complement. Es determina el nombre de donants contra el qual reacciona el sèrum, el que s'anomena percentatge de reactivitat contra panell (Panel Reactive Activity, PRA). Quan el sèrum del receptor reacciona contra més del 50-75% dels limfòcits de la consola es considera que el pacient està híper-immunitzat, una situació que marca significativament el pronòstic d'un futur trasplantament (7). Aquests pacients tenen menys possibilitats de ser trasplantar (de trobar un donant amb el qual la prova creuada sigui negativa), menor

supervivència de l'empelt en cas de realitzar un trasplantament i menor supervivència global. La detecció d'anticossos per citometria de flux (Luminex®) utilitza la fluorescència, sense necessitat que el complement es fixi, resulta molt més sensible i pot definir clarament quins donants podrien ser compatibles amb el receptor a priori.

Els pacients en llista d'espera de trasplantament renal han de ser objecte d'un estudi periòdic, o davant de qualsevol esdeveniment sensibilitzant, per detectar l'existència, tipus i evolució d'anticossos anti-HLA. La detecció i caracterització d'anticossos augmenta les possibilitats d'èxit i supervivència del trasplantament, però alhora, com més anticossos detectem, més es redueixen les possibilitats de trobar un donant compatible. Els pacients sense esdeveniments sensibilitzants tindran un risc molt baix de desenvolupar anticossos anti-HLA, però en qualsevol cas han de tenir almenys una determinació d'anticossos abans del trasplantament. Aquells amb esdeveniments immunitzadors previs tenen risc d'haver desenvolupat anticossos. Se sol realitzar una prova de screening per Luminex® que permet saber de forma ràpida si existeixen o no anticossos. En cas que sigui negativa tan sols s'haurà de repetir periòdicament. En els pacients amb prova inicial positiva es realitza la prova de Single Antigen per determinar les especificitats contra les que van dirigits els anticossos i poder definir els antígens prohibits i els antígens permesos. Les determinacions d'anticossos anti-HLA s'haurien de repetir aproximadament cada 3 mesos mentre el pacient estigui en llista d'espera i als 15-30 dies d'un esdeveniment sensibilitzant.

La nostra base de dades inclou el pic històric de PRA en percentatge, tant per citotoxicitat com per Luminex®, així com la darrera determinació pretrasplantament.

5.2.2. Variables del donant

Edat, gènere, IMC, si es tractava d'un donant amb criteris expandits, etiologia del seu procés irreversible, dies passats a una unitat de crítics abans de l'extracció, creatinina i filtrat glomerular, antecedent d'hipertensió, diabetis mellitus, dislipèmia, presència de proteïnúria o infecció urinària, serologia positiva per CMV.

Criteris expandits

L'evolució de la tipologia de donants des del Donant de Criteris Estàndard (jove i sense patologia de base) a donants cada vegada més vells i amb creixent patologia de base (sovint semblant a la dels possibles receptors) va fer que al 2003 s'introduís la primera definició de Donants de Criteris Expandits (DCE). Metzger va definir un conjunt de

donants cadàvers que presentaven un risc de fracàs de l'empelt en receptors 1,7 vegades més gran que els receptors de donants amb criteris estàndard. Els factors de risc identificats (Fig. 19) que donen lloc a la inclusió en el grup ECD són l'edat > 60 anys o una edat compresa entre 50 i 59 anys i, almenys, dos dels següents factors: presència d'hipertensió arterial, creatinina sèrica > 1,5 mg / dl o mort per accident cerebrovascular (ACV) d'origen isquèmic (8).

Tot i que la majoria dels estudis de trasplantament renal de DCE confirmen taxes de supervivència de l'empelt més baixes i, en general, pitjors resultats, els receptors de ronyons de DCE tenen millor supervivència en comparació amb pacients de diàlisi en llista d'espera, justificant que l'augment d'aquest tipus de trasplantament renal.

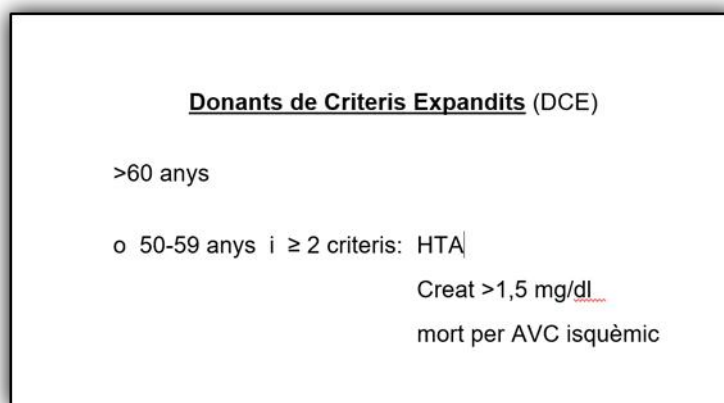


Fig. 19. Definició de Donants de Criteris Expandits (8).

Filtrat Glomerular Estimat

En el seguiment de la resposta funcional del ronyons trasplantats s'aconsella determinar el valor de la creatinina sèrica i també del Filtrat Glomerular (FG) estimat.

Existeixen diferents fórmules per estimar el FG (Cockcroft-Gault, MDRD, Nankivell, CKD-EPI), però no hi ha prou evidència per suggerir clars avantatges d'una sobre les altres. L'estimació del FG sembla útil per comparar grups de pacients, però, per avaluar l'evolució d'un pacient individual, no supera a la determinació de la creatinina sèrica, ja que la creatinina és l'únic paràmetre que sol canviar en aquest cas entre visita i visita.

Hem utilitzat el FG estimat segons la fórmula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration del National Institute of Diabetes, 2009), (9).

Els valors obtinguts es classifiquen de la següent manera:

>90 mL/min/1.73 m² normalitat

| | |
|----------------------------------|-------------------------------------|
| 60-89 mL/min/1.73 m ² | Disminució lleugera del FG |
| 45-59 mL/min/1.73 m ² | Disminució lleugera-moderada del FG |
| 30-44 mL/min/1.73 m ² | Disminució moderada del FG |
| 15-29 mL/min/1.73 m ² | Disminució severa del FG |
| <15 mL/min/1.73 m ² | Fallida renal |

En persones de raça negra s'ha de multiplicar el resultat per 1,15.

En pacients inestables clínicament, amb fracàs renal agut, hepatopatia greu, edema generalitzat o ascitis, embaràs, alteracions importants en la massa muscular o presència d'un índex de massa corporal < 19 Kg/m² o >35 Kg/m² i en els estudis de donants renals vius, l'estimació del filtrat glomerular mitjançant una equació és inadequada i, si es considera necessària, s'haurà de mesurar la depuració de creatinina mitjançant la recollida d'orina de 24 hores. Tampoc queda molt clara l'adequació d'aquests valors a pacients de més de 70 anys.

5.2.3. Variables del Trasplantament

Es va enregistrar si va ser una extracció només renal o multi-orgànica, amb ECMO o sense, a l'HUGTiP o un altre centre, el temps d'isquèmia calenta funcional i el d'isquèmia calenta Total, la puntuació o score de la biòpsia de l'empelt segons els criteris de Remuzzi, la puntuació de la biòpsia a l'apartat d'afectació de vasos ("estretament arterial i arteriolar"), el número de artèries renals de l'empelt, el número de venes i urèters, si era un ronyó dret o esquerre, si es va implantar a la dreta o a l'esquerra, el temps d'isquèmia freda, si es va deixar col·locat un catèter ureteral de JJ, si va ser el primer o el segon TR del dia, els fàrmacs utilitzats a la inducció de la immunosupressió, si se li va posar heparina de manera precoç, el nivell màxim determinat de Tacrolimus en sang.

Mismatch (MM) total

El *mismatch* (disparitat) immunològica entre donant i receptor definirà el risc i el tipus de sensibilització humoral contra el donant en cas que es produeixi. Hi ha una relació clara entre la compatibilitat i l'evolució i supervivència de l'empelt a llarg termini.

En general es persegueix la compatibilitat en els loci A, B i DR a nivell genèric però no al·lèlic. Això és així, donat l'escàs temps entre extracció i trasplantament que dificulta un tipatge de major resolució, que no està clarament demostrat que incloure la compatibilitat d'altres loci (C, DQ i DP) millori els resultats a llarg termini i que seria dificultós trobar a llistes d'espera receptors compatibles a nivell al·lèlic.

Un cop obtingut el tipatge HLA de donant i receptor es defineix el grau de *mismatch* (incompatibilitats) HLA entre tots dos. A més incompatibilitat major risc de resposta immune del receptor contra l'òrgan. Les permutacions individuals del *mismatch* de HLA-A, B i DR es representen en triplets de números amb el format [A, B, DR] en el qual cada locus pot prendre un dels enters 0, 1 o 2. El *mismatch* total serà la suma d'aquests tres números, anant del zero (màxima compatibilitat A,B,DR) a 6 (compatibilitat nul·la A,B,DR). Al nostre estudi, el MM total (amb valors del 0-6) s'ha considerat una variable categòrica ordinal que representava el grau d'incompatibilitat immunològica entre donant i receptor.

Cada vegada més es té en compte altres antígens (especialment DQ) en pacients sensibilitzats donada la freqüència amb què es detecten anticossos contra aquest locus, sobretot en pacients amb trasplantaments previs.

5.2.4. Variables de resultats i complicacions

Es va enregistrar: la fallada primària de l'empelt, la funció retardada de l'empelt i el número de sessions d'hemodiàlisi o hemofiltració rebuts abans de l'alta, la presència de sagnat post-quirúrgic les primeres 48 hores, si es va transfondre el pacient durant l'ingrés, si va presentar una fístula urinària, qualsevol tipus de complicació, etiquetada també per la classificació de Clavien Dindo, els dies d'ingrés en l'episodi del trasplantament, la supervivència del pacient amb la data i la causa de l'èxitus, el temps de seguiment del pacient, la supervivència de l'empelt, censurada per la mort i sense censurar, si se li va practicar una biòpsia a l'empelt, el resultat (rebuig, necrosi tubular, etc.) i el tractament aplicat, la presència de proteïnúria en diferents moments (a la setmana, al mes, als 3, 6 i 12 mesos). També es va fer un registre funcional amb els valors de creatinina i de filtrat glomerular estimat a la setmana, mes, 3, 6 i 12 mesos, així com al final del seguiment.

Fallada primària de l'empelt

Hem considerat fallada primària de l'empelt (FPE) quan aquest no ha arribat a ser funcionant des del propi episodi del trasplantament. Alguns estudis i centres defineixen la FPE com la produïda els primer 30 dies després del trasplantament, i a la pràctica clínica s'arriba a esperar fins a un període de tres mesos abans d'assumir la FPE en alguns pacients. És un resultat catastròfic més probable després de l'ús de ronyons de donants subòptims. Alguns dels factors significatius de risc que s'han identificat inclouen la donació després de la mort circulatòria, els donants de criteris expandits, l'edat del donant i la història de trombosi prèvia. Les causes principals de FPE solen ser: la trombosi de

l'empelt (en més d'un terç), el rebuig agut, la mort del pacient, la disfunció primària de l'empelt i altres menys freqüents. La trombosi vascular se sol diagnosticar per sospita clínica i examen d'ultrasons, confirmant-la per angio-TC, estudis endovasculars o a la peça de trasplantectomia. La pèrdua secundària al rebuig agut es confirma per biòpsia i pot presentar-se com un deteriorament funcional sovint amb hipoperfusió progressiva de l'empelt. La disfunció primària de l'empelt es considera com la deficiència permanent de la funció des del moment del trasplantament, amb necessitat de diàlisi sense abandonar el tractament substitutiu renal, amb una ecografia amb bona perfusió i sense altres processos aparents, i almenys una biòpsia per excloure altres causes. Pot traduir una mala elecció del donant, contrastant-se amb l'evolució del ronyó contra-lateral. Habitualment es tracta de ronyons procedents de donants de més edat, amb afectació cardiovascular i / o isquèmies fredes prolongades, agreujades amb l'exposició a anticalcineurínics.

Els pacients que pateixen una FPE tenen un risc de morir el primer any 12 vegades superior. La FPE també pot portar a sensibilització immunològica, reduint la probabilitat o l'èxit d'un re-trasplantament (10).

Funció retardada de l'empelt

A la literatura hi ha més de 10 definicions de funció retardada de l'empelt (FRE), la qual cosa ha dificultat el seu diagnòstic. Al nostre centre la definim com l'ús de diàlisi o hemo-filtració els primers set dies després d'un trasplantament. Als anàlisis retrospectius sobre la presència de FRE, s'exclouen els pacients amb Fallada Primària de l'Empelt.

Aquesta definició coincideix amb la de la majoria de centres i estudis. A pesar de tenir limitacions, ja que la diàlisi es pot utilitzar en la primera setmana sense confirmar el dany renal, ofereix un estàndard simple per comunicar i comparar resultats (11).

La freqüència de FRE presenta un ampli rang tant als TRDC com als TRDV. Les seves causes són multifactorials i estan relacionades amb el donant, el procediment i el receptor. El seu substrat anatomopatològic és la necrosi tubular aguda (NTA) i la seva fisiopatologia respon a diversos mecanismes derivats del procés procuració-trasplantament, entre els quals estan la lesió isquèmica, l'activació de senyals inflamatories, la lesió post-reperfusió i les respostes immunes.

La seva aparició no només dificulta el maneig del pacient trasplantat sinó que incrementa la taxa de complicacions infeccioses, la incidència de rebuig agut, les hospitalitzacions i despeses, i disminueix la supervivència de l'empelt, fins a un 40% menys de supervivència a llarg plaç de l'empelt (11).

Classificació de Clavien Dindo Modificada

Clavien et al. van proposar al 1992 el primer esquema de classificació de les complicacions quirúrgiques a la pràctica clínica, que permetria també l'avaluació a estudis i assaigs. No es va utilitzar àmpliament, perquè no permetia qualificar de manera adequada la gravetat de les complicacions i no comportava una definició uniforme d'aquests esdeveniments. Al 2004 Clavien i Dindo van modificar la seva classificació tenint en compte complicacions potencialment mortals i la discapacitat a llarg termini causada per una complicació. Aquesta versió revisada (Fig 20) defineix cinc graus de severitat i el sufix "d" (de "discapacitat") que s'afegeix al grau de complicació, s'utilitza per denotar qualsevol deteriorament que requerirà seguiment posterior a l'alta per a la seva completa avaluació (12). En lloc de proporcionar criteris de classificació específics per a cada complicació, proporciona criteris generals que es poden utilitzar uniformement.

| <i>Grau</i> | <i>Definició</i> |
|--------------------|---|
| Grau I | Qualsevol desviació d'un curs postoperatori normal sense la necessitat de tractament farmacològic, quirúrgic, endoscòpic o intervencions radiològiques. Sí es permeten tractaments com antiemètics, antipirètics, analgèsics, diürètics, electròlits i fisioteràpia. Aquest grau inclou les úlceres de decúbit. |
| Grau II | Requeriment de tractament farmacològic amb fàrmacs diferents als permesos per a complicacions de grau I. També incloses les transfusions de sang i la nutrició parenteral total. |
| Grau III | Requereixen intervenció quirúrgica, endoscòpica o radiològica. |
| Grau IIIa | Intervencions que no requereixen anestèsia general. |
| Grau IIIb | Intervencions sota anestèsia general. |
| Grau IV | Complicacions que impliquen un risc vital pel pacient i requereixen maneig de cures intensives (incloent complicacions del sistema nerviós central). |
| Grau IVa | Disfunció d'un únic òrgan. |
| Grau IVb | Disfunció multi-orgànica. |
| Grau V | Mort del pacient. |

sufix "d" (de "discapacitat")

Fig. 20. Classificació de Clavien Dindo modificada (12).

Aquesta classificació Clavien-Dindo modificada s'ha utilitzat cada vegada més en la pràctica clínica i també en assaigs clínics que impliquen procediments quirúrgics, ja que és senzilla, reproduïble i flexible.

És la classificació utilitzada per avaluar les complicacions al nostre estudi. No hem tingut en compte aquelles complicacions intra-operatòries que es van resoldre correctament durant la intervenció i que no van ocasionar variacions en el curs postoperatori. En cada subjecte vam especificar el grau global de Clavien agafant el valor de la complicació més severa patida. L'ingrés hospitalari o els 30 primers dies definien el període perioperatori en quant a complicacions.

Biòpsia de l'empelt

És la tècnica d'elecció per al diagnòstic diferencial entre rebuig, necrosi tubular aguda i nefrotoxicitat. S'aconsella realitzar-la davant de tota funció renal retardada o funció lenta l'empelt, en pacients de risc immunològic de forma precoç (3-5 dies) i més tard en els de baix risc (5-10 dies), així com en casos de disfunció de l'empelt d'etiologia incerta.

Al 1991 un grup de patòlegs renals, nefròlegs i cirurgians de trasplantament es van reunir a Banff, Canadà i van proposar una nomenclatura internacional estandarditzada per classificar les troballes en les biòpsies de l'empelt renal i els criteris pel diagnòstic histològic del rebuig. La classificació de Banff, que s'ha revisat i completat en reunions successives, diferencia de forma sistemàtica les causes de disfunció de l'empelt renal segons les troballes.

Es necessiten almenys 10 glomèruls i dues artèries per considerar la mostra de biòpsia adequada. L'estudi histològic aporta moltes dades morfològiques amb possibles implicacions terapèutiques i de valor pronòstic.

Les dades sobre les biòpsies realitzades a la nostra sèrie de trasplantaments ens informen sobre quan han estat necessàries, quin ha estat el diagnòstic resultant i quina la seva utilitat.

5.3. Anàlisis estadístiques

S'ha realitzat una anàlisi descriptiva de totes les variables. Les quantitatives s'han descrit segons la seva mitjana, desviació estàndard i rang (mínim i màxim). Les variables qualitatives s'han descrit amb taules de freqüències de les diferents categories.

Donat que l'objectiu secundari de l'estudi és veure com influeixen les variables de receptor, donant i trasplantament sobre les de resultats, s'ha analitzat l'associació entre aquestes variables. En el cas de comparació entre variables qualitatives s'ha utilitzat el test de Chi-quadrat. Per a la comparació entre una variable quantitativa i una qualitativa s'ha utilitzat el test de la T de Student (variable dicotòmica) o ANOVA (variable amb més de dues

categories), quan no s'acomplien les condicions d'aplicació s'han utilitzat proves no paramètriques.

S'ha inclòs un anàlisi de supervivència referit a les variables de desenllaç (mètode de Kaplan-Meier, anàlisi amb el test de Log-rank) i anàlisi multivariant (regressió logística) quan s'han observat associacions entre les variables estudiades que ho justificaven.

Per a totes les proves d'hipòtesis s'ha utilitzat el concepte de bilateralitat, un nivell de significació de 0.05 i una potència de 80%.

L'anàlisi de les dades s'ha realitzat mitjançant el paquet estadístic de programari SPSS per a Windows versió 15.0.

Càlcul de la grandària de la mostra: Encara que es tractava d'un estudi retrospectiu dels casos realitzats, vam voler fer un càlcul de la grandària de la mostra. Vam escollir la FRE per ser una variable important de resultats als objectius principals. Hem considerat la freqüència descrita a la memòria de la ONT d'un 58% de FRE, i una hipòtesi d'una freqüència esperada a la nostra sèrie un 20% inferior. Calculant la grandària de la mostra amb un test bilateral de comparació de dues proporcions, amb nivell de confiança del 95% i un poder estadístic del 80%.

Amb aquests criteris s'ha obtingut una grandària de mostra requerida de 97 pacients. Si afegim una proporció esperada de pèrdues del 5% (principalment per fallada primària de l'empelt), la grandària de la mostra ajustada a les pèrdues seria de 101 pacients.

5.4. Aspectes ètics i legals

En tot moment de l'estudi s'han respectat les declaracions internacionals ètiques d'Hèlsinki (Fortaleza, Brasil, 2013), les recomanacions de l'OMS, el codi deontològic i les derivades de la legislació espanyola sobre assaigs clínics (Llei 29/2006), així com el Reglament Europeu General de Protecció i Confidencialitat de Dades (UE) 2016 / 679.

L'estudi ha estat avaluat i aprovat pel Comitè d'Ètica de la Investigació Clínica (CEIC) de l'HUGTiP.

6. Resultats

6. Resultats

6.1 Anàlisi descriptiu de la mostra

6.1.1 Receptors

Al període de tres anys consecutius (octubre 2014-octubre 2017) de programa de trasplantament de DAC tipus Maastricht III a l'HUGTiP es van trasplantar 64 pacients, 18 el primer any, 26 el segon i 20 el tercer.

Gènere: 18 dones i 46 homes.

Edat: 64 pacients de mitjana d'edat de 58,6 anys, rang 30 i 81 anys, desviació estàndard (DE) de 11,5anys. Edat de les 18 dones entre 30 i 77 anys (mitjana 56.6 anys) i dels 46 homes entre 31 i 81 anys (mitjana 59,4 anys). L'edat mitjana dels receptors el primer any és de 57,1 anys, pujant el segon i tercer any a 59,2 anys.

IMC: mitjà de 26,5 (rang 20,8 - 39,7. DE 4,06). 25 de mitjana en dones i 27 en homes.

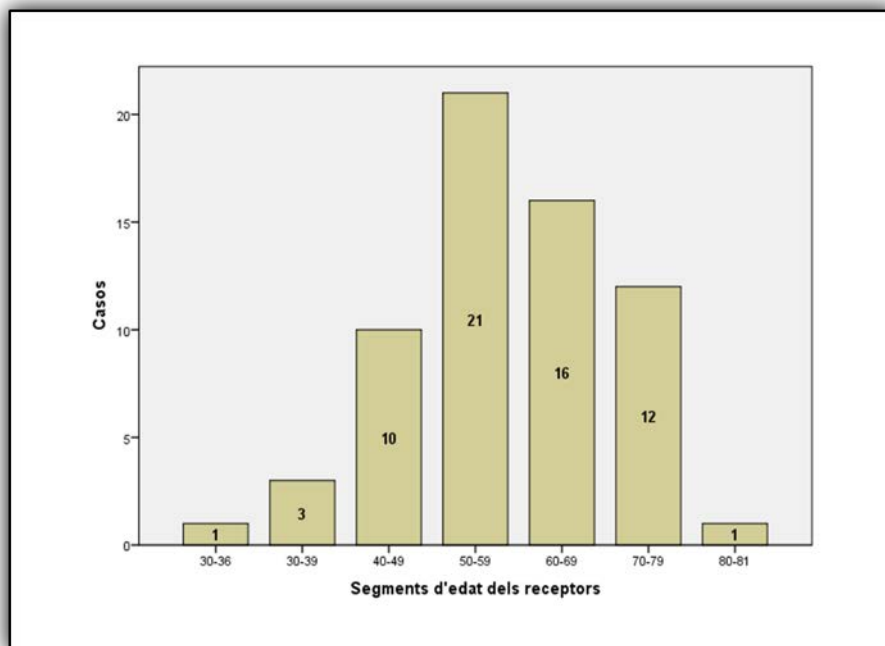


Fig 21. Distribució per segments d'edat dels 64 receptors de TR de DMIII

Grup Sanguini: 33 eren grup 0, 26 grup A, 4 grup B i 1 era AB.

| Grup Sanguini | Freqüència | Percentatge |
|---------------|------------|-------------|
| 0 | 33 | 51,6 |
| A | 26 | 40,6 |
| B | 4 | 6,3 |
| AB | 1 | 1,6 |
| Total | 64 | |

Taula 3. Grups sanguini dels receptors

Etiologia de la IRC: A quasi un 30% dels receptors constava com a no Filiada la causa de la insuficiència renal terminal. Les causes filiades més freqüents d'IRC eren: nefropatia (NP) diabètica a un 16%, poliquistosi un 14%, NP túbulo-intersticial un 12,5%, nefroangioesclerosi a quasi un 8%, NP IgA un 8%, glomerulonefritis (GN) membranosa un 6%, GN segmentària i focal un 3%, un cas de IRC secundària a reflux vesico-ureteral i un mixt (NP diabètica i túbulo-intersticial).

| Etiologia IRC | Freqüència | Percentatge |
|-----------------------------|------------|-------------|
| No filiada | 19 | 29,7 |
| NP Diabètica | 10 | 15,6 |
| Poliquistosi | 9 | 14,1 |
| NP Tub- intersticial | 8 | 12,5 |
| Nefroangioesclerosi | 5 | 7,8 |
| NP IgA | 5 | 7,8 |
| GN Membranosa | 4 | 6,3 |
| GNSiF | 2 | 3,1 |
| NPD + Tub- intersticial | 1 | 1,6 |
| Reflux VU | 1 | 1,6 |
| Total | 64 | 100,0 |

NP: Nefropatia. GN; Glomerulonefritis. GNDiF: Glomerulonefritis segmentaria i focal. VU Vesico-ureteral.
Taula 4. Etiologia de la IRC dels receptors de TR de DMIII.

Tractament Substitutiu Renal (TSR): dels 64 receptors d'empelts provinents de DMIII, 55 (quasi el 86%) estaven a un programa d'hemodiàlisi, 5 d'ells després d'haver passat per diàlisi peritoneal. Un pacient estava a una fase prediàlisi i 8 cursaven diàlisi peritoneal domiciliària, dos d'ells després d'haver passat per un programa d'hemodiàlisi primer.

| TSR | Freqüència | Percentatge | Temps en TSR (mesos) |
|-------------------------|------------|-------------|----------------------|
| Hemodiàlisi (HD) | 50 | 78,1 | 42,6 |
| Diàlisi Peritoneal (DP) | 6 | 9,4 | 22,3 |
| DP i ara HD | 5 | 7,8 | 44,4 |
| HD i ara DP | 2 | 3,1 | 102 |
| Prediàlisi | 1 | 1,6 | 0 |
| Total | 64 | 100,0 | |

TSR: Tractament substitutiu Renal. HD: Hemodiàlisi. DP: Diàlisi Peritoneal.
Taula 5. Tractament Substitutiu Renal dels receptors de TR de DMIII.

Temps en TSR: La mitjana de temps passat a TSR fins rebre el trasplantament d'empelt de DMIII de la nostra sèrie són 42,7 mesos (rang 1 - 132 mesos, DE 34,8).

La mitjana de temps en TSR dels pacients que cursaven HD en el moment del TR era de 42,8 mesos, i de 42,6 mesos els 50 que només havien fet HD. Els 6 pacients en programa de diàlisi peritoneal com a únic TSR, s'hi havien estat una mitjana de 22,3 mesos abans del TR. Els 7 receptors que havien passat pels dos programes, HD i DP, portaven una mitjana de quasi 61 mesos al moment del TR: 44,2 mesos els de primer DP i després HD, contra 102 mesos els de DP i després HD.

Diüresi residual: 26 pacients (40,6%) no tenien diüresi residual en el moment del TR.

14 (22%) tenien una diüresi de 50-250 ml/dia, 13 (20%) orinaven entre 400-750 ml/dia i 11 (17%) receptors tenien una diüresi normal, d'almenys un litre diari.

Patologia de base: 56 (87,5%) receptors eren hipertensos, 37 (57,8%) patien una dislipèmia amb tractament mèdic, 21 (32,8%) eren diabètics (la gran majoria de tipus II), 20 (31,3%) receptors eren vasculòpates importants, 16 (25%) tenien un hiperparatiroidisme secundari a la IRC i 12 (18,8%) pacients estaven descoagulats per diferents motius, 11 d'ells amb Sintrom® i un amb Clexane® 80 mg/dia (sc). Constaven antecedents de cardiopatia a 19 (29,6%) receptors (9 d'ells isquèmics), 8 (12,5%) havien patit un AVC, 9 (14%) pacients tenien una anèmia clínicament significativa i 2 una cirrosi hepàtica. Quatre (6,2%) dels receptors tenien antecedents de neoplàsia, 2 limfomes, una neoplàsia renal i una de colon. La serologia per CMV era positiva a 58 receptors (90,6%). Dels pacients trasplantats, 5 tenien antecedents o serologies positives per Virus de la Hepatitis B i 3 per Hepatitis C.

| CMV | Casos | % |
|--------------|-----------|--------------|
| D- R- | - | - |
| D+ R+ | 50 | 78,1% |
| D- R+ | 9 | 14% |
| D+ R- | 5 | 7,8% |
| total | 64 | 100% |

CMV: Citomegalovirus. D: Donant. R: receptor.
Taula 6. Relació donant receptor pel CMV.

Trasplantament previ: Era un retrasplantament per 6 (9,4%) dels pacients. Per 5 aquest era el segon trasplantament i per un altre era el tercer trasplantament.

Anticossos anti-HLA: 44 (68,4%) dels receptors no tenien anticossos anti-HLA. Els altres 20 tenien un pic històric en percentatge diferent de zero, tant per citotoxicitat com per Luminex,. Amb una mitjana de 33,6% (rang 2-99%, DE 30,6). Dels 20, 3 tenien entre 94-99% d'AC, que es mantenien pre-trasplantament. El pic històric d'AC de 3 pacients més, estava entre 45-48%, sent negatius a 2 d'ells abans del TR.

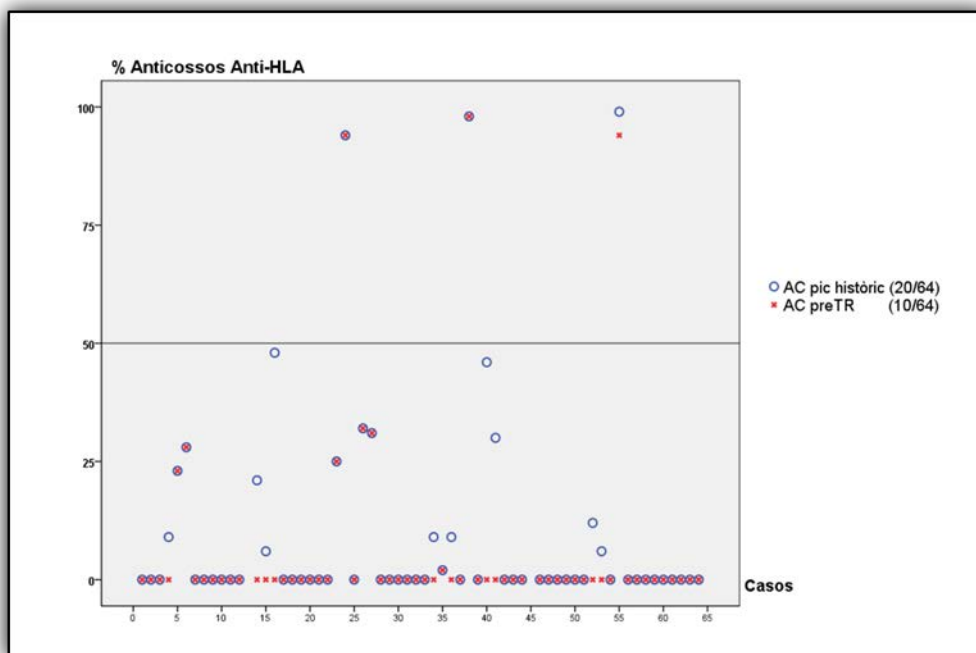


Fig 22. Percentatge d'AC anti-HLA. Pic històric i darrera determinació pre-trasplantament

Només 10 pacients tenien AC positius al darrer control abans del TR, amb una mitjana de 42,7% (2-98%, Desv. Típica 34,9%). Els 6 pacients que tenien un trasplantament renal previ tenien pics històrics d'anticossos anti-HLA de 94, 46, 32, 30, 25 i 0%, mentre que els darrers valors pre-trasplantament registrats eren respectivament de 94, 0, 32, 0, 25 i

0%. Només 3 receptors es podrien considerar pacients hiperimmunitzats, amb AC anti-HLA >50% (94, 94 i 98%) prèvis al TR d DAC MIII. D'aquests, només un era un trasplantament.

| 64 receptors de TR de DM III | | |
|--------------------------------------|--|---|
| Gènere: | 46 barons (71,9%), 18 dones (28,1%) | |
| Edat: | 30-81 anys, mitja 58,6 anys | |
| IMC: | 20,8 – 39,7, mitja de 26,5 | |
| Grup Sanguini: | -33 (51,6%) | grup 0 |
| | -26 (40,6%) | grup A |
| | -4 (6,2%) | grup B |
| | -1 (1,5%) | grup AB |
| Etiologia IRC: | -19 No filiada | 29,7% |
| | -10 NP Diabètica | 15,6% |
| | -9 Poliquistosi | 14,1% |
| | -8 NP Tub- intersticial | 12,5% |
| | -5 Nefroangioesclerosi | 7,8% |
| | -5 NP IgA | 7,8% |
| | -4 GMN Membranosa | 6,3% |
| | -2 GESIF | 3,1% |
| | -1 NPD + Tub- intersticial | 1,6% |
| | -1 Reflux VU | 1,6% |
| Tractament Substitutiu Renal: | -55 (86%) HD, 5 després de DP | |
| | -8 (12,5%) DP, 2 després d'HD | |
| | -1 Prediàlisi | |
| Temps a TSR: | Mitjana de 42,7 mesos | -42,8 mesos els 55 que estaven a HD |
| | | -22,3 mesos els 6 pacients a DP directe |
| | | -102 mesos els de DP i després HD |
| Diüresi residual: | -26 (40,6%) | No diüresi residual |
| | -14 (22%) | 50-250 ml/dia |
| | -13 (20%) | 400-750 ml/dia |
| | -11 (17%) | ≥1000 ml/dia |
| Trasplantament previ: | 6 (9,4%) retrasplantaments, 5 segons TR, un 3 ^{er} TR | |
| Anticosos anti-HLA: | -44 (68,7%) AC anti-HLA històrics (-) | |
| | -10 (15,6%) AC anti-HLA Pre-TR (+) | |
| Hiperimmunitzats | → | -3 (4,7%) AC anti-HLA Pre-TR (+) > 50% (entre 94-99%) |
| Patologia de base: | -56 (87,5%) | HTA |
| | -37 (57,8%) | Dislipèmia |
| | -21 (32,8%) | Diabètics |
| | -20 (31,3%) | Vasculòpates |
| | -16 (25%) | Hiperparatiroidisme secundari a la IRC |
| | -12 (18,8%) | Descoagulats (11 d'ells amb Sintrom®) |
| | -19 (29,6%) | Cardiopatia (9 d'ells isquèmics) |
| | -8 (12,5%) | AVC |
| | -9 (14%) | Anèmica clínicament significativa |
| | -2 (3%) | Cirrosi hepàtica |
| | -4 (6,2%) | Neoplàsies (2 limfomes, una renal i una de colon) |
| | -58 (90,6%) | Serologia (+) per CMV |
| | -5 | Antecedents o serologies (+) VHB |
| | -3 | Antecedents o serologies (+) VHC |

Fig 23. Quadre descriptiu resum dels receptors de TR de DMIII.

6.1.2 Donants

Al període descrit, a l'HUGTiP es van trasplantar de 64 empelts de 42 donants. D'aquests 64 empelts, 56 ronyons provenien de 35 donants tipus Maastricht III generats al propi Centre. En 14 d'aquestes donacions, un dels ronyons no es va posar al Centre. També es van realitzar 8 TR d'empelts provinents de 7 donants tipus MIII d'altres centres. Com dèiem, 64 empelts de 42 donants.

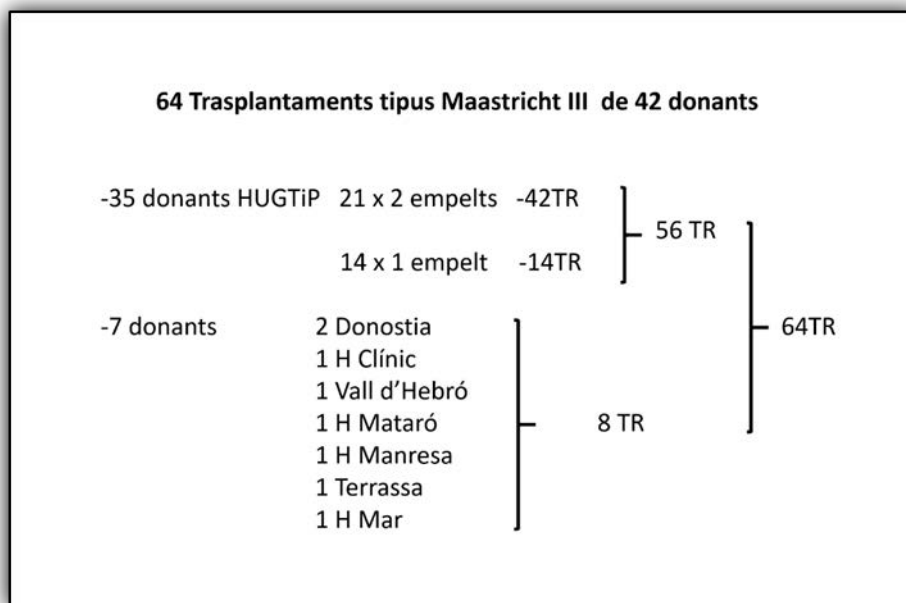


Fig 24. Origen dels 64 empelts DAC MIII trasplantats a l'HUGTiP.

Edat: mitjana de 59,9 anys (rang 35 – 77. DE 11,7). D'ells, 24 (57%) tenien >60 anys.

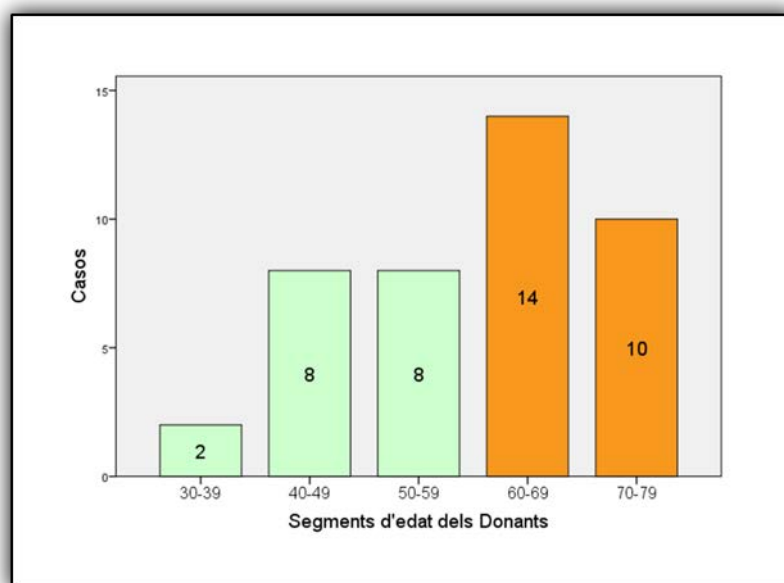


Fig 25. Distribució per segments d'edat dels 42 donants MIII

Gènere: 20 (47,6%) eren homes i 22 (52,4%) dones.

IMC: mitjana de 26,9 (rang 19,7-39,5. DE 4,86).

Dies a Unitats de Crítics: mitjana de 15,8 dies ingressats a una Unitat de Crítics abans de ser donants (rang 4-80 dies, DE 15,6).

Criteris Expandits: 25 dels 42 (59,5%) eren donants de Criteris expandits.

Patologia de base: 20 (47,6%) pacients afectes d'Hipertensió Arterial, 17 (40,5%) amb Dislipèmia i 14 (33,3%) eren Diabètics tipus II.

Serologia per CMV: (+) a 36 (85,8%) dels donants.

A 5 (12%) pacients es va documentar una infecció urinària durant el seu ingrés.

La **creatinina sèrica** mitjana dels donants era de 0,65 mg/dL (rang 0,3 - 1,5 mg/dL, DE 0,25). El Filtrat Glomerular estimat mitjà era de 88,35 mL/min/1.73 m² (rang 60-90, DE 5,48).

Causa de la mort dels 42 donants: AVC 24 (57,1%), IAM 7 (16,7%), AVC + IAM 1 cas (2,4%), Anòxia Cerebral 5 (11,9%), Anòxia cerebral i arrítmia 1 cas (2,4%), arrítmia 1 cas (2,4%), Complicacions de Cirurgies 1 cas (2,4%), Arrítmia 1 cas (2,4%), Miocarditis 1 cas (2,4%), suïcidi 1 cas (2,4%).

| Causa de mort | Casos | Percentatge |
|----------------------------|-------|-------------|
| AVC | 24 | 57,1 |
| IAM | 7 | 16,7 |
| AVC + IAM | 1 | 2,4 |
| Anòxia Cerebral | 5 | 11,9 |
| Anòxia cerebral i arrítmia | 1 | 2,4 |
| Arrítmia | 1 | 2,4 |
| Complicacions de Cirurgies | 1 | 2,4 |
| Miocarditis | 1 | 2,4 |
| Suïcidi | 1 | 2,4 |
| | 42 | 100 |

Taula 7. Causa de mort dels Donants-MIII

| n 42 | N | Mínim | Màxim | Mitjana | DE |
|---------------------|---|-------|-------|--------------|------|
| Edat | 42 | 35 | 77 | 59,86 | 11,7 |
| Dies a UCI | 38 | 4 | 80 | 15,84 | 15,6 |
| Creatinina | 42 | 0,3 | 1,5 | 0,65 | 0,25 |
| Filtrat Glomerular | 34 | 60 | 90 | 88,35 | 5,48 |
| IMC | 35 | 19,7 | 39,5 | 26,9 | 4,86 |
| Gènere | 22 (52,4%) dones i 20 (47,6%) homes | | | | |
| Criteris Expandits | 25/42 (59,5%) | | | | |
| HTA | 20 (47,6%) | | | | |
| Dislipèmia | 17 (40,5%) | | | | |
| DM-II | 14 (33,3%) | | | | |
| CMV (+) | 36 (85,8%) | | | | |
| ITU durant l'ingrés | 5 (12%) | | | | |

Taula 8. Descriptiu resum dels 42 donants MIII de TR

6.1.3 Trasplantaments

Al període estudiat es van practicar 64 trasplantaments de DAC tipus Maastricht III.

Dels 64 empelts renals, 8 provenien de 4 extraccions multi-orgàniques, de ronyons i fetge, realitzades al nostre Centre, utilitzant ECMO entre 1,5-2,5 hores.

L'edat dels donants, com ja hem desglossat, anava des dels 35 als 77 anys, sent la mitjana d'edat dels 64 ronyons trasplantats de 60,2 anys (DE 11,3). A 38 (59%) dels 64 TR, els donants tenien més de 60 anys.

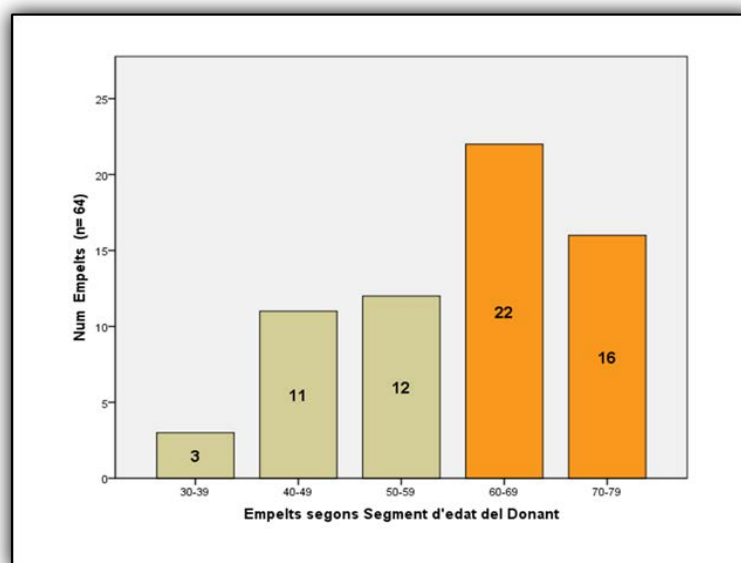


Fig 26. Distribució dels 64 empelts per segments d'edat del donant DMIII

Es tractava de 28 (43,8%) ronyons drets i 36 (56,3%) esquerres. Dels 64 empelts, 49 (76,6%) tenien una sola artèria, 13 (20,3%) dues i 2 (3,1%) tenien tres artèries renals. Un ronyó dret tenia dues venes i un altre una duplictat ureteral complerta.

Dels 64 TR, 42 (65,6%) van ser el primer TR d'aquell dia i 22 (34,4%) el segon. El centre d'extracció va ser a 56 (87,5%) ronyons l'HUGTiP i a 8 (12,5%) a un altre centre.

Els Temps Isquèmia calenta funcional (min) variava entre 7-23 min (mitjana de 12 min, DE 3). Els temps d'isquèmia total (min) van variar entre 11-33 min (mitjana de 16,9 min, DE 5).

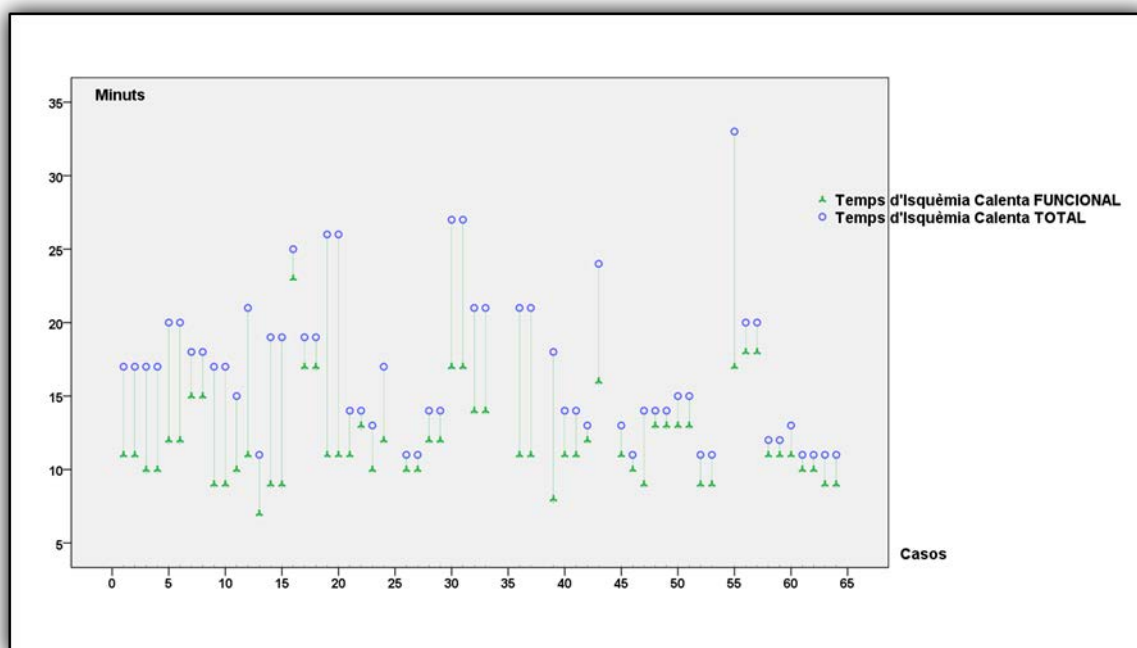


Fig 27. Temps d'isquèmia calenta funcional i total als 64 TR de donant MIII.

Biòpsia: A 46 (72%) ronyons se'ls va fer per protocol una biòpsia prèvia. Hem de tenir en compte que 39 empelts (61%) provenien d'un donant amb criteris expandits. Les puntuacions de la biòpsia pre-trasplantament (scores segons els criteris de Remuzzi ja mencionats), estan resumides a la Taula 9. A destacar, que el 54,7% d'empelts de tota la sèrie (un 76% dels biopsiats) tenien un score 3 o 4, sobre 12.

La puntuació a l'apartat d'artèries era majoritàriament un score 1, sobre 3 (58% de la sèrie i 80,4% dels biopsiats).

| Score | Freqüència | Percentatge |
|------------------------------|------------|-------------|
| Score Total, 0 a 12 | | |
| 0 | 1 | 1,6 |
| 1 | 2 | 3,1 |
| 2 | 7 | 10,9 |
| 3 | 19 | 29,7 |
| 4 | 16 | 25,0 |
| 5 | 1 | 1,6 |
| Score Arterial, 0 a 3 | | |
| 0 | 7 | 10,9 |
| 1 | 37 | 57,8 |
| 2 | 2 | 3,1 |
| Biopsiats | | |
| Sense Biòpsia | 18 | 28,1 |
| Total | 64 | 100,0 |

Taula 9. Distribució dels empelts segons la biòpsia (score segons criteris de Remuzzi)

Mismatch: En quan a la disparitat (Mismatch MM) immunològica de la parella donant-receptor, el 25% tenien un MM total 2-3, mentre que un 47% era de 5-6.

| MM Total (0-6) | Casos | Percentatge |
|----------------|-------|-------------|
| 2 | 8 | 12,5 |
| 3 | 8 | 12,5 |
| 4 | 17 | 26,6 |
| 5 | 21 | 32,8 |
| 6 | 9 | 14,1 |

Taula 10. Distribució de la sèrie segons Mismatch total

| MM | Casos | Percentatge |
|-------|-------|-------------|
| 0,1,1 | 2 | 3,1 |
| 0,1,2 | 1 | 1,6 |
| 0,2,1 | 2 | 3,1 |
| 1,0,1 | 1 | 1,6 |
| 1,1,0 | 5 | 7,8 |
| 1,1,1 | 3 | 4,7 |
| 1,1,2 | 4 | 6,3 |
| 1,2,0 | 2 | 3,1 |
| 1,2,1 | 9 | 14,1 |
| 1,2,2 | 11 | 17,2 |
| 2,1,1 | 3 | 4,7 |
| 2,1,2 | 3 | 4,7 |
| 2,2,0 | 1 | 1,6 |
| 2,2,1 | 7 | 10,9 |
| 2,2,2 | 9 | 14,1 |

Taula 11. Combinacions i freqüència de MM

El tractament immunosupressor d'inducció va incloure la timoglobulina a 55 (86%) trasplantaments, descartant-se per diferents motius a 8 receptors.

El trasplantament es va realitzar en 56 (87,5%) pacients a la fossa ilíaca dreta i en 8 (12,5%) a l'esquerra. A 8 (12,5%) receptors se'ls va deixar col·locat un catèter ureteral de JJ transitòriament per diferents motius.

TIF: Els Temps d'Isquèmia Freda (en hores) transcorreguts entre l'inici de la perfusió freda i el desclapatge dels empelts ja trasplantats, van variar entre 3-22 h (mitjana de 7,27 h, DE 3,85). El TIF mitjà baixa a 6,5 hores als 56 ronyons extrets i trasplantats a l'HUGTiP (rang 3-19 h, DE 2,7h), sent de 12,66 hores (DE 6h) als 8 provinents d'un altre centre. La mitjana de TIF entre els ronyons generats a la casa i els que venen de fora és estadísticament significativa ($p=0,23$).

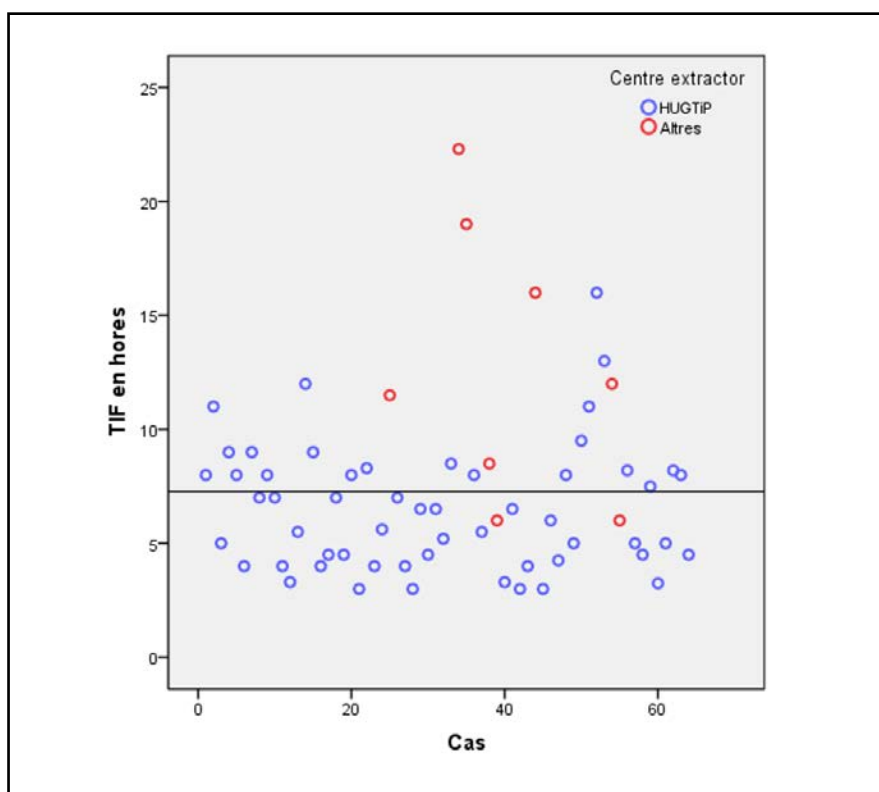


Fig 28. Temps d'isquèmia freda als 64 TR de donants MIII, segons procedència de l'empelt.

Nivell màxim determinat de Tacrolimus en sang: Com ja s'ha comentat, aquest immunosupressor presenta gran variabilitat individual de nivells en sang per diferents pacients a les mateixes dosis i una ajustada finestra terapèutica (entre 10-15 ng/ml), resultant nefrotòxic per sobre i afavorint el rebuig per sota d'aquest nivells. El pic màxim de nivells en sang a la nostra sèrie de 64 TR de DAC variava de 7,4-27,4 ng/ml (mitjana de 15 ng/ml, DE 4,9). Dels 64 TR, 26 (40,6%) tenen documentats a la història pics de nivells de Tacrolimus superiors a 15 ng/ml.

3 anys de programa: (18, 26 i 20) 64 TR

8 TR de DMIII multi-orgànics amb ECMO

Donants, mitjana de 60,2 anys (rang 35-77, DE 11,3)

Donants de criteris expandits 39 (61%)

28 (43,8%) ronyons drets i 36 (56,3%) esquerres

49 (76,6%) una artèria, 13 (20,3%) dues i 2 (3,1%) tres artèries

Temps d'isquèmia calenta funcional mitjà **12 min** (rang 7-23 min, DE 3)

Temps d'isquèmia calenta total (min) mitjà de **16,9 min** (rang 11-33 min, DE 5)

| | | |
|--------------------------------|----|------------|
| 46 (72%) Biopsiats, amb score: | -0 | 1 (1,6%) |
| | -1 | 2 (3,1%) |
| | -2 | 7 (10,9%) |
| | -3 | 19 (29,7%) |
| | -4 | 16 (25%) |
| | -5 | 1 (1,6%) |

| | | |
|-----|----|------------|
| MM: | -2 | 8 (12,5%) |
| | -3 | 8 (12,5%) |
| | -4 | 17 (26,6%) |
| | -5 | 21 (32,8%) |
| | -6 | 9 (14,1%) |

Inducció: Timoglobulina 55 (86%)

FID 56 (87,5%), FIEsq 8 (12,5%)

Catèter JJ a 8 (12,5%)

TIF: mitjà de **7,27 h** (rang 3-22 h, DE 3,85)

Pic de Tacrolimus en sang: mitjana de 15 ng/ml (rang 7,4-27,4 ng/ml, DE 4,9)

Fig 29. Resum descriptiu de dades referents a l'acte del trasplantament dels 64 TR de DAC MIII.

6.2. Viabilitat de ronyons i receptors de donants en assistència controlada

6.2.1 Fallada primària de l'empelt

Per calcular la incidència de fallada primària de l'empelt (FPE) s'han tingut en compte els casos de pèrdua de l'empelt en els quals aquest no va arribar a permetre al receptor sortir de TSR. Estan incloses les complicacions quirúrgiques immediates, les disfuncions primàries de l'empelt i totes les pèrdues d'empelt esdevingudes sense que aquest arribi a funcionar. A la nostre sèrie tenim 4 casos de FPE (6,4%).

| | Edat Receptor | Gènere | IMC | TSR | Mesos a TSR | Diur. Resid. |
|-------|---------------|--------|------|---------|-------------|--------------|
| Cas 1 | 58 | Baró | 21,5 | DP i HD | 84 | 0 |
| Cas 2 | 73 | Baró | 25,4 | HD | 14 | 600 ml |
| Cas 3 | 67 | Baró | 26,1 | HD | 39 | 0 |
| Cas 4 | 45 | Baró | 29 | HD | 15 | 0 |
| Mitja | 60,7 | | 25,5 | | 38 | |

| | Vasculòpata | Sintrom | TR Previ | Ac anti-HLA | MM | MM Total |
|-------|-------------|---------|----------|-------------|-------|----------|
| Cas 1 | - | - | - | 0 | 1,2,2 | 5 |
| Cas 2 | si | - | - | 0 | 2,2,2 | 6 |
| Cas 3 | si | si | - | 0 | 1,1,0 | 2 |
| Cas 4 | - | - | 2 | 46% | 1,2,1 | 4 |

| | Edat Donant | Cr Expandits | TICF min | TICT min | TIF hores |
|-------|-------------|--------------|----------|----------|-----------|
| Cas 1 | 59 | no | 16 | 24 | 4 |
| Cas 2 | 74 | si | 11 | 21 | 8 |
| Cas 3 | 61 | si | 17 | 27 | 5 |
| Cas 4 | 48 | no | 11 | 14 | 3 |
| Mitja | 60,5 | | 13,7 | 21,5 | 5 |

| | Sagnat < 48h | Transfusió | Clavien Dindo | Pic Tacrolimus | Dies Ingrés |
|-------|--------------|------------|---------------|----------------|-------------|
| Cas 1 | - | si | IVa | 0 | 21 |
| Cas 2 | - | si | V | 17.7 | 45 |
| Cas 3 | - | si | II | 18.1 | 36 |
| Cas 4 | si | si | IIIb | 25.9 | 57 |
| Mitja | | | | | 39,7 |

| | Èxitus | Mesos a Èxitus | Biòpsia |
|-------|--------|----------------|-------------------|
| Cas 1 | - | | Trombosi Arterial |
| Cas 2 | Si | 1,5 | NTA |
| Cas 3 | Si | 8 | NTA |
| Cas 4 | - | | Rebuig Agut Cel. |

Taula 12. Resum de les característiques dels 4 TR amb FPE.

Les 4 FPE es van produir a TR de DMIII realitzats entre abril i agost del 2016 en pacients a programa d'HD com a TSR. Dos d'ells van ser èxits, un al mateix ingrés i l'altre als 8 mesos del TR. L'ingrés mitjà va ser de 39,7 dies (21, 45, 36 i 57 dies respectivament). Els 4 pacients es van transfondre durant l'ingrés.

A un **primer** TR es va produir una trombosi de l'artèria renal que va motivar una trasplantectomia a les 24h de l'implant. Aquest pacient, de 58 anys, també va patir durant l'ingrés una pneumònia intrahospitalària i un altre episodi de trombosi arterial, a extremitat superior dreta, que va requerir un by-pass amb Goretex.

Un **segon** cas de FPE era un pacient fràgil de 73 anys, vasculòpata important, amb antecedents de cardiopatia isquèmica i AVC, a qui es va trasplantar un ronyó amb dues artèries, d'un DMIII de 74 anys, amb score de 3 i MM total de 6, amb un TIF de 8 h i un Temps d'isquèmia calenta total (TICT) de 21 minuts. El pacient va ingressar a les 48h del TR a la UCI per un quadre d'angina, anèmia i insuficiència respiratòria. L'empelt no va ser mai funcionant, amb una biòpsia compatible amb NTA. El pacient va acabar sent èxitus als 45 dies d'ingrés per complicacions essencialment respiratòries infeccioses.

El **tercer** cas es tractava d'un pacient de 67 anys vasculòpata, amb antecedents de cardiopatia isquèmica i tractament amb Sintrom®, a qui es va trasplantar un ronyó de DMIII de 61 anys, amb MM de 2, score de 5, TICT de 27 minuts i 5h de TIF. L'Empelt no va funcionar mai, amb proves d'imatge i 4 biòpsies no concloents (NTA i hialinosi arteriolar i arteriosclerosi severes derivades del donant). Va reingressar múltiples vegades per complicacions infeccioses respiratòries i va ser èxitus per una d'elles als 8 mesos del TR.

El **quart** cas de FPE, és un pacient de 45 anys amb antecedents de dos TR previs (els dos amb rebuig crònic confirmat), cirrosi hepàtica 2^a a infecció per VHC, 46% d'AC anti-HLA prèviament al TR, d'un empelt de DMIII de 48 anys, amb extracció multi-orgànica amb ECMO (empelt sense biòpsia), MM total de 4, TCFT de 14 min i TIF de 3 h. Les primeres 48 h del TR es va diagnosticar per ECO-TC de possible malposició arterial amb hipoperfusió de l'hemironyó inferior. Per sagnat originat al transcurs de DIVAS es va haver de revisar quirúrgicament, documentat intra-operatòriament i a posteriori unes correcta perfusió arterial. Les setmanes següents es va confirmar per biòpsia un rebuig cel·lular agut. Després de tractar-lo, a una segona biòpsia hi havia essencialment NTA. L'empelt no va funcionar mai, probablement per causa multifactorial, NTA, hipoperfusió arterial inicial, nefrotoxicat per contrast i rebuig. Als 6 mesos del TR, per complicacions infeccioses es va decidir realitzar una trasplantectomia.

6.2.2. Funció retardada de l'empelt

Com ja s'ha comentat, es defineix la Funció Retardada de l'Empelt (FRE) com l'ús de diàlisi o hemofiltració els primers set dies després d'un trasplantament, excloent els pacients amb Fallada Primària de l'Empelt (FPE). A la nostra sèrie, 23 (38,3%) dels 60 pacients que no van patir una FPE, van requerir d'hemodiàlisi o hemofiltració la primera setmana següent al trasplantament.

Les 3 figures següents resumeixen les dades descriptives bàsiques d'aquests 23 empelts renals amb FRE, tant dels receptors, com dels donants i de fets relacionats amb el TR i l'ingrés posterior.

| 23 Receptors amb FRE | | |
|---|--------|--------------------------|
| Edat 41-81 anys (59,7 de mitjana, DE 9,2) | | |
| 17 homes (74%) i 6 (26%) dones | | |
| 12 (52%) grup 0, 10 (43%) Grup A, 1 grup B | | |
| IMC mitjà de 27 (rang 20,8 - 39,7. DE 4,3) | | |
| Etiologia més freqüent de la IRC: no filiada i Poliquistosi | | |
| 20 (87%) estaven el HD com a TSR | | |
| Temps mitjà en TSR 54,3 mesos (rang 10-117, DE 37,3) | | |
| 12 (52%) sense diüresi residual | | |
| 3 (13%) era un 2º TR | | |
| 18 (78,3%) tractats per HTA | | |
| 11 (47,8%) tractats per DMII | | |
| 17 (73,9%) tractats per DL | | |
| 8 (34,8%) vasculòpates importants | | |
| 23 (100%) CMV (+) | | |
| 6 (26%) descoagulats amb Sintrom® o heparina | | |
| Ac Anti-HLA | -0 | 15 (62,5%) |
| | -6-32% | 5 (21,7%) |
| | ->90% | 3 (13%) hiperimmunitzats |

Fig 30. Dades descriptives dels **receptors** dels 23 empelts amb FRE

19 donants amb 23 Ronyons amb FRE

15 (65,2%) de donants de Criteris Expandits

Edat: mitjana de 62 (rang 43-75, DE 9,8)

13 (56,5) eren homes, 10 (43,5%) dones

14 (61%) amb HTA

13 (56,5%) amb DL

9 (39%) amb DMII

20 (87%) CMV (+)

IMC mitjà 28 (rang 20-37, DE 4,3)

Creatinina: mitjana 0,69 mg/dL (rang 0,3-1,1 mg/dL, DE 0,23)

FG: mitjà de 67 mL/min/1.73 m² (rang 60-90 mL/min, DE 7,1)

Dies a UCI: mitjana 15,4 (rang 5-58, DE 12,6)

Morts: 10 (43,5%) per AVC, 10 (43,5%) per Anòxia o IAM

3 (13%) provinents d'una extracció multiorgànica.

TICF: mitjana de 11,6 min (rang 9-17 min, DE 2,6)

TICT: mitjana de 17,2 min (rang 11-33 min, DE 6,1)

Fig 31. Dades descriptives dels **donants** dels 23 empelts amb FRE

23 actes de trasplantament amb FRE posterior

6 (26%) amb dues artèries

48% Empelts Drets i 52% Empelts esquerres

18 (78%) amb biòpsia prèvia

Score 1: 2 TR, Score 2: 2 TR, Score 3: 8 TR, Score 4: 6 TR.

MM Total: MM2 23%, MM3 18%, MM4 32%, MM5 18%, MM6 9%.

21 (91,3%) Inducció amb Timoglobulina

TIF: mitjana 7,6 h (rang 4-16, DE 2,8)

21 (91%) de TR a FID, 2 a FIEsq

2 (8,7%) se'ls va posar un catèter de JJ

Pic màxim de Tacrolimus: mitjana de 15,3 ng/ml (rang 8,2-27,4 ng/ml, DE 4,8)

Passes d'HD o hemofiltració durant l'ingrés: mitjana de 3,5 sessions

13(59,1%) pacients amb només 1-2 passes

13 (56.5%) amb alguna biòpsia post-TR

2 amb rebuig agut, 1 amb toxicitat per anticalcineurínics i 10 amb NTA

4 amb complicacions importants (Clavien Dindo IIIb o superior)

14 (61%) transfosos

Dies d'ingrés 9-53 (24,7 mitjana, DE 10,8)

3 estan morts al final del seguiment (als 4, 4,5 i 9 mesos)

Fig 32. Dades descriptives dels **Trasplantaments** dels 23 empelts amb FRE

6.2.3. Evolució dels paràmetres funcionals

Disposem d'informació sobre paràmetres funcionals dels 60 empelts trasplantats que no van patir una fallada primària. El seguiment mitjà és de 17,4 mesos (rang 1-37 mesos).

La creatinina sèrica mitjana a 7 dies, un, tres, sis i 12 mesos va ser respectivament de: 4,5 mg/dL, 2,2 mg/dL, 1,6 mg/dL, 1,9 mg/dL i 1,7 mg/dL.

La mitjana de Nadir de Creatinina va ser de 1,3 mg/dL.

La creatinina mitjana al darrer seguiment era de 1,7 mg/dL.

| | N | Mínim | Màxim | Mitjana | DE |
|---------------------|----|-------|-------|------------|------|
| Seguiment (mesos) | 60 | 1 | 37 | 17,4 | 11,6 |
| Cr a 7 dies | 60 | 0,8 | 11,0 | 4,5 | 2,8 |
| Cr a 1 Mes | 60 | 0,8 | 10,0 | 2,2 | 1,6 |
| Cr a 3 Mesos | 55 | 0,8 | 4,1 | 1,6 | 0,6 |
| Cr a 6 Mesos | 48 | 0,8 | 16,0 | 1,9 | 2,1 |
| Cr a 1 any | 39 | 0,8 | 3,8 | 1,7 | 0,7 |
| Nadir Cr | 60 | 0,5 | 2,6 | 1,3 | 0,4 |
| Cr Final Seguiment | 60 | 0,8 | 3,4 | 1,7 | 0,7 |

Taula 13. Evolució de Creatinines sèriques a la sèrie de TR MIII sense FPE

El Filtrat Glomerular estimat mig a 7 dies, un, tres, sis i 12 mesos respectivament va ser de: 23,3 mL/min/1.73 m², 41,8 mL/min/1.73 m², 47,2 mL/min/1.73 m², 48,2 mL/min/1.73 m² i 45,2 mL/min/1.73 m².

| | N | Mínim | Màxim | Mitjana | DE |
|-------------------|----|-------|-------|-------------|------|
| Seguiment (mesos) | 60 | 1 | 37 | 17,4 | 11,6 |
| Fg dia 7 | 60 | 5 | 90 | 23,3 | 21,4 |
| Fg Mes 1 | 60 | 7 | 90 | 41,8 | 21,2 |
| Fg Mes 3 | 55 | 15 | 90 | 47,2 | 17,7 |
| Fg Mes 6 | 48 | 15 | 90 | 48,2 | 16,9 |
| Fg 1any | 39 | 13 | 86 | 45,2 | 17,1 |
| Fg Final Seg | 60 | 13 | 90 | 45,8 | 19,2 |

Taula 14. Evolució del Filtrat Glomerular estimat a la sèrie de TR MIII sense FPE

El Filtrat Glomerular (FG) estimat mitjà al darrer control era de 45,8 mL/min/1.73 m².

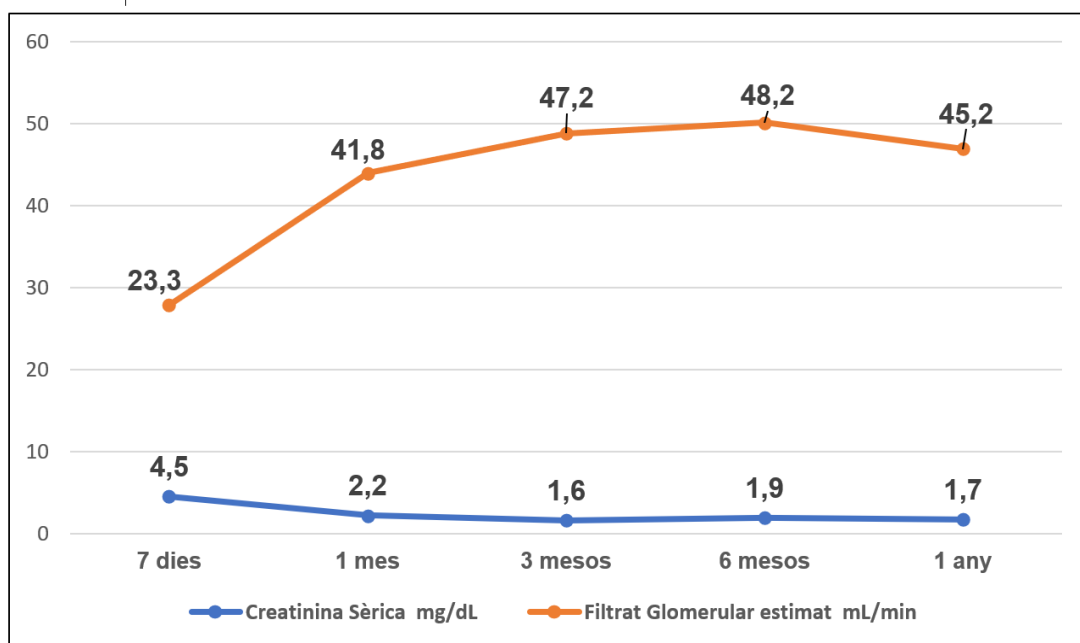


Fig 33. Evolució el primer any de la Creatinina sèrica i el Filtrat Glomerular estimat a la sèrie de TR MIII sense FPE

La necessitat de realitzar-li una biòpsia a l'empelt és un paràmetre indirecte de la seva evolució funcional, ja que tradueix el seu deteriorament o una funció retardada persistent. A 22 (34,4%) dels 64 TR MIII se'ls ha practicat almenys una biòpsia durant l'ingrés del trasplantament o el seguiment. A 12 (18,8%) consta la presència de necrosi tubular aguda com a diagnòstic principal de la biòpsia.

6.2.4. Rebuig agut

A 4 pacients de la sèrie (un **6,25%**) es va arribar a documentar per biòpsia un procés de rebuig de l'empelt, en concret un rebuig agut cel·lular. Tots ells tenien anticossos anti-HLA positius coneguts abans del trasplantament, 23%, 25%, 46% i 98%.

El mismatch mitjà dels pacients amb rebuig era de 4, el de tota la sèrie de 4,24.

3 homes i 1 dona. 45, 45, 54 i 60 anys (mitjana 51 anys)

Mitjana d'IMC 27,4 (rang 21-35). 4 grup sanguini A

4 IRC d'etiologia no filiada

3 a HD i una a DP després d'haver fet HD

35 mesos de mitjana a TSR (rang 5-96, DE 41)

2 sense diüresi residual i 2 < 250 ml/día

3 amb HTAS i DL, cap amb DMII, 2 amb Sintrom®

2 amb TR previ (un segon i un tercer TR)

4 amb AC Anti-HLA (23%, 25%, 46% i 98%)

MM Total 3, 4, 4 i 5

4 donants amb mitjana d'edat de 58,2 anys

Mitjana de 19,3 dies a la UCI i de 38,3 d'IMC

3 empelts drets i un esquerre

3 amb biòpsia de scores 3,4 i 4

2 d'extraccions multi-orgàniques

Mitjana de TICF 11 min (rang 10-12)

Mitjana de TICT 15,7 min (rang 13-20)

Mitjana de TIF de 6 hores (rang 3-9)

Pic de Tacrolimus en ng/ml de 14'3, 13'7, 15'4 i 25'9

1 Fallada Primària de l'Empelt

2 Funció Retardada de l'Empelt

3 recuperen funció

1 èxitus als 9 mesos amb empelt funcionant

Mitjana de 26,8 dies d'ingrés (rang 10-58).

Fig 34. Dades descriptives dels 4 pacients amb rebuig.

Dels 4, un va cursar amb una fallada primària de l'empelt, que no va arribar a ser mai funcionant. Era un tercer TR, amb cirrosi hepàtica, un 46% d'anticossos anti-HLA previs i *mismatch* total de 4 (1,2,1). Va ser re-intervingut per sagnat precoç, la biòpsia informava de NTA i rebuig agut cel·lular i se li va acabar practicant una trasplantectomia als 6 mesos per simptomatologia secundària.

Dos més, amb Ac Anti-HLA previs de 23 i 98% i *mismatch* total de 4 i 3 (1,2,1 i 1,2,0), van cursar amb funció retardada de l'empelt, assolint un bon funcionament posterior a pesar del rebuig. La primera va ser èxitus amb l'empelt funcionant als 9 mesos per un TEP massiu.

El quart, amb un trasplantament previ, 25% d'anticossos Anti-HLA i *mismatch* total de 5 (1,2,2), va assolir a posteriori un funcionament correcte, mantenint-se amb empelt funcionant a pesar del rebuig documentat a la biòpsia.

6.2.5. Supervivència de l'empelt

A data de tancament del present treball (Novembre del 2017), dels 64 pacients que van rebre un trasplantament renal provinent d'un DAC tipus MIII, 4 (6,25%) van patir una Fallada Primària de l'Empelt, de manera que no van sortir mai de TSR. Dos d'ells van acabar morint, als 1,5 i 8 mesos.

El seguiment mitjà dels 60 pacients sense FPE va ser de 17,4 mesos (rang 1-37 mesos, DE 11,6). Durant aquest seguiment, 3 van morir amb empelt funcionant, als 4, 4'5 i 9'5 mesos.

Cap dels 57 pacients que no havien patit una FPE i que estaven vius al final del seguiment (mitjana de 18 mesos, rang 1-38, DE 11,6) havia tornat a rebre TSR, ni havia entrat a la llista d'espera de TR.

Ampliant el seguiment global de 18 a 24 mesos (fins al maig del 2018), tampoc havia entrat cap pacient a TSR, i sí s'havia produït un altre èxitus amb empelt funcionant.

Dels 64 TR de DAC MIII, es van perdre un total de 7 (10,9%) empelts, 4 (6,25%) per FPE i 3 (4,7%) empelts més per mort del pacient.

Si censurem els 5 pacients que acaben morint durant el seguiment (dos d'ells patien FPE), als 59 restants només hi ha 2 (3,4%) pèrdues de l'empelt, les dues per FPE inicial.

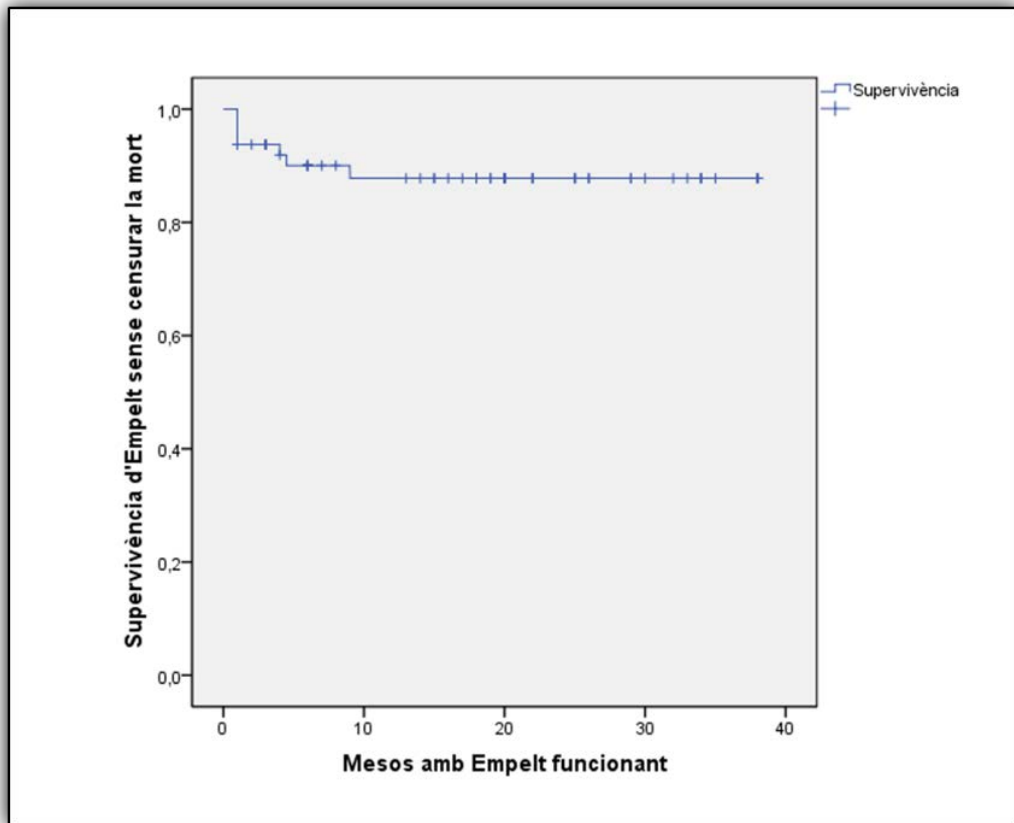


Fig 35. Supervivència de l'empelt sense censurar la mort

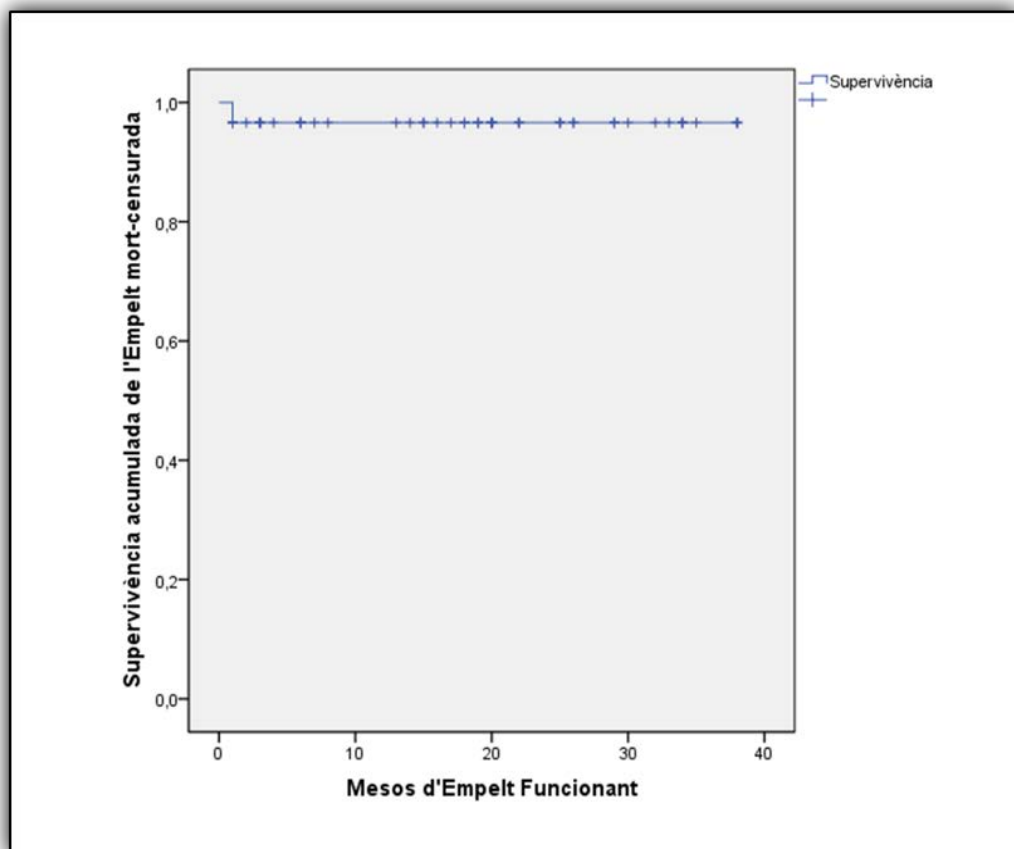


Fig 36. Supervivència de l'empelt censurant la mort

6.2.6. Supervivència del pacient

Com ja s'ha comentat, entre els 64 TR DAC MIII, amb el seguiment mig de 17 mesos d'aquest treball, es van produir 5 morts (7,8%). Concretament, una a 1,5 mesos del TR, al mateix ingrés, i les altres als 4, 4,5, 8 i 9 mesos del TR.

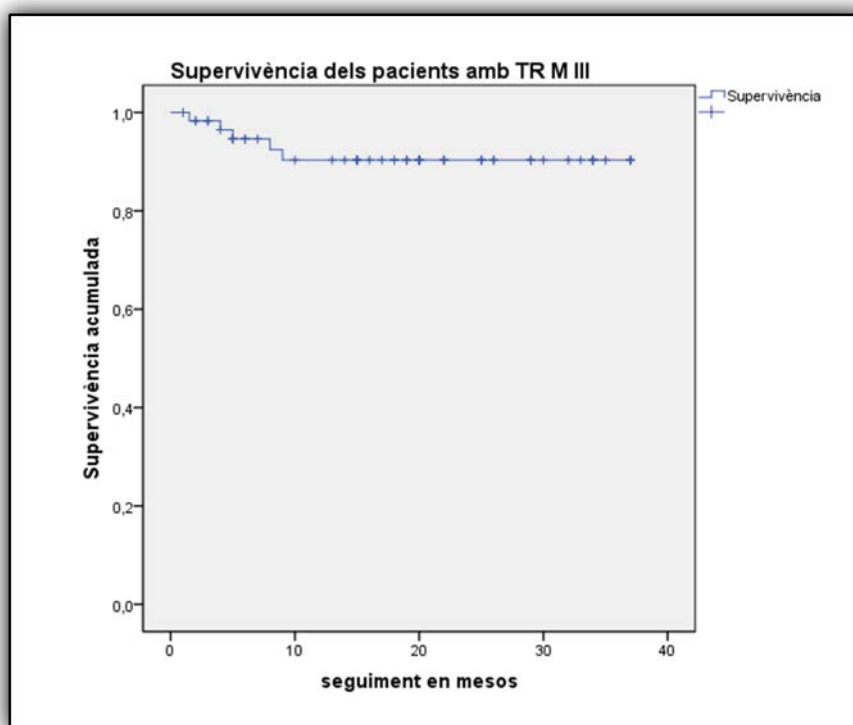


Fig 37. Supervivència dels pacients amb TR de DAC MIII

Des del punt de vista funcional, a l'evolució post-trasplantament d'aquests pacients, 2 van cursar amb Fallada Primària de l'Empelt, i els altres 3 amb Funció Retardada de l'Empelt. Els pacients amb FRE, van assolir un Nadir de Creatinina mitjà de 1 mg/dL, amb una creatinina mitjana abans de l'èxitus de 2 mg/dL i un FG estimat de 34,3 mL/min. Cap dels tres havia reprès TSR abans de la mort. Van tenir l'Empelt funcionat una mitjana de 5,8 mesos, fins a la seva mort.

La **causa** de la mort va ser:

1,5 mesos: **infecció respiratòria** complicada a home de 73 anys amb FPE

4 mesos: **infecció respiratòria** complicada a home de 69 anys amb empelt funcionant

4,5 mesos: **Aturada cardio-respiratòria** a home de 68 anys amb empelt funcionant

8 mesos: **infecció respiratòria** complicada a home de 67 anys amb FPE

9 mesos: **TEP massiu** a dona de 54 anys amb empelt funcionant

Receptors Morts 5/64 (7,8%)

1 dona i 4 homes

Edat: mitjana 66,2 anys (rang 54-72 anys)

IMC: mitjana 24,2 (rang 24-31)

IRC: 3 Etiologia no filiada, 1 NP diabètica, 1 Nefroangioesclerosi

TSR: 4 a HD, 1 a DP després d'HD

Temps en TSR: mitjana 40,2 mesos (rang 14-96, DE 32,7)

Diüresi residual: 3 < 200 ml, 2 d'uns 500 ml

Cap amb TR previ

4 amb HTA, 3 vasculòpates importants, 2 DM-II, 2 DL

2 amb tractament descoagulant

5 CMV (+) 1 VHC (+)

2 amb AC Anti-HLA (+), de 9 i 23%

Fig 38. Dades descriptives dels 5 pacients morts durant el seguiment

Donants dels pacients èxits

Edat: mitjana 70,4 anys (rang 61-74)

3 dones i 2 homes

Tots de Criteris Expandits

4 amb HTA, 2 DM-II, 2 DL

3 morts per AVC, 1 per IAM i 1 per complicacions postquirúrgiques

Dies a UCI: mitjana 14,4 (rang 5-41)

IMC: mitjana 32,3 (rang 28-37)

Creatinina: mitjana de 0,6 mg/dL

Score de la biòpsia: 3, 3, 3, 4 i 5

3 ronyons Drets, 2 Esquerres

3 ronyons amb una artèria, 2 amb dues

Tots CMV (+)

TICF: mitjana 12,8 min (rang 11-17)

TICT: mitjana 19,8 min (rang 14-27)

Fig 39. Dades descriptives dels donants dels 5 TR que van morir

| Trasplantaments dels pacients èxits | |
|--|--|
| MM Total: | 2, 2, 4, 4 i 6 |
| TIF: | 7,3 h de mitjana (5-8 h) |
| | 4/5 es van transfondre |
| | 1 amb sagnat < 48h, que precisà cirurgia |
| Clavien Dindo: | 2 II, 1 IIIa, 1 IVb, 1 V |
| Dies d'ingrés: | 35,4 de mitjana (26-45) |

Fig 40. Dades descriptives dels trasplantaments dels 5 casos que van ser èxits

La mitjana de pic en sèrum de nivells de Tacrolimus al seguiment dels tres pacients amb empelts funcionants va ser de 19,8 ng/ml (rang 18-27,4 ng/ml).

Un d'ells va patir rebuig agut, documentat per biòpsia, sense gran repercussió funcional al final del seguiment. El MM Total del cas era de 4 (1,2,1), el pacient tenia un 23% se Ac Anti-HLA i la inducció s'havia realitzat amb timoglobulina.

6.2.7. Complicacions

Els apartats previs ja han descrit la presència a la sèrie de FPE 4 (6,3%), FRE 23 (38,3%), Rebuig 4 (6,3%) , pèrdua global d'empelts 7 (11%), pèrdua d'empelts mort censurada 2 (3,4%) i mort 5 (7,8%).

El present apartat descriu les complicacions relacionades amb l'ingrés del TR.

Si utilitzem la classificació de Clavien-Dindo, a la sèrie hi ha 16 (25%) TR als quals no se'n descriu cap complicació, i 38 més (59,4%) als quals tan sols es descriuen complicacions lleus, graus I i II. És a dir, a un total de 54 (84,4%) dels TR de DAC MII no se'n descriuen complicacions remarcables. Després hi ha 7 (11%) TR amb complicacions grau III, 2 de grau IV i una mort (grau IV).

A 7 (11%) TR es va produir un sagnat les primeres 48h, un d'ells durant la realització d'un DIVAS precoç per patologia arterial. Dels 7 amb sagnat, 4 es van haver de re-intervenir i 3 es van tractar de manera conservadora, 2 eren cirròtics, 1 rebia tractament amb Sintrom® i a 3 l'empelt tenia més d'una artèria.

La taula 16 recull les complicacions principals descrites als informes d'alta i cursos clínics. Òbviament, algunes d'elles es van concentrar en part dels pacients.

| Clavien-Dindo | Freqüència | Percentatge | % acumulat |
|---------------|------------|-------------|------------|
| cap | 16 | 25,0 | 25,0 |
| I | 8 | 12,5 | 37,5 |
| II | 30 | 46,9 | 84,4 |
| IIIa | 3 | 4,7 | |
| IIIb | 4 | 6,3 | |
| IVa | 1 | 1,6 | |
| IVb | 1 | 1,6 | |
| V | 1 | 1,6 | |
| Total | 64 | 100,0 | 100,0 |

Taula 15. Freqüència de complicacions segons la classificació de Clavien-Dindo

| Complicacions | n | (%) | Tractament |
|---------------------------|----|--------|--|
| Necessitat de transfusió | 26 | (40,6) | |
| Anèmia | 12 | (18,8) | |
| Trombopènia | 2 | (3,1) | |
| Pancitopènia | 1 | (1,6) | |
| Limforrea | 9 | (14) | Instil·lacions amb Povidona |
| Sagnat < 48 h | 7 | (11) | 4 Re-intervinguts 3 Tractament conservador |
| Ferides | 7 | (11) | 1 Eviscerat re-intervingut 3 Seromes 3 Ferides infectades i drenades |
| Fístula Vesical | 5 | (7,8) | Sondatge |
| Retencions Agudes d'Orina | 4 | (6,3) | Sondatge |
| Hematúria rellevant | 2 | (3,1) | Rentats vesicals |
| Infart renal segmentari | 2 | (3,1) | Tractament conservador |
| Estenosi artèria renal | 2 | (3,1) | Tractament conservador |
| Ili paralític | 2 | (3,1) | |
| Trombosi artèria renal | 1 | (1,6) | Trasplantectomia |
| Fístula Ureteral | 1 | (1,6) | Re-implant ureteral |
| Insuficiència Cardíaca | 3 | (4,7) | |
| Angina | 3 | (4,7) | |
| Fibril·lació Auricular | 3 | (4,7) | |
| Infeccions urinàries | 17 | (26,5) | |
| Abscés prostàtic | 1 | (1,6) | Drenatge via transrectal |
| Infecció Respiratòria | 11 | (17,2) | |
| Gastroenteritis o Diarrea | 7 | (11) | |
| Reactivació de CMV | 2 | (3,1) | |

Taula 16. Complicacions descrites durant l'ingrés del TR i la seva freqüència.

La durada de l'ingrés es considera un indicador de la presència de complicacions a la majoria de Centres i treballs. La mitjana d'estança hospitalària a aquesta sèrie de TR de DAC MIII va ser de 18,6 dies (rang 8-57 dies, DE 11,3). Dels 64 pacients, 42 (65,6%) van tenir un ingrés \leq 18 dies, 32 (50%) \leq 14 dies i 19 (29,7%) \leq 10 dies.

Dels 64, 10 (15,6%) pacients van tenir un ingrés \geq un mes. Número que coincideix amb els 10 pacients que van tenir complicacions a l'escala de Clavien-Dindo graus IIIa o superior, encara que la meitat d'aquests van estar ingressats menys d'un mes.

6.3. Factors que han influït sobre la viabilitat de ronyons i pacients

6.3.1 Fallada primària de l'empelt (FPE)

A l'anàlisi univariant no s'han establert relacions estadísticament significatives entre la fallada primària de l'empelt i els paràmetres dels receptors, els donants, els empelts o de l'acte del trasplantament. Tan sols hi havia una relació significativa de la FPE amb l'any del programa ($\chi^2 = 6,236$; $p=0,044$). Les 4 FPE es van produir el segon any, dels tres estudiats.

6.3.2. Funció retardada de l'empelt (FRE)

A l'anàlisi univariant s'ha observat una relació estadísticament significativa entre FRE i:

- Temps del receptor a tractament substitutiu renal (T = 2,016; p = 0,048).
- Diuresi residual del receptor (T = 2,815; p = 0,007).
- Valors pre-trasplantament d'anticossos anti-HLA (T = 2,106; p = 0,046)
- Mismatch total (T = 2,624; p = 0,011).

6.3.3 Evolució dels paràmetres funcionals

La tabla 17 recull les relacions estadísticament significatives a l'anàlisi univariant entre els paràmetres funcionals i les diferents variables de l'estudi.

S'observa una relació repetida en especial amb l'edat de donant i receptor, amb els donants de criteris expandits, amb l'IMC del receptor i amb els donants diabètics o hipertensos.

| Variables | Creatinina | | | | | Filtrat Glomerular | | | |
|--------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | 1 mes | 3 mesos | 6 mesos | 12 mesos | Nadir | 1 mes | 3 mesos | 6 mesos | 12 mesos |
| Del RECEPTOR | | | | | | | | | |
| EDAT | | | | R = 0,340 p = 0,034 | | R = -0,360 p = 0,005 | R = -0,428 p = 0,001 | R = -0,560 p = 0,000 | R = -0,484 p = 0,002 |
| IMC | | | | R = 0,336 p = 0,037 | R = 0,463 p = 0,000 | R = -0,270 p = 0,037 | | | R = -0,336 p = 0,037 |
| Gènere | | T = 2,763 p = 0,08 | | | T = 3,710 p = 0,000 | | | | |
| Temps a TRS | | | | | | | | | R = 0,356 p = 0,028 |
| Diüresi Residual | | | R = 0,282 p = 0,047 | | | | | | |
| Sintrom | | | | | | | | | T = 2,404 p = 0,021 |
| Pic Històric de Ac anti-HLA | | | | | | | | | R = 0,318 p = 0,049 |
| Del DONANT | | | | | | | | | |
| EDAT | R = 0,303 p = 0,019 | R = 0,321 p = 0,017 | | R = 0,391 p = 0,014 | R = 0,333 p = 0,019 | R = -0,525 p = 0,000 | R = -0,486 p = 0,000 | R = -0,507 p = 0,000 | R = -0,570 p = 0,000 |
| Criteris Expandits | T = 3,550 p = 0,001 | | | T = 2,088 p = 0,044 | T = 2,767 p = 0,008 | T = 4,132 p = 0,000 | T = 3,158 p = 0,003 | T = 3,52 p = 0,001 | T = 3,121 p = 0,003 |
| Dies a Unitat de Crítics | | R = 0,301 p = 0,032 | | | | | | | |
| HTA | | | | | | | | T = 2,034 p = 0,048 | T = 2,291 p = 0,028 |
| DM | | | | | T = 2,558 p = 0,013 | T = 3,058 p = 0,003 | T = 2,119 p = 0,039 | | |
| Dislipèmia | | | | | T = 2,313 p = 0,024 | T = 2,44 p = 0,018 | | | |
| Del TRASPLANTAMENT | | | | | | | | | |
| Any del programa | | | | | | | | F = 5,152 p = 0,01 | |
| Número d'artèries | | | | | | | R = -0,68 p = 0,048 | | |
| Temps d'Isquèmia Calenta Total | R = 0,369 p = 0,006 | | | | | | | | |
| Funció Retardada de l'Empelt | T = 3,4 p = 0,01 | T = 2,585 p = 0,013 | | | | T = 2,855 p = 0,006 | | | |

Taula 17. Anàlisi univariant de variables de l'estudi amb els paràmetres funcionales.

Necessitat de Biòpsia de l'empelt

- Receptor amb trasplantament previ ($\chi^2 = 3,426$; $p = 0,038$).
- Pic històric d'anticossos anti-HLA ($T = 2,167$; $p = 0,043$).
- IMC del donant ($T = 3,294$; $p = 0,02$).
- Diüresi residual del receptor ($T = 3,297$; $p = 0,002$).
- Any del programa de MIII ($\chi^2 = 7,077$; $p = 0,029$).

NTA a la biòpsia

- Tipus de tractament substitutiu renal ($\chi^2 = 9,834$; $p = 0,043$).
- Receptor amb trasplantament previ ($\chi^2 = 6,114$; $p = 0,021$).
- IMC del donant ($T = 3,871$; $p = 0,000$).
- Causa d'èxitus del donant ($\chi^2 = 31,085$; $p = 0,000$).
- Score dels vasos a la biòpsia de l'empelt ($T = 2,107$; $p = 0,041$).

6.3.4 Rebuig agut

Relacions estadísticament significatives amb la presència de rebuig a l'anàlisi univariant:

- Receptor amb trasplantament previ ($\chi^2 = 10,536$; $p = 0,004$).
- Pic històric d'anticossos anti-HLA ($T = 3,774$; $p = 0,000$).
- Grup sanguini del receptor ($\chi^2 = 7,927$; $p = 0,048$).
- Etiologia de la insuficiència renal del receptor ($\chi^2 = 20,153$; $p = 0,017$).
- Diüresi residual del receptor ($T = 4,173$; $p = 0,000$).
- IMC del donant ($T = 3,871$; $p = 0,000$)
- Causa d'èxitus del donant ($\chi^2 = 18,299$; $p = 0,032$).
- Donació multi-orgànica ($\chi^2 = 6,973$; $p = 0,012$).

6.3.5. Supervivència de l'empelt

Donat que no es va perdre cap empelt a banda dels 4 amb FPE i de dos perduts per mort amb empelt funcionant, l'estudi de supervivència de l'empelt censurant la mort és superposable al dels casos de FPE.

Si es fa un anàlisi univariant dels factors amb relació estadísticament significativa amb la supervivència de l'empelt no censurada amb la mort, únicament es veu relació amb:

- Receptor HVC positiu ($\chi^2 = 4,93$; $p = 0,030$).
- Dies d'ingrés ($T = 5,296$; $p = 0,000$).

6.3.6 Supervivència dels pacients

Relacions estadísticament significatives a l'anàlisi univariant:

- Edat del donant ($T = 2,155$; $p = 0,035$).
- IMC del donant ($T = 2,049$; $p = 0,046$).

- Fallada primària de l'empelt ($\chi^2 = 10,544$; $p = 0,028$).
- Dies d'ingrés ($T = 3,825$; $p = 0,000$).
- Mesos fins a la mort i complicacions durant l'ingrés ($T = 0,903$; $p = 0,036$).

6.3.7 Complicacions

A l'apartat de complicacions, es van trobar les següents relacions univariants estadísticament significatives:

Complicacions si/no:

- Creatinina del donant ($T = 2,648$; $p = 0,011$).
- Funció retardada de l'empelt ($\chi^2 = 5,602$; $p = 0,009$).

Complicacions segons l'escala de Calvien Dindo:

- Receptor amb vasculopatia ($F = 14,507$; $p = 0,043$).
- Receptor HVC positiu ($F = 15,577$; $p = 0,001$).
- Funció retardada de l'empelt ($F = 14,940$; $p = 0,011$).

Dies d'ingrés:

- Diüresi residual del receptor ($T = 0,293$; $p = 0,019$).
- Receptor HVC positiu ($\chi^2 = 0,344$; $p = 0,001$).
- Edat del donant ($R = 0,261$; $p = 0,037$).
- Col·locació de catèter ureteral de JJ ($T = 3,361$; $p = 0,002$).
- Funció retardada de l'empelt ($T = 5,175$; $p = 0,000$).
- Necessitat de biòpsia post-trasplantament ($T = 2,212$; $p = 0,04$).
- Presència de complicacions o no ($T = 61,928$; $p = 0,000$).
- Fallada primària de l'empelt ($T = 4,399$; $p = 0,000$).

6.4. Anàlisi multivariant

Es van realitzar diversos models de regressió multivariant dels factors associats a la funció retardada de l'empelt, a la pèrdua de l'empelt no censurada amb la mort, la mortalitat, la presència de complicacions i a la fallada primària de l'empelt.

Els models finals van mostrar alguns factors associats de manera significativa, tal com recull la taula 18.

| Funció Retardada de l'Empelt | B | E.T. | Wald | gl | Sig. | Exp(B) |
|--|--------|-------|-------|----|--------------|--------|
| Temps a TSR | ,050 | ,020 | 6,295 | 1 | 0,012 | 1,051 |
| DM al Receptor | -2,715 | 1,228 | 4,888 | 1 | 0,027 | ,066 |
| HTA al donant | -3,571 | 1,578 | 5,119 | 1 | 0,024 | ,028 |
| Complicacions | B | E.T. | Wald | gl | Sig. | Exp(B) |
| IMC del receptor | -,267 | ,129 | 4,287 | 1 | 0,038 | ,766 |
| Pèrdua de l'empelt no censurada | B | E.T. | Wald | gl | Sig. | Exp(B) |
| Temps a TRS | ,053 | ,023 | 5,129 | 1 | 0,024 | 1,054 |
| Mismatch total | -1,233 | ,543 | 5,150 | 1 | 0,023 | ,291 |
| Transfusió | -4,381 | 1,563 | 7,856 | 1 | 0,005 | ,013 |

TSR: tractament substitutiu renal. IMC: Índex massa corporal. DM: Diabetis mellitus. HTA: Hipertensió arterial.
Taula 18. Anàlisi multivariant. Factors associats amb la funció retardada de l'empelt, complicacions i pèrdua de l'empelt no censurada amb la mort.

7. Discussió

7. Discussió

Valorem els resultats dels 3 primers anys de TR de DMIII a l'HUGTiP comparant-los amb les dades nacionals de les memòries de la ONT i del grup GEODAS-3.

El darrer informe d'activitat de la ONT sobre donació en assistència [Informe de actividad de donación y trasplante de donantes en asistencia. Informe actividad. España 2016. Organización Nacional de Trasplantes. Ministerio de Sanidad] (5) conté informació sobre aquest tipus de donacions des del 2001 al 2016. Les dades sobre resultats del trasplantament renal, fan referència a 1112 empelts provinents de DA realitzats entre els anys 2012 i 2015, en concret 577 empelts renals de DAC tipus III de Maastricht.

La *Sociedad Española de Nefrología* i el seu grup de treball de *Trasplante Renal* (SENTRA), apadrinen el "Grupo de estudio español de evolución clínica de receptores de donantes en asistencia tipo III – GEODAS-III". Aquest, recull dades des del 2012 procedents d'almenys 19 hospitals i comunica els seus resultats en diferents àmbits, com per exemple al XLVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología, celebrat a Burgos a l'octubre del 2017; Abstract número 446 (13). A partir d'aquest abstract i de la informació cedida pel Servei de Nefrologia de l'HUGTiP, que és centre participant del grup, disposem de dades del grup GEODAS sobre 566 receptors de TR de DMIII (recollides fins al desembre del 2016).

7.1. Viabilitat de ronyons i receptors de donants en assistència controlada

7.1.1 Fallada primària de l'empelt (FPE)

Entre el TR de DMIII de l'HUGTiP, la FPE s'ha produït a 4 pacients (un 6,25%). Aquesta xifra és lleugerament superior a la comunicada a la memòria de la ONT i a la informació del grup GEODAS.

| TR de DMIII | n | Edat | FPE n (%) |
|---------------|-----|-----------------------|-----------|
| HUGTiP | 64 | 58,6 (31-82; DS 11,5) | 4 (6,25%) |
| ONT | 577 | 55 (3-82; DS 12) | 25 (4,3%) |
| GEODAS | 566 | 56,5 (19-83; DS 12) | 19 (3,4%) |

Taula 19. Fallada primària de l'empelt a l'HUGTiP comparada amb la informació disponible de la ONT i del grup GEODAS.

Les causes de FPE a la nostra sèrie van ser: trombosi arterial, NTA aguda i èxits a 1,5 mesos, NTA no recuperada (atribuïble a una no funció primària de l'empelt) i una darrera multifactorial (hipoperfusió inicial per malposició de l'empelt corregida, sagnat agut, NTA i rebuig agut).

Resumint 2/4 casos amb un factor quirúrgic arterial, un per èxits del pacient encara amb NTA i un per no funció primària de l'empelt.

Al grup GEODAS consten com a causa dels 19 casos de FPE: a 12 (63%) la presència de complicacions quirúrgiques vasculares, 2 per èxits del pacient, 1 per problemes a la via urinària, 2 per rebuig i 2 per "mala perfusió" de l'empelt.

Creiem que donada la n de la nostre sèrie (9 vegades inferior) i els percentatges generalment baixos d'aquest esdeveniment, la nostra xifra de FPE, lleument superior, no té una significació remarcable. Un sol cas de més de FPE canvia els percentatges de manera dràstica.

| Causes de FPE | GEODAS (n=19/566) | HUGTiP (n=4/64) |
|----------------------------|------------------------------|----------------------------|
| Complicacions vasculares | 12 (63,2%) | 2 (50%) |
| No funció primària | 2 (10,5%) | 1 (25%) |
| Rebuig agut | 2 (10,5%) | |
| Complicacions quirúrgiques | 1 (5,3%) | |
| Èxits | 2 (10,5%) | 1 (25%) |

Taula 20. Causes de Fallada primària de l'empelt segons la informació disponible del grup GEODAS i a la nostre sèrie.

7.1.2. Funció retardada de l'empelt (FRE)

La xifra de FRE a la nostra sèrie és d'un 38,3%, 23 pacients dels 60 que no havien patit una fallada primària de l'empelt. Un percentatge 10% inferior al de la informació disponible del grup GEODAS i un 20% inferior al comunicat a la memòria de la ONT pels TR de DMIII.

| TR de DMIII | (n) | Edat | FRE n (%) |
|---------------|-----|-----------------------|-----------------------|
| HUGTiP | 60 | 58,5 (31-81; DS 11,2) | 23 (38,3 %) |
| ONT | 539 | -- | 313 (58 %) |
| GEODAS | 547 | 58,2 (21-82; DS 11,1) | 267 (48,8 %) |

Taula 21. Funció retardada de l'empelt a l'HUGTiP comparada amb la informació disponible de la ONT i del grup GEODAS.

Les xifres de FRE de la sèrie de l'HUGTiP són millors que totes les consultades a memòries i literatura. Més, tenint en compte que la tècnica d'extracció ultra-ràpida, que utilitzem nosaltres, s'ha associat a major incidència de FRE, 64,3% vs 46%, (5).

Tal com explicàvem a material i mètodes (apartat 5.3.), la grandària de la mostra necessària per confirmar la correlació estadísticament significativa d'aquesta diferència de proporcions a la FRE hauria estat d'uns 100 casos. Aquesta és una de les limitacions d'aquest estudi.

7.1.3. Evolució dels paràmetres funcionals

A la memòria de la ONT (5) no es transcriuen dades concretes sobre l'evolució dels paràmetres funcionals als TR de DMIII. Sí disposem d'informació sobre l'evolució de les creatinines sèriques, en especial del primer any, de 566 TR del grup GEODAS.

| TR de DMIII | (n) | Creatinina a 1 mes | Creatinina a 3 mesos | Nadir de Creatinina 1 ^{er} any |
|-----------------------|-----|--------------------------------|----------------------------------|---|
| HUGTiP | 64 | 2,22 (0,8-10; SD 1,6) | 1,64 (0,8-4,1; SD 0,56) | 1,29 (0,5-2,6; SD 0,41) |
| GEODAS | 566 | 2,26 (0,6-9,4; SD 1,3) | 1,81 (0,59-10,9; SD 0,88) | 1,53 (0,39-8,86; SD 0,8) |
| HUGTiP sense FRE | 37 | 1,71 (0,8-3,6; SD 0,7) | 1,5 (0,8-2,5; SD 0,4) | 1,22 (0,7-2,1; SD 0,31) |
| GEODAS sense FRE | 280 | 1,72 (0,6-7,8; SD 0,9) | 1,59 (0,7-10,9; SD 0,82) | 1,35 (0,6-7,82; SD 0,65) |
| HUGTiP amb FRE | 23 | 3,05 (0,9-10; SD 2,2) | 1,88 (1-4,1; SD 0,71) | 1,4 (0,5-2,6; SD 0,52) |
| GEODAS amb FRE | 267 | 2,72 (0,85-9,4; SD 1,4) | 1,99 (0,59-6,59; SD 0,89) | 1,7 (0,39-8,86; SD 0,86) |

Taula 22. Evolució de la creatinina sèrica als TR de DMIII de la nostra sèrie comparada amb la informació disponible del grup GEODAS. Primer s'expressen xifres globals i després desglossant entre aquells que havien patit FRE i els que no.

Les xifres de l'HUGTiP són equiparables, de fet, lleugerament millors en quasi tots els apartats, allà a on hi ha dades disponibles a nivell nacional per poder-nos comparar.

7.1.4. Rebuig agut

A la sèrie de l'HUGTiP hi ha 4 casos documentats de rebuig. Tots ells un rebuig cel·lular agut. Només 3 (4,6%) d'ells es van documentar per biòpsia durant els tres primers mesos després del trasplantament.

| TR de DMIII | (n) | Ac anti-HLA >80% | Mismatch | Inducció amb Timoglobulina | Rebuig <3 mesos |
|-------------|-----|---|---------------------|----------------------------|-----------------|
| HUGTiP | 64 | 3 (4,6 %) | 4,24 (2-6; SD 1,23) | 55 (86%) | 3 (4,7%) |
| GEODAS | 566 | 22 (3,9 %) | 3,89 (0-6; SD 1,32) | 379 (67%) | 8 (1,4%) |
| ONT | 560 | 4 (0,7%) de pèrdua d'empelt el primer any per rebuig agut | | | |

Taula 23. Informació immunològica principal i percentatge de rebuigs a la nostra sèrie i a la informació disponible del grup GEODAS.

A l'HUGTiP hi ha un percentatge de pacients amb anticossos anti-HLA previs al TR >80% i un mismatch mitjà més alts que els que ens consten del grup GEODAS. Així mateix, la proporció de pacients amb inducció amb Timoglobulina és superior a la nostra sèrie. Donades les xifres de rebuig comunicades a la literatura (14), una possibilitat és que la nostra xifra lleugerament superior de rebuigs respecte al grup GEODAS es degui més a una infra-estimació a la informació rebuda per aquest grup, que en depèn de la comunicació acurada dels casos de rebuig pels diferents centres.

7.1.5. Supervivència de l'empelt

A la memòria de ONT, la supervivència de l'empelt mort censurada a l'any en TR de DAC és de aproximadament un 93%. Entre els receptors d'un TR de DMIII es van produir 43/560 (7,5%) de pèrdues de l'empelt el primer any després de censurar els 17 pacients morts. D'aquestes 43 pèrdues (mort censurades) de l'empelt el primer any, 25 (4,5%) són atribuïbles a la FPE inicial. Això ens deixaria, 18 (3,2%) empelts que havien arribat a funcionar i es van perdre el 1er any per causa diferent a la mort del pacient.

A l'HUGTiP, 5 pacients moren durant el seguiment (dos d'ells patien FPE). Dels 59 restants només hi ha 2 (3,4%) pèrdues de l'empelt, les dues per FPE inicial.

Les dades del grup GEODAS (excepte la supervivència de l'empelt a l'any) són d'un tall fet al desembre del 2016, amb un seguiment mitjà de 20,4 mesos, sol 3 mesos superior al de la nostra sèrie.

A l'HUGTiP, les dades són les mateixes al tall de l'any que al final del seguiment (17 mesos de mitjana).

La supervivència de l'empelt a l'HUGTiP és millor, gràcies a la absència de pèrdues d'empelts funcionants durant el seguiment per causes diferents a la mort del pacient.

| | HUGTiP (2/59) | GEODAS (38/544)* | ONT (45/560) |
|---|------------------|---------------------|-----------------|
| FPE | 2 (3,4%) | 19 (3,4%)* | 25 (4,4%) |
| Pèrdua per altres causes | 0 % | 19 (3,4%)* | 18 (3,2%) |
| Pèrdua mort censurada d'empelt el 1er any | 2 (3,4%) | 38 (6,9%)* | 45 (7,6%) |
| % Supervivència mort censurada a 1 any | 57/59 (96,6%) | 93,1% | 515/560 (92,4%) |

* Les dades del grup GEODAS amb un seguiment mitjà de 20 mesos.
Taula 24. Pèrdua i supervivència de l'empelt mort censurades el primer any.

7.1.6. Supervivència dels pacients

A la memòria de la ONT, 17/577 (3%) dels receptors de TR de DMIII moren el primer any, essencialment per patologia cardiovascular o infecciosa.

A les dades del grup GEODAS es registren 19/566 (3,35%) morts el primer any, i 21/566 (3,7%) durant els 20 mesos de seguiment mitjà. La probabilitat de supervivència del pacient a l'any era d'un 96.6%, als dos anys de 95.9% i als 3 anys del 95%.

A l'HUGTiP, amb un seguiment mitjà de 17,4 mesos, 5/64 (7,8%) pacients van morir, tots ells els 9 primers mesos). La supervivència a l'any és doncs de 92,2%, sensiblement inferior a la informació disponible dels grups nacionals.

Només un pacient va morir durant l'ingrés del trasplantament, els altres 4 van ser èxits en ingressos posteriors, 2 per patologia cardiovascular i 2 per infeccions respiratòries (un d'ells amb empelt no funcionant).

| | HUGTiP | GEODAS | ONT |
|------------------------------------|---------------|-----------------|---------------|
| Mortalitat el 1er any | 5/64 (7,8%) | 19/566 (3,3%) | 17/577 (3%) |
| Supervivència del receptor a 1 any | 59/64 (92,2%) | 547/566 (96,7%) | 560/770 (97%) |

Taula 25. Supervivència dels receptors d'un TR de DMIII a un any en la nostra sèrie i a les dades de la ONT i del grup GEODAS.

7.1.7. Complicacions

Els registres de la ONT i del grup GEODAS no fan especial referència a complicacions quirúrgiques. A la literatura no trobem treballs específics sobre complicacions quirúrgiques dels TR de DMIII, i menys utilitzant la classificació de Clavien Dindo.

Sí que trobem alguns treballs del nostre entorn específicament sobre complicacions quirúrgiques a TRDC (15). A aquest treball, Hernández et al. (de la Universitat de la Laguna) descriuen una o més complicacions a 299/870 (34%) dels trasplantaments, i

complicacions múltiples a 65/870 (7,4%). Les complicacions van requerir re-intervenció a 126 (14,5%) casos (equivaldrien a un grau de Clavien Dindo \geq IIIa). A 37 (4,3%) casos, l'empelt es va perdre per complicacions quirúrgiques.

Encara que es tracta de TRDC, la sèrie, és del nostre entorn i prou àmplia per constituir una referència. A la taula 26, comparem algunes de les complicacions quirúrgiques més importants. Constatem unes freqüències inferiors a l'HUGTiP, a excepció del apartat de limforrees (14%).

| | HUGTiP (n=64) | La Laguna (n=870) |
|--------------------------------------|-------------------------|-------------------|
| Complicacions | 15,5% Clavien Dindo >II | 299 (34%) |
| Re-intervenció | 7 (11%) | 126 (14,5%) |
| Pèrdua de l'empelt per complicacions | 2 (3,1%) | 37 (4,3%) |
| Trombosi arterial | 1 (1,6%) | 26 (3%) |
| Trombosi venosa | ---- | 16 (1,8%) |
| Estenosi arterial | 2 (3,1%) | 45 (5%) |
| Sagnat < 48 hores | 7 (11%) | 128 (14,7%) |
| Cirurgia per sagnat < 48h | 4 (6,2%) | 56 (6,5%) |
| Fístula vesical | 1 (1,6%) | ---- |
| Fístula ureteral | 1 (1,6%) | 38 (4,4%) |
| Estenosi ureteral | 1 (1,6%) | 37 (4,3%) |
| Ferida complicada | 7 (11%) | 92 (10,5%) |
| Cirurgia per ferida complicada | 1 (1,6%) | 23 (2,6%) |
| Limforrea o limfocele | 9 (14%) | 51 (6%) |

Taula 26. Freqüències d'algunes de les complicacions quirúrgiques més rellevants.

Tenim un 84,4% de pacients sense complicacions o amb complicacions no remarcables (Clavien Dindo I-II), 7 (11%) pacients amb complicacions grau III i 3 (4,7%) casos amb complicacions grau IV o V. Tenim un 11% (7 casos) de re-intervencions i un 11% (7 casos també) de complicacions relacionades amb la ferida. Només una trombosi arterial i una estenosi arterial.

7.2. Factors que han influït sobre la viabilitat de l'empelt i el pacient

Fallada primària de l'empelt

A l'HUGTiP no hi ha cap variable que hagi mostrat una correlació estadísticament significativa sobre l'aparició de la fallada primària de l'empelt, només l'any del programa de TR de DMIII (tots els casos de FPE es van produir durant el segon any).

A la informació del grup GEODAS tampoc consta cap associació remarcable, a excepció de l'antecedent de donant diabètic. No passa el mateix a la memòria de la ONT, que estableix de manera estadísticament significativa una paradoxal major FPE amb temps d'isquèmia calenta total i funcional menors (de 30 i 20 minuts respectivament), així com amb TIF inferiors a 12h. Cap d'aquestes correlacions es confirma a la sèrie de l'HUGTiP.

| Variables | ONT | GEODAS | HUGTiP |
|-------------------------|------------------------------|--------------|------------------------|
| TICF | Pitjor si < 20 min | | |
| TICT | Pitjor si < 30 min | | |
| TIF | <12h 2% vs >12h 6% (p=0,064) | | |
| Donant amb DM | | 37,5% vs 16% | |
| Any del programa | | | 0%, 18'2%, 0% (p=0,04) |

TICF: Temps d'isquèmia calenta funcional, TICT: Temps d'isquèmia calenta total, TIF: Temps d'isquèmia freda.
Taula 27. Comparativa dels factors que influeixen de manera significativa sobre la FPE a les tres sèries.

Creiem que, donada la baixa proporció de casos en els que se sol produir una fallada primària de l'empelt, probablement sigui necessària una mostra més gran, fins i tot que la dels pacients registrats fins ara a nivell nacional, per permetre establir millor las variables que determinen aquest esdeveniment.

Funció retardada de l'empelt

A l'HUGTiP trobem una associació de la presència de FRE en especial amb receptors diabètics, amb els que han passat més temps amb TSR o quan el donant era hipertens. També trobem associada la FRE a títols més alts d'anticossos anti-HLA pre-trasplantament, a menor diüresi residual o quan el mismatch era més alt.

A la memòria de la ONT es torna a establir una relació estadísticament significativa confirmada a l'anàlisi multivariant, de la FRE amb el TIF, i també amb el fet de ser un retrasplantament. També s'identifica la influència de l'edat tant de receptor com del donant. Influència que no constatem a la nostra sèrie, pels mateixos grups de edat.

| Variables | ONT | GEODAS | HUGTiP |
|---------------------------|---|---|---|
| Receptor Edat | <55 anys,52% vs >55 anys,63% (p=0,009) | Sense correlació (DNP) | (p=0,511) |
| Receptor TR previ | 70% vs 57% (p=0.064) Regressió de Cox (p=0,021) | Sense correlació (DNP) | (p=0,362) |
| Receptor Gènere | Sense correlació (DNP) | Homes 74.2% vs dones 62.5% (p=0,003) | (p=0,817) |
| Receptor DM | Sense correlació (DNP) | 20,1% vs 12,4% | Regressió (p=0,027) |
| Receptor a HD | Sense correlació (DNP) | 84,2% vs no 67.3% (p <0,001) | (p=0,736) |
| Receptor amb RCV | Sense correlació (DNP) | 13,5% vs 8,2% (p=0,047) | (P=0.571) |
| Receptor Temps a TSR | Sense correlació (DNP) | Sense correlació (DNP) | T= 2,016 (p=0,048) Regressió (p=0,012) |
| Receptor Diuresi residual | Sense correlació (DNP) | Sense correlació (DNP) | T= 2,815 (p=0,007) |
| Ac Anti-HLA pre-TR | Sense correlació (DNP) | Sense correlació (DNP) | T= 2,106 (p=0,046) |
| Donant Edat | <40 46%;40-49 55%;>60 65% (p=0,007) | Sense correlació (DNP) | (p=0,337) |
| Donant HTA | Sense correlació (DNP) | 43,5% vs 64,6% (p=0,035) | Regressió (p=0,024) |
| TIF | <12h 51% vs >12h 66% (p=0,03) Regressió de Cox (p=0,122) | Sense correlació (DNP) | (p=0.815) |
| Mismatch total | Sense correlació (DNP) | Sense correlació (DNP) | T= 2,624 (p=0,011) |
| Inducció | Sense correlació (DNP) | Timoglobulina sí o no, 28,2 % vs 37,1% (p=0,016) | (p=0,460) |

TR: Trasplantament renal. HD hemodiàlisi. RCV Risc cardiovascular. DNP Dades no proporcionades
TSR tractament substitutiu renal, TIF temps d'isquèmia freda.

Taula 28. Comparativa dels factors que influeixen de manera significativa sobre la FRE a les tres sèries.

Al grup GEODAS s'identifica una correlació negativa sobre la FRE a receptors homes, diabètics, amb risc cardiovascular i en hemodiàlisi. Així mateix, consta també la influència negativa de donants hipertensos (com a la nostra sèrie) o d'inducció amb Baxilisimab.

S'han estudiat moltes variables per determinar la seva influència sobre la FRE, un esdeveniment amb unes implicacions pronòstiques tan clares pel trasplantament. Sembla lícit tenir especialment en compte aquelles variables que repeteixen la seva significació estadística als diferents grups, com la HTA del donant i la diabetis del receptor. Per una altra banda, les variables que han mantingut la seva significació a l'anàlisi multivariant són les que tenen més probabilitat de demostrar, a un grup d'estudi prou gran, la seva influència sobre la FRE. Entre elles estarien: el TIF, ser portador d'un TR previ, els receptors diabètics, els que han passat molt temps en llista d'espera o els trasplantament amb donants hipertensos.

En aquest sentit, nosaltres vinculem dues troballes essencials de la nostra sèrie, el TIF i la FRE, clarament inferiors respecte a les dades nacionals (TIF amb mitjanes de 7,2 h vs 13 h i la FRE de 38,3% respecte a 48,8% i 58%). Malgrat que a la nostra sèrie no hem

trobat una relació estadísticament significativa entre TIF i l'aparició de FRE, creiem que una sèrie més llarga evidenciaria aquesta relació, tal com apareix a les dades publicades per la ONT.

Evolució de paràmetres funcionals

Tal com es documenta a l'apartat de 7.1.3. d'aquesta discussió, les dades de l'HUGTiP de paràmetres funcionals inicials són lleugerament millors que la informació disponible del grup GEODAS (Cr.a 1 mes: 2,22 mg/dL vs 2,26 mg/dL; Cr. a 3 mesos: 1,64 mg/dL vs 1,81 mg/dL i nadir de Cr. el 1er any: 1,29 mg/dL vs 1,53 mg/dL).

Les variables que semblen tenir una correlació repetidament significativa amb els paràmetres funcionals es recullen a l'apartat 6.3.3 d'aquest treball (taula 17) i inclouen: l'edat del receptor i el seu IMC, els donants de major edat, de criteris expandits, o amb diabetis o hipertensió. Com és lògic, algunes d'aquestes variables repeteixen la seva significació amb altres paràmetres de resultats, com la FRE o la FPE.

Rebuig agut

En aquest apartat disposem de escassa informació de les troballes a nivell nacional. Sabem que tenim més rebuig diagnosticat per biòpsia els tres primers mesos (4,7% vs 1,4%), però també una taxa més alta de pacients amb títols alts d'anticossos anti-HLA (4,6% vs 3,9%), un mismatch mitjà més alt (4,24 vs 3,89) i una proporció més alta de pacients induïts amb Timoglobulina (86% vs 67%).

No vam perdre cap empelt per un rebuig. La diferència amb els grups nacionals perd rellevància si tenim en compte la variabilitat del rebuig a la literatura.

| Variables | HUGTiP |
|---------------------------------|----------------------------|
| Etiologia IRT | $\chi^2=20,153$ (p= 0,017) |
| Grup sanguini del receptor | $\chi^2=7,927$ (p=0,048) |
| TR Previ | $\chi^2= 10,536$ (p=0,004) |
| Pic històric Ac Anti-HLA | T=3,774 (p=0,000) |
| Diuresi residual | T=4,173 (p=0,000) |
| IMC del donant | T=4,173 (p=0,000) |
| Causa d'exitus del donant | $\chi^2=18,3$ (p=0,032) |
| Donació multi-orgànica | $\chi^2=6,973$ (p=0,012) |

IRT Insuficiència renal terminal, IMC Índex de massa corporal
Taula 29. Factors que influeixen de manera significativa sobre l'aparició de rebuig a la sèrie de l'HUGTiP.

Per altra banda, a la nostra sèrie sembla haver una relació estadísticament significativa entre l'aparició de rebuig i: TR previ, el pic històric d'ac anti-HLA, l'etiologia de la IRT, la diüresi residual i el grup sanguini del receptor, la causa d'èxitus i l'IMC del donant, i els empelts d'una donació multi-orgànica.

Algunes d'aquestes variables tenen també sentit i pes conceptual i altres necessitarien estudis més amplis per ser confirmades o perdre significació.

Supervivència de l'empelt mort censurada

Deixant de banda els trasplantaments que no arriben mai a funcionar (FPE), a la nostra sèrie no es perd cap empelt al seguiment que no sigui per causa de la mort del pacient. Aquest fet significa un millor resultat a un any vista i fa que no puguem analitzar els factors que influïrien sobre la pèrdua d'empelts, ja que aquesta no es dona.

A les dades de la ONT tornen a sorgir com a variables relacionades significativament amb la supervivència de l'empelt mort censurada el primer any factors com: el TIF, la FRE, el TICT, els pacients amb TR previ i la edat del donant.

| Variables | ONT |
|-------------------|---|
| Donant Edat | <40 86% vs >40 94% (p=0,07) |
| Receptor TR previ | Pitjor p=0,08 |
| TICT | Pitjor si < 30 min (p=0,034) |
| TIF | Millor si <12h (p=0,011) Regressió de Cox 0,024 |
| FRE | Pitjor p=0,05 |

TICT: Temps d'isquèmia calenta total, TIF: Temps d'isquèmia freda, FRE Funció retardada de l'empelt

Taula 30. Factors que influeixen de manera significativa sobre la supervivència de l'empelt mort censurada a la memòria de la ONT.

La explicació més probable d'una major supervivència de l'empelt mort censurada a un any, és que a l'HUGTiP la mitjana de totes aquestes variables són millors (excepte l'edat del donant): TIF (7,27h vs 12h), FRE (38,3% vs 48,8% i 58%), TICT (16,9 vs 31 min), TR previ (9,3% vs 10,6%) i edat del donant (60 anys vs 57,7 anys).

Supervivència del pacient

Al grup GEODAS s'identifica l'antecedent de risc cardíoc-vascular i la FRE com de mal pronòstic en quan a la supervivència del pacient. A l'HUGTiP sembla haver una relació estadísticament significativa entre la supervivència del pacient i la edat i IMC del donant, la FPE i la durada de l'ingrés.

| Variables | GEODAS | HUGTiP |
|---------------|----------------------------|--------------------------------|
| Receptor RCV | 28,6% vs 10,1% | (p=0,171) |
| Donant Edat | Sense correlació (DNP) | T=2,155 (p=0,035) |
| Donant IMC | Sense correlació (DNP) | T=2,049 (p=0,046) |
| FPE | Sense correlació (DNP) | 66,6% vs 3,5% (p=0,028) |
| FRE | 6% vs 1,8% (p=0,01) | (p=0,52) |
| Dies d'ingrés | Sense correlació (DNP) | T=3,825 (p=0,000) |

RCV Risc cardíoc-vascular, IMC Índex de massa corporal,
FPE Fallada primària de l'empelt, FRE Funció retardada de l'empelt

Taula 31. Comparativa entre els factors que influeixen de manera significativa sobre la supervivència del pacient a la nostra sèrie i a la memòria de la ONT.

Una vegada més, pensem que amb major número de pacients i seguiment, tendríem a troballes similars a les del grup nacional.

Complicacions

La informació referent a complicacions quirúrgiques als grups nacionals és també escassa.

| Variables | Complicacions | Clavien Dindo | Dies d'ingrés |
|---------------------------|--|---------------------------|--|
| FPE | (p=0,566) | (p=0,20) | T=4,399 (p=0,000) |
| Diuresi residual | (p=0,268) | (p=0,14) | T=0,293 (p=0,019) |
| Creatinina del donant | T=2,648 (p=0,011) | (p=0,211) | (p=0,368) |
| FRE | $\chi^2=5,602$ (p=0,009) | F=14,940 (p=0,011) | T=5,175 (p=0,000) |
| Receptor amb vasculopatia | (p=0,66) | F=14,507 (p=0,043) | (p=0,733) |
| Receptor HVC | (p=0,559) | F=15,577 (p=0,001) | $\chi^2=0,344$ (p=0,001) |
| Col·locació JJ | (p=0,914) | (p=0,984) | T=3,361 (p=0,002) |
| IMC del receptor | Regressió p=0,038 | (p=0,382) | (p=0,450) |

FPE fallada primària de l'empelt; FRE funció retardada de l'empelt; HVC hepatitis virus C;
IMC índex de massa corporal.

Taula 32. Factors que influeixen de manera significativa sobre l'aparició de complicacions a la sèrie de l'HUGTiP.

Analizant les variables de la sèrie de l'HUGTiP, que mostren una correlació estadística en l'apartat referent a complicacions, trobem relacions previsibles, com la FRE o els receptors amb IMC elevats, vasculopatia o HVC (+), i absència inesperada de significació en altres relacions, com l'edat del receptor, el temps i modalitat de TSR, el tractament amb Sintrom[®], el ser un retrasplantament, la puntuació a la biòpsia de l'empelt o la presència de més d'una artèria.

Valorant els dies d'ingrés com a indicador indirecte de complicacions, tornen a sortir com a factors correlacionats la FRE, la FPE i els pacients amb HVC (+). Trobant a faltar també correlació amb factors esmentats abans que semblen estar relacionats habitualment amb la major aparició de complicacions.

8. Conclusions

8. Conclusions

Davant de la hipòtesi i els objectius d'aquest treball, les conclusions són les següents:

Viabilitat d'empelts i receptors de DAC tipus Maastricht III a l'HUGTiP

1. La fallada primària de l'empelt (4/64 pacients, 6,4%) és lleugerament superior a la dels grups nacionals. Creiem que la diferència no és significativa, donada la "n" de la nostra sèrie i que es tracta d'un esdeveniment poc freqüent a sèries més grans.
2. La Funció retardada de l'empelt (23/60 pacients, 38,3%) és un 10-20% millor que la dels grups nacionals, amb les implicacions pronòstiques que això comporta.
3. L'evolució dels paràmetres funcionals ha estat lleugerament millor respecte a l'escassa informació disponible dels grups nacionals.
4. Es documenta per biòpsia rebuig agut a 4/64 pacients (6,25%), amb un mismatch mitjà de 4 i tots amb Ac Anti-HLA (sol un hiperimmunitzat). Resulta difícil comparar-ho per la disparitat de xifres a la literatura.
5. No es va perdre cap empelt dels 57 que no havien patit una FPE i que estaven vius al final del seguiment (mitjana de 18 mesos). Als grups nacionals consta almenys un 3% de pèrdues d'empelt el primer any, després de descartar la FPE i les morts.
6. La supervivència dels pacients a l'any és d'un 93,7% (amb 5/64 pacients morts), sensiblement inferior a la informació disponible dels grups nacionals (96-97%). De nou, es tracta d'un esdeveniment poc freqüent calculat a una sèrie més reduïda.
7. Tenim un 84,4% de pacients sense complicacions o amb complicacions no remarcables (Clavien Dindo I-II), amb 7 (11%) de reintervencions. Aquesta xifra ens és inferior a referències de la literatura.

Factors que influeixen sobre la viabilitat d'empelts i receptors de ronyons de DAC tipus Maastricht III a l'HUGTiP

- 1.** La fallada primària de l'empelt no es mostra influenciada per cap variable, excepte l'any del programa (tots es van perdre el segon any). No confirmem la seva dependència dels temps d'isquèmia, probablement per la baixa "n".
- 2.** La Funció retardada de l'empelt sembla influenciada per un major temps a TSR, una menor diüresi residual, majors Ac anti-HLA pre-trasplantament, el mismatch total, la DM als receptors i la HTA dels donants. No confirmem la significació d'altres factors de sèries més grans com el TIF, edat de donant i receptor, receptor amb TR previ o a HD, o el tipus d'inducció. El TIF és clarament inferior a la nostra sèrie. Creiem que una mostra més gran confirmaria la influència de TIF menors sobre una menor FRE.
- 3.** Els paràmetres funcionals han mostrat estar influenciats per l'edat i IMC del receptor i amb donants diabètics, hipertensos, de més edat o de criteris expandits.
- 4.** Rebuig agut es mostra influenciat pels TR previ, el pic històric d'Ac anti-HLA, l'etiologia de la IRT, el grup sanguini del receptor i algun factor més, probablement condicionat pel tipus de mostra.
- 5.** No s'ha perdut cap empelt per una causa diferent a la FPE o la mortalitat, motiu pel qual no s'ha fet cap anàlisi de possibles variables implicades.
- 6.** A la supervivència dels pacients, sembla haver una relació significativa amb l'edat i IMC del donant, la FPE i la durada de l'ingrés.
- 7.** La presència de complicacions sembla correlacionar-se amb els receptors amb FRE, IMC elevat, antecedent de vasculopatia o HVC (+).

9. Bibliografia

9. Bibliografia

1. Activitat de donació i trasplantament d'òrgans, teixits i cèl·lules a Catalunya. Resultats preliminars 2017. Organització Catalana de Trasplantament.
http://trasplantaments.gencat.cat/web/.content/minisite/trasplantament/actualitat/2018_01_11_RdP_Resultats_2017/Presentacio-Activitat-Donacio-i-Trasplantament-2017.pdf
2. Registre de malalts renals de Catalunya, Informe estadístic 2015. Comissió de seguiment del registre de malalts renals de Catalunya. Maig 2017.
[http://trasplantaments.gencat.cat/web/.content/minisite/trasplantament/registres_a ctivitat/registre_de_malalts_renals/arxius/Informe-2015-FINAL.pdf](http://trasplantaments.gencat.cat/web/.content/minisite/trasplantament/registres_a_ctivitat/registre_de_malalts_renals/arxius/Informe-2015-FINAL.pdf)
3. Plan Donación 40, ONT, abril 2008.
<http://www.ont.es/infesp/ProyectosEnMarcha/Plan%20Donaci%C3%B3n%20Cuarenta.pdf>
4. Real Decreto 1723/2012, de 28 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención, utilización clínica y coordinación territorial de los órganos humanos destinados al trasplante y se establecen requisitos de calidad y seguridad.
<https://www.boe.es/boe/dias/2012/12/29/pdfs/BOE-A-2012-15715.pdf>
5. Donación en asistolia. Informe actividad. España 2016. ONT
<http://www.ont.es/infesp/Memorias/INFORME%20DONACI%C3%93N%20EN%20ASISTOLIA%202016.pdf>
6. Remuzzi G, Grinyo J, Ruggenenti P, et al. Early experience with dual kidney transplantation in adults using expanded donor criteria. J Am Soc Nephrol 1999;10:2591-2598
7. López Horos M, Ruiz San Millán JC, et al. Inmunobiología del Trasplante. Estudios inmunológicos del donante y del receptor del trasplante renal.
<http://revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-inmunobiologia-del-trasplante-estudios-inmunologicos-del-donante-del-receptor-146>

8. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003;3(Suppl 4):114-25.
9. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604-12.
10. Hamed MO, Chen Y et al. Early Graft Loss After Kidney Transplantation: Risk Factors and Consequences. *Am J Transplant*. 2015 Jun;15(6):1632-43
11. Siedlecki A, Irish W, and Brennan DC. Delayed Graft Function in the Kidney Transplant. *Am J Transplant*, 2011; 11: 2279–2296.
12. Dindo D, Demartines N and Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*, 2004, 240: 205-13.
13. J. Portoles, MJ. Perez-Sáez, D. Hernández. Trasplante renal con órganos procedentes de donantes en asistència controlada (CDCD). Resultados tras 5 años de experiència del grupo GEODAS-SENTRA. *Nefrologia*. 2017;37 (suppl 1): 124.
14. Rudich SM, Kaplan B, Magee JC, et al. Renal transplantations performed using non-heart-beating organ donors: going back to the future? *Transplantation*. 2002 Dec 27;74(12):1715-20.
15. Hernández D1, Rufino M, Armas S, et al. Retrospective analysis of surgical complications following cadaveric kidney transplantation in the modern transplant era. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Oct;21(10):2908-15. Epub 2006 Jul 4.

LLISTA de FIGURES

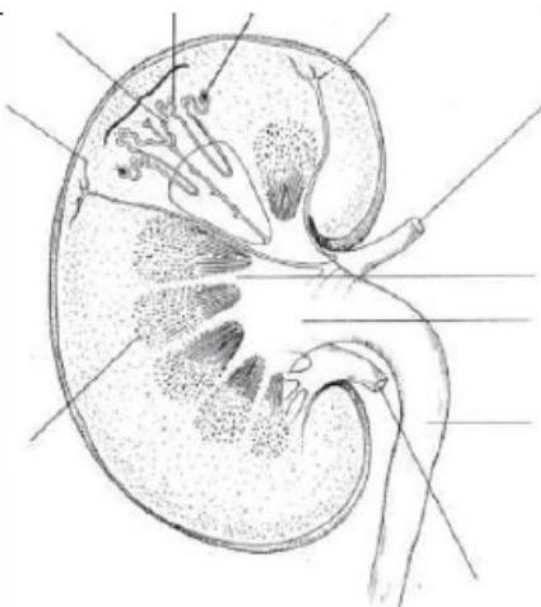
| | Pàgina |
|--|--------|
| Fig 1. Evolució del número global de trasplantaments a Catalunya | 15 |
| Fig 2. Pacients en llista d'espera per trasplantament d'òrgans a Catalunya segons l'OCATT a 31 de desembre del 2017, comparats amb els que hi havia un any abans. | 17 |
| Fig 3. Evolució en el període 1984-2015 de l'edat mitjana dels malalts en TSR en el moment del diagnòstic (Incidència), del grup general (prevalença) i en el moment de la mort (èxitus). | 18 |
| Fig 4. Evolució en el període 1984-2015 de l'edat mitjana dels malalts en TSR en el moment de rebre un trasplantament. Valoració per grups d'edat. | 19 |
| Fig 5. Temps previ en diàlisi dels malalts que han rebut el primer trasplantament renal de cadàver. Trasplantaments 1986-2015. | 19 |
| Fig 6. Supervivència dels malalts en tractament substitutiu renal. Nous casos 1984-2015. | 20 |
| Fig 7. Supervivència de malalt i empelt en trasplantaments de donant cadàver, 1984-2015. | 20 |
| Fig 8. Evolució de la donació a Catalunya segons el tipus de donant. | 21 |
| Fig 9. Evolució de la donació de cadàver a Catalunya. | 22 |
| Fig 10. Evolució del nombre de trasplantaments renals al període 1984-2015. | 22 |
| Fig 11. Evolució de les causes de mort dels donants vàlids a Catalunya. | 23 |
| Fig 12. Causa de mort del donants en assistència tipus III de Maastricht a l'estat espanyol entre 2014-2016. | 31 |
| Fig 13. Criteris de Wisconsin per predir l'assistència després de la LTSV | 32 |
| Fig 14. Protocol de biòpsia pre-trasplantament: mètode semi-quantitatiu d'avaluació de làmines histològiques. Només es consideren biòpsies amb almenys 25 glomèruls. | 36 |
| Fig 15. Full de consentiment informat del HUGTiP, consensuat amb el Comitè d'Ètica. | 39 |
| Fig 16. Resum del procés de donació en assistència controlada a l'HUGTiP. | 40 |
| Fig 17. Moments claus i temps a monitoritzar en el procés de DAC. | 41 |
| Fig 18. Diagrama resum extret del protocol de DAC de l'HUGTiP. | 43 |
| Fig 19. Definició de Donants de Criteris Expandits. | 62 |
| Fig 20. Classificació de Clavien Dindo modificada. | 66 |
| Fig 21. Distribució per segments d'edat dels 64 receptors de TR de DMIII | 71 |
| Fig 22. Percentatge d'AC anti-HLA. Pic històric i darrera determinació pre-trasplantament | 74 |
| Fig 23. Quadre descriptiu resum dels receptors de TR de DMIII. | 75 |
| Fig 24. Origen dels 64 empelts DAC MIII trasplantats a l'HUGTiP. | 76 |
| Fig 25. Distribució per segments d'edat dels 42 donants MIII | 76 |
| Fig 26. Distribució dels 64 empelts per segments d'edat del donant DMIII | 78 |
| Fig 27. Temps d'isquèmia calenta funcional i total als 64 TR de donant MIII. | 79 |
| Fig 28. Temps d'isquèmia freda als 64 TR de donants MIII | 82 |
| Fig 29. Resum descriptiu de dades referents a l'acte del trasplantament dels 64 TR de DAC MIII. | 83 |
| Fig 30. Dades descriptives dels receptors dels 23 empelts amb FRE | 86 |
| Fig 31. Dades descriptives dels donants dels 23 empelts amb FRE | 87 |
| Fig 32. Dades descriptives dels Trasplantaments dels 23 empelts amb FRE | 88 |
| Fig 33. Evolució el primer any de la Creatinina sèrica i el Filtrat Glomerular estimat a la sèrie de TR MIII sense FPE | 90 |
| Fig 34. Dades descriptives dels 4 pacients amb rebuig. | 91 |
| Fig 35. Supervivència de l'empelt sense censurar la mort | 93 |
| Fig 36. Supervivència de l'empelt censurant la mort | 93 |
| Fig 37. Supervivència dels pacients amb TR de DAC MIII | 94 |
| Fig 38. Dades descriptives dels 5 pacients morts durant el seguiment | 95 |
| Fig 39. Dades descriptives dels donants dels 5 TR que van morir | 95 |
| Fig 40. Dades descriptives dels trasplantaments dels 5 casos que van ser èxitus | 96 |

LLISTA de TAULES

| | Pàgina |
|--|--------|
| Taula 1. Evolució de la insuficiència renal terminal tractada a Catalunya. Període 2009-2015. | 17 |
| Taula 2. Límits acceptats dels tipus d'isquèmia pels diferents òrgans extrets. | 34 |
| Taula 3. Grups sanguini dels receptors. | 72 |
| Taula 4. Etiologia de la IRC dels receptors de TR de DMIII. | 72 |
| Taula 5. Tractament Substitutiu Renal dels receptors de TR de DMIII. | 73 |
| Taula 6. Relació donant receptor pel CMV. | 74 |
| Taula 7. Causa de mort dels Donants-MIII. | 77 |
| Taula 8. Descriptiu resum dels 42 donants MIII de TR. | 78 |
| Taula 9. Distribució dels empelts segons la biòpsia (score segons criteris de Remuzzi). | 80 |
| Taula 10. Distribució de la sèrie segons Mismatch total. | 80 |
| Taula 11. Combinacions i freqüència de MM. | 81 |
| Taula 12. Resum de les característiques dels 4 TR amb FPE. | 84 |
| Taula 13. Evolució de Creatinines sèriques a la sèrie de TR MIII sense FPE. | 89 |
| Taula 14. Evolució del Filtrat Glomerular estimat a la sèrie de TR MIII sense FPE. | 89 |
| Taula 15. Freqüència de complicacions segons la classificació de Clavien-Dindo. | 97 |
| Taula 16. Complicacions descrites durant l'ingrés del TR i la seva freqüència. | 97 |
| Taula 17. Anàlisi univariant de variables de l'estudi amb els paràmetres funcionals. | 99 |
| Taula 18. Anàlisi multivariant. Factors associats amb la funció retardada de l'empelt, complicacions i pèrdua de l'empelt no censurada amb la mort. | 102 |
| Taula 19. Fallada primària de l'empelt a l'HUGTiP comparada amb la informació disponible de la ONT i del grup GEODAS. | 105 |
| Taula 20. Causes de Fallada primària de l'empelt segons la informació disponible del grup GEODAS i a la nostra sèrie. | 106 |
| Taula 21. Funció retardada de l'empelt a l'HUGTiP comparada amb la informació disponible de la ONT i del grup GEODAS. | 106 |
| Taula 22. Evolució de la creatinina sèrica als TR de DMIII de la nostra sèrie comparada amb la informació disponible del grup GEODAS. | 107 |
| Taula 23. Informació immunològica principal i percentatge de rebuigs a la nostra sèrie i a la informació disponible del grup GEODAS. | 108 |
| Taula 24. Pèrdua i supervivència de l'empelt mort censurades el primer any. | 109 |
| Taula 25. Supervivència dels receptors d'un TR de DMIII a un any en la nostra sèrie i a les dades de la ONT i del grup GEODAS. | 109 |
| Taula 26. Freqüències d'algunes de les complicacions quirúrgiques més rellevants. | 110 |
| Taula 27. Comparativa dels factors que influeixen de manera significativa sobre la FPE a les tres sèries. | 111 |
| Taula 28. Comparativa dels factors que influeixen de manera significativa sobre la FRE a les tres sèries. | 112 |
| Taula 29. Factors que influeixen de manera significativa sobre l'aparició de rebuig a la sèrie de l'HUGTiP. | 113 |
| Taula 30. Factors que influeixen de manera significativa sobre la supervivència de l'empelt mort censurada a la memòria de la ONT. | 114 |
| Taula 31. Comparativa entre els factors que influeixen de manera significativa sobre la supervivència del pacient a la nostra sèrie i a la memòria de la ONT. | 115 |
| Taula 32. Factors que influeixen de manera significativa sobre l'aparició de complicacions a la sèrie de l'HUGTiP. | 115 |

Annex: Full de recollida de dades de l'empelt a l'extracció

| Full d'Extracció Renal | | | | | | | | | |
|--|--|--|-------------------|------------------|---------------------------|-----------------------|------------------------------|---------------|-----------|
| Centre Generador: | | | | | | | | | |
| Data Extracció: | | | | | Hora inici intervenció: | | | | |
| Dades del Donant | | | | | | | | | |
| Inicials Donant | | | | Edat | | Sexe | | CIP | |
| Grup sanguini | | | Rh | | | | | | |
| Donant: | | | M.Encefàlica (ME) | | MA Controlada | | MA No C | | |
| Equip Extractor | | | | | | | | | |
| Centre Equip Extractor: | | | | | | | | N. Col·legiat | |
| Uròlegs | | | | | | | | | |
| Infermeria | | | | | | | | | |
| Anestesia | | | | | | | | | |
| Dades Extracció | | | | | | | | | |
| Tipus d'Extracció Maastricht III: | | | | NECMO | | | Super ràpida | | |
| Òrgans Extrets | | | | | | | | | |
| Ronyons | | | Pulmons | | Fetge | | Cor | | Pàncrees |
| Canulació aòrtica: | | | | Pre-mortem | | | Post-mortem | | |
| Hora inici perfusió aòrtica freda: | | | | | | Hora Final Extracció: | | | |
| Temps isquèmia calenta funcional (Maastricht III): | | | | | | | | | |
| Líquid de perfusió: | | | | | | | | | |
| Característiques ronyó extret | | | | | | | | | |
| Ronyó | | | D/E | | | | | | |
| Aspecte macroscòpic: | | | | | | | | | |
| Quists: | | | | | | | | | |
| Tumoracions | | | | | | | | | |
| Càpsula: | | | Íntegra? | | Lesionada | | Decapsulació parcial o total | | |
| Hematoma subcapsular | | | | | Cicatris | | Vasos perforants | | |
| Artèria: | | | Única? | | Lesions ateromatoses? On? | | | | |
| Lligadures artèries polars | | | | Lesió artèria | | | | | |
| Vena: | | | Única? | | Pegat: | | S/n | | Lligadura |
| | | | | | | | | | Asimetria |
| Urèter: | | | Únic? | | Calibre | | Circulació ureteral | | |
| Lligadura vasos periureterals | | | | Varius Ureterals | | | | | |
| Pelvis: | | | | Extres inusal | | | Sinusal | | |
| No s'investiga | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | Biòpsia | |
| | | | | | | | | S/N | |
| Empaquetament | | | | | | | | | |

| | | | | | |
|--|-----------|---------|---------------------------------|----|----|
| Contenedor 1 | Gangli | Sang | Melsa | | |
| Contenedor 2 | Ronyó E/D | Art/Ven | Biòpsia | | |
| Tipus de preservació "ex situ": Màquina | | | | Sí | No |
|  | | | | | |
| Dades Extracció | | | | | |
| Comentaris: | | | | | |
| Característiques ronyó extret | | | | | |
| Comentaris: | | | | | |
| Incidents durant el procés d'Extracció | | | | | |
| Comentaris: | | | | | |
| Dades Lliament | | | | | |
| Hora Empaquetament: | | | | | |
| Signatura Equip Extractor | | | Equip a Qui es lliura el ronyó: | | |

DICTAMEN DEL COMITÈ D'ÈTICA DE LA INVESTIGACIÓ de l'HUGTiP.



Germans Trias i Pujol
Hospital

Comitè d'Ètica de la Investigació



Institut Català
de la Salut

DICTAMEN DEL COMITÈ D'ÈTICA DE LA INVESTIGACIÓ

El Dr. Magí Farré Albaladejo, President del Comitè d'Ètica de la Investigació de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol,

CERTIFICA

Que aquest Comitè ha avaluat la proposta de realització del projecte d'investigació:

| | | | |
|----------|---|---------|-----------|
| CODI | Maastricht3 | REF.CEI | PI-18-144 |
| TÍTOL | Viabilitat dels empelts renals provinents de donants en assistència controlada (donants tipus III de Maastricht). Versió: no consta | | |
| PROMOTOR | Servei d'Urologia (HUGTiP) | | |

i considera que:

- Es compleixen els requisits necessaris d'adoneïtat del protocol en relació amb els objectius de l'estudi i que l'estudi compleix amb els aspectes que es recullen a la Llei d'Investigació Biomèdica 14/2007.
- El procediment per obtenir el consentiment informat es adequat.
- El procediment previst per al maneig de dades personals és adequat.
- La capacitat de l'investigador i els seus col·laboradors, així com els mitjans disponibles són apropiats per realitzar el projecte.
- En cas d'obtenció i processament de mostres biològiques, aquesta s'adequarà al que preveu el Reial Decret 1716/2011.

Que aquest Comitè ha decidit emetre DICTAMEN FAVORABLE en la reunió celebrada el dia 22/06/2018 acceptant que l'esmentat estudi sigui realitzat a l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol pel/ per la **Dr. Joan Areal Calama** del servei de UROLOGIA com investigador/a principal.

Que a l'esmentada reunió es van complir els requisits que estableix la legislació vigent perquè la decisió de l'esmentat CEI sigui vàlida.

Que el CEI de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol tant en la seva composició como en els seus procediments, compleix amb les normes de BPC (CPMP/ICH/135/95) i amb la legislació vigent que regula el seu funcionament, i que la **composició del CEI** és la indicada en l'**annex I**.

Que en el supòsit que algun membre del CEI sigui investigador principal o col·laborador de l'estudi avaluat, aquest s'absentarà de la reunió durant la deliberació i presa de decisió.

Signat a Badalona, a 22 de juny 2018

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

**Germans Trias i Pujol**
Hospital
Institut Català de la Salut

Comitè d'Ètica de la Investigació

Dr. Magí Farré Albaladejo