



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>

TESIS DOCTORAL

**Factores asociados a la evolución de los injertos renales procedentes de
donantes en asistolia controlada**

Presentada por

Ana Zapatero Ferrándiz

para obtener el grado de doctora por la

Universitat Autònoma de Barcelona

Directores de la tesis:

Dr. Joan Ramon Masclans i Enviz

Dr. Julio Pascual Santos

Tutor de la tesis:

Dr. Jaume Ferrer i Sancho

Departament de Medicina

Programa de doctorat en Medicina

Barcelona, 2021

Gracias,

A Julio y Joan Ramon, por la confianza depositada en mi durante todos estos años, por estar siempre que lo necesito y animarme a llevar a cabo este trabajo.

A M^a José por su imprescindible, desinteresada y siempre optimista ayuda.

A Jordi Comas y a la OCATT, por la labor que desempeñan y por su inestimable ayuda en este trabajo.

A todos los nefrólogos, urólogos y enfermería de quirófano del Hospital del Mar. Mucho de lo que hay en esta tesis es gracias al fantástico trabajo en equipo que hacemos.

A Antonia por ser la intensivista que yo quiero ser y por decir siempre las cosas como son, gusten o no.

A Marta por intentar sin desesperar que no pierda todo en cualquier parte y por todas las veces que hemos sudado tinta con la coordinación de trasplantes.

A Joan porque te echamos mucho de menos y por decirme tantas veces que “tenía” que hacer la tesis.

A Felipe, por ser el primero en confiar en mí, por seguir estando ahí, por las “herencias” que me has dejado y porque en el fútbol siempre gana el mejor (que es el Real Madrid).

A mis amigas Mapi, Yolanda e Irene porque no se puede tener mejores compañeras, porque hay muy poca gente en la que pueda confiar como en vosotras y porque todo lo que nos ha tocado vivir aquí lo hemos hecho juntas y tan a gusto.

Al resto de mis compañeros de la UCI, médicos y enfermeras, por hacer que esto sea mi casa. Gracias especialmente a los resis y exresis por el enorme trabajo que hacen y por todas sus historias, freakadas, chocolates a media tarde y risas que compartimos. A veces se me olvida que no tengo 25 años.

A mis padres y a mi hermano, por quererme tanto y por hacerlo tan bien que siempre queremos estar juntos. Porque siempre hemos sido felices.

A David, porque es el mejor y compartimos una vida que me encanta. Por estar conmigo siempre, en todo.

A mis hijas, porque son la ilusión de mi vida y, cuando estoy con ellas, se me olvida la tesis, el Hospital del Mar y todo lo demás.

A todos los que me quieren, aunque sea un poquito, porque eso me hace feliz.

A la sanidad pública.

Y gracias, más que a nadie, a los donantes de órganos y a sus familias, que lo dan todo a cambio de nada.

LISTADO DE ABREVIATURAS

AC: Asistolia Controlada

AVC: Accidente Vascular Cerebral

CEA: Comité de Ética Asistencial

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CMV: Citomegalovirus

DA: Donación en Asistolia

DA: Dopamina

DAC: Donación en Asistolia Controlada

DANC: Donación en Asistolia No Controlada

DCD: Donation After Circulatory Death

DCE: Donante con Criterios Expandidos

DDR: Dead Donor Rule

DE: Donante Estándar

DI: Diabetes Insípida

DM: Diabetes Mellitus

DP: Diálisis Peritoneal

DSA: Anticuerpos Específicos del Donante

DTX: Registre de Donació i Trasplantament

EA: Encefalopatía Anóxica

ECMO: Oxigenación por Membrana Extracorpórea, del inglés ExtraCorporeal Membrane Oxygenation

ERC: Enfermedad Renal Crónica

EVE: Everolimus

FG: Filtrado Glomerular

FRI: Función Retrasada del Injerto

GEODAS: Grupo Español de Estudio de Receptores de Donación Asistolia

GODT: Global Observatory on Donation and Transplantation

HD: Hemodiálisis

HLA: Antígenos Leucocitarios Humanos

HR: Hazard Ratio

HSA: Hemorragia Subaracnoidea

HTA: Hipertensión arterial

IC: Intervalo de Confianza

IMC: Índice de Masa Corporal
KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KDPI: Kidney Donor Profile Index
KDRI: Kidney Donor Risk Index
LTSV: Limitación de los Tratamientos de Soporte Vital
ME: Muerte Encefálica
MMF: Micofenolato
mTORi: Inhibidor del Mammalian Target of Rapamycin
NA: Noradrenalina
NFPI: No Función Primaria del Injerto
OCATT: Organització Catalana de Trasplantaments
ONT: Organización Nacional de Trasplantes
OPTN: Organ Procurement Transplant Network
PAS: Presión Arterial Sistólica
PCR: Paro Cardiorrespiratorio
pmp: por millón de población
PRA: Panel Reactive Antibodies
PRN: Perfusión Regional Normotérmica
RIC: Rango Intercuartílico
RMRC: Registre de Malalts Renals de Catalunya
SEMICYUC: Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias
SNC: Sistema Nervioso Central
SpO2: Saturación Periférica de Oxígeno
SR: Superrápida
SvO2: Saturación venosa de oxígeno
TACRO: Tacrolimus
TCE: Traumatismo Craneoencefálico
TIC: Tiempo de Isquemia Caliente
TR: Trasplante Renal
TSR: Terapia de Sustitución Renal
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos
UCIO: Unitat Coordinadora d'Intercanvi d'Òrgans
UNOS: United Network Organ Sharing
WHO: Organización Mundial de la Salud, del inglés World Health Organization

ÍNDICE

RESUMEN	8
SUMMARY	9
1. INTRODUCCIÓN	10
1.1. Historia del trasplante. Historia del trasplante renal.	10
1.2. Datos de donación y trasplante	12
1.2.1. Donación y trasplante en el mundo	12
1.2.2. Donación y trasplante en España y Catalunya	14
1.2.2.1. Donación en España y Catalunya	14
1.2.2.2. Trasplante en España y Catalunya	16
1.2.2.3. Listas de espera para trasplante	17
1.2.3. Donación y trasplante en el Hospital del Mar	18
1.3. Donación en asistolia controlada	20
1.3.1. Denominación	20
1.3.2. Clasificación	21
1.3.3. Datos de donación en asistolia	22
1.3.4. Donación en asistolia controlada	25
1.3.4.1. Decisión de limitación de las técnicas de soporte vital (LTSV)	26
1.3.4.2. Identificación y selección del donante potencial	27
1.3.4.3. Autorización para la donación. Entrevista familiar y autorización judicial	28
1.3.4.4. Diagnóstico de muerte por criterios circulatorios y respiratorios	29
1.3.4.5. Métodos de extracción-preservación	31
1.3.4.5.1. Perfusión regional normotérmica mediante ECMO	31
1.3.4.5.2. Perfusión fría <i>in situ</i>	32
1.3.4.5.3. Extracción superrápida	33
1.3.4.5.4. Tiempos de isquemia en la donación en asistolia controlada	34
1.4. El trasplante renal, la mejor opción terapéutica.	35
1.4.1. Trasplante renal con riñones procedentes de donantes en asistolia controlada	37
1.4.2. Trasplante renal con injertos de donantes mayores	39
1.4.3. Trasplante renal de donantes en asistolia mayores	41
2. HIPÓTESIS	43
3. OBJETIVOS	43
3.1. Objetivo principal	43

3.2.	Objetivos secundarios	43
4.	MATERIAL Y MÉTODOS	44
4.1.	Análisis del trasplante renal en Catalunya	44
4.1.1.	Diseño del estudio	44
4.1.2.	Fuente de los datos	44
4.1.3.	Población de estudio	45
4.1.4.	Periodo de estudio	45
4.1.5.	Variables estudiadas	45
4.1.6.	Análisis estadístico	48
4.2.	Análisis del trasplante renal en el Hospital del Mar	49
4.2.1.	Diseño del estudio	49
4.2.2.	Fuente de los datos	49
4.2.3.	Población de estudio	50
4.2.4.	Periodo de seguimiento	50
4.2.5.	Variables estudiadas	50
4.2.6.	Análisis estadístico	55
5.	RESULTADOS	56
5.1.	Trasplante renal en Catalunya. Período 2013-2018.	56
5.1.1.	Características de los donantes (AC vs. ME).	56
5.1.2.	Características de los receptores renales (AC vs. ME).	58
5.1.3.	Características del proceso de donación (AC vs. ME).	60
5.1.4.	Resultado del trasplante renal (AC vs. ME).	61
5.1.5.	Análisis de los factores propios del proceso de donación en asistolia controlada.	66
5.2.	Trasplante renal en Catalunya con donantes ≥ 65 años. Periodo 2013-2018.	73
5.2.1.	Características de los donantes ≥ 65 años (AC vs. ME).	74
5.2.2.	Características de los receptores renales de donantes ≥ 65 años (AC vs. ME)	75
5.2.3.	Resultado del trasplante renal de donantes ≥ 65 años (AC vs. ME).	77
5.3.	Trasplante renal en el Hospital del Mar con donantes ≥ 65 años.	82
5.3.1.	Características de los donantes > 65 años en el Hospital del Mar (AC vs. ME)	82
5.3.2.	Características de los receptores de donantes ≥ 65 años en el Hospital del Mar (AC vs. ME).	85
5.3.3.	Resultados del trasplante renal con injertos de donantes ≥ 65 años en el Hospital del Mar (AC vs. ME).	87

5.3.4.	Factores de donante y receptor que influyen en los resultados a corto plazo del trasplante renal con injertos de donantes ≥ 65 años en el Hospital del Mar	89
6.	DISCUSIÓN	91
6.1.	Trasplante renal de donantes en ME y AC en Catalunya	91
6.1.1.	Características basales de los donantes	91
6.1.2.	Características basales de los receptores y del proceso de trasplante	94
6.1.3.	Resultados del trasplante renal	96
6.1.4.	Trasplante de donantes en asistolia controlada	99
6.2.	Trasplante renal de donantes en ME y AC en Catalunya ≥ 65 años	102
6.2.1.	Características basales de los donantes	102
6.2.2.	Características basales de los receptores	104
6.2.3.	Características del proceso de trasplante y resultados del TR	105
6.3.	Trasplante renal de donantes en ME y AC en el Hospital del Mar ≥ 65 años	110
7.	CONCLUSIONES	115
8.	LÍNEAS DE FUTURO	116
9.	BIBLIOGRAFÍA	117
10.	ANEXOS	127
10.1.	Glosario de términos	127

RESUMEN

El desarrollo de programas de donación en AC en los últimos años, ha permitido aumentar de forma importante el número de potenciales donantes de órganos en nuestro entorno, lo que se ha traducido en un incremento de la actividad que, en el caso del trasplante renal, ha sido notable. Sin embargo, el uso de injertos procedentes de donantes en AC mayores es todavía motivo de controversia por el temor de los equipos trasplantadores a que la suma del daño producido por la edad y la isquemia caliente propicie resultados no aceptables. Debido al descarte sistemático de los riñones de estas características en muchos lugares, existen muy pocos trabajos que estudien el trasplante renal con donantes en AC mayores y, menos aún, que estudien en detalle otras variables del donante más allá de la edad y algunas comorbilidades. La hipótesis de esta tesis es que el resultado del trasplante renal con injertos procedentes de donantes en AC ≥ 65 años es comparable al resultado del trasplante renal con injertos procedentes de donantes en ME ≥ 65 años. Con este objetivo, y también con el de estudiar en profundidad las variables del donante y del proceso de trasplante que podrían impactar en los resultados del trasplante se ha realizado, en primer lugar, un estudio observacional retrospectivo multicéntrico que incluye todos los trasplantes renales realizados en Catalunya desde enero de 2013 hasta diciembre de 2018, comparando los realizados con donantes en AC con aquellos en ME y analizando de forma separada el subgrupo de trasplantes realizados con donantes ≥ 65 años. Posteriormente, se ha realizado un estudio de cohortes retrospectivo que incluye todos los trasplantes con injertos procedentes de donantes ≥ 65 años en ME y AC realizados en el Hospital del Mar de Barcelona desde enero de 2013 hasta diciembre de 2017, analizando aquellas las características de los donantes que no se habían estudiado en el primer paso del trabajo y su influencia sobre el resultado del trasplante renal a corto plazo. De los resultados obtenidos se concluye que el resultado del trasplante renal con injertos de donantes en AC es comparable al resultado del trasplante con injertos de donantes en ME en cuanto a supervivencia del injerto muerte-censurada y tasas de NFPI. Se observa una mayor mortalidad del paciente en el grupo de receptores de injertos de donantes en AC que se atribuye a la mayor edad y comorbilidades de los receptores de este grupo, así como mayores tasas de FRI y peor función renal alcanzada durante el seguimiento. El análisis del subgrupo de donantes ≥ 65 años muestra que el resultado del trasplante renal con injertos de donantes en AC ≥ 65 años es comparable al resultado del trasplante renal con injertos de donantes en ME ≥ 65 años en términos de supervivencia del paciente, del injerto renal, tasas de NFPI y función renal alcanzada, pero presentando mayores tasas de FRI. Los factores que influyen sobre la supervivencia del paciente son la edad del receptor, la presencia de enfermedad cardiovascular en el receptor y la FRI, mientras que los que impactan sobre la supervivencia del injerto muerte-censurada son la edad del donante, el grado de inmunización y la FRI. El tipo de donación (AC vs ME) no tiene ninguna influencia sobre los resultados. Los donantes en AC y ME presentan diferencias significativas en cuanto a características basales, causa de la muerte y evolución en UCI. Sin embargo, ninguna de estas variables impacta sobre el resultado del trasplante renal a corto plazo, como son la FRI o la NFPI.

SUMMARY

The development of cDCD programs in recent years has made it possible to significantly increase the number of potential organ donors in our communities. This in turn has resulted in an increase in activity, and as we have seen with kidney transplants, the results are remarkable. However, the use of grafts from cDCD donors is still controversial due to the fear from transplant teams that the total damage caused by age and warm ischemia will lead to unacceptable results. Due to the systematic discarding of kidneys with these characteristics in many places, there are very few studies that study kidney transplants from old cDCD donors, and even fewer studies offering details of other variables of the donor beyond age and some other comorbidities. The hypothesis of this thesis is that the outcomes of kidney transplants with grafts from cDCD \geq 65years donors is comparable to the outcomes of kidney transplants with grafts from DBD \geq 65 years donors. With this objective, and also in order to study in depth the variables of the donor and the transplantation process that could impact on the transplant outcomes, a multicentre retrospective observational study has been carried out. Firstly, this includes all kidney transplants performed in Catalunya from January 2013 to December 2018, comparing those performed with cDCD donors with those performed with DBD donors and then separately analyzing the subgroup of transplants performed with grafts from \geq 65 years old donors. Secondly, a retrospective cohort study was carried out that includes all transplants with grafts from cDCD and DBD \geq 65 years donors performed at the Hospital del Mar in Barcelona from January 2013 to December 2017. This study analysed the characteristics of the donors who had not been studied in the first step of the work and their influence on the short-term outcomes of kidney transplants. Outcomes of kidney transplants with cDCD donor grafts are comparable to the outcomes of transplants with DBD donor grafts in terms of death-censored graft survival and PNF rates. Higher patient mortality is observed in the group of recipients of cDCD donor grafts, which is attributed to the older age and comorbidities of recipients in this group, as well as higher rates of DGF and worse renal function achieved during follow-up. The analysis of the \geq 65 years old donor subgroup shows that the outcomes of kidney transplants with cDCD \geq 65 years donor grafts are comparable to the outcome of kidney transplants with DBD \geq 65 years donor grafts in terms of patient survival, death-censored graft survival, PNF rates and renal function achieved, but presenting higher rates of DGF. The factors that influence patient survival are the age of the recipient, the presence of cardiovascular disease in the recipient, and DGF while those that impact death-censored graft survival are the age of the donor, the degree of immunisation and the DGF. The type of donation (cDCD vs DBD) has no influence on the results. cDCD donors and DBD donors show significant differences in terms of baseline characteristics, cause of death and evolution in ICU. However, none of these variables has an impact on the short-term outcome of kidney transplants, such as DGF or PNF.

cDCD=Controlled donation after cardiac death; DBD= Donation after Brain dead; DGF=Delayed graft function; PNF= Primary non function.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Historia del trasplante. Historia del trasplante renal.

La historia de la donación y trasplante de órganos en el mundo es relativamente corta y debemos remontarnos a la segunda mitad del siglo XX para encontrar casos de trasplantes de órganos sólidos en humanos con éxito, si bien ya en los primeros años del siglo podemos ver los primeros intentos llevados a cabo fundamentalmente en animales y gracias al incipiente desarrollo de la cirugía vascular. En 1906 fue publicado el primer caso de trasplante realizado a un ser humano. En concreto, el Dr. M. Jaboulay, pionero de la cirugía vascular en Francia, trasplantó un injerto renal procedente de un cerdo en el codo de una mujer. Aunque, debido a la incompatibilidad entre especies el trasplante fracasó, éste sirvió de acicate para otros proyectos. De esta manera, uno de sus discípulos, el Dr. Alexis Carrel, realizó multitud de experimentos en el campo del trasplante de órganos y la cirugía vascular, llegando a sentar las bases de la circulación extracorpórea como método para mantener la perfusión de los órganos durante y tras la extracción de los mismos. Llevó a cabo trasplantes renales, de tiroides, paratiroides, corazón y ovario, lo que le valió el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1912(1). En los años siguientes, investigadores franceses, rusos y estadounidenses realizaron progresos en materia de trasplante en humanos hasta que en 1933 tuvo lugar el que se conoce como el primer homotrasplante. En él, Voronoy trasplantó el riñón de un hombre que había fallecido a consecuencia de un traumatismo craneal a una mujer en coma urémico tras un intento de suicidio con mercurio. Debido a que presentaban incompatibilidad de grupo sanguíneo, el proceso acabó a las 48h con la pérdida del injerto y el fallecimiento de la receptora(2).

Tras esto, los años cuarenta y principios de los cincuenta proporcionaron numerosos intentos de trasplantar riñones de pacientes fallecidos, siendo todos ellos infructuosos, como se mostraba por ejemplo en los trabajos de Hume, Merrill et al. (Boston, EEUU) cuando en 1953 publicaron los resultados de sus primeros 9 trasplantes renales, en los que el injerto renal se alojaba en el muslo, sin obtener éxito alguno(3). Sin embargo, todas estas tentativas sirvieron para poner las bases de los primeros logros palpables en materia de trasplante que se desarrollarían poco después. A ello contribuyó la descripción que Küss, en 1951, realizó de la técnica de trasplante renal (TR) que sigue empleándose en la actualidad(4). De esta manera, en 1952 en París, un joven de 16 años que había perdido su único riñón en una caída accidental y para el que no había posibilidad de iniciar hemodiálisis, recibió un riñón de su propia madre.

Todo parecía funcionar adecuadamente hasta que tres semanas tras el trasplante, debido a lo que hoy conocemos como rechazo agudo, el receptor perdió el injerto renal y falleció, llegando los médicos a la conclusión que, con los medios disponibles en aquel momento, solo el trasplante entre dos personas idénticas podría tener éxito. Y así se materializó el primer trasplante renal con larga supervivencia del mundo. El 23 de diciembre de 1954, en Boston, el equipo formado por John Merrill y Joseph Murray trasplantó a un paciente de 23 años afecto de una glomerulonefritis en fase terminal un riñón de su hermano gemelo mediante la técnica propuesta por Küss(5). El enfermo se recuperó, convirtiéndose en el primer paciente del mundo que vivía gracias a un trasplante; los doctores Merrill y Murray fueron galardonados en 1991 con el Premio Nobel de Medicina. Éxitos similares tuvieron lugar durante los años siguientes en Europa y EEUU, al mismo tiempo que se avanzaba en el estudio de la inmunología y se descubrían fármacos que permitirían trasplantes entre dos personas inmunológicamente distintas. En 1959, Calne demostró que la mercaptopurina prolongaba la supervivencia de los riñones trasplantados a perros y en ese mismo año la empleó por primera vez en un trasplante renal humano(5). Posteriormente sus trabajos llevaron a descubrir que la azatiopirina, imidazol derivado de la mercaptopurina, era más activa(6). En 1960, Goodwin, cirujano de la Universidad de California, utilizó por primera vez y con éxito, dosis altas de glucocorticoides para el tratamiento de un episodio de rechazo agudo en un riñón trasplantado.

Los avances conseguidos en el trasplante renal permitieron el inicio del trasplante de otros órganos. En el caso del trasplante hepático, en mayo de 1963, Frank Starzl realizó el primero con éxito y, ese mismo año, el Dr. Ardí llevó a cabo en Mississippi el primer trasplante pulmonar. En 1966 tuvo lugar el primer trasplante pancreático, que en realidad fue un trasplante reno-pancreático, también en EEUU. Finalmente, en 1967, Christian Barnard en Sudáfrica realizó el primer trasplante cardiaco con éxito, tras aplicar las técnicas que había aprendido en EEUU con el profesor Norman Shumway de San Francisco, verdadero creador de la técnica de trasplante cardiaco.

Cierto es que no fue hasta la década de los 80, gracias a los avances del tratamiento inmunosupresor con el nacimiento de la ciclosporina, cuando los resultados a largo plazo del trasplante de órganos comenzaron a ser sólidos, permitiendo que la técnica evolucionase hasta lo que es hoy, la mejor alternativa terapéutica para los pacientes con insuficiencia renal crónica.

En España, el trasplante también dio sus primeros pasos de la mano del trasplante renal. El 24 de mayo de 1960 en el Hospital Provincial de Madrid, el Dr. Jiménez Díaz llevó a cabo el primer

trasplante renal en España, aunque sin éxito, pues el receptor falleció a los 4 días tras el trasplante y sin haber conseguido mejoría en la función renal. Tampoco tuvo éxito el segundo intento, un trasplante de donante vivo en el que se decidió, para evitar el rechazo inmunológico, inducir una aplasia medular al receptor que falleció varios días después por una hemorragia, aunque con el riñón intacto. Finalmente, en el Hospital Clínico de la Universidad de Barcelona, dentro de la cátedra de Urología, se crea, en 1964, la «Unidad experimental de trasplante renal»; los nefrólogos, Drs. Caralps Riera y Alsina se entrenaron con una estancia en París, junto al profesor Hamburger, en el Hospital Pitié Salpêtrière, donde pudieron aprender directamente del Dr. Küss la técnica de implante renal. Iniciaron sus trabajos en perros, realizando la cirugía en el animal el Dr. Gil-Vernet, quien puso a punto su técnica de colocación ortotópica. Tras un primer intento de trasplante renal sin éxito, el 23 de julio de 1965, realizó el implante renal de un donante varón de 24 años fallecido por un traumatismo craneoencefálico por accidente de moto a una mujer de 35 años diagnosticada de nefroangioesclerosis en fase avanzada, convirtiéndose éste en el primer trasplante renal con buena evolución y larga supervivencia del paciente y el órgano en nuestro país; en ese mismo año, el equipo implantó 8 riñones más con éxito inmediato.

Se iniciaba así un camino que no se ha detenido hasta hoy y que, salvando numerosos escollos, nos ha traído hasta un presente en el que se realizan 5.449 trasplantes al año en España, contando con las más altas tasas de trasplante renal del mundo.

1.2. Datos de donación y trasplante

1.2.1. Donación y trasplante en el mundo

Las cifras mundiales en cuanto a actividad de donación y trasplante global son proporcionadas por el Observatorio Global de Donación y Trasplante (GODT), registro creado conjuntamente por la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) y la Organización Mundial de la Salud (WHO) que cuenta con los datos de donación y trasplante de 110 estados.

Los datos más recientes de que disponemos a nivel global son los correspondientes a 2017, cuando se registraron un total de 37.477 donantes fallecidos, lo que supuso un incremento de más de un 40% en los últimos 5 años.

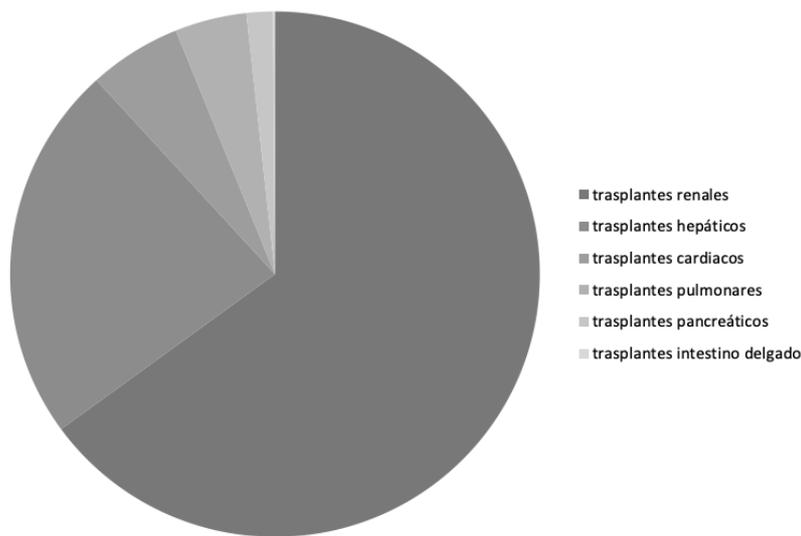
Dicha actividad difiere en gran medida en función del país o territorio que analicemos. En Sudamérica y Asia encontramos tasas de donación por millón de población (pmp) inferiores a los 10 donantes pmp, alcanzando en raras ocasiones los 20 donantes pmp. Norteamérica sí

presenta habitualmente cifras que superan los 30 donantes pmp mientras en Europa la media de la mayoría de países se encuentra en torno a los 20-29 donantes pmp.

Este aumento global de la actividad de donación se ha traducido también en un aumento del número de trasplantes. En 2017 se realizaron un total de 139.024 trasplantes en todo el mundo, lo que supuso un aumento del 7.25% de la actividad trasplantadora respecto a 2015 y se espera que, cuando estén disponibles los datos mundiales referentes a 2018 y 2019, la actividad haya aumentado nuevamente, como viene ocurriendo en los últimos años.

Del total de órganos sólidos trasplantados en 2017, la mayor parte (90.306) fueron riñones, 32.348 hígados, 7.881 corazones, 6.084 pulmones, 2.243 páncreas y únicamente 162 fueron trasplantes intestinales (Figura 1).

Figura 1. Distribución del total de órganos sólidos (adultos e infantiles) trasplantados durante 2017 a nivel mundial.

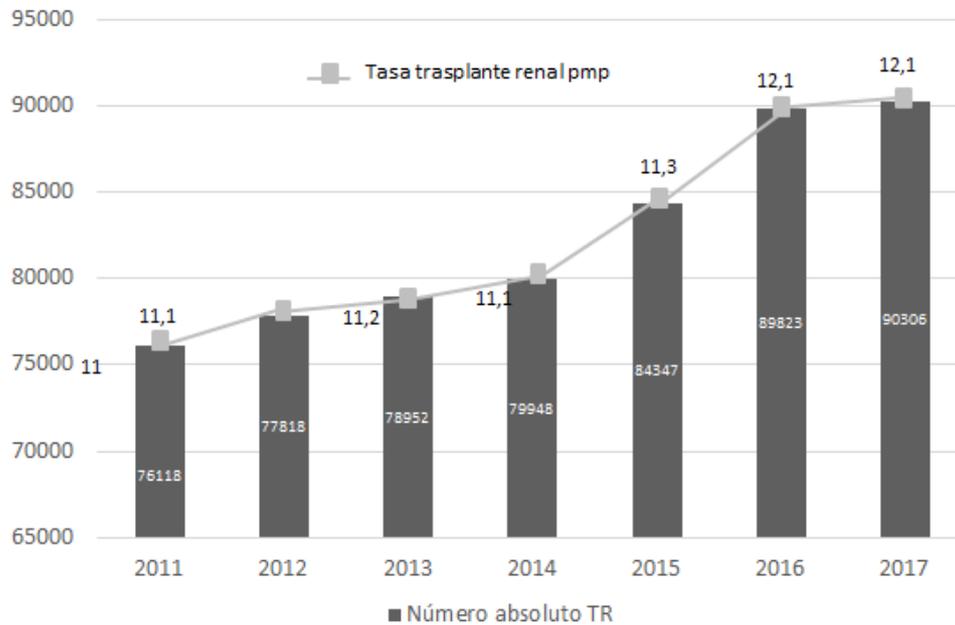


Datos de 2017 obtenidos del WHO-ONT Global Observatory on Donation and Transplantation.

Si analizamos la actividad trasplantadora en diferentes lugares del mundo observamos que, de la misma manera que ocurría con la donación, ésta también es muy distinta en función de la localización geográfica. La actividad reportada en Europa se encuentra alrededor de los 75-90 trasplantes pmp y en EEUU se alcanzan los 100 trasplantes pmp. Por el contrario, en Sudamérica y Asia encontramos tasas que no suelen alcanzar los 50 trasplantes pmp.

Respecto de la actividad de trasplante renal, vemos como se mantiene la tendencia de aumento de actividad registrada en los últimos años, lo que supone alcanzar una tasa de 12.1 trasplantes renales pmp a nivel global (Figura 2).

Figura 2. Número absoluto de trasplantes renales y tasa de trasplante renal pmp en el mundo, 2011-2017.



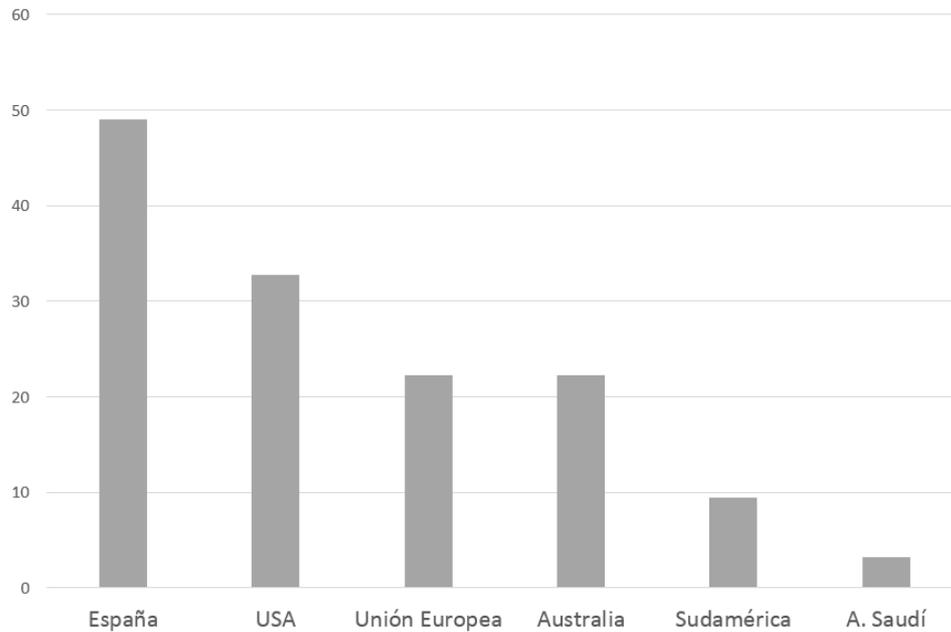
TR= Trasplante renal.

1.2.2. Donación y trasplante en España y Catalunya

1.2.2.1. Donación en España y Catalunya

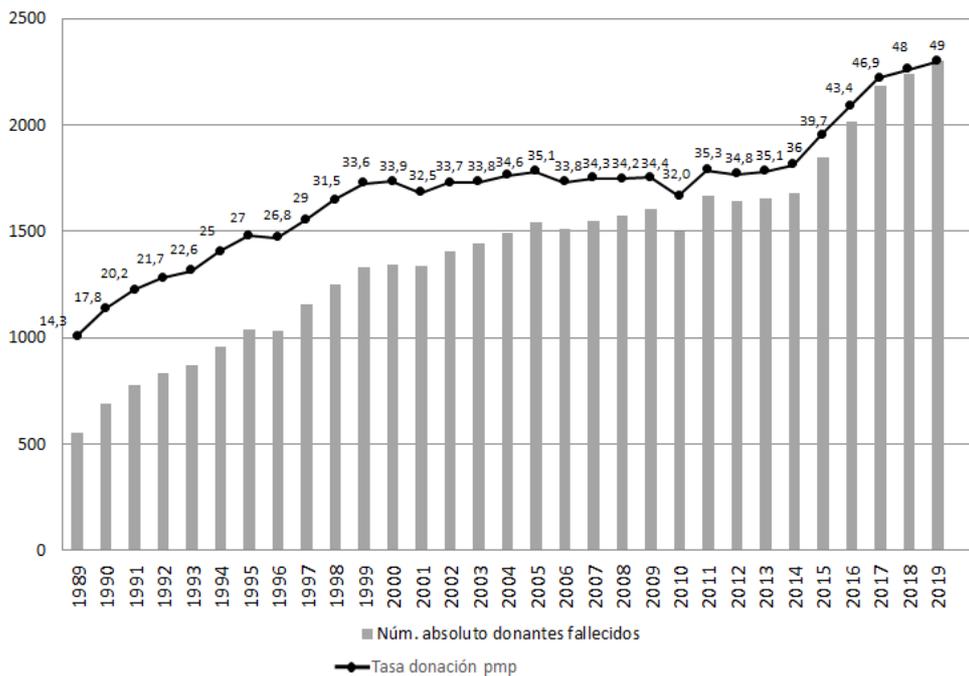
España es el líder mundial en donación desde hace casi tres décadas, presentando una actividad no comparable a la de ningún otro lugar en el mundo (Figura 3). Aporta casi el 20% de todas las donaciones de órganos en la Unión Europea y el 6,4% de las registradas en el mundo, pese a que apenas representa el 9% de la población europea y el 0,6% de la mundial. Esto significa que los ciudadanos españoles que precisan un trasplante son, con diferencia, los que más posibilidades tienen en el mundo de acceder a él. Además, esta actividad de donación, que había sufrido cierto estancamiento entre los años 2000 a 2014, ha presentado desde entonces el mayor incremento de su historia, aumentando un 40% en apenas cinco años hasta llegar en 2019 a un total de 2.301 donantes, lo que ha llevado a alcanzar una tasa de 49 donantes pmp, la más alta de la historia (Figura 4).

Figura 3. Tasas de donación pmp en España y otros lugares del mundo en 2019.



Datos obtenidos del del WHO-ONT Global Observatory on Donation and Transplantation.

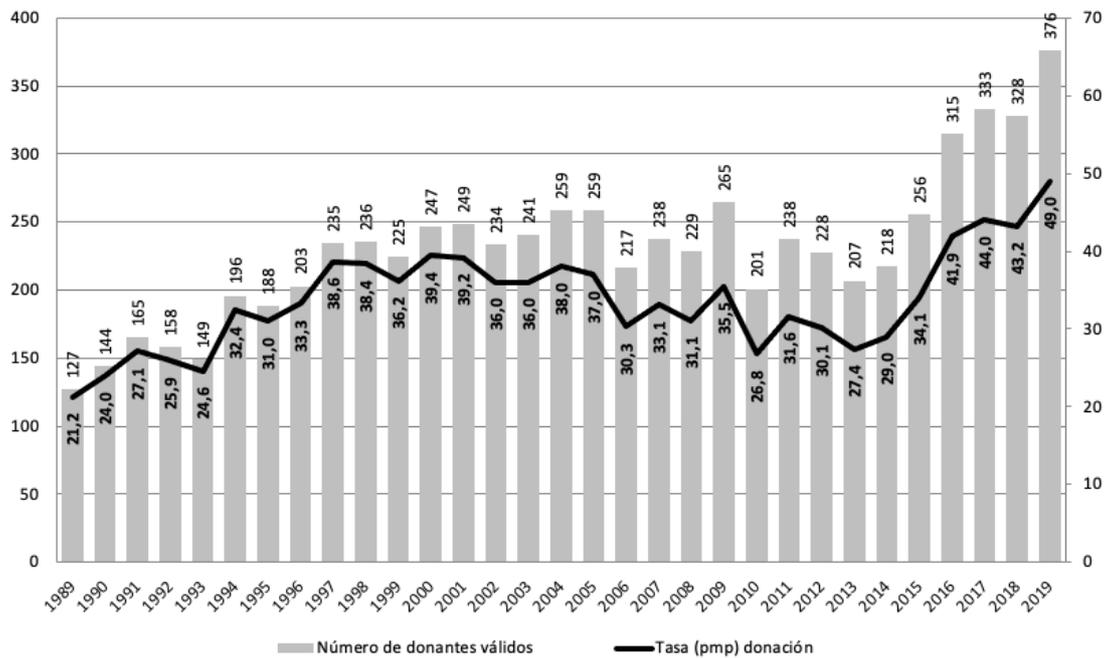
Figura 4. Evolución de la donación de donante fallecido 1989-2019 en España.



Datos obtenidos de la Organización Nacional de Trasplantes

En Catalunya, la actividad de donación se comporta de forma muy similar a como lo hace en España. Partiendo de tasas de donación que no alcanzaban los 30 donantes pmp, en los últimos 6 años la actividad se ha incrementado hasta llegar a los 376 donantes en 2019, que se traduce en una tasa de 49 donantes pmp (Figura 5).

Figura 5. Actividad de donación en Catalunya 1989-2019.



Fuente: Organización Catalana de Trasplantes (OCATT)

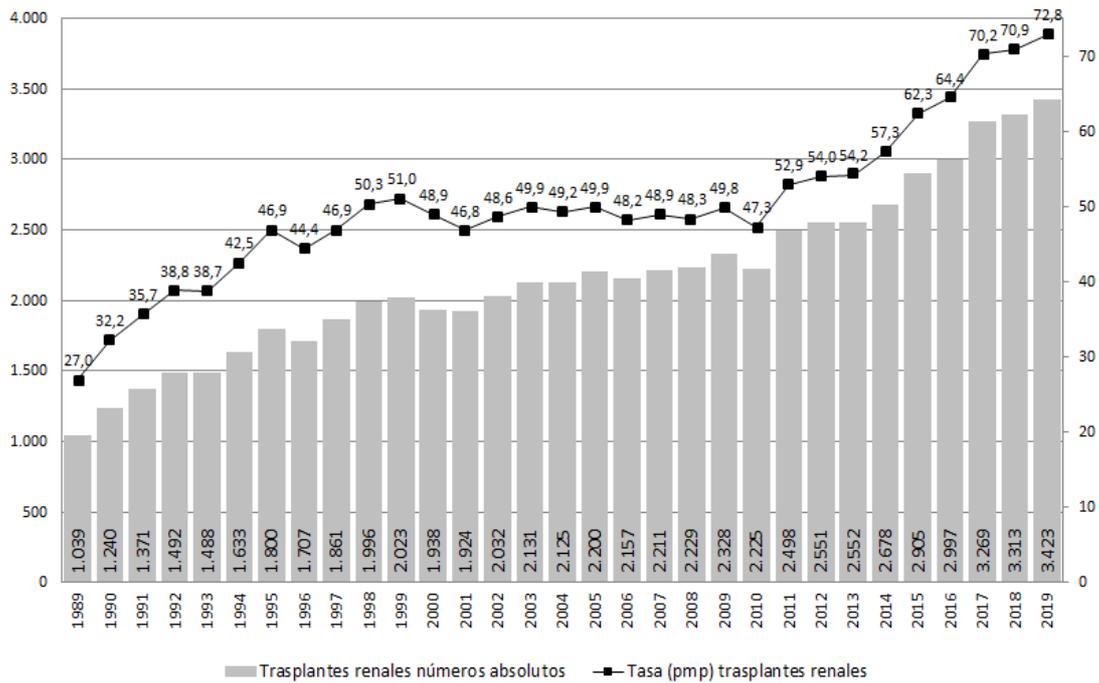
1.2.2.2. Trasplante en España y Catalunya

En tanto que España es el país que encabeza la donación de órganos en el mundo, lo mismo ocurre con la actividad trasplantadora. En 2019 se realizaron 5.449 trasplantes de órganos sólidos, lo que resulta en una tasa de 116 trasplantes pmp. El incremento del número absoluto y las tasas de trasplante han sido constantes desde los inicios de la ONT en 1989 y se ha producido en todos los tipos de trasplante.

En cuanto a Catalunya, presenta las mayores cifras de trasplante pmp del mundo. El número crece cada año y en 2019 se llevaron a cabo un total de 1.296 trasplantes, lo que se traduce en una tasa de 169 trasplantes pmp.

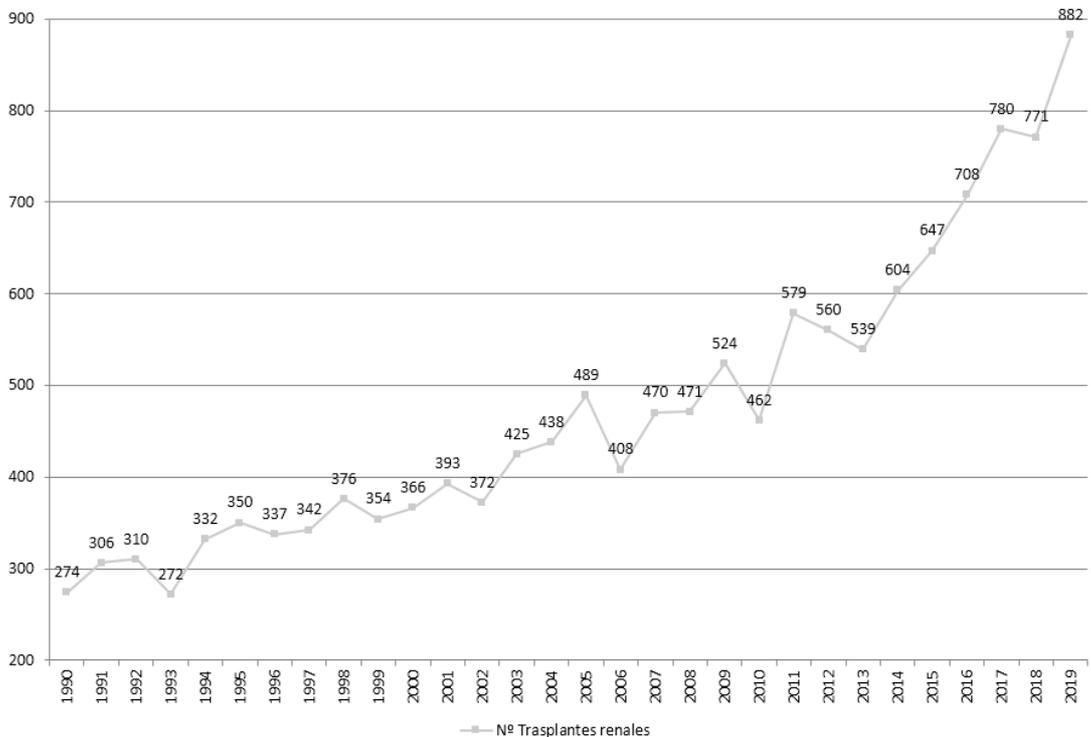
Respecto al trasplante renal en concreto, observamos que durante 2019 se realizaron un total de 3.423 trasplantes renales en España, lo que supone alcanzar unas tasas de 72.8 pmp (Figura 6). El aumento de la actividad trasplantadora también se observa en Catalunya, donde en 2019 se llevaron a cabo 882 trasplantes renales, un 14% más que el año anterior, constituyendo el 25% de la actividad trasplantadora renal del Estado (Figura 7).

Figura 6. Trasplantes renales y tasa de trasplante renal pmp. España 1989-2019.



Fuente: ONT.

Figura 7. Trasplantes renales realizados en Catalunya. Periodo 1990-2019.



Fuente: OCATT.

1.2.2.3. Listas de espera para trasplante

El importante crecimiento de la actividad trasplantadora renal que hemos descrito ha permitido aumentar en los últimos tiempos la proporción de pacientes en lista de espera que son trasplantados cada año pese a que, en términos globales, dicha lista se haya mantenido

estable tanto en Catalunya como en España debido al cambio en el perfil del receptor renal y a la ampliación de los criterios de inclusión en lista. Desde los inicios del trasplante renal en España en 1965, más de 75.000 pacientes han sido trasplantados y unos 30.000 viven hoy con un trasplante renal funcionante. Sin embargo, el esfuerzo por mantener y aumentar la capacidad trasplantadora no cesa con la intención de dar respuesta a las necesidades que se presentan.

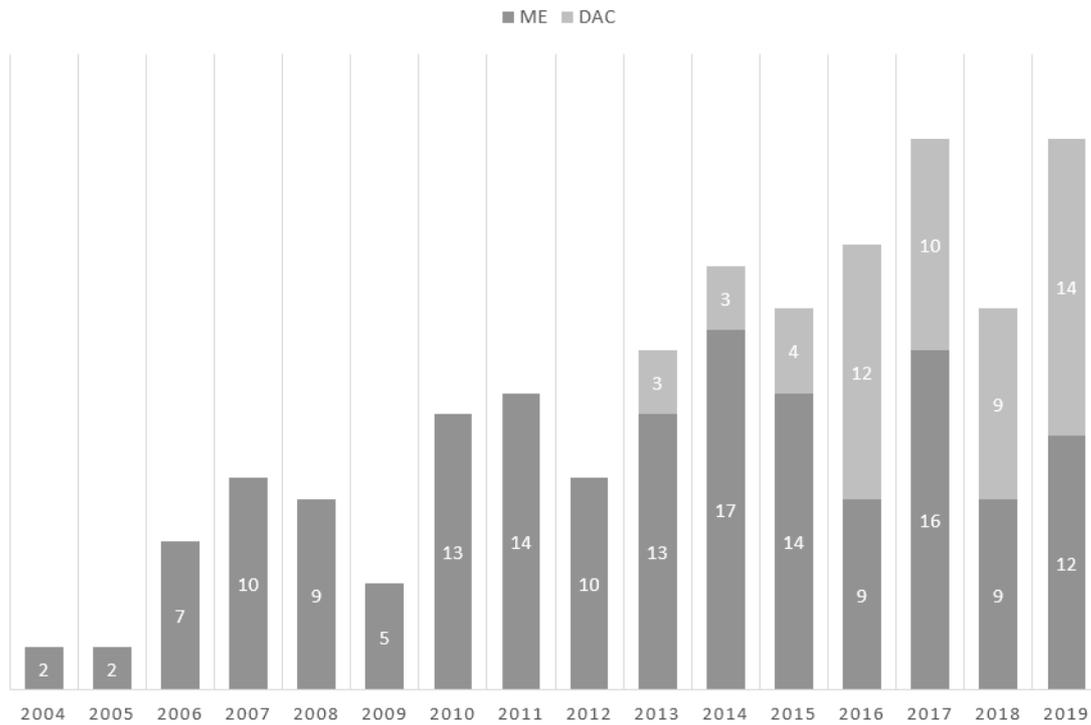
1.2.3. Donación y trasplante en el Hospital del Mar

El Hospital del Mar es un hospital universitario situado en la ciudad de Barcelona. Atiende a una población de referencia de 320.000 habitantes, dispone de 27 camas de críticos y Servicio de Neurocirugía.

Cuenta con programa de trasplante renal y genera donantes en muerte encefálica, asistolia controlada y vivo.

Respecto a la donación de fallecido, la actividad del centro se sitúa alrededor de los 20-25 donantes/año durante los últimos años, experimentando un notable crecimiento con respecto a épocas anteriores. El Hospital del Mar, en enero de 2013, fue el primer centro de Catalunya en poner en marcha un programa de donación en asistolia controlada que ahora ya se encuentra consolidado y que genera alrededor de 12 donantes al año. En 2019, con un total de 26 donantes fallecidos válidos, la donación en asistolia constituyó el 54% del total de actividad de donación de fallecido (Figura 8).

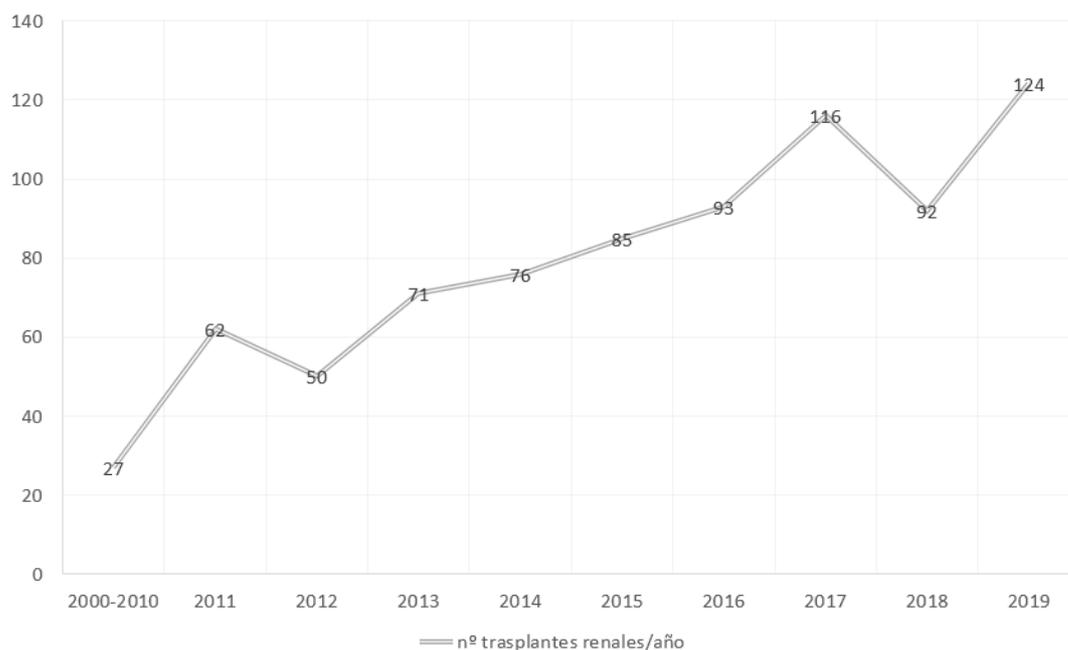
Figura 8. Evolución de la donación de donante fallecido 2004-2019 en el Hospital del Mar.



ME= Muerte encefálica; DAC= Donación en asistolia controlada.

La actividad trasplantadora renal del centro ha aumentado de forma muy significativa en los últimos años, manteniendo una actividad superior a los 100 trasplantes renales al año (Figura 9), lo que se ha conseguido no solo gracias al incremento de la actividad de donación, sino también a otras medidas como son la optimización de la lista de espera de trasplante renal y las políticas dirigidas al uso de riñones de donantes añosos para trasplante dentro de lo que se conoce como estrategias *old-for-old*. En este sentido la utilización de injertos renales de donantes añosos y en asistolia controlada ha supuesto para el centro una oportunidad de crecimiento de la actividad trasplantadora cuyos resultados merecen ser analizados.

Figura 9. Número de trasplantes renales anuales llevados a cabo en el Hospital del Mar 2000-2019.



1.3. Donación en asistolia controlada

1.3.1. Denominación

Se denomina donación en asistolia a aquella que tiene lugar tras el fallecimiento de la persona por cese irreversible de las funciones circulatorias y respiratorias, diferenciándola así de la donación en muerte encefálica, en la que la donación tiene lugar tras el fallecimiento por cese irreversible de las funciones troncoencefálicas.

La nomenclatura utilizada para este tipo de donación tiene sus orígenes en el mundo anglosajón y se ha ido modificando con el paso de los años. Así, inicialmente, se acuñó el término *Non Heart Beating Donation* que después ha ido evolucionando a términos como *Donation after Cardiac Death*, *Donation after Circulatory Death* o *Donation after Cardio Circulatory Death*. Pese a que la nomenclatura que mejor refleja el procedimiento de donación de este tipo es el de *Donation after Cardio Circulatory Death*, propuesto por EEUU(7) y también adoptado por la WHO(8), parece que es finalmente *Donation after Circulatory Death* (DCD), de origen británico(9), la que se ha impuesto y es el término que se usa mayoritariamente en las publicaciones recientes, siendo también la terminología adoptada por el Consejo de Europa en la última edición de sus guías de donación y trasplante(10) .

En nuestro país, la ONT apostaba en su Documento de Consenso de Donación en Asistolia de 2012 por denominar oficialmente este tipo de donación con términos como el de “Donación

tras Muerte Constatada por Criterios Circulatorios” o el de “Donación tras Muerte Circulatoria”(11), dejando constancia de que el fallecimiento de la persona no está determinado por la pérdida irreversible de la función cardiaca sino por la pérdida irreversible de la función circulatoria. Sin embargo, la realidad es que el término Donación en Asistolia (DA) está ampliamente instaurado en nuestra literatura y entre los profesionales(12), por lo que parece poco probable que se vaya a modificar en un futuro próximo, siendo el término escogido para el desarrollo de este trabajo.

1.3.2. Clasificación

El primer intento de clasificación de la donación en asistolia tuvo lugar en 1995 en Maastricht (Holanda)(13) y clasificaba a este tipo de donantes en cuatro categorías en función de las circunstancias en las que se producía la muerte. En la Tabla 1 se muestra la clasificación original de Maastricht de 1995.

Tabla 1. Categorías de Maastricht para Donantes en Asistolia, 1995. (adaptación de Koostra, 1995).

Donación en Asistolia No Controlada (DANC)	
I Muerto a la llegada	Incluye víctimas de muerte súbita, traumática o no, acontecida fuera del hospital y que, por razones obvias, no son resucitadas.
II Resucitación infructuosa	Incluye pacientes que sufren un paro cardiaco y son sometidos a maniobras de reanimación que no son exitosas. El paro cardiaco ocurre en el hospital, es atendido inmediatamente por personal sanitario que inicia inmediatamente maniobras de resucitación.
Donación en Asistolia Controlada (DAC)	
III Esperando parada cardiaca	Incluye pacientes a los que se aplica limitación del tratamiento de soporte vital tras el acuerdo entre el equipo sanitario y éste con los familiares o representantes del enfermo.
IV Paro cardiaco en muerte encefálica (ME)	Incluye pacientes que sufren una parada cardiaca mientras se establece el diagnóstico de muerte encefálica o después de haber establecido dicho diagnóstico, pero antes de que sean llevados a quirófano. Es probable que primero se trate de restablecer la actividad cardiaca pero, cuando no se consigue, puede modificarse el proceso al de donación en asistolia.

Se han realizado modificaciones posteriores de esta clasificación, siendo la más utilizada la de 2013 en París (Francia)(10) que se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Categorías de Maastricht para Donantes en Asistolia, 2013.

Categoría Maastricht y tipo de donación	Observaciones
I: Encontrado muerto IA extrahospitalario IB intrahospitalario	Paro cardiorrespiratorio (PCR) súbito e inesperado en el que no se ha iniciado reanimación cardiopulmonar.
II: Paro cardiorrespiratorio presenciado (no controlado) IIA extrahospitalario IIB intrahospitalario	Paro cardiorrespiratorio súbito e inesperado al que se realizan maniobras de reanimación cardiopulmonar que nos son exitosas.
III: Retirada de los tratamientos de soporte vital (controlado)	Paro cardiorrespiratorio programado, esperado tras la retirada de los tratamientos de soporte vital.
IV: Paro cardíaco en paciente en muerte encefálica (no controlado o controlado)	Paro cardíaco esperado o inesperado que se produce tras el diagnóstico de muerte encefálica y antes de la extracción de los órganos.

Las Categorías II y III son los tipos más comunes de donación en asistolia. Debido a que en la Categoría II, el PCR que causa la muerte del individuo ocurre en un lugar no monitorizado, este tipo de donación recibe también el nombre de Donación en Asistolia No Controlada (*uncontrolled DCD*, en inglés). De la misma manera, como en la Categoría III el PCR ocurre de forma programada y en un entorno monitorizado, este tipo de donación se ha denominado Donación en Asistolia Controlada (*controlled DCD*, en inglés).

1.3.3. Datos de donación en asistolia

Del total de donantes fallecidos en el mundo en 2017, el 78.7% fueron donantes en muerte encefálica y el 21.3% restante en asistolia (Figura 10). La realidad es que la distribución de ambos tipos de donación varía significativamente en función del lugar. Así, mientras que en muchos países la actividad de donación en asistolia no existe o es mínima (de los 110 países que aportan datos al registro GODT únicamente se reporta actividad de donación en asistolia en 27 de ellos), en otros como Holanda representa el 50% del total o, en lugares como China, es el tipo de donación mayoritaria. En los últimos años, sin embargo, se está produciendo un aumento importante de la donación en asistolia, fundamentalmente de la controlada, siendo cada vez más frecuente incluso en países con altas tasas de donación en muerte encefálica, como es el caso de España.

Figura 10. Número absoluto de donantes fallecido en el mundo 2011-2017.

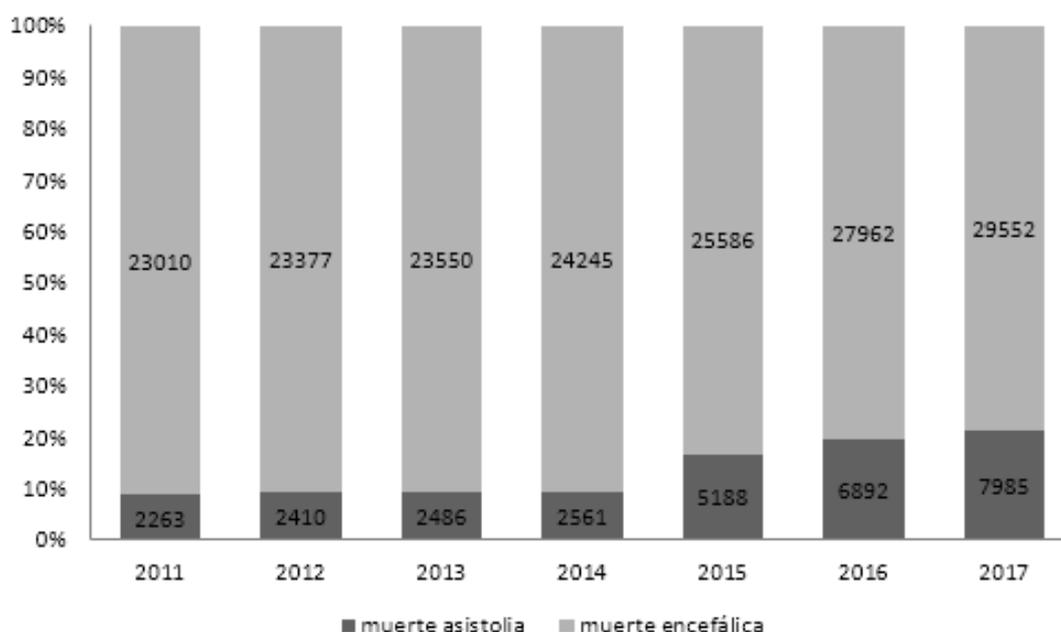


Figura modificada del WHO-ONT Global Observatory on Donation and Transplantation.

En nuestro entorno, la donación en asistolia controlada ha representado una auténtica revolución en materia de donación y trasplante, y el aumento de la actividad en España se ha relacionado directamente con la puesta en marcha de programas de donación en asistolia controlada en todo el país. Históricamente, la actividad de donación en asistolia se había fundamentado en la no controlada, llevada a cabo únicamente en algunos hospitales de algunas ciudades. Así, desde que en diciembre de 2012 se dio cabida legal explícita para llevar a cabo la donación en asistolia controlada, el número de centros en los que se han puesto en marcha programas de este tipo ha aumentado de forma exponencial (hasta 120 en 2019), incrementándose de igual forma el número de donantes en asistolia controlada (Figura 11). De esta manera, en 2019 se llegó a los 745 donantes en asistolia controlada en España, constituyendo el 32% de la actividad global de donación, lo que supone que más de 1.000 trasplantes renales en España se realizaron en 2019 a partir de órganos procedentes de donantes en asistolia (Figura 12). Este incremento de la donación en asistolia se ha producido sin un descenso en la actividad de donación en muerte encefálica, que permanece en torno a los 1.500-1.600 donantes al año desde hace varios años.

Figura 11. Actividad de donación en asistolia en España. Número de donantes y tasa de donación pmp. Periodo 1995-2019.

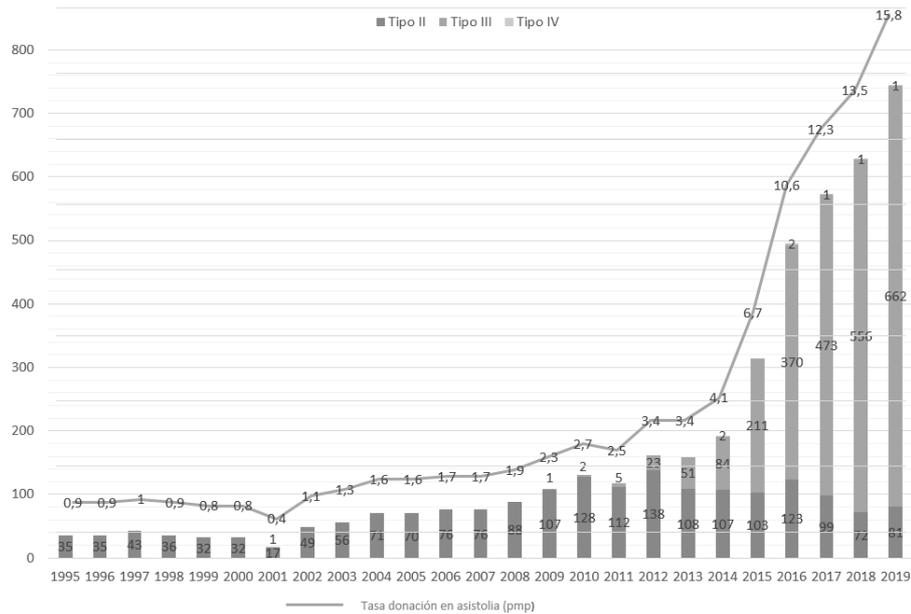
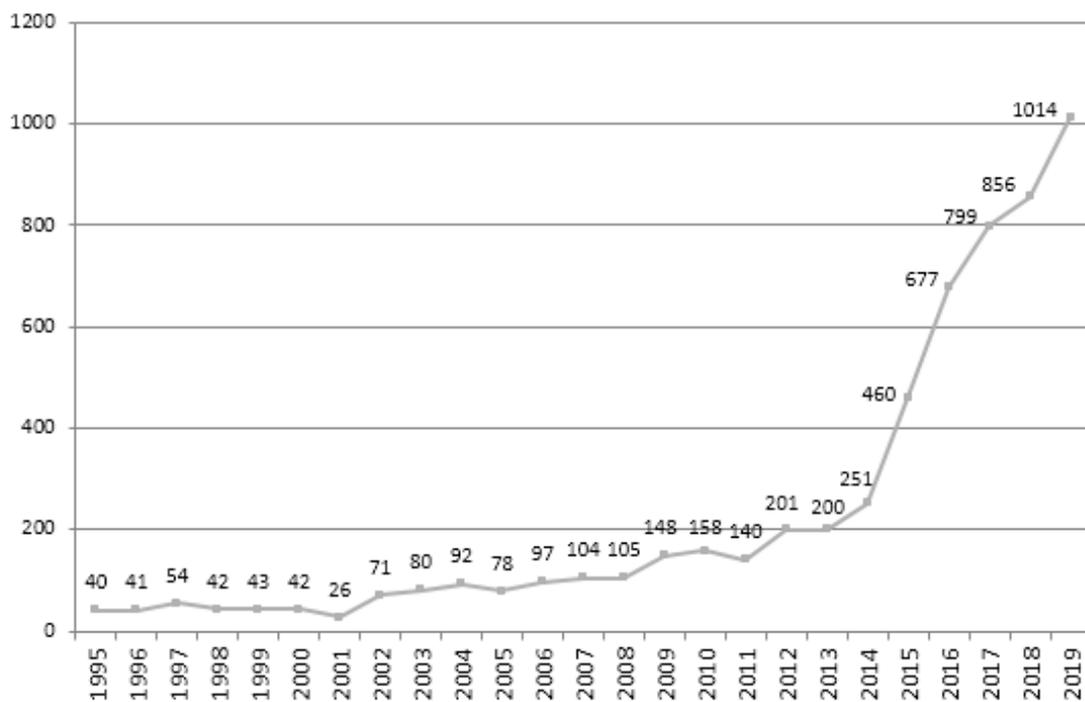


Figura 12. Trasplantes renales con riñones procedentes de donantes en asistolia. España 1995-2019.

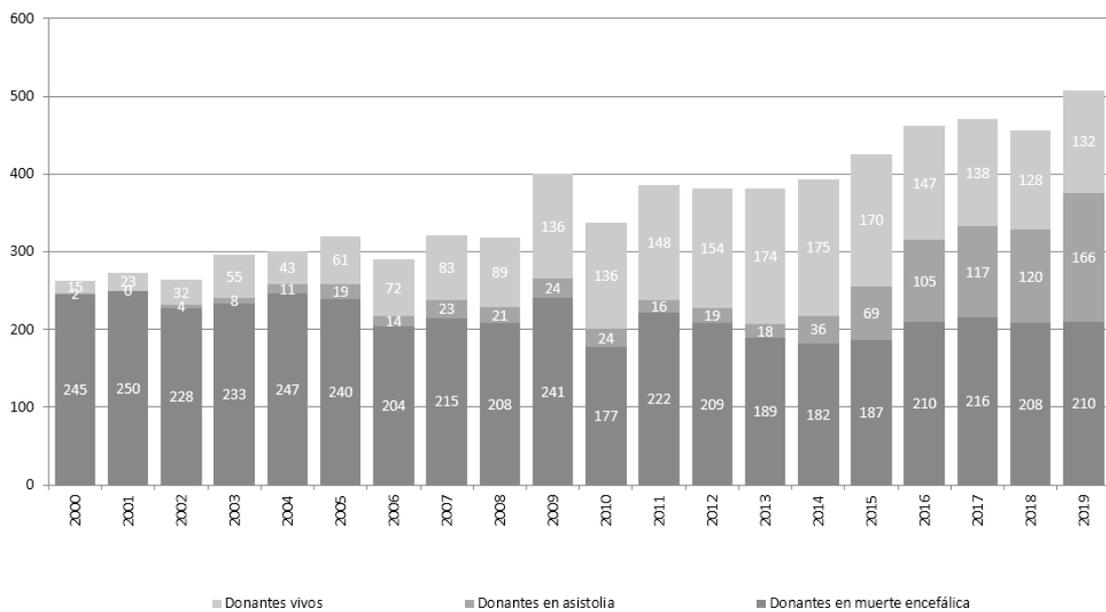


Fuente: ONT

En Catalunya, el aumento de la actividad de donación experimentada en estos últimos años también está fuertemente relacionada con la actividad de donación en asistolia controlada. En 2019, 13 de los centros autorizados para la extracción de órganos en Catalunya generó

donantes en asistolia controlada, llegando a los 166 donantes de este tipo. Esta actividad de donación constituye el 33% de la actividad total y el 44.1% de la actividad de donación de donante fallecido, manteniéndose la actividad de donación en muerte encefálica en torno a los 200 casos al año y sugiriendo que, en los próximos años, la actividad de donación en asistolia se equipare o supere a la de muerte encefálica, incrementándose aún más el número de trasplantes realizados a partir de donantes en asistolia, siendo trasplantes renales la mayoría de ellos (Figura 13). Este último año 2019 se generaron en Catalunya 327 riñones de donantes en asistolia, de los cuales se trasplantaron finalmente 259, lo que ha supuesto un notable incremento respecto a los 220 riñones generados y los 188 trasplantados de 2018, cosa que vuelve a poner de manifiesto la relevancia que la donación en asistolia tiene como fuente de riñones para trasplante.

Figura 13. Donación según el tipo de donante. Catalunya 2000-2019.

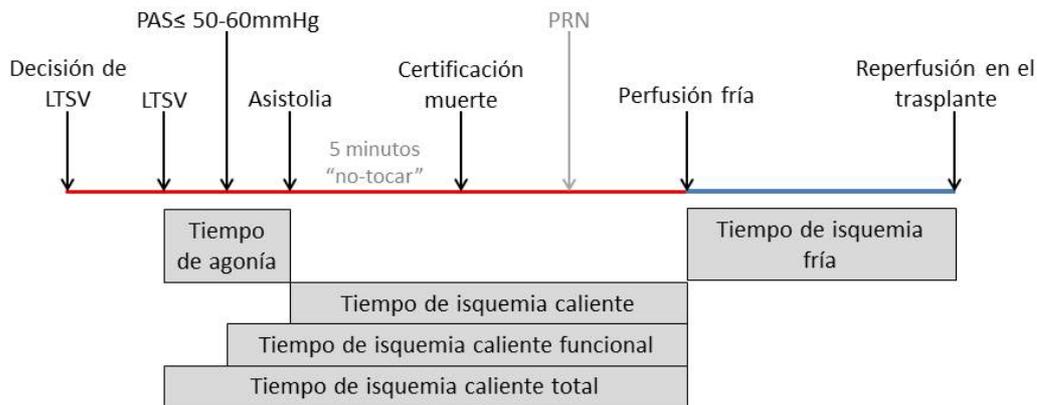


Fuente: OCATT.

1.3.4. Donación en asistolia controlada

En el caso de la DAC, el paro cardiorrespiratorio ocurre tras la retirada programada de los tratamientos de soporte vital una vez considerado que el tratamiento intensivo al que el paciente está sometido es fútil. A diferencia de lo que ocurre con la donación en asistolia no controlada, en la DAC el paro cardiorrespiratorio es anticipado y esperado, cosa que permite que el procedimiento de donación sea programado. En la Figura 14 se muestra un esquema del proceso de donación en asistolia controlada que se detallará a continuación(10).

Figura 14. Proceso de Donación en Asistolia Controlada (adaptación de la Guía de Calidad y Seguridad de Órganos para Trasplante del Consejo Europa, 2016).



LTSV: Limitación de los tratamientos de soporte vital; PRN: Perfusión regional normotérmica.

1.3.4.1. Decisión de limitación de las técnicas de soporte vital (LTSV)

La decisión de retirada del tratamiento de soporte vital debe preceder y ser independiente de la posibilidad de donación de órganos, debiendo ser tomada siempre en el mejor beneficio del paciente y sin la participación de los miembros del equipo de coordinación de trasplantes en la toma de decisiones. En la actualidad, está ampliamente reconocido que posibilitar la donación de órganos debe integrarse de forma rutinaria dentro de los cuidados al final de la vida, como así se refleja en las recomendaciones del General Medical Council del Reino Unido(14) o en el documento de consenso recientemente publicado por la ONT y la Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMICYUC), en el que se trata todo lo referente a los cuidados intensivos orientados a la donación(12). Todas estas guías consideran fundamental que las unidades que inician un programa de DAC cuenten con un protocolo de LTSV y cuidados al final de la vida, garantizando en todo momento las medidas necesarias de bienestar, cuidados básicos, analgesia y sedación que aseguren la ausencia de dolor físico y psíquico del paciente, con independencia de si finalmente la donación se lleva a cabo o no(11). En este sentido, debe también valorarse el lugar donde se lleva a cabo la retirada de las medidas de soporte. Mientras que realizarlo en quirófano puede ser útil para reducir los tiempos de isquemia, evitando que el paciente deba ser trasladado una vez se ha producido el fallecimiento, realizarlo en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) puede facilitar un mejor entorno para llevar a cabo los cuidados. En caso de llevar a cabo la LTSV en quirófano, se deben realizar todas las acciones precisas para permitir el acompañamiento familiar del donante y el resto de cuidados necesarios(12).

1.3.4.2. Identificación y selección del donante potencial

Se considera potencial donante en asistolia controlada a cualquier paciente crítico que no presenta contraindicaciones generales para la donación y que, por su patología de ingreso o por su evolución posterior, no es tributario de continuar con medidas de soporte vital, habiéndose acordado conjuntamente con el propio paciente o sus allegados retirar dichos tratamientos.

Pese a que, tanto los pacientes con patología neurológica como no neurológica, pueden ser incluidos en programas de donación en asistolia controlada, la realidad es que la mayoría de los donantes en asistolia controlada fallece a causa de lesiones cerebrales agudas, de etiología similar a la de los donantes en muerte encefálica. Otras causas, como patologías cardiológicas y/o respiratorias graves en las que las medidas terapéuticas realizadas han resultado ineficaces representan un porcentaje de donantes mucho menor. En un trabajo publicado por Murphy et al. se analizaban las causas de muerte de 877 donantes en asistolia reales entre octubre de 2009 y marzo de 2012, demostrando que la causa de fallecimiento era de tipo neurológico en más del 85% de los casos. De la misma manera, en los datos sobre donación en asistolia publicados por la ONT en relación a la actividad de los años 2012 a 2018, se observa también que los donantes en asistolia controlada que fallecieron por causas distintas a las neurológicas únicamente representan el 5.3% del total de 1.770 donantes, siendo las causas más frecuentes los accidentes cerebrovasculares y la encefalopatía anóxica(15).

En los primeros años tras la puesta en marcha de programas de DAC existía temor a que ésta compitiese con la donación en muerte encefálica e hiciese descender el número de donantes de este tipo, algo que sería perjudicial pues, en términos generales, los donantes en ME generan un mayor número de órganos que los de DAC. En países con más larga tradición de donación en AC existen publicaciones que no muestran descenso de la donación en ME(16-18) y, en nuestro entorno, donde los últimos años se ha producido un enorme incremento de la DAC, las tasas de donación en ME se han mantenido estables, como hemos visto en el apartado previo.

No todos los potenciales donantes a los que se les retira las medidas de soporte vital fallecen en la ventana temporal que permite llevar a cabo la donación en asistolia controlada, por lo que se han elaborado scores que pretenden predecir la posibilidad de muerte en un periodo de tiempo concreto tras la LTSV. Las 2 herramientas cuya utilización está más ampliamente extendida son: La Prueba de la Universidad de Wisconsin y los Criterios de la United Network

Organ Sharing (UNOS) (19,20). Ambas permiten asociar a cada potencial donante una probabilidad de fallecer dentro de los primeros 60 y 120 minutos tras la LTSV, basándose en una serie de parámetros fisiológicos y/o de soporte requerido. Sin embargo, pese a haberse identificado estos factores de riesgo para el fallecimiento temprano, no es posible determinar con seguridad qué pacientes fallecerán dentro de las primeras 2 horas tras la LTSV por lo que trabajos como el de Wind et al. en 2012(21) recomiendan iniciar el proceso de donación en todos los donantes potenciales.

1.3.4.3. Autorización para la donación. Entrevista familiar y autorización judicial

La entrevista familiar para la donación de órganos en AC presenta algunas diferencias respecto a la realizada en los donantes en muerte encefálica. En este caso, se realiza cuando el paciente aún no ha fallecido y, si la patología que motiva la retirada de las medidas de soporte vital no es neurológica y el paciente está despierto y es competente, es el propio paciente a quién se debe ofrecer la posibilidad de donación tras el fallecimiento, lo que infiere características muy especiales a la entrevista.

Por otra parte, es importante recalcar que la discusión acerca de la posibilidad de donación de órganos debe ser siempre posterior a la decisión de retirada de las medidas de soporte vital y no debe plantearse nunca hasta que el paciente, o más frecuentemente sus familiares, han comprendido y aceptado la situación y el pronóstico.

En la entrevista para la donación de órganos en asistolia controlada debe dejarse claro que, si tras la retirada de las medidas de soporte vital no se produce el fallecimiento en la ventana temporal establecida que permite la extracción de los órganos, la donación ya no será posible. Si ese es el caso, debe explicarse que las medidas de confort y el tratamiento posterior no diferirán de los realizados en caso de que la donación pudiese llevarse a cabo y, en todo caso, se asegurarán la sedación y analgesia adecuadas, así como el respeto por la dignidad de la persona en todo momento.

Además, en la entrevista se deben explicar todas aquellas medidas encaminadas a facilitar la extracción y preservación de los órganos que se pretendan realizar antes del fallecimiento del paciente, debiéndose obtener consentimiento específico para tales procedimientos (22).

Pese a las características especiales de este tipo de donación, no parece observarse un aumento de las negativas familiares, sino más bien lo contrario. En un trabajo de Siminoff et al. publicado en 2017 en Reino Unido, se describían tasas de negativas familiares idénticas en ambos tipos de donación (ME y DAC) alrededor del 20% (23). Además, en los datos publicados por la ONT referentes al año 2019, la tasa de negativas familiares en la donación en asistolia fue menor que en la donación en muerte encefálica (9.5% de negativas en asistolia, frente al 16% en la muerte encefálica).

La autorización judicial para la donación en asistolia también presenta algunas peculiaridades, en ocasiones en relación a la escasa experiencia del sistema judicial con este tipo de donación (algo que no ocurre con la donación en asistolia no controlada) y el conflicto que, en ocasiones, surge al solicitar el consentimiento judicial para la extracción de órganos en un paciente que aún no ha fallecido y que se resuelve de forma distinta según el lugar en el que se produzca y el juzgado encargado de resolver el caso.

1.3.4.4. Diagnóstico de muerte por criterios circulatorios y respiratorios

Para proceder a la extracción de los órganos en el seno de una donación, el donante debe haber fallecido, o lo que es lo mismo, la extracción de los órganos no puede ser la causa última del fallecimiento del donante. Esto es lo que se conoce como *Dead Donor Rule* (DDR del inglés “la regla del donante muerto”) y, aunque en permanente discusión, está vigente y es respetada a nivel internacional (24). Por otro lado, los criterios utilizados para realizar el diagnóstico legal de muerte en la DAC no son uniformes y difieren en los distintos países, esencialmente en el tiempo que debe transcurrir desde la pérdida de la circulación espontánea hasta el diagnóstico legal de muerte. El tiempo debe ser suficientemente corto para evitar el daño de los órganos por la isquemia pero suficientemente largo para detectar la auto-resucitación, si es que esta se produce. En los últimos años, ha crecido el consenso a nivel internacional en que la muerte por criterios circulatorios se puede confirmar tras un mínimo de 2 minutos desde el cese de la circulación(24). Sin embargo, a la práctica, en la mayoría de lugares este tiempo se alarga hasta los 5 minutos(25).

En España, la donación en asistolia tiene cabida legal desde enero de 2013 cuando entró en vigor el Real Decreto 1723/2012, de 28 de diciembre, que regula dicha posibilidad por primera vez en nuestro país, en cuyo Anexo I se determinan los requisitos para establecer el diagnóstico de muerte por criterios circulatorios y respiratorios que permiten la donación en asistolia controlada(26).

Dicho diagnóstico debe realizarse por un médico experimentado no involucrado en el proceso de obtención o trasplante de órganos. Los criterios que deben emplearse se detallan a continuación:

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

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

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

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

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

1.º *Asistolia en un trazado electrocardiográfico continuo.*

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

3.º *Ausencia de flujo aórtico en un ecocardiograma.*

Si así lo permiten los avances científicos y técnicos en la materia, podrá utilizarse cualquier otra prueba instrumental que acredite absoluta garantía diagnóstica.

La elección de este tiempo de 5 minutos se hace en base al concepto de “cese permanente” de las funciones más que al “cese irreversible”, debido a que la auto-resucitación no es posible y no se van a llevar a cabo en este caso maniobras para intentar restaurar la circulación espontánea. Si estas medidas sí se llevasen a cabo, es posible que la situación no fuera irreversible. Por lo tanto, el tiempo que determina la irreversibilidad es desconocido, probablemente variable y dependiente de los medios técnicos de que se dispongan en cada momento(7).

1.3.4.5. Métodos de extracción-preservación

En la actualidad, existen 3 métodos de extracción-preservación de los órganos abdominales en la donación en asistolia controlada: la perfusión regional normotérmica (PRN), la perfusión fría in situ y la extracción superrápida, cuyas características se describen a continuación, pudiendo tener un impacto en el resultado del trasplante de los órganos que se obtengan.

1.3.4.5.1. Perfusión regional normotérmica mediante ECMO

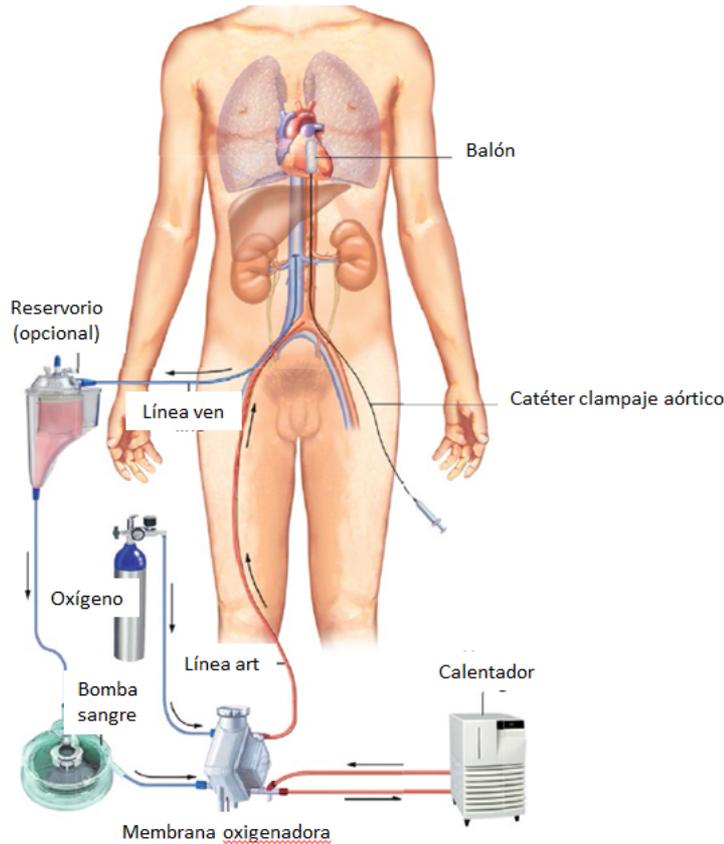
La PRN consiste en extraer la sangre del donante por la vía arterial y hacerla pasar, gracias a una bomba de sangre, por un circuito compuesto por una membrana que permite la oxigenación y eliminación del CO₂ y por un calentador que mantiene la temperatura de 37°C. Esta misma técnica es la que se emplea en los pacientes cardiorrespiratorios críticos. En la Figura 15 se muestra el circuito de PRN.

Para el establecimiento de la PRN es precisa la canulación de vasos abdominales que permitan el establecimiento del circuito de normotermia. Dicha canulación puede realizarse antes o después del fallecimiento del potencial donante en función del país en el que se realice y de si el centro cuenta con el beneplácito o no del Comité de Ética Asistencial (CEA) para realizar canulación premortem. En el caso de España, tanto la canulación premortem como la heparinización están permitidas, siempre que se haya obtenido el consentimiento informado para tales actuaciones(11).

No existe evidencia respecto al tiempo óptimo de PRN pero suele mantenerse alrededor de 1.5-2 horas. Lo mismo ocurre en cuanto a los parámetros de circulación extracorpórea que deben pautarse. No existen recomendaciones firmes pero, de la experiencia española y británica se sugiere un flujo de sangre de 2-3L/min para PaO₂ >90mmHg, 2-4L/min de oxígeno para mantener pH 7.35-7.45 administrando bicarbonato si es necesario. Además, se aconseja un hematocrito >20% para mantener un adecuado transporte de oxígeno (27) y considerar adecuada una SvO₂ entre 60-80% que traduzca una correcta entrega de oxígeno a los tejidos.

Durante todo el tiempo que se mantiene la PRN, deben realizarse analíticas sanguíneas seriadas que nos permitan evaluar si los órganos son aptos para trasplante.

Figura 15. Esquema de funcionamiento de la PRN como método de extracción-preservación de los órganos en donantes en asistolia controlada. Adaptada de las Guías del Consejo Europa (10).

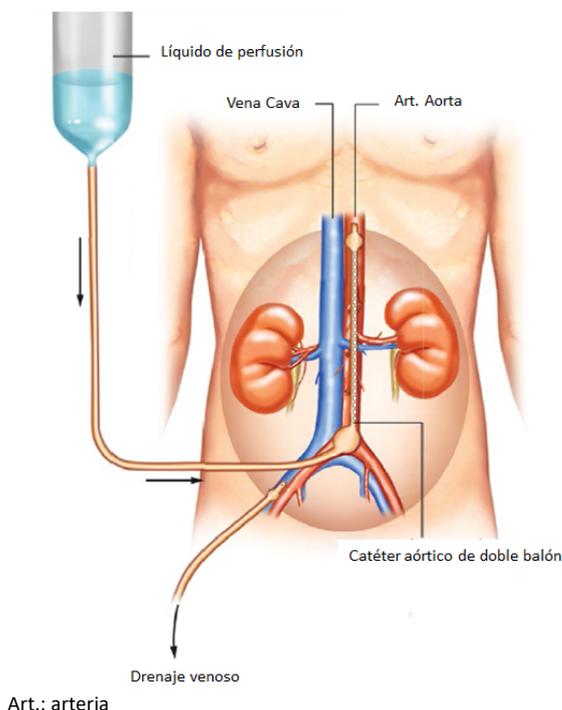


art: arteria; ven: vena

1.3.4.5.2. Perfusión fría *in situ*

Este método consiste en la inserción de un catéter de doble balón y triple luz en la aorta a través de la arteria femoral (Figura 16). Uno de los 2 balones debe quedar supradiaphragmático y el otro en la bifurcación aorto-iliaca. Al mismo tiempo, se canula también una de las venas femorales con un catéter de grueso calibre. Tras la certificación de la muerte del paciente, se procede al inflado de los balones del catéter aórtico e inicio de la infusión de solución de preservación a 4°C a alto flujo (en el documento de consenso de donación en asistolia de España se aconsejan flujos de 300-400mL/min)(11). El catéter venoso se despinza para permitir la exanguinación del paciente. Este método de extracción no es válido para la obtención de hígado para trasplante pero sí se obtienen buenos resultados en trasplante renal y pulmonar.

Figura 16. Esquema de la perfusión fría in situ como método de extracción-preservación de los órganos en la donación en asistolia controlada. Adaptada de las guías del Consejo Europa 2018.



1.3.4.5.3. Extracción superrápida

En esta modalidad de extracción-preservación, una vez certificada la defunción del paciente se procede a realizar una laparotomía media rápida desde apéndice xifoides hasta el pubis, lo que se conoce como técnica superrápida y que fue descrita por Casavilla(28). Tras la laparotomía, se procede a identificar y canular la aorta justo proximalmente a la bifurcación aorto-iliaca, tras lo que se inicia la perfusión de solución de preservación fría. La vena cava se abre en abdomen para evitar la congestión de los órganos abdominales. Junto a lo anterior, se debe iniciar inmediatamente enfriamiento tópico de los órganos. Posteriormente se realiza una esternotomía que permite la apertura de la vena cava inferior suprahepática para drenaje, exposición de ambas cavidades pleurales para permitir también el enfriamiento tópico. Opcionalmente se puede clampar la aorta descendente para reducir el volumen de líquido de perfusión necesario. Si se procede a extracción hepática, la vena porta debe también canularse y perfundirse. Los pasos que deben seguirse a continuación no difieren de lo que se realiza en la ME. En el caso de los riñones, éstos pueden ser extraídos en bloque o por separado.

En nuestro entorno, según los datos publicados por la ONT en su Informe de Donación y trasplante en Asistolia Controlada de 2018 que analiza las donaciones en asistolia controlada desde 2012 a 2018, el método de extracción utilizado se ha ido modificando a lo largo de los

años, siendo en la actualidad la PRN la técnica más frecuentemente utilizada, en un 51% de los casos, probablemente en relación a la evolución de los programas de soporte hemodinámico mediante oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) que se ha producido en nuestro entorno en los últimos años y al ser considerada la única técnica válida para extracción hepática en nuestro país(11).

1.3.4.5.4. Tiempos de isquemia en la donación en asistolia controlada

Como se puede observar en la Figura 14, en la donación en asistolia controlada se produce un tiempo de isquemia caliente (TIC) que no tiene lugar en la donación en muerte encefálica y que puede impactar sobre el resultado del trasplante de órganos procedentes este tipo de donante. Se han descrito diferentes tiempos de isquemia en función del momento de inicio de isquemia caliente elegido. Las siguientes definiciones hacen referencia a tiempos de isquemia caliente que comprenden desde la retirada del soporte vital hasta el inicio de la perfusión fría o de la perfusión normotérmica y, por lo tanto, no tienen en cuenta el tiempo de isquemia caliente que se produce durante la realización de la anastomosis quirúrgica del órgano en el receptor.

Tiempo de agonía: Tiempo desde la retirada de las medidas de soporte vital hasta el paro cardiorrespiratorio.

Tiempo de isquemia caliente primario: Tiempo desde el paro cardiorrespiratorio hasta el inicio de la preservación *in situ*.

Tiempo de isquemia caliente funcional: Tiempo desde el primer signo de hipoperfusión significativa hasta el inicio de la preservación *in situ*.

Tiempo de isquemia caliente total: Tiempo desde la retirada de las medidas de soporte vital hasta el inicio de la preservación *in situ*. Comprende la suma del tiempo de agonía y el tiempo de isquemia caliente primario.

En cuanto al tiempo de isquemia caliente, no existe una definición universalmente aceptada. Mientras que en Europa hay consenso en considerar como hipoperfusión significativa una presión arterial sistólica (PAS) < 50 o 60mmHg(29), en EEUU se acepta una PAS<80mmHg y/o una SpO₂ <80%(30). En el caso concreto de España, inicialmente se aceptó como hipoperfusión significativa una PAS<60mmHg y/o una SpO₂<80%(11). Sin embargo, posteriormente el uso de la SpO₂ se eliminó debido al poco valor de la pulsioximetría en situación de hipotensión arterial

severa(31), usándose como único criterio para determinar el inicio de la hipoperfusión significativa el primer episodio de PAS<60mmHg(22).

No existe sólida evidencia al respecto de los tiempos de isquemia caliente, puesto que los trabajos sobre donantes en asistolia controlada en EEUU suelen tener en cuenta el tiempo de isquemia caliente total y en Europa suele tenerse en cuenta el tiempo de isquemia funcional, con lo que puede resultar difícil comparar los resultados entre las distintas publicaciones, parece que lo más razonable es pensar que el tiempo de isquemia que realmente puede impactar en el resultado del trasplante con órganos procedentes de donantes en asistolia es el tiempo de isquemia caliente funcional.

En relación a la isquemia fría, se ha demostrado en trabajos con injertos renales procedentes de donantes en ME como ésta es un factor determinante en los resultados del trasplante, tanto para la supervivencia del injerto como para el desarrollo de función retrasada del injerto (FRI) e incluso para la supervivencia del receptor renal, aconsejándose un tiempo de isquemia fría máxima de 24 horas y debiendo ir las políticas hospitalarias encaminadas a reducir este tiempo todo lo que sea posible(32-39). En el caso de los riñones procedentes de donantes en asistolia, el tiempo de preservación hipotérmica tolerable tras la extracción renal parece ser más reducido. En un trabajo de Summers et al. en el que se estudiaba la supervivencia del injerto renal procedente de donantes en asistolia controlada, se observó una mayor asociación entre la duración del tiempo de isquemia fría y la supervivencia del injerto para aquellos procedentes de donantes en asistolia controlada en comparación con los de donantes en ME(40), presentando éstos peores resultados a partir de 12 horas de isquemia fría. Resultados similares se observan en otros trabajos como el de Locke et al.(41) o, en nuestro caso, en los datos sobre donación y trasplante en asistolia publicados por la ONT(15), lo que ha instado a los programas de trasplante a reducir el tiempo de isquemia fría en el caso de donantes en asistolia controlada por debajo de las 12 horas y a no superar, en ningún caso las 24 horas. Tales medidas ejercen un importante efecto sobre las políticas de distribución de los órganos en muchos países.

1.4. El trasplante renal, la mejor opción terapéutica.

Maximizar las oportunidades de acceso al trasplante en los pacientes con enfermedad renal crónica es fundamental debido a que el trasplante renal constituye la mejor opción terapéutica para éstos, y no únicamente por la mejoría de su calidad de vida al dejar de depender de las técnicas de depuración renal, sino porque se ha demostrado también que la supervivencia a largo plazo de los pacientes trasplantados es superior a la de aquellos que permanecen en diálisis(42). Además, este beneficio no se observa únicamente en los receptores jóvenes o poco

comórbidos, sino que también se obtiene en otras poblaciones más frágiles como la de los receptores VHC positivos o los pacientes ancianos(43-45).

Con los avances técnicos y las mejoras conseguidas en las últimas décadas en cuanto a tratamiento inmunosupresor, los datos de supervivencia del injerto renal han mejorado significativamente, sobre todo a corto plazo, destacando especialmente los excelentes resultados del trasplante renal de donante vivo. En la Tabla 3 se muestran los datos de supervivencia de receptores e injertos renales de trasplantes realizados en Catalunya en el periodo 1984-2018, mientras que en la Tabla 4 podemos observar la mejoría de la supervivencia del injerto renal a lo largo del tiempo.

Tabla 3. Supervivencia del paciente y del injerto renal a los 1, 5 y 10 años tras el trasplante renal en Catalunya.

	n	1 año	5 años	10 años
Supervivencia receptor injerto renal de donante fallecido	10.138	95%	86%	72%
Supervivencia receptor injerto renal de donante vivo	1.701	99%	96%	90%
Supervivencia injerto renal de donante fallecido (muerte-censurada)	11.937	90%	79%	65%
Supervivencia del injerto renal de donante vivo(muerte-censurada)	1.996	97%	90%	79%

Fuente: Registre de Malalts Renals de Catalunya (RMRC). Informe estadístico 2018.

Tabla 4. Comparación de la supervivencia del receptor y del injerto renal muerte-censurada de los trasplantes realizados en dos periodos diferentes 1989-1988 y 2008-2018.

	n	1 año	5 años	10 años
Supervivencia receptor injerto renal periodo 1984-1989	1.229	94%	88%	75%
Supervivencia receptor injerto renal periodo 2008-2018	4.074	95%	83%	70%
Supervivencia injerto renal (muerte-censurada) periodo 1984-1989	1.385	83%	65%	51%
Supervivencia del injerto renal (muerte-censurada) periodo 2008-2018	4.845	92%	83%	70%

Fuente: Registro de Malalts Renals de Catalunya (RMRC). Informe estadístico 2018.

En un trabajo de Lamb et al de 2011(46) se observan resultados similares de supervivencia y se describe la evolución de la vida media del injerto a lo largo de los años. Así, podemos observar como la vida media de los injertos renales (muerte-censurada) procedentes de donante fallecido aumentó desde 1989 a 2005 de los 10.2 años a los 14.3 años. En otro estudio llevado a cabo por Ojo et al.(47), donde se comparó la supervivencia de los receptores renales y de los injertos renales procedentes de donante fallecido trasplantados en varios momentos desde 1990 hasta 2002 en España y EEUU (que habían sobrevivido al primer año postrasplante), se muestran tasas españolas de supervivencia del paciente a los 10 años tras el trasplante renal del 86% con una supervivencia del injerto (muerte-censurada) del 76%, siendo inferiores las cifras obtenidas en la cohorte americana, evidenciando así las diferencias que existen en cuanto a resultados del trasplante renal en los diferentes lugares en que se lleva a cabo.

Existen multitud de factores dependientes del donante, del receptor, del proceso de donación y trasplante, así como del tratamiento postrasplante que pueden incidir sobre la supervivencia del injerto renal y del receptor. La mayoría de trabajos que han analizado estos factores lo han hecho desde el punto de vista del trasplante con riñones procedentes de donantes en muerte encefálica, el tipo de trasplante renal que, todavía hoy, es el más frecuente. Sin embargo, el cambio en el perfil de donantes y receptores renales acaecido en los últimos tiempos plantea dudas acerca de la evolución de los injertos renales con criterio expandido que se emplean de forma rutinaria en algunos lugares, como veremos más adelante.

1.4.1. Trasplante renal con riñones procedentes de donantes en asistolia controlada

La DAC ha demostrado ser una valiosa fuente de expansión del *pool* de potenciales donantes de órganos para trasplante, tal y como muestran numerosas publicaciones(48-54). Sin

embargo, el inevitable periodo de isquemia caliente que sigue al cese de la función cardiocirculatoria y su implicación en la función del injerto renal, tanto precoz como a largo plazo, ha suscitado desde el inicio preocupación entre los equipos de trasplante, provocando tasas de descarte de órganos procedentes de DAC más elevadas que en la muerte encefálica(51,55-57). En los países con actividad de donación en asistolia más prolongada en el tiempo como Holanda, Reino Unido y EEUU, se han llevado a cabo trabajos que evalúan los resultados del trasplante renal con este tipo de donantes en comparación con los obtenidos de donantes en muerte encefálica, demostrando cifras de supervivencia del paciente y del injerto renal superponibles en ambos tipos de donación(41,58,59).

En cuanto a la función renal alcanzada tras un trasplante con injerto procedente de donante en asistolia, la mayoría de publicaciones muestran unos resultados de función renal ligeramente inferiores en los primeros meses postrasplante, diferencia que tiende a atenuarse con el paso del tiempo(60,61). De esta manera, el trabajo de Summers et al., con los datos obtenidos del Registro Nacional de Trasplantes del Reino Unido, mostró que la función renal al año del trasplante era discretamente inferior en el grupo de asistolia controlada, mientras que esta diferencia ya no se observaba tras 5 años de seguimiento(58). Datos similares se obtuvieron del registro australiano aunque, en este último, al analizar la función renal alcanzada teniendo en cuenta la edad del donante, sí se vio como esta era peor en los donantes en asistolia más añosos al compararlos con los de ME de sus mismas características(62).

Respecto a otros indicadores del resultado del trasplante renal de donantes en asistolia controlada, las publicaciones más antiguas demuestran tasas de no función primaria del injerto (NFPI) notablemente superiores a las observadas en la ME(49,52), mientras que en trabajos más recientes esta diferencia parece ser más discreta(58,62,63), situándose en torno al 4% en ambos tipos de donante(15).

Sin embargo, si lo que analizamos son las tasas de función retrasada del injerto (FRI), éstas prácticamente no han variado en el tiempo y son notablemente superiores en trasplantes procedentes de DAC. A modo de ejemplo, en el trabajo publicado por Summers et al., que analiza más de 12.000 trasplantes con riñones procedentes tanto de donantes en asistolia controlada como de donantes en ME, se describen tasas de FRI del 48.5% en DAC vs. 24.9% en ME. En un trabajo sobre FRI y supervivencia del injerto llevado a cabo en el Hospital del Mar(64), los injertos procedentes de DAC tuvieron una incidencia de 18.5% vs.9.3% en aquellos procedentes de donante en ME, resultados que se observan de forma invariable en prácticamente toda la literatura, exceptuando algunos trabajos como el de Jochmans et al.(63), o Portolés-Pérez et al.(65) que refieren tasas algo inferiores. Se ha demostrado que en el trasplante renal con injertos procedentes de donantes en ME, la FRI confiere peores resultados

en cuanto a función renal y supervivencia del injerto(66). En el caso de la DAC, esta asociación parece menos clara y, aunque en una reciente publicación de Wai et al.(67)se observa una menor supervivencia del injerto en los receptores de DAC que experimentan FRI, existen otros trabajos que muestran resultados de trasplante similares en receptores de riñones de DAC que presentan FRI y en los que no(58,62,68-70) y, desde el inicio de la DAC, se ha preconizado que, en este caso, la presencia de FRI no tiene impacto sobre la supervivencia del injerto renal. No obstante, la presencia de otros factores, tanto del donante como del receptor o del proceso de donación, que pueden relacionarse con la aparición de FRI, hace difícil extraer conclusiones firmes. Esta supuesta diferencia en cuanto al impacto de la FRI en relación con la ME se ha atribuido, por parte de algunos autores, al efecto deletéreo que el estado proinflamatorio del organismo desencadenado por la muerte encefálica ejerce sobre los órganos, cosa que no se produce en la DAC(71,72).

1.4.2. Trasplante renal con injertos de donantes mayores

En un momento en el que el trasplante renal se está desplazando hacia el uso de riñones procedentes de donantes cada vez mayores que a su vez son trasplantados a receptores también cada vez más añosos y con comorbilidades, el intento por identificar a los donantes cuyos riñones, una vez trasplantados, presenten peores resultados y utilizar esta información para decidir el descarte o las políticas de distribución renal, genera un gran interés y ha hecho surgir clasificaciones como la de Donante Estándar (DE) y Donante con Criterios Expandidos (DCE), en función de la presencia o no de determinados factores.

Las definiciones de DE y DCE aparecieron por primera vez en la literatura en 2002, cuando la UNOS y la Organ Procurement Transplant Network (OPTN) propusieron aumentar el *pool* de donantes para trasplante aceptando aquellos órganos procedentes de donantes subóptimos. Así, se considera donante con criterios expandidos a cualquier donante ≥ 60 años o bien a cualquier donante de 50-59 años con al menos 2 de los siguientes factores de riesgo: hipertensión arterial (HTA), creatinina sérica >1.5 mg/dl o muerte de causa cerebrovascular. En contraposición al término DCE, denominamos DE a cualquier donante que no cumpla los criterios para ser definido como DCE. La presencia de los factores de riesgo que definen al donante como expandido confiere un riesgo relativo de 1.7 para pérdida del injerto en comparación con los procedentes de los considerados “donantes ideales” (10-39 años y sin ninguno de los factores de riesgo)(73-75).

En los últimos años se han creado dos nuevos índices que constituyen una versión más ajustada de la clasificación DE vs.DCE, los índices *Kidney Donor Risk Index* (KDRI) y *Kidney Donor Profile Index* (KDPI). El KDRI tiene en cuenta la presencia o ausencia de diez factores en el donante

(añadiendo a los que se contemplan en la definición de DCE los de peso, talla, raza, historia de diabetes, serología del virus C y si el donante lo es en asistolia) que se asocian con la supervivencia del injerto renal, estimando el riesgo relativo de pérdida del injerto en un donante concreto (con respecto al donante mediano del año anterior). Por su parte, el KDPI permite realizar, a partir del KDRI, una estimación de la calidad, en forma de porcentaje, del donante renal relacionándolo con los riñones que se trasplantaron durante el año previo (un riñón al que se le asigna un KDPI del 80% significa que el 80% de los riñones trasplantados durante el año previo tienen mejor supervivencia que este). La aplicación y estudio de estos nuevos scores ha demostrado que existe una importante variabilidad en los resultados de los trasplantes de donantes con criterios expandidos y que el uso de estos índices podría suponer un mejor punto de partida en la toma de decisiones para trasplante renal(76,77). Sin embargo, el hecho de que tomen como referencia para los cálculos los trasplantes llevados a cabo en EEUU durante el año anterior, unido al peso que la edad tiene en el score, hace que su utilidad se vea en entredicho para la valoración de los donantes en nuestro entorno(77,78), con una población sensiblemente distinta a la de EEUU, y sugiere que el desarrollo de un score como el KDPI basado en los trasplantes que se realizan en nuestro entorno sí sería de gran ayuda en la toma de decisiones(79).

Como hemos visto, tanto la clasificación de donante con criterios expandidos como los scores KDPI y KDRI tienen como factor determinante la edad del paciente puesto que es uno de los factores que impactan de forma más significativa sobre los resultados del trasplante renal. Los riñones de los donantes mayores presentan menor reserva funcional y mayor vasculopatía, lo que probablemente disminuye su capacidad para resistir el daño asociado al propio proceso de trasplante(80,81), siendo considerada la edad superior a 60 años como factor penalizador para la evolución del injerto debido a que se ha demostrado que el aumento de la edad del donante se asocia a mayor riesgo de pérdida del injerto y mayor mortalidad del receptor. Sin embargo, la realidad de nuestro entorno nos aleja constantemente del donante óptimo. No existen en los protocolos límites superiores de edad para los donantes renales y la edad media de los donantes crece cada año en nuestro medio. En 2019, la edad del donante en España se situó en torno a los 60 años, siendo el 32% de ellos > 70 años. En Catalunya los resultados son similares y, en el caso concreto del Hospital del Mar, en 2019, la edad media de nuestros donantes superó los 72 años, con un 64% mayores de 70 años y un 40% mayores de 80 años. Pese al peor pronóstico que la edad confiere al trasplante renal, parece que una correcta estrategia de distribución y selección de los receptores permiten minimizar los riesgos y convertir a este tipo de donantes en una valiosa fuente de riñones para trasplante(82,83). Políticas de adjudicación de riñones de donantes mayores a receptores mayores han permitido

trasplantar con éxito este tipo de riñones demostrando una mayor supervivencia también de estos receptores en comparación con aquellos pacientes que permanecen en hemodiálisis(44,45,82,84-89).

1.4.3. Trasplante renal de donantes en asistolia mayores

La importancia que la edad tiene en el resultado del trasplante ha provocado importantes reticencias en los equipos de trasplante de todo el mundo a aceptar donantes en asistolia controlada mayores de 60 años, ante el miedo a que el daño provocado por la isquemia, tanto caliente como fría, en este tipo de donantes mayores arrojará resultados tan pobres que no fuesen aceptables. En nuestro entorno, las recomendaciones iniciales adoptadas por los primeros programas de trasplante renal de donantes en asistolia controlada establecían como edad máxima del donante para este tipo de donación los 60-65 años, como se refleja en el Documento de Consenso sobre donación en Asistolia publicado por la ONT en 2012(11) y que sirvió de guía para el desarrollo de gran parte de los programas de donación en asistolia controlada que se han ido implementando a lo largo del país desde enero de 2013 hasta la fecha. Sin embargo, siguiendo el ejemplo de lo ocurrido con la muerte encefálica, la edad de los donantes renales en asistolia controlada ha ido aumentando a tenor de los buenos resultados que se han ido obteniendo y, en nuestro entorno, no se contempla ya límite de edad superior. No obstante, el uso de donantes mayores es aún motivo de debate en muchos lugares del mundo y el descarte de aquellos >65 años es la práctica habitual(55). No disponemos de sólida evidencia publicada que explore el uso de donantes mayores o con criterios expandidos en asistolia controlada y existen datos contradictorios en cuanto a los resultados de estos trasplantes en comparación con los de donantes en asistolia no expandidos o en relación a los resultados de los donantes mayores o con criterios expandidos procedentes de muerte encefálica. La mayoría de estos trabajos muestran una supervivencia del injerto procedente de donante mayor en asistolia controlada inferior a la del procedente de donante en asistolia controlada no expandido pero similares resultados a los obtenidos en los trasplantes con riñones procedentes de donantes mayores en muerte encefálica(40,59). Sin embargo, algunas publicaciones muy recientes muestran tasas de FRI especialmente elevadas, de mortalidad superior a permanecer en hemodiálisis, o bien malos resultados de función renal, sugiriendo que el empleo de estos riñones para trasplante no debe formar parte de la rutina habitual(90-92).

En definitiva, en los últimos años, el trasplante renal en nuestro medio se ha modificado debido al empleo sistemático de riñones procedentes de donantes mayores junto a la puesta en marcha de programas de donación en asistolia controlada. Ambas estrategias han conseguido

ampliar el *pool* de riñones disponibles para trasplante, permitiendo aumentar la actividad trasplantadora renal como nunca hasta ahora. Sin embargo, el uso sistemático de estos riñones, especialmente de los riñones añosos procedentes de donantes en asistolia controlada, no está exento de controversia. Un estudio multicéntrico español del grupo de trabajo GEODAS (Grupo Español de Estudio de receptores de Donación Asistolia) incluyó 561 trasplantes renales de los cuales 131 procedían de donantes >65 años y mostró resultados similares tanto en supervivencia del paciente como del injerto renal a corto plazo independientemente de la edad del donante, sugiriendo que los riñones de donantes en asistolia controlada añosos no deben descartarse sistemáticamente(93). Sin embargo, no existen en nuestro entorno trabajos con un número importante de pacientes que comparen los resultados del trasplante renal con injertos procedentes de donantes en asistolia añosos con los obtenidos de donantes también añosos en ME.

2. HIPÓTESIS

El resultado del trasplante renal de donantes en asistolia controlada ≥ 65 años es equivalente al resultado del trasplante renal de donantes en muerte encefálica ≥ 65 años.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal

Evaluar el resultado del trasplante renal de donantes en asistolia controlada ≥ 65 años, comparándolo con el resultado del trasplante renal de donantes en muerte encefálica ≥ 65 años.

3.2. Objetivos secundarios

1. Analizar el resultado del trasplante renal de donantes en asistolia controlada, comparándola con el resultado del trasplante renal de donantes en muerte encefálica.
2. Analizar los factores dependientes del donante, receptor, procedimiento y tratamiento postrasplante que inciden en la evolución de los injertos renales procedentes de donantes en asistolia controlada.
3. Analizar los factores dependientes del donante, receptor, procedimiento y tratamiento postrasplante que inciden en la evolución de los injertos renales procedentes de donantes en asistolia controlada ≥ 65 años.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

En la primera parte del trabajo se analizaron todos los trasplantes renales de donante fallecido llevados a cabo en Catalunya desde enero de 2013 hasta diciembre de 2018 comparando aquellos realizados con injertos procedentes de donantes en muerte encefálica con los realizados con injertos procedentes de donantes en asistolia controlada. Además, en el subgrupo de trasplantes con injertos de donantes en asistolia, se estudiaron otras variables que se consideraron que podían tener influencia en los resultados de este tipo de trasplante renal.

Posteriormente, y con el fin de cumplir con nuestro objetivo principal, se realizó el mismo análisis pero acotándolo únicamente a los trasplantes realizados con injertos de donantes de edad igual o superior a los 65 años.

En la segunda parte del trabajo se realizó un análisis de todos los trasplantes renales llevados a cabo en el Hospital del Mar de Barcelona desde enero de 2013 hasta diciembre de 2017 a partir de donantes de edad igual o superior a los 65 años, con el objetivo de estudiar las variables dependientes del donante y del proceso de donación en asistolia controlada que se consideraron que podían tener influencia sobre los resultados del trasplante renal.

4.1. Análisis del trasplante renal en Catalunya

4.1.1. Diseño del estudio

Estudio observacional retrospectivo multicéntrico que incluyó todos los trasplantes renales realizados en Catalunya desde enero de 2013 hasta diciembre de 2018.

4.1.2. Fuente de los datos

Los datos relacionados con el donante, el proceso de extracción de los órganos, así como los datos inmunológicos tanto del donante como del receptor se obtuvieron del Registre de Donació i Trasplantament (DTX), registro obligatorio gestionado por la Organización Catalana de Trasplantes (OCATT) y que recoge la información de todos los donantes generados y los trasplantes realizados en Catalunya. Los datos que corresponden a los donantes y al proceso de donación son facilitados por los equipos de coordinación de trasplante de los centros generadores y/o trasplantadores junto con los profesionales de la Unitat Coordinadora d'Intercanvi d'Òrgans (UCIO) de la OCATT, mientras que los datos acerca de las características

inmunológicas de los pacientes son introducidos en el registro por parte del Laboratori d'Histocompatibilitat de Catalunya.

Los datos relacionados con las características y seguimiento de los receptores renales y del trasplante renal se obtuvieron del Registre de Malalts Renals de Catalunya (RMRC), registro obligatorio sobre toda la población de Catalunya gestionado por la OCATT y que recoge la información de todos los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada que precisan inicio de tratamiento renal sustitutivo. Se abre una hoja de registro para cada paciente que requiere tratamiento de reemplazo renal en el momento de inicio de la terapia. A partir de ese momento, cada año, la unidad de nefrología responsable del paciente debe realizar una actualización de la situación del paciente que se envía al RMRC. Además, si se produce un cambio en el estatus del paciente (muerte, cambio de técnica o pérdida del injerto), también debe notificarse al RMRC.

4.1.3. Población de estudio

Todos los pacientes que recibieron un TR en Catalunya desde enero de 2013 hasta diciembre de 2018 en los que el riñón trasplantado procedía de un donante fallecido en muerte encefálica o en asistolia controlada.

Se incluyeron tanto los primeros trasplantes como los retrasplantes y se seleccionaron los pacientes con un trasplante único renal, excluyendo los trasplantes renales combinados con otros órganos.

4.1.4. Periodo de estudio

Se incluyeron los pacientes que recibieron un TR desde enero de 2013 hasta diciembre de 2017. El seguimiento a dichos receptores se realizó hasta el 31 de diciembre de 2019. Para los análisis de supervivencia del paciente y del injerto renal, se muestra el seguimiento a los 36 meses, sin censurar las observaciones que sobrepasaron este tiempo.

4.1.5. Variables estudiadas

Variables del donante

- Tipo de donante: Se registró si el donante fue en muerte encefálica o en asistolia controlada
- Edad: Se registró la edad del donante en el momento de la donación.
- Sexo: Se registró si el donante era hombre o mujer.
- Causa de la muerte: Se registró la causa de evolución a muerte encefálica en el caso de los donantes en muerte encefálica y la causa que motivó la retirada de las medidas de soporte vital en el caso de los donantes en asistolia controlada.
- Días de ingreso en UCI: se registró el número de días de ingreso en UCI previos al inicio del proceso de donación.

Variables del receptor

- Edad: Se registró la edad del receptor en el momento del TR.
- Sexo: Se registró si el receptor era hombre o mujer.
- Tiempo de seguimiento: Se registró el tiempo de seguimiento alcanzado en cada uno de los receptores renales durante el tiempo de estudio.
- Enfermedad renal primaria: Se registró la enfermedad renal en el receptor que motivó la necesidad de trasplante renal, diferenciando un grupo de nefropatía diabética y otro que agrupaba el resto de causas, según la clasificación de la ERA-EDTA(94).
- Tiempo en terapias de sustitución renal (TSR): Se registró el tiempo que el receptor había estado sometido a cualquier terapia de sustitución renal previa al trasplante renal.
- Tipo de terapia de sustitución renal: Se registró el tipo de terapia de sustitución renal a la que el receptor había estado sometido hasta la realización del trasplante renal, contemplando la posibilidad de hemodiálisis, diálisis peritoneal o bien que el trasplante renal se realizase prediálisis.
- Número de trasplante renal: Se registró si el trasplante estudiado era el primero al que se sometía el paciente o no.
- Grado de inmunización por Panel Reactive Antibodies (PRA): Se registró para cada paciente el grado de inmunización por PRA, distinguiendo entre los que presentaban un pico de PRA histórico >50% o inferior.
- Comorbilidades:
 - Diabetes mellitus (DM): Se registró al paciente como diabético si así constaba en su historia clínica o bien si durante el estudio pretrasplante se observaba que cumplía con los criterios diagnósticos de DM.
 - Hipertensión arterial (HTA): Se registró al paciente como hipertenso si así constaba en su historia clínica o bien si durante el estudio pretrasplante se observaba que cumplía con los criterios diagnósticos de hipertensión.
 - Enfermedad isquémica: Se registró para cada paciente la presencia o no de enfermedad cardiológica documentada.
 - Insuficiencia cardíaca o miocardiopatía no isquémica: Se registró al paciente como afecto de insuficiencia cardíaca o miocardiopatía.
 - Trastornos de la conducción: Se registró al paciente como afecto de trastornos de la conducción del ritmo cardíaco.

- Cirugía cardíaca: Se registró si el receptor presentaba antecedentes de cirugía cardíaca de cualquier tipo.
- Enfermedad cerebrovascular: Se registró si el paciente presentaba antecedentes de enfermedad cerebrovascular tanto de etiología isquémica como hemorrágica.
- Enfermedad vascular periférica: Se registró si el paciente presentaba antecedentes de enfermedad vascular periférica.
- Enfermedad cardiovascular: Se resumió la información de las variables anteriores en una única variable que indicaba si el paciente había tenido como mínimo una de las enfermedades descritas.

Variables del proceso de donación y trasplante

- Donación multiorgánica: Se registró si el donante fue donante únicamente renal o renal y de otros órganos.
- Tiempo de isquemia caliente total: En los donantes en asistolia controlada se registró el tiempo transcurrido desde la retirada de las medidas de soporte vital hasta el inicio de las medidas de preservación (perfusión fría/perfusión regional normotérmica).
- Tiempo de isquemia caliente funcional: En los donantes en asistolia controlada, se registró el tiempo transcurrido desde la hipoperfusión significativa en el donante (TAS<60mmHg) hasta el inicio de las medidas de preservación (perfusión fría/perfusión regional normotérmica).
- Técnica de extracción-preservación: En el donante en asistolia controlada, se registró la técnica de extracción-preservación empleada en el donante, diferenciando si esta fue perfusión regional normotérmica u otra técnica.
- Técnica de preservación *ex situ*: Se registró el modo de preservación *ex situ* del riñón trasplantado, diferenciando entre estática fría y fría pulsátil.
- Tiempo de isquemia fría: Se registró el tiempo de isquemia fría de los trasplantes renales, definido como el tiempo transcurrido desde el inicio de la preservación fría hasta la restauración del flujo sanguíneo del riñón en el receptor.
- Inmunosupresión de inducción: Se registró en todos los trasplantes renales realizados el inmunosupresor de inducción empleado.
- Inmunosupresión de mantenimiento: Se registró en todos los trasplantes renales realizados el esquema de inmunosupresión de mantenimiento.

Variables de resultado del trasplante renal

- Supervivencia del paciente: Se registró el estado vital del paciente al final del periodo de seguimiento, así como el momento del fallecimiento si este se producía.
- Supervivencia del injerto muerte-censurada: Se registró el estado del injerto renal al final del seguimiento (funcionante/no funcionante), así como el momento de la pérdida del injerto si este se producía.
- Supervivencia del injerto incluyendo la muerte como causa del fracaso: Se registró el estado del injerto renal al final del seguimiento (funcionante/no funcionante), así como el momento de la pérdida del injerto si este se producía.
- Función retrasada del injerto: Se registró en todos los pacientes trasplantados la presencia o ausencia de función retrasada del injerto.
- No función primaria del injerto: Se registró en todos los pacientes trasplantados la presencia o ausencia de no función primaria del injerto.
- Causa de pérdida del injerto: Se registró en todos los pacientes trasplantados la causa de pérdida del injerto renal incluyendo si esta era debida a problemas quirúrgicos o trombosis vascular ocurridos durante el periodo de seguimiento.
- Primer filtrado glomerular disponible (FG): Se registró en todos los pacientes trasplantados el primer FG disponible durante el seguimiento, utilizando la fórmula CKD-EPI para su cálculo.
- Tiempo hasta el primer FG: Se registró en todos los pacientes trasplantados el tiempo transcurrido desde el trasplante hasta el primer FG disponible.
- Segundo FG disponible: Se registró en todos los pacientes trasplantados el segundo FG disponible durante el seguimiento, utilizando la fórmula CKD-EPI para su cálculo.
- Tiempo hasta el segundo FG: Se registró en todos los pacientes trasplantados el tiempo transcurrido desde el trasplante hasta el primer FG disponible.

4.1.6. Análisis estadístico

En primer lugar se realizó un análisis descriptivo de las variables mencionadas. Los resultados de las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIC) en función de su distribución normal o no. Para las variables cualitativas, los resultados se expresaron como frecuencias y porcentajes. Se comparó el resultado de las distintas variables en función de si el trasplante renal se había llevado a cabo con un riñón procedente de un donante en muerte encefálica o bien de un donante en asistolia controlada. Para dicha comparación, se utilizó el test de Chi-cuadrado para las variables

cualitativas y los tests de t-Student y su equivalente no paramétrico U de Mann Whitney para las variables cuantitativas. Para realizar comparaciones de múltiples variables cuantitativas se empleó el test de ANOVA en el caso de las paramétricas y el de Kruskal Wallis en el caso de las no paramétricas.

Para el estudio de la supervivencia del paciente, del injerto y del injerto muerte-censurada en función de distintas variables, se han utilizado las curvas de Kaplan-Meier con valores de p asociados derivados del log-rank test.

Seleccionando las variables en las que se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el estudio univariado, se ha llevado a cabo un estudio multivariado mediante el modelo de regresión de Cox para identificar aquellas variables que se asociaban de forma independiente con la supervivencia del paciente o del injerto, expresando los resultados como Hazard Ratio (HR) (IC 95%). Se realizó también un estudio multivariado mediante regresión de Cox para determinar qué variables se asociaban de manera independiente con la supervivencia del paciente y del injerto renal incluyendo únicamente los trasplantes realizados con injertos de donantes en asistolia controlada.

Se aceptaron como significativos valores de $p < 0.05$.

4.2. Análisis del trasplante renal en el Hospital del Mar

4.2.1. Diseño del estudio

Estudio de cohortes retrospectivo que incluye todos los trasplantes con injertos procedentes de donantes ≥ 65 años en ME asistolia controlada realizados en el Hospital del Mar de Barcelona desde enero de 2013 hasta diciembre de 2017.

4.2.2. Fuente de los datos

Los datos relativos a los donantes y al proceso de donación se obtuvieron del registro gestionado por la unidad de coordinación de trasplantes del Hospital del Mar en el que, para cada trasplante, se completan los datos referentes a las características del donante y el proceso de extracción e implante del órgano. Los datos relativos al receptor se obtuvieron del registro gestionado por el Servicio de Nefrología del Hospital del Mar, que incluye los datos de todos los trasplantes realizados en el centro en relación a las características del receptor renal, así como del seguimiento del mismo y los resultados del trasplante.

De los datos obtenidos de ambos registros se construyó una base de datos específica para la realización del trabajo.

4.2.3. Población de estudio

Todos los trasplantes renales llevados a cabo en el Hospital del Mar de Barcelona con injertos de donantes fallecido en ≥ 65 años.

4.2.4. Periodo de seguimiento

Se incluyeron los pacientes que recibieron un TR desde enero de 2013 hasta diciembre de 2017. El seguimiento a dichos receptores se realizó hasta el 31 de julio de 2019. Para el análisis de supervivencia se censuró el seguimiento a los 36 meses.

4.2.5. Variables estudiadas

Variables del donante

- Tipo de donante: Se registró si el donante lo fue en muerte encefálica o en asistolia controlada
- Edad: Se registró la edad del donante en el momento de la donación.
- Sexo: Se registró si el donante era hombre o mujer.
- Raza: Se registró para cada donante si era de raza caucásica u otra raza.
- Índice de masa corporal (IMC): Se registró para cada donante el IMC en kg/m^2 en el momento de la donación, calculándolo mediante la fórmula $x = \text{peso en kg}/(\text{talla en m})^2$.
- Tiempo de ingreso en UCI: Se registró para cada donante el número de días transcurridos desde el ingreso en UCI hasta el traslado a quirófano para llevar a cabo la extracción de los órganos.
- Creatinina: Se registró para cada donante la última cifra de creatinina en mg/dL previa a la extracción de los órganos.
- KDPI: Se registró para cada donante el valor de KDPI en función de sus características clínicas, según el método descrito por el OPTN(95).
- HTA: Se registró para cada donante la presencia o no de HTA en tratamiento farmacológico documentada en su historia clínica.
- DM: Se registró para cada donante la presencia o no de DM en tratamiento farmacológico documentada en su historia clínica.
- Enfermedad cardiológica: Se registró para cada donante la presencia o no de enfermedad cardiológica documentada en su historia clínica.
- Enfermedad respiratoria: Se registró para cada donante la presencia o no de enfermedad respiratoria documentada en su historia clínica.
- Ictus previo: Se registró para cada donante la presencia o no de accidente vascular cerebral previo documentado en su historia clínica.

- Vasculopatía periférica: Se registró para cada donante la presencia o no de vasculopatía periférica documentada en su historia clínica.
- Infección: Se registró para cada donante la presencia o no de infección en algún momento desde el ingreso en UCI hasta el traslado a quirófano para la extracción de los órganos.
- Noradrenalina (NA) dosis $>0.01\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$: Se registró para cada donante si, en el momento de la donación, recibía o no dosis superiores a $0.01\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ de noradrenalina endovenosa.
- Dopamina (DA): Se registró para cada donante si, en el momento de la donación, recibía o no cualquier dosis de dopamina endovenosa.
- Diabetes insípida (DI): Se registró para cada donante si, en cualquier momento del ingreso en UCI, había presentado o no diabetes insípida neurogénica.
- Causa de muerte cardiológica: Se registró para cada donante si el evento que propició la evolución a muerte encefálica o las secuelas que motivaron la retirada del tratamiento de soporte vital era de causa primariamente cardiológica (arritmia, infarto agudo de miocardio, edema agudo de pulmón...).
- PCR: Se registró para cada donante si había presentado o no un paro cardiorrespiratorio como motivo de ingreso en UCI o durante el mismo, previo a la donación. No se incluyó aquí el paro cardiorrespiratorio del paciente tras la limitación de las técnicas de soporte vital durante el proceso de donación en asistolia.
- Presencia de daño renal agudo: Se registró para cada donante si este había presentado durante algún momento del ingreso en UCI previo a la donación, daño renal agudo, siguiendo los criterios de la Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)(96)
- Causa de la muerte: Se registró la causa de evolución a muerte encefálica en el caso de los donantes en muerte encefálica y la causa que motivó la retirada de las medidas de soporte vital en el caso de los donantes en asistolia controlada. Se registraron las siguientes categorías: accidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico, AVC isquémico, hemorragia subaracnoidea (HSA), traumatismo craneoencefálico (TCE), encefalopatía anóxica (EA), infección del sistema nervioso central (SNC) y otras.
- Donación multiorgánica: Se registró para cada donante si se había llevado a cabo donación únicamente renal o bien si esta había sido multiorgánica.

Variables del receptor

- Edad: Se registró la edad del receptor en el momento del trasplante renal.

- Sexo: Se registró si el receptor era hombre o mujer.
- Raza: Se registró si la raza del receptor era caucásica u otra raza.
- Tiempo de seguimiento: Se registró el tiempo de seguimiento alcanzado en cada uno de los receptores renales durante el tiempo de estudio.
- Enfermedad renal primaria: Se registró la enfermedad renal en el receptor que motivó la necesidad de trasplante renal, diferenciando los grupos de nefropatía hipertensiva, nefropatía diabética, glomerulonefritis, enfermedad intersiticial, poliquistosis, otras etiologías y etiología desconocida(94).
- Tiempo en TSR: Se registró el tiempo que el receptor había estado sometido a cualquier terapia de sustitución renal previa al trasplante renal.
- Tipo de TSR: Se registró el tipo de terapia de sustitución renal a la que el receptor había estado sometido hasta la realización del trasplante renal, contemplando la posibilidad de hemodiálisis, diálisis peritoneal o bien que el trasplante renal se realizase prediálisis.
- Número de trasplante renal: Se registró si el trasplante estudiado era el primero al que se sometía el paciente o no.
- Grado de inmunización por PRA: Se registró para cada paciente el grado de inmunización por PRA, distinguiendo entre los que presentaban un pico histórico de PRA >30% o inferior.
- Comorbilidades:
 - DM: Se registró al paciente como diabético si así constaba en su historia clínica y recibía tratamiento para dicha patología.
 - HTA: Se registró al paciente como hipertenso si así constaba en su historia clínica y recibía tratamiento para dicha patología.
 - Cardiopatía isquémica: Se registró si el paciente presentaba o no antecedentes de cardiopatía isquémica.
 - Enfermedad cerebrovascular: Se registró si el paciente presentaba antecedentes de enfermedad cerebrovascular tanto de etiología isquémica como hemorrágica.
 - Enfermedad vascular periférica: Se registró si el paciente presentaba o no vasculopatía periférica.

Variables del proceso de donación y trasplante

- TIC total: En los donantes en asistolia controlada, se registró el tiempo de isquemia caliente total, definido como el tiempo transcurrido desde la retirada de las medidas de soporte vital hasta el inicio de las medidas de preservación (perfusión fría/perfusión regional normotérmica).
- TIC funcional: En los donantes en asistolia controlada, se registró el tiempo de isquemia caliente funcional, definido como el tiempo transcurrido desde la hipoperfusión significativa en el donante (TAS<60mmHg) hasta el inicio de las medidas de preservación (perfusión fría/perfusión regional normotérmica).
- Técnica de extracción-preservación: En el donante en asistolia controlada, se registró la técnica de extracción-preservación empleada en el donante, diferenciando si esta fue perfusión regional normotérmica, perfusión fría *in situ* o extracción superrápida.
- Técnica de preservación *ex situ*: Se registró el modo de preservación *ex situ* del riñón trasplantado, diferenciando entre estática fría y fría pulsátil.
- Tiempo de isquemia fría: Se registró el tiempo de isquemia fría de los trasplantes renales, definido como el tiempo transcurrido desde el inicio de la preservación fría hasta la restauración del flujo sanguíneo del riñón en el receptor.
- Inmunosupresión de inducción: Se registró en todos los trasplantes renales realizados si el inmunosupresor de inducción empleado fue basiliximab o timoglobulina.
- Inmunosupresión de mantenimiento: Se registró en todos los trasplantes renales realizados el esquema de inmunosupresión de mantenimiento empleado, definiendo si se utilizó tacrolimus con un inhibidor de mTORi o con un derivado del ácido micofenólico.

Variables de resultado del trasplante renal

- Supervivencia del paciente: Se registró el estado vital del paciente al final del periodo de seguimiento, así como el momento del fallecimiento si este se producía.
- Supervivencia del injerto muerte-censurada: Se registró el estado del injerto renal al final del seguimiento (funcionante/no funcionante), así como el momento de la pérdida del injerto si este se producía. En este caso no se consideraron como injertos perdidos aquellos de pacientes que fallecieron con injerto funcionante.
- Supervivencia del injerto incluyendo la muerte como causa del fracaso: Se registró el estado del injerto renal al final del seguimiento (funcionante/no funcionante), así como el momento de la pérdida del injerto si este se producía. En este caso se

consideraron como injertos perdidos aquellos de pacientes que fallecieron con injerto funcionando.

- Mortalidad precoz: Se registró para cada paciente la presencia o ausencia de mortalidad precoz, definida como mortalidad en los primeros 12 meses tras el trasplante renal.
- Función retrasada del injerto: Se registró en todos los pacientes trasplantados la presencia o ausencia de función retrasada del injerto, definida como la necesidad de terapia de sustitución renal en la primera semana postrasplante.
- Días hasta descenso de creatinina: Se registró para cada trasplante el número de días transcurridos desde el trasplante renal hasta el día en que por primera vez se produce un descenso de la cifra de creatinina respecto a la del día anterior.
- NFPI: Se registró en todos los pacientes trasplantados la presencia o ausencia de no función primaria del injerto, definida como la ausencia de función del injerto desde el momento del trasplante hasta 3 meses después del mismo, comportando la necesidad de reinicio de terapia de reemplazo renal de forma irreversible. Excluye los problemas quirúrgicos y la trombosis.
- Días de ingreso hospitalario: Se registró para cada trasplante el número de días que el paciente permaneció en el hospital desde el momento del trasplante renal hasta el alta.
- FG a los 12 meses: Se registró en todos los pacientes trasplantados el FG disponible a los 12 meses de seguimiento, utilizando la fórmula CKD-EPI para su cálculo. Asimismo, se registró categorizadamente si el valor del FG era menor o no a 30mL/min.
- Proteinuria a los 12 meses: Se registró para cada paciente el valor de proteinuria registrado a los 12 meses del trasplante renal.
- Filtrado glomerular a los 36 meses: Se registró en todos los pacientes trasplantados el FG disponible a los 12 meses de seguimiento, utilizando la fórmula CKD-EPI para su cálculo. Asimismo, se registró categorizadamente si el valor del FG era inferior o no a 30mL/min
- Proteinuria a los 36 meses: Se registró para cada paciente el valor de proteinuria registrado a los 36 meses del trasplante renal.
- DSA *de novo*: Se registró para cada paciente la presencia o no de anticuerpos donante-específicos desarrollados *de novo* tras el trasplante.
- Complicaciones: Se registró para cada paciente la presencia de complicaciones quirúrgicas o vasculares.

- Rechazo Agudo (RA): Se registró para cada paciente si había presentado RA demostrado por biopsia.
- Infecciones oportunistas asociadas al trasplante: Se registró para cada paciente la presencia o no de infección por Citomegalovirus (CMV) o virus BK durante los primeros 36 meses postrasplante.
- Número de reingresos: Se registró para cada paciente el número de ingresos hospitalarios requeridos por el paciente durante el primer año tras el trasplante renal, una vez había recibido el alta hospitalaria tras el trasplante.

4.2.6. Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico en función de su distribución. Las variables categóricas se expresan como porcentajes. Para las comparaciones entre los grupos se utilizaron los tests Chi-cuadrado el test exacto de Fisher para analizar las variables categóricas, mientras que el test de la t-Student se utilizó para las variables continuas con distribución normal y el test U Mann-Whitney para las variables no paramétricas.

Seleccionando las variables en las que se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el estudio univariado, se llevó a cabo un estudio multivariado mediante regresión logística para estimar el Odds Ratio asociado a cada variable para FRI y NFPI.

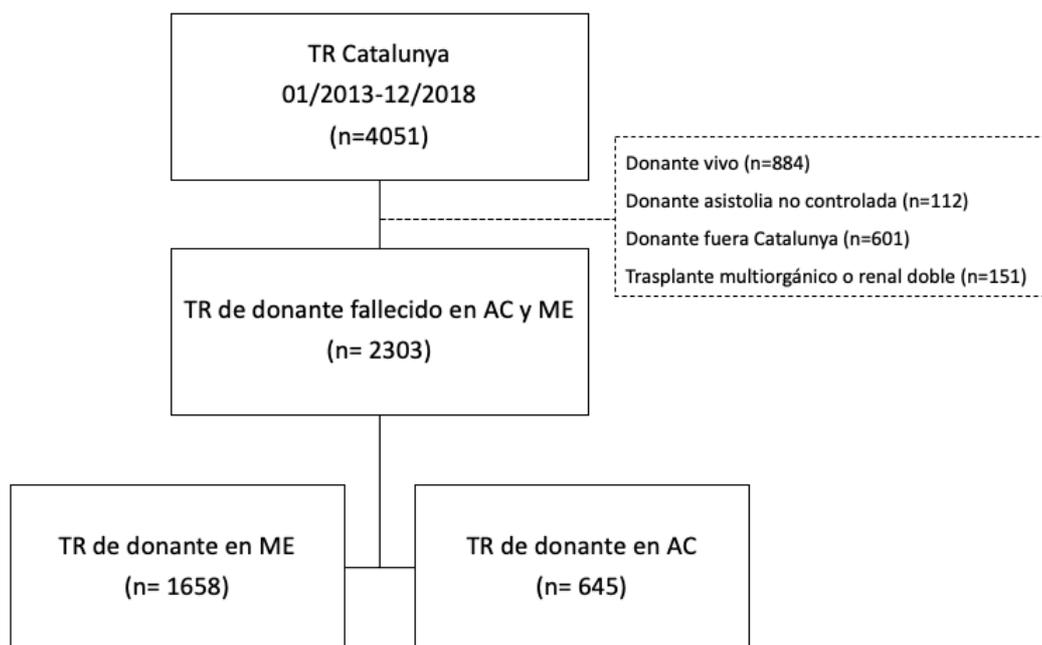
El análisis estadístico se realizó usando el software SPSS v21 statistics. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

5. RESULTADOS

5.1. Trasplante renal en Catalunya. Período 2013-2018.

Desde el 1 de enero de 2013 hasta el 31 de diciembre de 2018 se realizaron en Catalunya un total de 4.051 trasplantes. De ellos, se excluyeron para el análisis 884 trasplantes de donante vivo, 112 trasplantes de donantes en asistolia no controlada y 151 trasplantes multiorgánicos o renales dobles. Además, por poca disponibilidad de información en las variables de estudio, se descartaron los 601 trasplantes realizados con riñones provenientes de donantes de fuera de Catalunya. Finalmente, se estudiaron 2.303 trasplantes realizados a 2.270 pacientes. De ellos, 645 fueron de donantes en asistolia controlada y 1.658 de donantes en muerte encefálica (Figura 17).

Figura 17. Diagrama de flujo de los trasplantes renales estudiados.



TR= Trasplante renal; AC= Asistolia controlada; ME= Muerte encefálica.

5.1.1. Características de los donantes (AC vs. ME).

En la Tabla 5 se describen las características de los donantes durante el periodo de estudio. Los donantes de nuestra serie presentan una edad media de 59 años. De ellos, el 24.9% son ≥ 65 años. La causa más frecuente de muerte es el AVC hemorrágico (56.4%) y son donantes multiorgánicos en el 69.4%. La estancia en UCI es de 5.4 días.

Al comparar a los donantes en función del tipo de donación, AC o ME, vemos como los donantes en AC presentan una edad superior a la de los donantes en ME (62.1 vs. 57.7 años). También existen diferencias significativas en cuanto a las causas de muerte en ambos grupos. Mientras que la causa de muerte más frecuente en los donantes en ME son los accidentes vasculares cerebrales (63.2%), en los donantes en AC la causa de muerte más frecuente es la encefalopatía anóxica (44%). Los donantes en AC presentan un tiempo de estancia significativamente mayor al de los donantes en ME (8.8 vs. 4.1 días) y son donantes multiorgánicos con mucha menos frecuencia que los donantes en ME (84.7 vs. 30.1 %).

Tabla 5. Características de los donantes renales en Catalunya durante el periodo de estudio (AC vs.ME).

	Total donantes (n=2303)	Donantes ME (n=1658)	Donantes AC (n=645)
Sexo masculino [n (%)]	1302 (56.5)	894 (53.9)	408 (63.3)***
Edad [años, media (DE)]	59 (16.4)	57.7 (17.3)	62.1 (13)***
Edad ≥65 años [n (%)]	574 (24.9)	40.1	46.2
Causa de muerte del donante [n (%)]			***
TCE	297 (2.9)	255 (15.4)	42 (6.5)
AVC	1299 (56.4)	1048 (63.2)	251 (38.9)
Anoxia/edema cerebral	594 (25.8)	310 (18.7)	284 (44)
Otras	113 (4.9)	45 (2.7)	68 (10.5)
Tiempo ingreso en UCI [días, media (DE)]	5.4 (17.6)	4.1 (19.3)	8.8 (10.9)***
Donación multiorgánica [n (%)]	1599 (69.4)	1405 (84.7)	194 (30.1)***

ME= muerte encefálica; AC= Asistolia controlada; DE= desviación estándar; TCE= traumatismo craneoencefálico; AVC=accidente vascular cerebral; HD= hemodiálisis; DP= diálisis peritoneal; HTA= hipertensión arterial.

***p<0.001.

5.1.2. Características de los receptores renales (AC vs. ME).

En la Tabla 6 se describen las características de ambos grupos de receptores. Tienen una edad media de 57.2 años. La etiología más frecuente de la insuficiencia renal es la nefropatía diabética y se encontraban en su mayoría en hemodiálisis previamente al TR (76%). Se hizo trasplante prediálisis en el 5.4%. En cuanto a las comorbilidades, más del 25% presentan insuficiencia cardíaca o DM y la mayoría no habían sido trasplantados previamente.

Al comparar las características de los receptores en función del tipo de donante del que procedía el injerto, vemos como los receptores de injertos renales procedentes de donantes en asistolia controlada son mayores (60.4 vs.56 años) y más comórbidos que los receptores renales de donantes en muerte encefálica. Presentan diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca y enfermedad vascular con mayor frecuencia que los receptores de injertos renales de donantes en muerte encefálica. Además, se aprecia una tendencia no significativa a padecer cardiopatía isquémica con mayor frecuencia. No existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo, tiempo previo en diálisis y número de trasplantes pero sí se han encontrado diferencias en cuanto al grado de sensibilización medida por PRA máximo, encontrándose tasas de PRA>50% en los receptores de donantes en asistolia controlada superiores a las de los receptores de donantes en muerte encefálica (14.9 vs.21.9%).

Tabla 6. Características de los receptores renales en Catalunya durante el periodo de estudio (AC vs.ME).

	Total receptores (n=2303)	Receptores ME (n=1658)	Receptores AC (n=645)	missings (%)
Sexo masculino [n (%)]	1501 (65.2)	1080 (65.1)	421 (65.3)	--
Edad [años, media (DE)]	57.2 (14.6)	56 (15.4)	60.4 (11.6)***	--
Enfermedad renal primaria [n (%)]			*	--
Nefropatía diabética	322 (14)	217 (13.4)	105 (16.8)	--
Otras nefropatías	1981 (86)	1441 (86.9)	540 (83.7)	--
Tiempo en TSR [días, media (DE)]	1041.3 (949.7)	1039.5 (975.3)	1045.8 (881.1)	--
TSR previa al trasplante [n (%)]				--
TR prediálisis	123 (5.4)	97 (5.9)	26 (4.1)	--
HD	1744 (76)	1239 (74.9)	505 (78.8)	--
DP	428 (18.7)	318 (19.2)	110 (17.2)	--
Trasplante renal previo [n (%)]	341 (14.8)	241 (14.5)	100 (15.5)	--
Diabetes [n (%)]	615 (27.2)	409 (25.2)	206 (32.5)***	2
HTA [n (%)]	2075 (91.8)	1493 (91.8)	582 (91.9)	2
Cardiopatía isquémica [n (%)]	383 (17.2)	259 (16.2)	124 (19.7)	3
Enfermedad cerebrovascular [n (%)]	228 (10.2)	153 (9.6)	75 (11.9)	3
Enfermedad vascular [n (%)]	470 (21.1)	316 (19.8)	154 (24.4)*	3
Miocardopatía o insuficiencia cardiaca [n (%)]	591 (26.2)	393 (24.2)	198 (31.3)***	2
PRA I+II máximo >50% [n (%)]	388 (18.4)	247 (14.9)	141 (21.9)*	--

ME= muerte encefálica; AC= Asistolia controlada; DE= desviación estándar; TCE= traumatismo craneoencefálico; AVC=accidente vascular cerebral; HD= hemodiálisis; DP= diálisis peritoneal; HTA= hipertensión arterial; PRA=panel reactive antibodies; *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

5.1.3. Características del proceso de donación (AC vs. ME).

En la Tabla 7 se recogen las características del proceso de donación y trasplante de ambos grupos de donantes. Los trasplantes renales realizados durante el periodo de estudio presentan un tiempo medio de isquemia fría de 14.4 horas, y se ha utilizado como inmunosupresor de inducción de elección el basiliximab en la mayoría de los casos.

Al comparar los trasplantes renales en función del tipo de donante del que proceden, vemos como los injertos procedentes de donantes en AC presentan un tiempo de isquemia fría significativamente menor que los procedentes de donantes en ME (11 vs.15.7 horas). Además, el trasplante se llevó a cabo dentro de las 12 primeras horas de isquemia fría en el 63.5% de los implantes procedentes de donantes en AC y sólo en el 27.2 % de los que proceden de donantes en ME.

Respecto a la medicación inmunosupresora recibida también se observan diferencias. En los receptores de injertos renales procedentes de donantes en AC, el inmunosupresor de inducción elegido fue la timoglobulina en el 64.5% de los casos, mientras que en los receptores renales de donantes en ME únicamente se utilizó este inmunosupresor en un 34.3% de los pacientes, empleándose basiliximab preferentemente (67.5% de los casos).

Tabla 7. Características del proceso de donación (AC vs. ME).

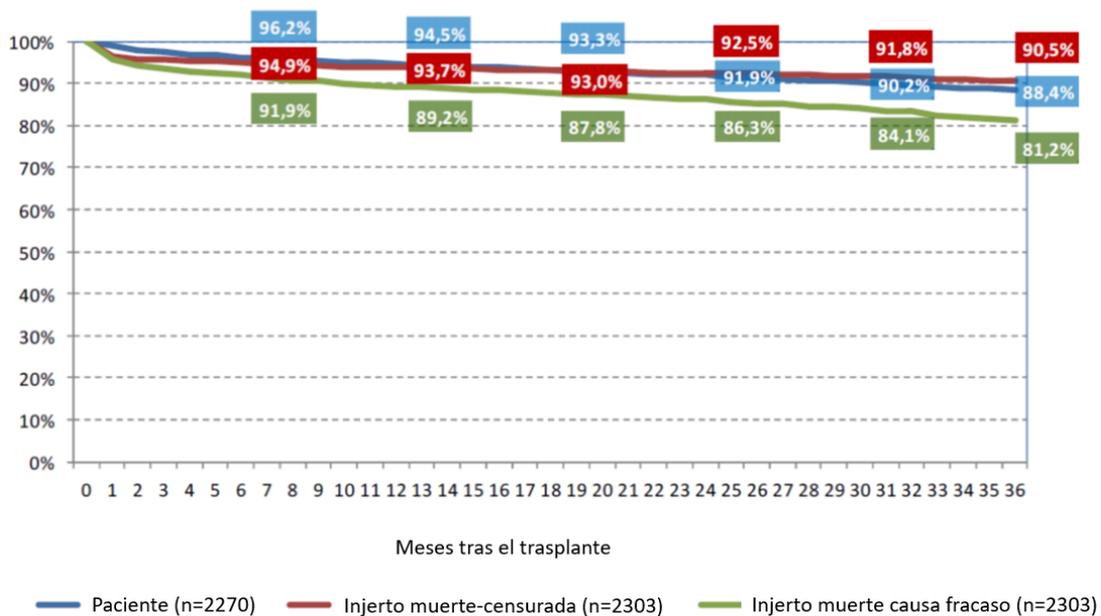
	Total donantes (n=2303)	Donantes ME (n=1658)	Donantes AC (n=645)	missings (%)
Tiempo de isquemia fría [horas (DE)]	14.4 (6.1)	15.7 (5.7)	11 (6)***	
Tiempo de isquemia fría ≤ 12 horas [n (%)]	787 (37.6)	412 (27.2)	375 (64.5)***	9
Inmunosupresión inducción [n (%)]			***	10
Basiliximab	1183 (57)	972 (65.7)	211 (35.5)	
Timoglobulina	891 (43)	508 (34.3)	383 (64.5)	
Inmunosupresión mantenimiento [n (%)]				12
TACRO+MMF	1807 (87.8)	1323 (87.5)	484 (88.6)	
TACRO+EVE	251 (12.2)	189 (12.5)	62 (11.4)	

ME= Muerte encefálica; AC= Asistolia Controlada; DE= Desviación Estándar; TACRO= Tacrolimus; MMF= Micofenolato; EVE= Everolimus ***p<0.001.

5.1.4. Resultado del trasplante renal (AC vs. ME).

La supervivencia del receptor renal a los 3 años de seguimiento de nuestra serie es del 88.6%, y la supervivencia del injerto renal muerte-censurada es del 91% (Figura 18). La media de tiempo de seguimiento realizado a los receptores tras el trasplante fue de 17.5 meses en el caso de los receptores de injertos procedentes de donantes en asistolia y de 28.2 meses en el caso de los injertos procedentes de donantes en muerte encefálica.

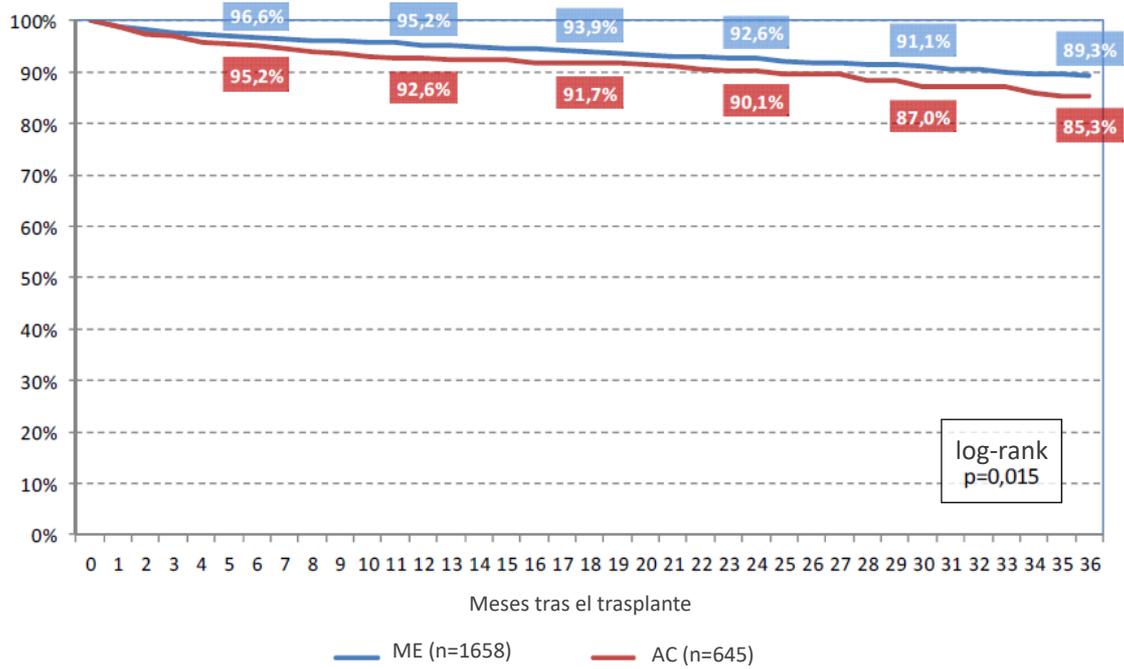
Figura 18. Supervivencia del paciente, injerto muerte-censurada e injerto muerte causa de fracaso de todos los trasplantes renales estudiados.



El análisis mediante curvas de Kaplan-Meier muestra menor supervivencia de los receptores de riñones procedentes de donantes en AC (Figura 19), así como de la supervivencia del injerto renal incluyendo la muerte como causa del fracaso (Figura 20). Sin embargo, no se observan diferencias significativas en la supervivencia del injerto muerte-censurada (Figura 21).

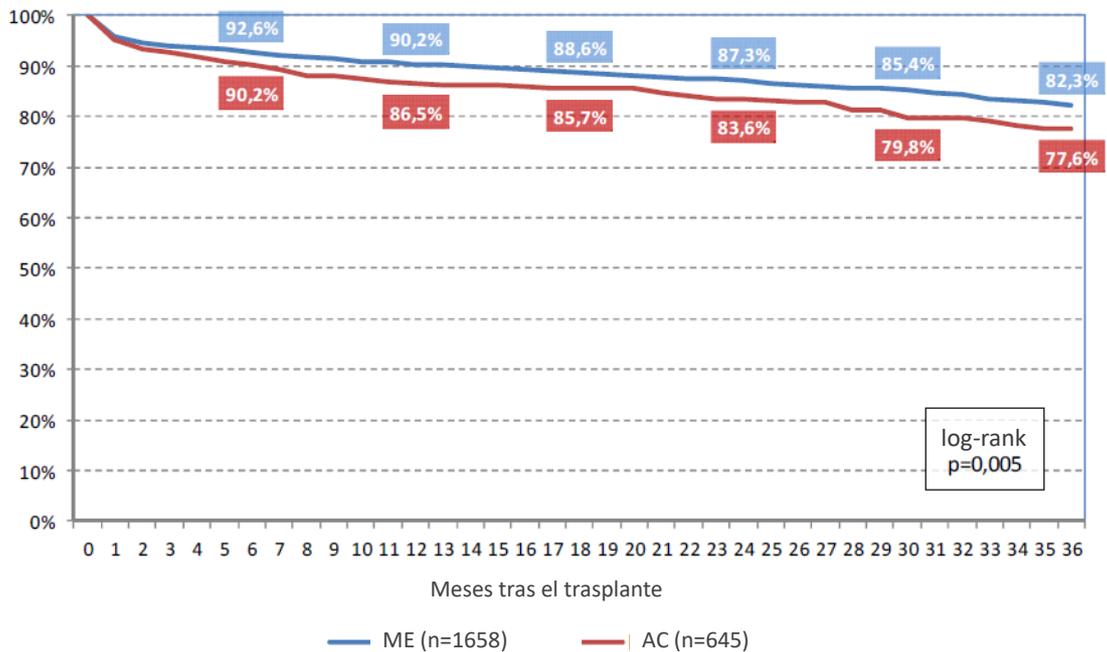
Los injertos renales analizados presentan una tasa de FRI del 25.9%, una tasa del NFPI del 1.1% y un 2.9% de pérdidas quirúrgicas o por trombosis. El FG en el primer seguimiento realizado (a los 8 meses de seguimiento aprox.) es de 48.5 mL/min, alcanzando los 51.2 mL/min en el segundo seguimiento (a los 20 meses de seguimiento aprox.).

Figura 19. Supervivencia del paciente según el tipo de donante (AC vs. ME).



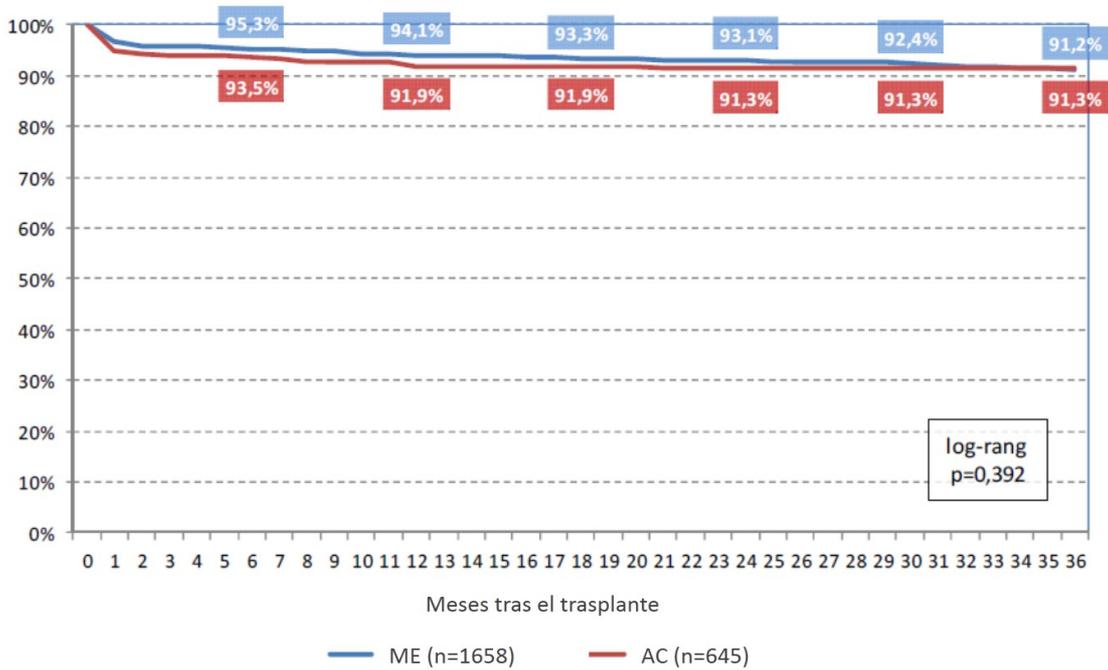
ME= Muerte encefálica; AC= Asistolia controlada.

Figura 20. Supervivencia del injerto muerte como causa de fracaso según el tipo de donante (AC vs. ME).



ME= Muerte encefálica; AC= Asistolia controlada.

Figura 21. Supervivencia del injerto muerte-censurada según el tipo de donante (AC vs. ME).



ME= Muerte encefálica; AC= Asistolia controlada.

Al comparar los resultados en función del tipo de donación, vemos como los injertos renales procedentes de donantes en AC presentan una tasa de FRI superior a la de los donantes en ME (37.2% vs. 21.6%). Las tasas de NFPI y las causas de pérdida del injerto son similares en ambos grupos (Tabla 8).

En cuanto a la función del injerto, tanto el primer valor de FG obtenido (a los 8 meses de seguimiento) como el segundo (a los 20 meses), son ligeramente inferiores en los riñones procedentes de donantes en AC. La proporción de pacientes que presentan un FG<30mL/min es superior en el grupo de donantes en AC en la primera determinación, mientras que en la segunda determinación disponible de FG ya no existen diferencias entre ambos grupos (Tabla 8).

Tabla 8. Resultados del trasplante renal (AC vs. ME).

	Total donantes (n=2303)	Donantes ME (n=1658)	Donantes AC (n=645)	missings (%)
No función primaria injerto [n (%)]	22 (1.1)	12 (0.8)	10 (1.7)	9.5
Pérdida por problemas quirúrgicos o trombosis [n (%)]	61 (2.9)	45 (3)	16 (2.8)	9.5
Función retrasada del injerto [n (%)]	570 (25.9)	344 (21.6)	226 (37.2)**	5
Primera determinación de FG disponible [mL/min (DE)]	48.5 (28)	50.9 (29.3)	42.3 (23)**	10
FG<30mL/min en primera determinación de FG [n (%)]	467 (22.5)	312 (20.7)	155 (27.3)*	10
Tiempo hasta primera determinación de FG [días (DE)]	242.5 (169.2)	248.7 (173.5)	227.1 (156.5)*	10
Segunda determinación de FG disponible [mL/min (DE)]	51.2 (24)	52.4 (25)	47.1 (19.8)*	36
FG<30mL/min en segunda determinación de FG [n (%)]	235 (16.1)	167 (14.9)	68 (19.8)	36
Tiempo hasta segunda determinación de FG [días (DE)]	628.3 (189.6)	633.5 (193.4)	611.4 (175.6)	36

ME= muerte encefálica; AC: Asistolia controlada; FG= Filtrado glomerular expresado según fórmula del Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI); DE = desviación estándar.*p<0.05; **p<0.01.

Se ha llevado a cabo un análisis multivariado incluyendo todos los trasplantes renales de donantes en AC y ME realizados durante el periodo de estudio, con el objetivo de identificar los factores de riesgo independiente para supervivencia del paciente y del injerto.

En cuanto al receptor, los factores asociados a una menor supervivencia, además de la edad, son la presencia de enfermedad cardiovascular y el retraso de la función del injerto. La donación en asistolia controlada no se ha identificado como factor de riesgo de mortalidad del paciente (Tabla 9).

En cuanto a la supervivencia del injerto muerte-censurada, la edad del donante, la función retrasada del injerto y un estado de inmunización alto (PRA>50%) en el receptor se han identificado como factores de riesgo de pérdida del mismo. Nuevamente, la donación en asistolia no incrementa el riesgo de pérdida del injerto, como se observa en la Tabla 10.

Tabla 9. Modelo multivariado de supervivencia del paciente tras haber recibido un trasplante renal.

		Riesgo HR	IC 95%
Edad receptor	0-44 años	Ref.	
	45-64 años	3.07*	1.32-7.13
	65-74 años	9.20*	4.01-21.11
	≥ 75 años	10.38*	4.31-25.00
Edad donante	0-44 años	Ref.	
	45-64 años	n/s	n/s
	65-74 años	n/s	n/s
	≥ 75 años	n/s	n/s
Enfermedad cardiovascular	No	Ref.	
	Sí	2.28*	1.66-3.13
FRI	No	Ref.	
	Sí	1.78*	1.35-2.35
PRA I+II máx.	0-50%	Ref.	
	51-100%	n/s	n/s
Tipo de donante	ME	Ref.	
	AC	1.11	0.80-1.53

FRI= Función retrasada del injerto; PRA= panel reactive antibodies; ME=Muerte encefálica; AC= Asistolia controlada; HR= Hazard Ratio. *Se presentan solo las variables que han resultado significativas en cada modelo conservando el tipo de donante. Para los riesgos significativos, $p < 0.05$.

Tabla 10. Modelo multivariado de supervivencia del injerto renal muerte-censurada.

		Riesgo HR	IC 95%
Edad receptor	0-44 años	Ref.	
	45-64 años	n/s	n/s
	65-74 años	n/s	n/s
	≥ 75 años	n/s	n/s
Edad donante	0-44 años	Ref.	
	45-64 años	n/s	n/s
	65-74 años	1.80*	1.04-3.12
	≥ 75 años	2.76*	1.59-4.79
Enfermedad cardiovascular	No	Ref.	
	Sí	n/s	n/s
FRI	No	Ref.	
	Sí	1.85*	1.36-2.53
PRA I+II máx.	0-50%	Ref.	
	51-100%	1.57*	1.06-2.34
Tipo de donante	ME	Ref.	
	AC	0.86	0.60-1.25

FRI= Función retrasada del injerto; PRA= panel reactive antibodies; ME=Muerte encefálica; AC= Asistolia controlada; HR= Hazard Ratio. *Se presentan solo las variables que han resultado significativas en cada modelo conservando el tipo de donante. Para los riesgos significativos, $p < 0.05$.

5.1.5. Análisis de los factores propios del proceso de donación en asistolia controlada.

En el grupo de trasplantes realizados a partir de donantes en AC, se estudió el impacto de un conjunto de factores propios de la donación en asistolia sobre la supervivencia del paciente y del injerto renal muerte-censurada. En la Tabla 11 se describen los diferentes factores propios del proceso de donación en AC que se consideró que podían tener impacto sobre los resultados del trasplante renal. Los tiempos de isquemia caliente total y funcional objetivados son, en ambos casos, inferiores a los 30 minutos. La extracción mediante PRN-ECMO es poco habitual (24%). La forma de preservación *ex vivo* más frecuentemente utilizada es la estática fría (68.7%) y la inmunosupresión de inducción escogida en la mayoría de las ocasiones, la timoglobulina (64.5%).

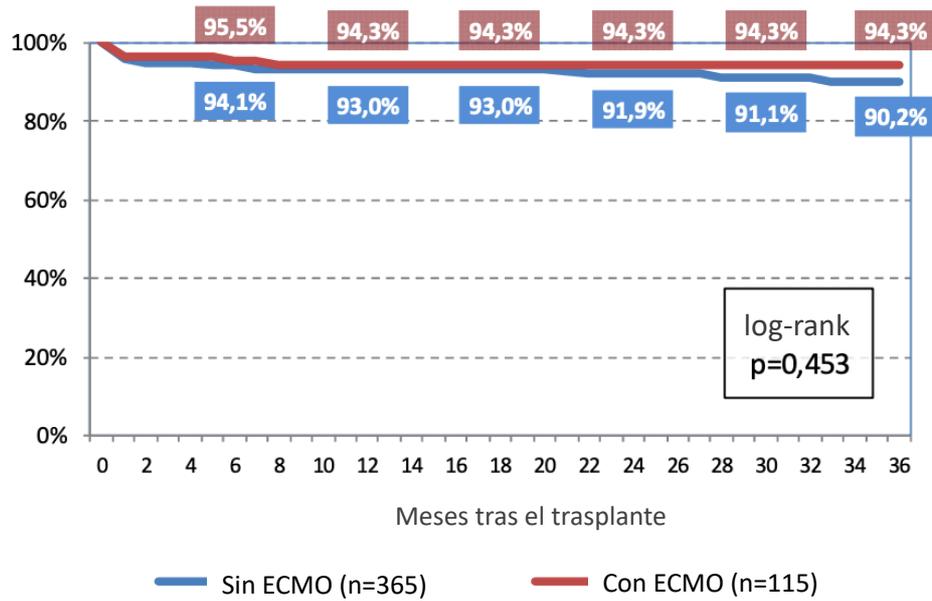
Tabla 11. Descripción de factores propios del proceso de donación en asistolia controlada.

	Donantes AC (n=645)	missings (%)
Tiempo de isquemia caliente total [min (DE)]	24.5 (17.3)	26
Tiempo de isquemia caliente funcional [min (DE)]	19.6 (16.1)	26
Uso de PRN (%)	24	26
Tipo de preservación <i>ex vivo</i> (%)		46
Estática fría	71.8	
Pulsátil o ambas	28.2	
Inmunosupresión de inducción (%)		10
Timoglobulina	64.5	
Basiliximab	35.5	

AC= Asistolia controlada; DE= Desviación estándar; PRN= Perfusión regional normotérmica.

Se ha analizado el impacto de estas variables sobre la supervivencia del paciente receptor de injerto renal procedente de donante en AC, así como sobre la supervivencia del injerto renal. En el caso del injerto renal, no se observan diferencias en ninguna de las variables mencionadas en cuanto a supervivencia del mismo (Figuras 22-25).

Figura 22. Supervivencia del injerto renal muerte-censurada procedente de donante en AC en función del si la extracción se llevó a cabo mediante PRN-ECMO u otra técnica.



ECMO= Extracorporeal mebrane oxigenation.

Figura 23. Supervivencia del injerto renal muerte-censurada procedente de donante en AC en función del TIC total(A) y del TIC funcional (B).

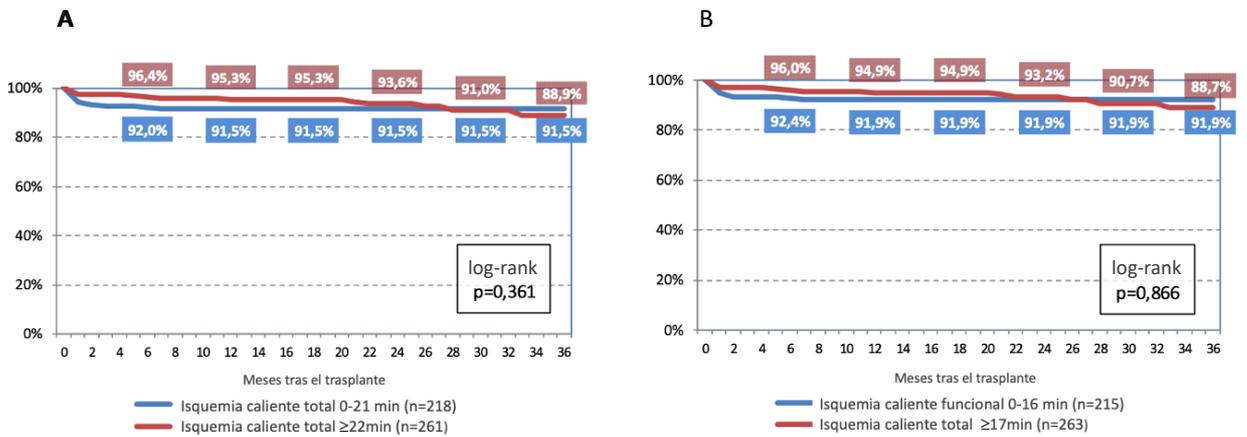


Figura 24. Supervivencia del injerto renal muerte-censurada procedente de donante en AC en función del tipo de preservación *ex vivo* empleada.

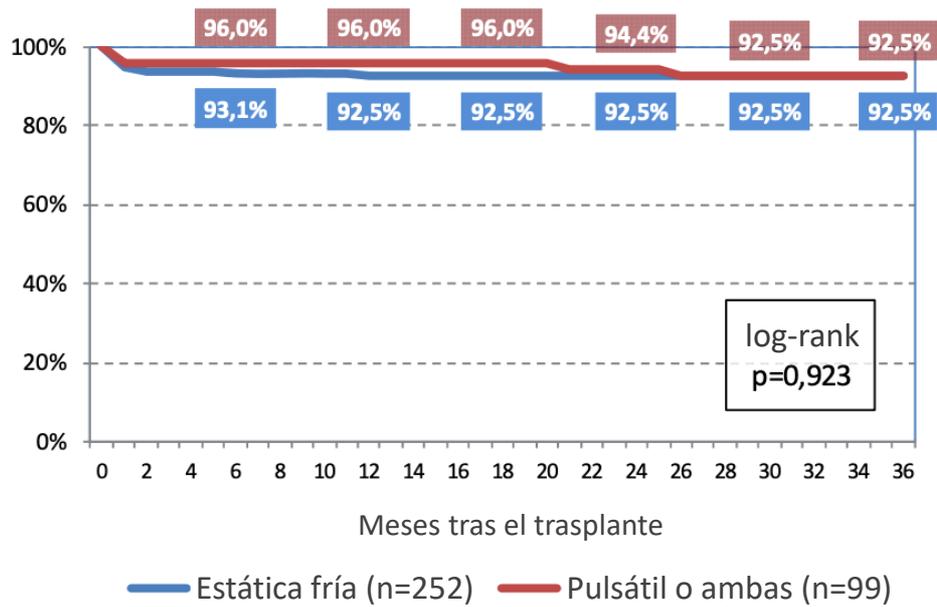
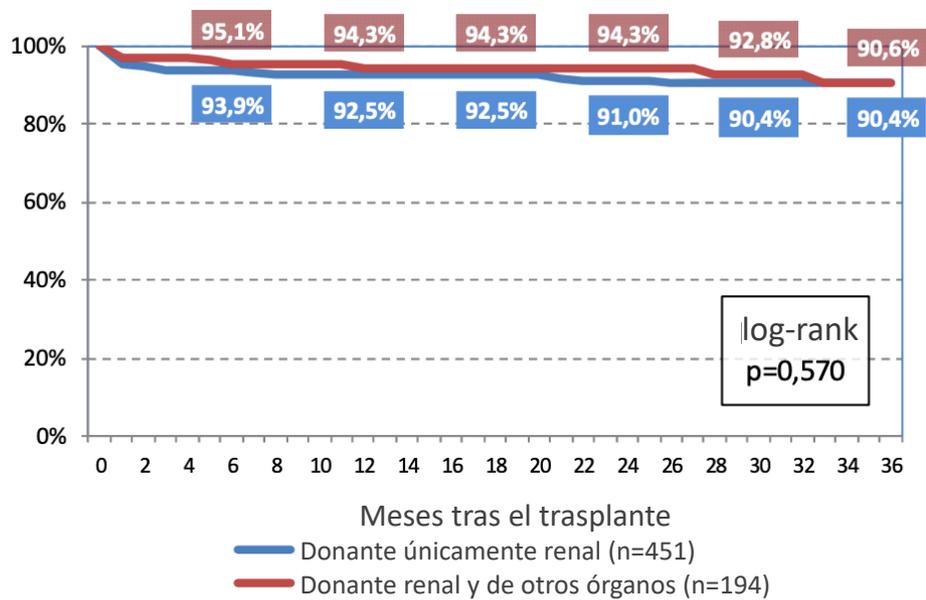


Figura 25. Supervivencia del injerto renal muerte-censurada procedente de donante en AC en función de si el donante fue multiorgánico o únicamente renal.



En el caso del paciente, en el análisis mediante curvas de Kaplan-Meier, se evidencia mayor supervivencia en aquellos receptores de donantes en AC en los que se utilizó PRN-ECMO como técnica de extracción (Figura 26) así como en aquellos que fueron donantes multiorgánicos (Figura 27).

Figura 26. Supervivencia del paciente receptor de injerto renal procedente de donante en AC en función de si la extracción se llevó a cabo mediante PRN-ECMO u otra técnica.

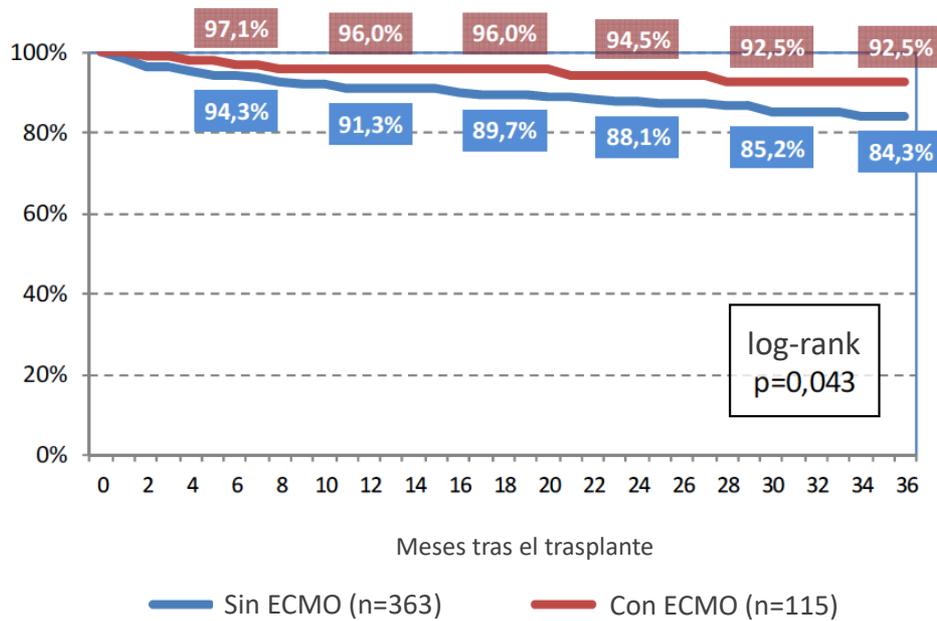
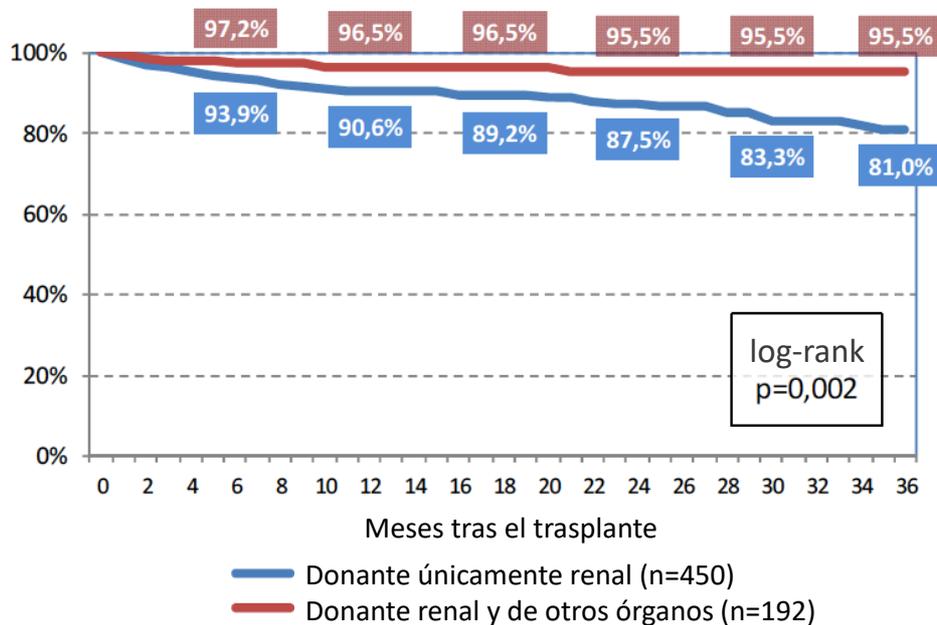


Figura 27. Supervivencia del paciente receptor de injerto renal procedente de donante en AC en función de si el donante fue multiorgánico o únicamente renal.



No se evidencian diferencias en la supervivencia en relación al tipo de preservación (Figura 28) ni en relación al tiempo de isquemia fría (Figura 29).

Figura 28. Supervivencia del paciente receptor de injerto renal procedente de donante en AC en función del TIC total (A) y del TIC funcional (B).

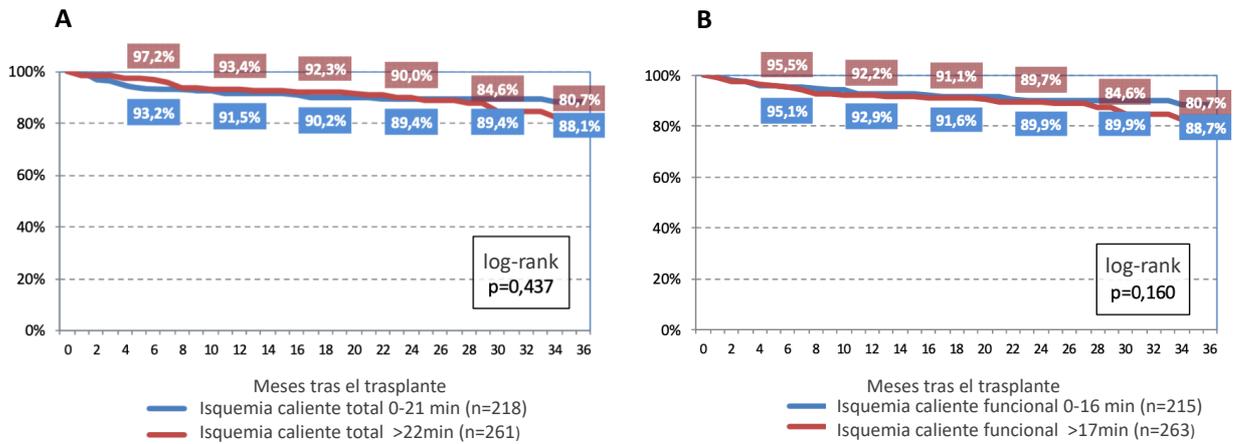
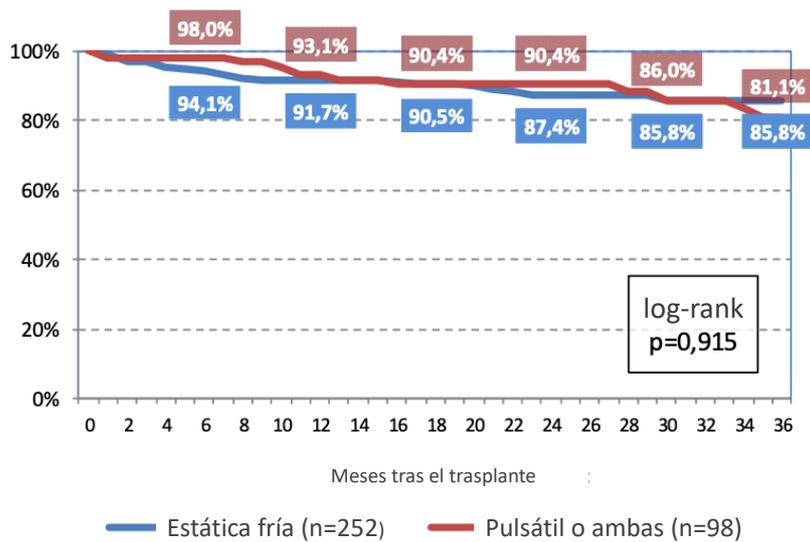


Figura 29. Supervivencia del paciente receptor de injerto renal procedente de donante en AC en función del tipo de preservación *ex vivo* empleada.



En el estudio multivariado realizado para valorar el peso de estas variables sobre la supervivencia, se observa como ninguna de ellas se asocia a mortalidad del receptor (Tabla 12) ni a la pérdida del injerto (Tabla 13). No obstante, la edad del receptor y la presencia de enfermedad cardiovascular persisten como variables asociadas a menor supervivencia del mismo. La FRI no constituye en los trasplantes realizados a partir de donantes en AC un factor de riesgo para mortalidad ni para pérdida del injerto.

Tabla 12. Modelo multivariado para la supervivencia del receptor renal de riñones en AC.

		Riesgo HR	IC95%
Edad receptor	0-59 años	Ref.	
	60-69 años	2.29*	1.14-4.59
	≥ 70 años	4.01*	2.03-7.93
Edad donante	0-44 años	Ref.	
	45-64 años	n/s	n/s
	65-74 años	n/s	n/s
	≥ 75 años	n/s	n/s
Enfermedad cardiovascular	No	Ref.	
	Sí	4.84*	2.29-10.22
FRI	No	Ref.	
	Sí	n/s	n/s
PRA I+II máx.	0-50%	Ref.	
	51-100%	n/s	n/s
Días UCI	0-10	Ref.	
	>10	n/s	n/s
PRN-ECMO	No	Ref.	
	Sí	n/s	n/s
Preservación ex vivo	Estática fría	Ref.	
	Pulsátil o ambas	n/s	n/s
Donante multiorgánico	No	Ref.	
	Sí	n/s	n/s
Isquemia caliente total (min)	0-21	Ref.	
	>21	n/s	n/s
Inmunosupresión	Basiliximab	Ref.	
	Timoglobulina	n/s	n/s

FRI= Función retrasada del injerto; PRA= panel reactive antibodies; ME=Muerte encefálica; AC= Asistolia controlada; PRN-ECMO= Perfusión regional normotérmica con membrana de oxigenación extracorpórea; UCI= Unidad de Cuidados Intensivos; HR= Hazard Ratio.

*Se presentan solo las variables que han resultado significativas en cada modelo conservando el tipo de donante. Para los riesgos significativos, $p < 0.05$.

Tabla 13. Modelo multivariado para la supervivencia del injerto muerte-censurada de donante en AC.

		Riesgo HR	IC 95%
Edad receptor	0-59 años	Ref.	
	60-69 años	n/s	n/s
	≥ 70 años	n/s	n/s
Edad donante	0-44 años	Ref.	
	45-64 años	n/s	n/s
	65-74 años	n/s	n/s
	≥ 75 años	n/s	n/s
Enfermedad cardiovascular	No	Ref.	
	Sí	n/s	n/s
FRI	No	Ref.	
	Sí	n/s	n/s
PRA I+II máx.	0-50%	Ref.	
	51-100%	n/s	n/s
Días UCI	0-10	Ref.	
	>10	n/s	n/s
PRN-ECMO	No	Ref.	
	Sí	n/s	n/s
Preservación ex vivo	Estática fría	Ref.	
	Pulsátil o ambas	n/s	n/s
Donante multiorgánico	No	Ref.	
	Sí	n/s	n/s
Isquemia caliente total (min)	0-21	Ref.	
	>21	n/s	n/s
Inmunosupresión	Basiliximab	Ref.	
	Timoglobulina	n/s	n/s

FRI= Función retrasada del injerto; PRA= panel reactive antibodies; ME=Muerte encefálica; AC= Asistolia controlada; PRN-ECMO= Perfusión regional normotérmica con membrana de oxigenación extracorpórea.

*Se presentan solo las variables significativas en cada modelo conservando el tipo de donante.

No se observan diferencias significativas en la función renal y tasa de función retrasada según el tratamiento de inducción en los trasplantes de donantes en AC (Tabla 14).

Tabla 14. Primer filtrado glomerular disponible y tasa de función retrasada del injerto según la inmunosupresión de inducción empleada.

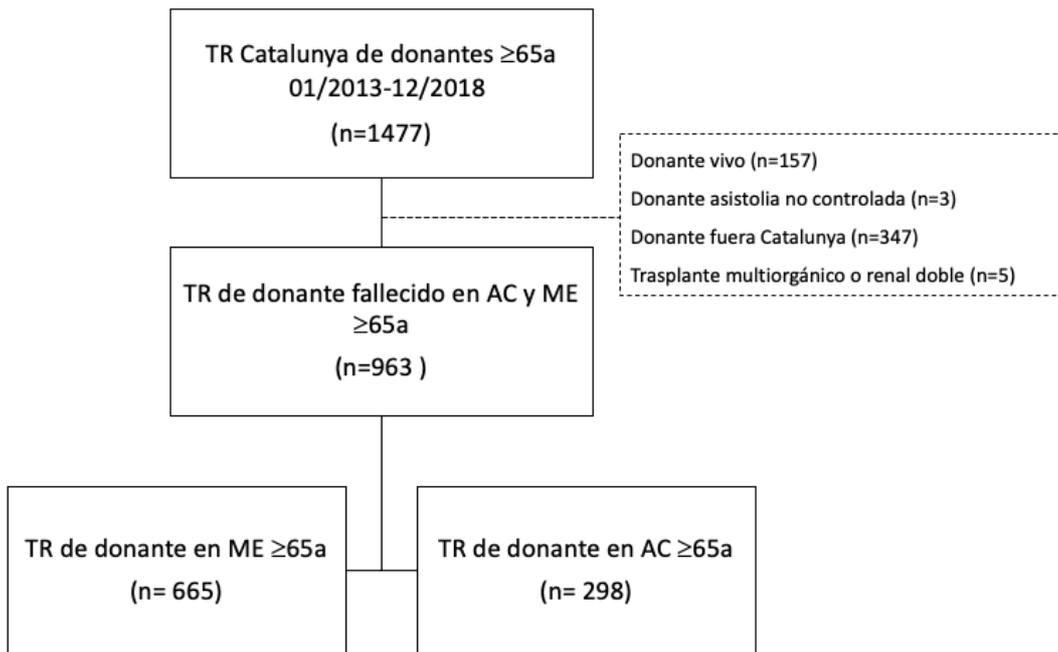
	Basiliximab (n=211)	Timoglobulina (n=383)	missings (%)
Primer FG disponible [n (%)]			9
0-29mL/min	48 (26.2)	143 (26.5)	
30-59mL/min	100 (54.6)	197 (55.3)	
>59mL/min	35 (19.1)	64 (18)	
Función retrasada del injerto [n (%)]	84 (40.4)	141 (37.2)	1

FG= Filtrado glomerular; No existe ninguna diferencia estadísticamente significativa.

5.2. Trasplante renal en Catalunya con donantes ≥ 65 años. Periodo 2013-2018.

Desde el 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2018 se realizaron en Catalunya un total de 1.477 trasplantes con injertos de donantes ≥ 65 años. De ellos, se excluyeron para el análisis 157 trasplantes de donante vivo, 3 trasplantes de donantes en asistolia no controlada y 5 trasplantes multiorgánicos o renales dobles. Además, por poca disponibilidad de información en las variables de estudio, se descartaron los 347 trasplantes realizados con riñones provenientes de donantes de fuera de Catalunya. Finalmente, se estudiaron 963 trasplantes. De ellos, 298 fueron de donantes en asistolia controlada y 665 de donantes en muerte encefálica (Figura 30).

Figura 30. Diagrama de flujo de los trasplantes renales de donantes ≥ 65 años estudiados.



TR= Trasplante renal; AC= Asistolia controlada; ME= Muerte encefálica.

5.2.1. Características de los donantes ≥ 65 años (AC vs. ME).

Los donantes ≥ 65 años de nuestro trabajo presentan una edad de 73.32 años, el 40.55% de ellos son ≥ 75 años. La causa de muerte más frecuente es el AVC (62.70%). Permanecen ingresados en la UCI una media de 5.49 días y son donantes multiorgánicos en un 46.5%.

Al comparar los donantes en AC con los donantes en ME, observamos que no existe diferencia en cuanto a la edad media de los donantes, situándose alrededor de los 73 años y siendo el 40% de ellos ≥ 75 años en ambos grupos. Respecto a la causa de muerte de los donantes, en ambos grupos el AVC es la causa de muerte más frecuente. Sin embargo, en los donantes en muerte encefálica ≥ 65 años representa 77.74% de las causas de muerte, mientras que es la causa de muerte únicamente en el 47.65% de los donantes en asistolia controlada ≥ 65 años, donde la encefalopatía anóxica constituye el 32.21% de las causas. Los donantes en asistolia controlada presentan un tiempo de estancia en UCI superior al de los donantes en ME (7.59 vs.3.38) y son donantes multiorgánicos en menos ocasiones (10.74% en AC vs.82.26 % en ME). En la Tabla 15 se describen las características de ambos grupos de donantes.

Tabla 15. Comparación de las características de los donantes en muerte encefálica y los donantes en asistolia controlada.

	Total donantes (n=963)	Donantes ME (n=665)	Donantes AC (n=298)	missings (%)
Sexo masculino [n (%)]	461 (47.87)	295 (44.36)	166 (55.70)***	--
Edad [años, media (DE)]	73.40 (5.54)	73.53 (5.52)	73.10 (5.58)	--
Edad ≥75 años [n (%)]	389 (40.39)	267 (40.15)	122 (40.94)	--
Causa de muerte del donante [n (%)]			***	--
TCE	108 (11.21)	78 (11.73)	30 (10.70)	
AVC	659 (68.43)	517 (77.74)	142 (47.65)	
Anoxia/edema cerebral	158 (16.41)	62 (9.32)	96 (32.21)	
Otras	38 (3.95)	8 (1.20)	30 (10.7)	
Tiempo ingreso en UCI [días, media (DE)]	4.68 (10.35)	3.38 (11.27)	7.59 (8.31)***	8
Donación multiorgánica [n (%)]	579 (60.12)	547 (82.26)	32 (10.74)***	--

ME= muerte encefálica; AC: Asistolia controlada; TCE: Traumatismo craneoencefálico; AVC: Accidente vascular cerebral; UCI: Unidad de cuidados intensivos. ***p<0.001.

5.2.2. Características de los receptores renales de donantes ≥65 años (AC vs. ME)

Los receptores renales de donantes en AC de nuestra serie presentan una edad de 67.93 años, siendo la causa de la ERC terminal la nefropatía diabética en un 19.43% de los casos. Un 79.2% de ellos se encontraba en hemodiálisis previamente al TR. En cuanto a comorbilidades, más de un 35% presentan DM o insuficiencia cardíaca y más de un 25% presentan cardiopatía isquémica o vasculopatía periférica.

Al comparar a los receptores de injertos renales procedentes de donantes ≥65 años en AC con los de ME, vemos como los de AC presentan insuficiencia cardíaca con mayor frecuencia que los receptores de injertos procedentes de donantes ≥65 años en ME. No existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo, edad, tiempo y tipo de TSR, frecuencia de trasplantes o presencia de otras comorbilidades como HTA, cardiopatía isquémica u otras enfermedades vasculares. Sin embargo, sí existe mayor grado de inmunización por PRA en el grupo de pacientes trasplantados a partir de donantes en AC. En la Tabla 16 se describen las características de ambos grupos de receptores.

Tabla 16. Comparación de las características de los receptores renales de donantes en asistolia controlada y de las características de los receptores de donantes en muerte encefálica.

	Total receptores (n=963)	Receptores ME (n=665)	Receptores AC (n=298)	missings (%)
Sexo masculino [n (%)]	617 (64.07)	423 (63.61)	194 (65.10)	--
Edad [años, media (DE)]	67.91 (6.88)	67.89 (6.83)	67.96 (6.99)	--
0-44 años [n (%)]	2 (0.21)	1 (0.15)	1 (0.34)	
45-64 años [n (%)]	279 (28.97)	196 (29.47)	83 (27.85)	
65-74 años [n (%)]	524 (54.41)	358 (53.83)	166 (55.70)	
≥ 75 años [n (%)]	158 (16.41)	110 (16.54)	48 (16.11)	
Enfermedad renal primaria [n (%)]				--
Nefropatía diabética	187 (19.42)	129 (19.40)	58 (19.46)	
Otras nefropatías	776 (80.58)	536 (80.60)	240 (80.54)	
Tiempo en TSR [días, media (DE)]	1003.84 (859.96)	974.36 (882.76)	1069.64 (809.07)	--
TSR previa al trasplante [n (%)]				0.3
TR prediálisis	40 (4.17)	33 (4.98)	7 (2.36)	
HD	751 (78.22)	508 (76.62)	243 (81.82)	
DP	169 (17.60)	122 (18.49)	47 (15.82)	
Trasplante renal previo [n (%)]	108 (11.21)	71 (10.68)	37 (12.42)	--
Diabetes [n (%)]	358 (37.97)	237 (36.46)	121 (41.30)	2.1
HTA [n (%)]	892 (94.49)	617 (94.78)	275 (93.86)	1.97
Cardiopatía isquémica [n (%)]	237 (25.06)	161 (24.66)	76 (25.94)	1.8
Enfermedad cerebrovascular [n (%)]	116 (12.29)	72 (11.06)	44 (15.02)	1.97
Enfermedad vascular [n (%)]	253 (26.80)	173 (26.57)	80 (27.30)	1.97
Miocardopatía o insuficiencia cardiaca [n (%)]	301 (31.88)	192 (30)	109 (41.94)*	1.97
Trastornos de la conducción [n (%)]	195 (21.22)	127 (19.87)	68 (24.29)	4.57
Cirugía cardíaca [n (%)]	76 (8.12)	46 (7.13)	30 (10.31)	2.8
PRA>50% [n (%)]	141 (14.64)	85 (12.78)	56 (18.79)**	--

ME= muerte encefálica; AC= Asistolia controlada; DE= desviación estándar; TSR= terapia de sustitución renal; TR=trasplante renal; HD= hemodiálisis; DP= diálisis peritoneal; HTA= hipertensión arterial; PRA=Panel reactive antibodies.*p<0.05; **p<0.01.

En los trasplantes realizados con donantes en AC, el tiempo de isquemia fría es más corto, se utiliza con más frecuencia timoglobulina que basiliximab de inducción, y la inmunosupresión de mantenimiento es similar que en los trasplantes realizados con donantes en ME (Tabla 17).

Tabla 17. Características del proceso de donación, comparando en función del tipo de donante (ME≥65 años vs.AC≥65 años).

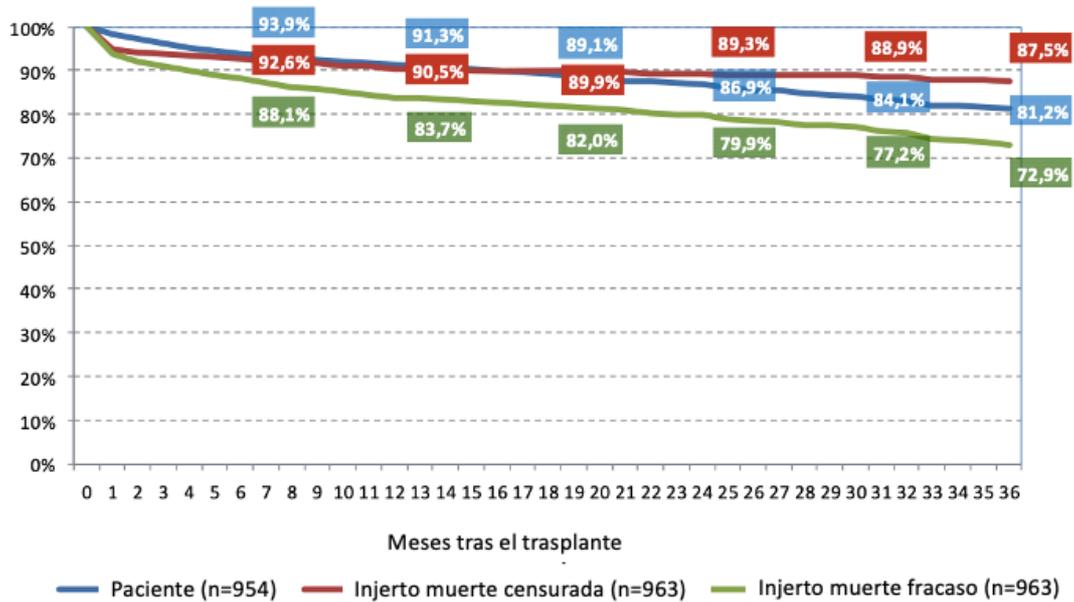
	Total donantes (n=963)	Donantes ME (n=665)	Donantes AC (n=298)	missings (%)
Tiempo de isquemia fría [horas (DE)]	13.63 (5.91)	16.20 (5.82)	11.06 (6.0)****	9.14
Tiempo de isquemia fría ≤ 12 horas (%)	44.23	23.05	65.44****	9.14
Inmunosupresión inducción [n (%)]			****	8.31
basiliximab	510 (57.76)	400 (65.47)	110 (40.44)	
timoglobulina	373 (42.24)	211 (31.31)	162 (59.56)	
Inmunosupresión mantenimiento [n (%)]				12.05
TACRO+MMF	731 (86.31)	508 (85.38)	223 (88.49)	
TACRO+EVE	116 (13.70)	87 (14.62)	29 (11.51)	

ME= Muerte encefálica; AC= Asistolia Controlada;TACRO= Tacrolimus; MMF= Micofenolato; EVE= Everolimus. ****p<0.0001.

5.2.3. Resultado del trasplante renal de donantes ≥65 años (AC vs. ME).

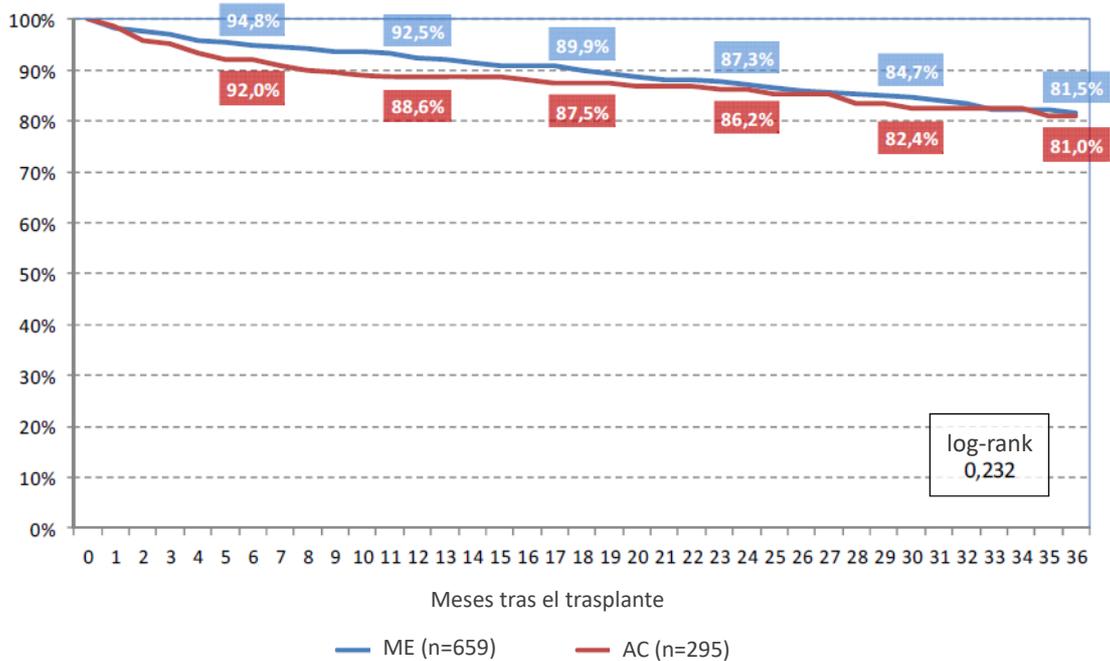
La supervivencia del receptor renal de donante ≥65 años a los 3 años de seguimiento es del 81,2% y la supervivencia del injerto renal muerte-censurada es del 87.5% (Figura 31).

Figura 31. Supervivencia del paciente, injerto muerte-censurada e injerto muerte causa de fracaso de todos trasplantes renales con injertos de donantes ≥ 65 años estudiados.



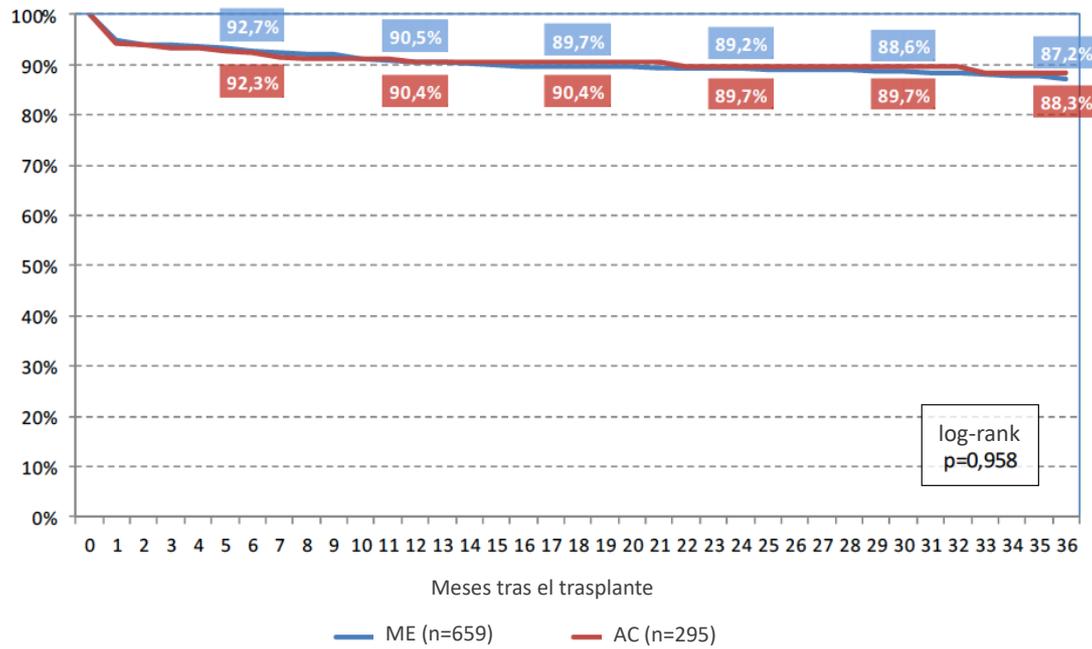
Al comparar los trasplantes realizados en función del tipo de donación, vemos como no existen diferencias significativas entre la supervivencia del receptor y del injerto renal en los trasplantes realizados a partir de donantes ≥ 65 años en AC comparadas con las de los realizados a partir de donantes ≥ 65 años en ME (Figuras 32-34).

Figura 32. Supervivencia del paciente con injerto de donante ≥ 65 años según el tipo de donante (AC vs. ME).



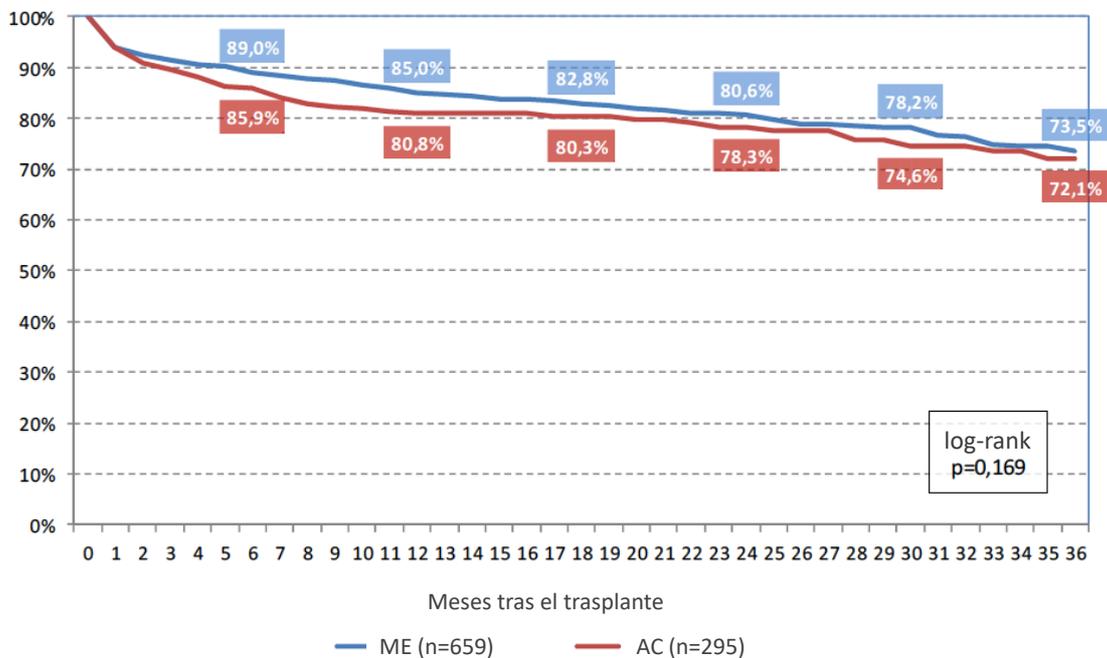
ME= muerte encefálica; AC= Asistolia controlada.

Figura 33. Supervivencia del injerto muerte-censurada de donante ≥ 65 años según el tipo de donante (AC vs. ME).



ME= muerte encefálica; AC= Asistolia controlada.

Figura 34. Supervivencia del injerto muerte causa del fracaso de donante ≥ 65 años según el tipo de donante (AC vs. ME).



ME= muerte encefálica; AC= Asistolia controlada.

Los injertos renales de donantes ≥ 65 años presentan una tasa de NFPI del 1.49% y de FRI del 33.14%, mientras que la pérdida asociada a trombosis o problemas quirúrgicos se sitúa en el

5.78%. El FG observado en el primer momento de seguimiento (7.85 meses tras el trasplante) es de 37.38 mL/min, mientras que el FG observado en el segundo seguimiento (20.6 meses) es de 39.44mL/min.

Al comparar los resultados en función del tipo de donación, vemos como los injertos renales procedentes de donantes en AC presentan una tasa de FRI superior a la de los donantes en ME (40.1% vs. 22.9%). Sin embargo, no existen diferencias significativas en cuanto a las tasas de NFPI ni en cuanto a la frecuencia de las causas quirúrgicas como motivo de pérdida del injerto.

En cuanto a la función del injerto, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en relación al primer valor de FG obtenido ni en el segundo valor de FG registrado. Tampoco se observan diferencias en el porcentaje de pacientes que presentan un FG<30mL/min en ninguno de los 2 momentos de seguimiento. En la Tabla 18 se describen los resultados del trasplante renal en función del tipo de donante.

Tabla 18. Comparación de los resultados del trasplante renal según el tipo de donante (ME≥65 años vs. AC≥65años).

	Total donantes (n=963)	Donantes ME (n=665)	Donantes AC (n=298)	missings (%)
No función primaria injerto [n (%)]	13 (1.35)	8 (1.21)	5 (1.68)	--
Pérdida por problemas quirúrgicos o trombosis [n (%)]	51 (5.61)	33 (5.26)	18 (6.40)	5.6
Función retrasada del injerto [n (%)]	271 (29.65)	153 (24.13)	118 (42.14)****	5.09
Primera determinación de FG disponible [mL/min (DE)]	37.82 (19.69)	38.53 (19.07)	36.23 (21.07)	14.02
FG<30mL/min en primera determinación de FG [n (%)]	285 (34.42)	195 (33.62)	90 (36.29)	14.02
Tiempo hasta primera determinación de FG [días (DE)]	235.13 (165.17)	234.54 (166.04)	236.44 (163.22)	14.02
Segunda determinación de FG disponible [mL/min (DE)]	39.65 (14.57)	40.00 (14.77)	38.87 (14.12)	41.95
FG<30mL/min en segunda determinación de FG [n (%)]	145 (25.94)	107 (25.66)	38 (26.76)	41.95
Tiempo hasta segunda determinación de FG [días (DE)]	618.01 (182.61)	618.77 (189.56)	616.32 (167.11)	41.95

ME= muerte encefálica; AC: Asistolia controlada; FG= Filtrado glomerular expresado según fórmula del Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI); DE = desviación estándar. ****p<0.0001.

Se ha llevado a cabo un análisis multivariado incluyendo todos los trasplantes renales de donantes en AC y ME ≥ 65 años realizados con el objetivo de identificar los factores de riesgo independiente para supervivencia del paciente y del injerto.

Los factores asociados a una menor supervivencia son la edad, la presencia de enfermedad cardiovascular y el retraso de la función del injerto. La donación en AC no se ha identificado como factor de riesgo de mortalidad del paciente (Tabla 19).

La edad del donante y la FRI se han identificado como factores de riesgo de pérdida del injerto renal. El tipo de donación (AC vs. ME) no se asocia a la pérdida del injerto (Tabla 20).

Tabla 19. Modelo multivariado de supervivencia del receptor de injertos renales procedentes de donantes ≥ 65 años.

		Riesgo HR	IC 95%
Edad receptor	45-64 años	Ref.	
	65-74 años	n/s	
	≥ 75 años	1.78*	1.08-2.91
Edad donante	65-74 años	Ref.	
	≥ 75 años	n/s	n/s
Enfermedad cardiovascular	No	Ref.	
	Sí	1.97*	1.35-2.88
FRI	No	Ref.	
	Sí	1.77	1.27-2.47
Tipo de donante	ME	Ref.	
	AC	1.09	0.74-1.72

FRI=Función retrasada del injerto; ME=Muerte encefálica; AC=Asistolia controlada; HR= Hazard Ratio.

* $p < 0.05$

Tabla 20. Modelo multivariado de supervivencia del injerto renal muerte-censurada procedente de donantes ≥ 65 años.

		Riesgo HR	IC 95%
Edad receptor	45-64	Ref.	
	65-74 años	n/s	n/s
	≥ 75 años	n/s	n/s
Edad donante	65-74 años	Ref.	
	≥ 75 años	1.53*	1.01-2.30
FRI	No	Ref.	
	Sí	1.82*	1.20-2.78
Tipo de donante	ME	Ref.	
	AC	0.81	0.49-1.33

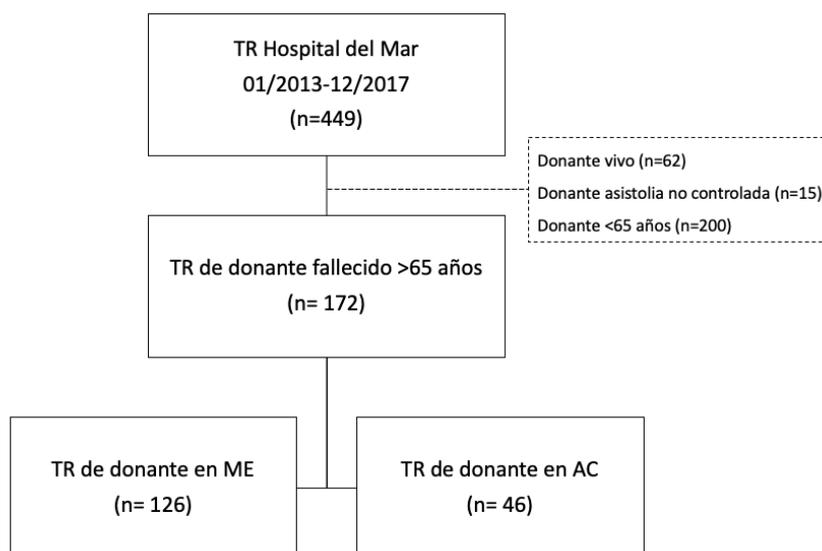
FRI=Función retrasada del injerto; ME=Muerte encefálica; AC=Asistolia controlada; HR= Hazard Ratio.

* $p < 0.05$.

5.3. Trasplante renal en el Hospital del Mar con donantes ≥ 65 años.

Durante el periodo de estudio, se llevaron a cabo en el Hospital del Mar 449 trasplantes renales. De ellos, se excluyeron 62 trasplantes renales de donante vivo, 15 de donantes en asistolia no controlada y 200 trasplantes renales con injertos procedentes de donantes < 65 años. Se analizaron los 172 trasplantes renales llevados a cabo con injertos de donantes ≥ 65 años. De ellos, 46 se realizaron con injertos procedentes de donantes en AC y 126 con injertos de donantes en ME (Figura 35).

Figura 35. Diagrama de flujo de los TR realizados en el Hospital del Mar durante el periodo de estudio.



TR= Trasplante renal; ME= Muerte encefálica; AC= Asistolia controlada

5.3.1. Características de los donantes > 65 años en el Hospital del Mar (AC vs. ME)

Los donantes de nuestra serie presentan una edad media de 73.97 años y son donantes multiorgánicos en un 37.21% de los casos.

Al comparar a los donantes en función del tipo de donación, vemos como los donantes en AC son 2 años más jóvenes que los donantes en ME (72.48 vs. 74.52, $p=0.03$) y multiorgánicos con mucha menos frecuencia que los donantes en muerte encefálica. No presentan diferencias en cuanto a la media de KDPI que se observa en ambos grupos.

Tabla 21. Características demográficas de los donantes en AC y ME ≥ 65 cuyos riñones se trasplantaron a receptores del Hospital del Mar.

	Total donantes (n=172)	Donantes ME≥ 65 (n=126)	Donantes AC≥ 65 (n=46)
Edad donante [años, media (DE)]	73.97 (5.82)	74.52 (5.9)	72.48 (5.6)*
Sexo M [n (%)]	96 (55.81)	74 (58.73)	22 (47.83)
Raza caucásica [n (%)]	170 (98.84)	124 (98.41)	46 (100.00)
KDPI [media % (DE)]	96.07 (5.68)	96.38 (5.6)	95.23 (5.9)
Multiorgánico [n (%)]	64 (37.21)	59 (46.83)	5 (10.87)****
IMC [kg/m², media (DE)]	27.52 (3.97)	27.88 (4.5)	26.52 (2.5)
HTA [n (%)]	123 (71.51)	94 (74.60)	29 (63.04)
DM [n (%)]	42 (24.42)	30 (23.81)	12 (26.09)
Enfermedad cardiológica, n (%)	75 (43.60)	56 (44.44)	19 (41.30)
Enfermedad respiratoria [n (%)]	35 (20.31)	21 (16.67)	14 (30.43)*
Ictus previo [n (%)]	31 (18.02)	26 (20.63)	5 (10.87)
Vasculopatía periférica [n (%)]	7 (4.07)	6 (4.76)	1 (2.17)

ME=Muerte Encefálica; AC= Asistolia Controlada; DE=Desviación Estándar; M=Masculino; KDPI=. Kidney Donor Profile Index. p<0.05;****p<0.001.

Respecto a las comorbilidades, los donantes analizados presentan DM en un 24.42% y enfermedad cardiológica en un 43.60%. Al comparar a los donantes en función del tipo de donación, vemos que no existen diferencias significativas en cuanto a la presencia de HTA, DM, enfermedad cardiológica, vasculopatía o ictus previo. Sin embargo, los donantes en asistolia presentan el doble de incidencia de enfermedad respiratoria entre sus antecedentes (30.43% vs. 16.6%, p=0.047). Las características de los donantes se detallan en la Tabla 21.

La causa más frecuente de muerte en los donantes es el AVC hemorrágico (40.7%). Al comparar los donantes en función del tipo de donación, encontramos diferencias entre ambos grupos. En los pacientes en ME, la causa más frecuente de muerte es el AVC hemorrágico (45.24%) mientras que en los pacientes en AC, el AVC hemorrágico y la encefalopatía anóxica son causas igualmente frecuentes de muerte (28% ambas), siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Además, el porcentaje de donantes que presentan un PCR previamente al

ingreso en UCI es superior en el caso de los donantes en asistolia controlada (28.26% vs.14.29, $p<0.05$). Las causas de fallecimiento de los donantes se detallan en la Tabla 22.

Tabla 22. Causa de fallecimiento de los donantes en AC y ME ≥ 65 cuyos riñones se trasplantaron a receptores del Hospital del Mar.

	Total donantes (n=172)	Donantes ME ≥ 65 (n=126)	Donantes AC ≥ 65 (n=46)	missings (%)
PCR previo al ingreso [n (%)]	31 (18.02)	18 (14.29)	13 (28.26)*	--
Causa de muerte cardiológica [n (%)]	12 (6.98)	6 (4.76)	6 (13.04)	--
Causa de muerte [n (%)]			**	--
AVC isquémico	31 (18.02)	24 (19.05)	7 (15.22)	--
AVC hemorrágico	70 (40.70)	57 (45.24)	13 (28.26)	--
HSA	16 (9.30)	9 (7.14)	7 (15.22)	--
Encefalopatía anóxica	28 (16.28)	15 (11.90)	13 (28.26)	--
TCE	23. (13.37)	20 (15.87)	3 (6.52)	--
Infección SNC	1 (0.58)	0 (0.00)	1 (2.17)	--

ME=Muerte Encefálica; AC=Asistolia Controlada; PCR=Paro Cardiorrespiratorio; AVC=Accidente Vascular Cerebral; HSA=Hemorragia Subaracnoidea; TCE=Traumatismo Craneoencefálico. * $p<0.05$; ** $p>0.01$.

Los donantes de nuestra serie presentan un tiempo de ingreso en UCI previo a la extracción de los órganos de 4.17 días. Un 15.7% presentan daño renal agudo durante el ingreso y un 12.79% algún tipo de infección. El 70% de ellos precisa NA antes del momento de la donación. La evolución del donante durante el ingreso en UCI también es significativamente distinta entre ambos grupos. Los donantes en AC presentan un tiempo de ingreso en UCI casi 3 veces superior al de los donantes en ME (8.7 vs. 2.51, $p<0.0001$) y, además, la presencia de infecciones al /o durante el ingreso es mucho más frecuente (30.43% vs. 6.35%, $p<0.001$) en estos donantes. Por otro lado, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa, el porcentaje de pacientes que presentan daño renal agudo al /o durante el ingreso en UCI tiende a ser inferior en el grupo de donantes en AC (8.7% vs. 18.25%, $p=0.127$). En relación al uso de drogas vasoactivas, aunque en ambos grupos es la noradrenalina el fármaco de elección, esta se emplea con mayor frecuencia a dosis significativas en el donante en muerte encefálica (78.57% dosis $>0.01\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ en ME vs. 47.82% dosis $>0.01\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ en AC, $p<0.001$). Destaca el

infrecuente uso de dopamina en esta cohorte de donantes, especialmente en el grupo de muerte encefálica, donde su uso no alcanza el 1% del total.

Además, ambos grupos de donantes presentan tiempos de estancia en UCI y cifras de creatinina en el momento de la donación significativamente diferentes (Tabla 23).

Tabla 23. Características de la evolución durante su ingreso en UCI de los donantes en AC y ME ≥ 65 cuyos riñones se trasplantaron a receptores del Hospital del Mar.

	Total donantes (n=172)	Donantes ME≥ 65 (n=126)	Donantes AC≥ 65 (n=46)	missings (%)
Tiempo ingreso en UCI [días, media (DE)]	4.17 (3.76)	2.51 (2.4)	8.74 (7.50)***	--
Creatinina [mg/dL, media (DE)]	0.89 (0.45)	0.97 (0.51)	0.66 (0.3)***	
AKI donante [n (%)]	27 (15.7)	23 (18.25)	4 (8.70)	--
Infección [n (%)]	22 (12.79)	8 (6.35)	14 (30.43)***	--
NA>0.01μg/kg/min [n (%)]	121 (70.35)	99 (78.57)	22 (47.82)***	--
Dopamina [n (%)]	5 (2.91)	1 (0.79)	4 (8.70)**	--
Diabetes insípida [n (%)]	43 (25)	43 (34.68)	0 (0.00)***	--

ME=Muerte Encefálica; AC=Asistolia Controlada; UCI= Unidad de Cuidados Intensivos; DE= Desviación Estándar; AKI=Acute Kidney Injury; NA=Noradrenalina. **p<0.01; ***p<0.001

5.3.2. Características de los receptores de donantes ≥ 65 años en el Hospital del Mar (AC vs. ME).

Los receptores de los trasplantes renales de donantes ≥ 65 años llevados a cabo en el Hospital del Mar presentan una edad de 68.8 años, siendo los receptores de donantes en AC casi 3 años más jóvenes que los de donantes en ME (66.4 vs.69.7 años). En cuanto a comorbilidades, los receptores de nuestra serie presentan DM en un 37.3% de los casos y cardiopatía isquémica en un 19.9%, sin observarse diferencias entre los receptores de injertos procedentes de donantes en AC y los que lo recibieron de donantes en ME. La causa identificada de ERC más frecuente es la nefropatía diabética (19.9%), siendo el tipo de TSR previa al trasplante mayoritariamente la hemodiálisis (80.2%). De nuevo, no existen diferencias entre los receptores en función del tipo de donante del que procedía el injerto renal. En la Tabla 24 se muestran las características de los receptores estudiados.

Tabla 24. Características de los receptores de injertos renales de donantes ≥ 65 años del H. del Mar.

	Receptores de donantes ≥ 65 (n=172)	Receptores de donantes ME ≥ 65 (n=126)	Receptores de donantes AC ≥ 65 (n=46)
Edad [años (DE)]	68.8(6.92)	69.7 (6.9)	66.4 (6.5)*
Sexo masculino [n (%)]	107(62.2)	52 (41.3)	13 (41.9)
Raza caucásica [n (%)]	165 (95.9)	120 (95.2)	45 (97.8)
HTA [n (%)]	158(91.9)	115 (91.3)	43 (93.5)
DM [n (%)]	64 (37.2)	46 (36.5)	18 (39.1)
IMC [kg/m ² , media (DE)]	27.8(4.82)	27.6 (4.6)	28.4 (5.4)
Evento cardiovascular previo [n (%)]			
Cardiopatía isquémica	34(19.9)	23 (18.3)	11 (24.4)
AVC	16(9.3)	13 (10.3)	3 (6.5)
Vasculopatía periférica	20 (11.6)	15 (11.9)	5 (10.9)
Enfermedad renal primaria [n (%)]			
Nefropatía hipertensiva	19 (11)	18 (14.3)	1 (2.2)
Nefropatía diabética	33 (19.2)	24 (19)	9 (19.6)
Glomerulonefritis	21 (12.2)	14 (11.1)	7 (15.2)
Otras	42 (24.5)	31 (24.6)	11 (23.8)
Desconocida	57 (33.1)	39 (31)	18 (39.1)
TSR previa al trasplante [n (%)]			
Hemodiálisis	138(80.2)	99 (78.6)	39 (84.8)
Diálisis peritoneal	28(16.3)	22 (17.5)	6 (13)
Trasplante prediálisis	6(3.5)	5 (4)	1 (2.2)
Tiempo previo en TSR [meses, media (RIC)]	29.29 (26.63)	19.7 (10.9 - 37.5)	23.5 (15.1 - 44.9)
Retrasplante [n (%)]	12(7)	10 (7.9)	2 (4.3)

ME= Muerte encefálica; AC= Asistolia controlada; DE= Desviación estándar; HTA= Hipertensión arterial; DM= Diabetes Mellitus; IMC= Índice de masas corporal; AVC= Accidente vascular cerebral; TSR= Terapia de sustitución renal. *p<0.05.

En cuanto a las características del proceso de trasplante, en nuestra serie observamos un TIF de 15 horas para el total de trasplantes, menor en los receptores de donantes en AC que en los de ME (9 vs.16.5h), sin diferencia significativa. Tampoco se evidencian diferencias en cuanto al grado de inmunización por PRA o al número de disidentidades HLA. Basiliximab es el fármaco de inducción escogido en 90.7% de los casos (Tabla 25).

Tabla 25. Características del proceso de trasplante renal con injertos de donantes ≥ 65 en el Hospital del Mar.

	Total receptores de donantes ≥ 65 años (n=172)	Receptores de donantes AC ≥ 65 años (n=46)	Receptores de donantes ME ≥ 65 años (n=126)
PRA máx. >30% [n (%)]	18(10.5)	6 (13)	12 (9.5)
TIF [horas, mediana (RIC)]	15 (10-19)	9.0 (5.0 - 14.3)	16.5 (13.0 - 20.5)
Inmunosupresión inducción [n (%)]			
Timoglobulina	16(9.3)	3 (6.5)	13 (10.3)
Basiliximab	156 (90.70)	43 (93.48)	113 (89.68)
Inmunosupresión mantenimiento [n (%)]			
Tacrolimus	172 (100)	46 (100)	126(100)
mTORi	27 (15.70)	6 (17.1)	21 (21.9)
Derivados ác. miconfenólico	89 (51.74)	22 (62.9)	67 (69.8)

ME= Muerte encefálica; AC= Asistolia controlada; HLA= PRA= Panel Reactive Antibodies; TIF= Tiempo de isquemia fría;

5.3.3. Resultados del trasplante renal con injertos de donantes ≥ 65 años en el Hospital del Mar (AC vs. ME).

La mortalidad es del 11% el primer año, sin diferencias en función del tipo de donación (AC vs. ME). Tampoco se evidencian diferencias en las tasas de NFPI entre ambos grupos, que representa el 1.7% del total de TR estudiados. La tasa de FRI es superior con donantes en AC, sin diferencia significativa (41.9 vs.31.9). No se observan diferencias en otros resultados del TR como son la creatinina, el FG o la proteinuria registrados en los 36 meses de seguimiento. Los receptores de nuestra serie presentan un 19.2% de complicaciones quirúrgicas y un 19.8% de complicaciones vasculares. Pese a que la diferencia no alcanza la significación estadística, el grupo de receptores de injertos de donantes en AC presenta mayor porcentaje de ambas complicaciones con respecto al grupo de receptores de donantes en ME.

Tabla 26. Resultados del TR con injertos de donantes 65 años en el Hospital del Mar (AC vs. ME).

	Receptores de donantes ≥ 65 años (n=172)	Receptores de donantes AC ≥ 65 años (n=46)	Receptores de donantes ME ≥ 65 años (n=126)
Mortalidad primer año [n (%)]	19(11)	6 (13)	13 (10.3)
NFPI [n (%)]	3(1.7)	1 (0)	3 (2.4)
FRI [n (%)]	54(34.6)	18 (41.9)	36 (31.9)
Días hasta descenso creatinina [mediana (RIC)]	5 (3-10)	8 (3 – 13)	5 (2 – 9)
Días hospitalización receptor (mediana (RIC))	8(7-14)	11 (7 – 16)	12.8 (7 – 13)
Creatinina a los 12 meses [mg/dL, media (SD)]	1.76(1.43-2.25)	1.9 (0.7)	1.9 (0.6)
FG a los 12 meses [mL/min, media (SD)]	39(28-48.5)	40.9 (13.5)	38.4 (14.7)
FG <30 mL/min a los 12 meses [n (%)]	40 (23.26)	9 (24.3)	31 (32.3)
Proteinuria a los 12 meses [(mg/g, mediana (RIC)]	269.31(160-503)	227 (151.5 - 608.2)	274.5 (170.6 - 489.3)
Creatinina a los 36 meses [mg/dL, media (DE)]	1.84(1.46-2.54)	1.8 (0.9)	2.1 (0.7)
FG a los 36 meses [mL/min, media (SD)]	32(25-43)	41.2 (15.0)	34.0 (14.7)
FG <30 mL/min a los 36 meses [n (%)]		3 (20)	21 (42)
Proteinuria a los 36 meses [(mg/g, mediana (RIC)]	205.62(127.66-457.46)	221 (127.4 - 564.0)	194.2 (131.5 - 436.7)
DSA <i>de novo</i> [n (%)]	10(5.8)	3 (7.1)	7 (6.7)
Rechazo agudo comprobado por biopsia [n (%)]	16(9.3)	2 (4.7)	14 (12.4)
Infección Cytomegalovirus [n (%)]	66(38.4)	20 (46.5)	46 (42.2)
Enfermedad Cytomegalovirus [n (%)]	7(4.6)	1 (2.3)	6 (5.5)
Infección BK [n (%)]	32(18.6)	7 (16.3)	25 (22.7)
Ingresos hospitalarios en el primer año postrasplante ≥ 2 [n (%)]	47 (29.31)	11 (25.6)	36 (36.1)
Complicaciones vasculares [n (%)]	34(19.8)	5 (10.9)	29 (23)
Complicaciones quirúrgicas [n (%)]	33(19.2)	5 (11.1)	28 (22.2)

AC= Asistolia controlada; ME= Muerte encefálica; NFPI= No función primaria del injerto; RIC= Rango intercuartílico; FG= Filtrado glomerular; DE= Desviación estándar; DSA= Donor specific antigens ; BK= Virus BK. No existe ninguna diferencia estadísticamente significativa.

5.3.4. Factores de donante y receptor que influyen en los resultados a corto plazo del trasplante renal con injertos de donantes ≥ 65 años en el Hospital del Mar

Se ha llevado a cabo un estudio multivariado para determinar los factores de donante y receptor que influyen sobre los resultados del TR con injertos de donantes >65 años a corto plazo, como son la FRI y la NFPI.

En relación a la FRI, ninguno de los factores del donante estudiados tiene impacto sobre la FRI mientras que los únicos factores del receptor que se asocian a la presencia de FRI tras el trasplante renal son: la hemodiálisis como tratamiento de sustitución renal previa al trasplante, que incrementa el riesgo de presentarla; y que se trate del primer trasplante, que actúa como factor protector del desarrollo de FRI (Tabla 27).

Tabla 27. Factores de riesgo para FRI mediante regresión logística.

	FRI					
	OR	IC 95%	p-value	OR multivariado	IC 95%	valor de p
Edad donante	1.01	[0.96-1.0]	0.55			
AKI donante	1.23	[0.49-3.05]	0.65			
PCR ingreso donante	1.67	[0.69-4.07]	0.25			
KDPI	1.00	[0.98 - 1.06]	0.88			
Donante en AC	0.98	[0.74 - 1.17]	0.94			
Edad receptor	1.03	[0.98 – 1.13]	0.28			
Cardiopatía isquémica receptor	0.81	[0.36 – 1.83]	0.61			
Tiempo en diálisis	1.01	[1.00 - 1.03]	0.023			
Hemodiálisis como TSR	6.13	[2.08 – 18.08]	0.001	6.06	[1.67 - 21.95]	0.006
Primer trasplante	0.16	[0.06-0.47]	<0.001	0.156	[0.04 - 0.57]	0.005
PRA máx. $>30\%$	1.45	[0.48 - 4.48]	0.50			
Tiempo de isquemia fría	0.99	[0.93 - 1.05]	0.76			
Basiliximab inducción	0.41	[0.16 – 1.30]	0.058			
Complicaciones quirúrgicas	0.40	[0.19-0.86]	0.018			

FRI= Función retrasada del injerto; OR= Odds ratio; IC= Intervalo de confianza; AKI= Acute kidney injury; PCR= Paro cardiorrespiratorio; KDPI= KIdney donor profile index; AC= Asistolia controlada; TSR= Terapia sustitución renal; PRA= Panel reactive antibodies.

En cuanto a la NFPI, el análisis multivariado de los factores del donante y receptor muestra que la vasculopatía periférica de éste es un factor de riesgo (Tabla 28).

Tabla 28. Factores de riesgo para NFPI mediante regresión logística.

	NFPI					
	OR	IC 95%	valor de p	OR multivariado	IC 95%	valor de p
Edad donante	0.85	[0.52-1.40]	0.56			
Días ingreso UCI donante	1.08	[0.52-1.40]	0.43			
IMC donante	1.11	[0.88-1.39]	0.38			
HTA donante	1.13	[0.11-14.23]	0.85			
DM donante	0.9	[0.13-4.21]	0.73			
Causa muerte cardiológica donante	1.1	[0.9-1.3]	0.62			
AKI donante	0.36	[0.03-4.16]	0.86			
PCR ingreso donante	0.8	[0.5-1.2]	0.72			
Enfermedad cardiológica donante	0.38	[0.03-4.27]	0.43			
Enfermedad respiratoria donante	1.2	[0.81-3.21]	0.11			
Vasculopatía periférica donante	0.9	[0.73-1.23]	0.22			
Ictus previo donante	0.10	[0.01-1.18]	0.07			
NA>0.01 donante	0.28	[0.03-3.27]	0.31			
DA donante	1.34	[0.92-3.34]	0.45			
DI donante	0.67	[0.06-0.76]	0.75			
Donante multiorgánico	1.1	[0.78-1.73]	0.18			
Causa muerte donante	1.02	[0.87-4.35]	0.63			
Cretinina donante	1.53	[0.25-9.34]	0.65			
KDPI	1.13	[0.75-1.64]	0.51			
Donación en AC	1.1	[0.63-1.22]	0.73			
Edad receptor	1.26	[0.96-1.66]	0.09			
Cardiopatía isquémica receptor	0.81	[0.36 – 1.83]	0.61			
IMC receptor	1.07	[0.87-1.32]	0.52			
Cardiopatía receptor	1.76	[0.16-19.73]	0.65			
Vasculopatía periférica receptor	0.06	[0.01-0.69]	0.024	0.06	[0.01-0.87]	0.04
Ictus previo receptor	0.19	[0.02-0.28]	0.19			
Tiempo en diálisis	1.01	[1.00 - 1.03]	0.23			
Primer trasplante	0.14	[0.01-1.66]	0.12			
PRA máx. >30%	0.22	[0.02-2.60]	0.23			
Basiliximab inducción	0.045	[0.04-0.53]	0.01			
Tiempo de isquemia fría	0.89	[0.73 – 1.11]	0.28			

NFPI= No función primaria del injerto; OR= Odds ratio;UCI= Unidad de cuidados intensivos; IMC= índice de masa corporal; HTA= Hipertensión arterial; DM= Diabetes mellitus; AKI= Acute kidney injury; PCR= Paro cardiorrespiratorio; NA= Noradrenalina; DA= Dopamina; DI= Diabetes insípida; KDPI= Kidney donor profile index; AC= Asistolia controlada; PRA= Panel reactive antibodies.

6. DISCUSIÓN

En el presente trabajo exploramos los resultados del trasplante renal de donantes en asistolia controlada muy mayores, y los comparamos con los obtenidos con donantes en muerte encefálica de edad similar. La supervivencia del paciente y del injerto renal, las tasas de no función primaria y la función renal alcanzada son similares con ambos tipos de donante.

Además, en un análisis más exhaustivo de la cohorte del Hospital del Mar, evaluamos el impacto de factores relacionados con el donante en los resultados de trasplante renal proveniente de donante en asistolia controlada.

6.1. Trasplante renal de donantes en ME y AC en Catalunya

6.1.1. *Características basales de los donantes*

Respecto a las características de los donantes, en nuestro trabajo encontramos diferencias en función del tipo de donación, ya sea esta en muerte encefálica o asistolia controlada.

Los donantes en AC fueron casi 4 años mayores (62.1 vs. 57.7 años) que los donantes en ME, a diferencia de lo que ocurría en otros estudios publicados hasta la fecha en los que la tendencia era a no encontrar diferencias, como observamos en los trabajos americanos de Locke(41), Wadei et al.(62) y Doshi(97) o a que ocurriese lo contrario, como en la larga serie británica publicada por Summers et al.(98), donde los donantes en AC eran 2 años más jóvenes que los de ME. El hecho de que la donación en asistolia controlada deba ir precedida de una decisión de retirada de las medidas de soporte vital podría explicar las diferencias en la edad de los donantes que nosotros encontramos. El estudio Ethicus, un estudio multicéntrico llevado a cabo en UCIs europeas y que estudiaba las políticas de LTSV, mostró que la LTSV era mucho más frecuente en el norte de Europa que en el sur (47% vs. 18%) y que la edad era uno de los factores que más peso tenían a la hora de decidir retirar las medidas de soporte vital(99). Teniendo en cuenta lo anteriormente descrito, parece razonable pensar que la diferencia de edad entre ambos grupos de donantes puede explicarse por las políticas de LTSV, siendo más probable que se lleve a cabo la LTSV en los individuos de mayor edad que en los jóvenes, especialmente en nuestro entorno (del sur de Europa) en los que las tasas de LTSV son más bajas que en otros lugares del mundo. A esto hay que sumar el efecto de las políticas de descarte de riñones de donantes en asistolia controlada que se siguen en distintos países. Mientras que en nuestro entorno no existe límite de edad para la aceptación de riñones de

donantes en asistolia controlada (en nuestro trabajo, un 46.2% de los donantes en asistolia tenía ≥ 65 años), en países como EEUU, más del 50% de estos riñones son descartados para trasplante(55). Estas diferencias en los criterios de aceptación y asignación de los órganos son de vital importancia a la hora de interpretar los resultados del trasplante renal con este tipo de pacientes. Haciendo hincapié en la edad de los donantes, tanto en ME como en AC, llama la atención que la edad media de nuestros donantes fue muy superior a la reportada en la mayoría de trabajos que exploran los resultados del trasplante renal con donantes en asistolia controlada. De esta manera, tanto en el trabajo de Summers et al. como en el de Snoeijis et al., la edad de los donantes incluidos fue de alrededor de 45 años, tanto en los donantes en ME como en los donantes en AC(98,100), unos 20 años más jóvenes que los donantes de nuestra serie. De esta manera, nuestro trabajo aporta evidencia de gran interés para los equipos de trasplante que utilizan riñones de donantes mayores de forma habitual.

En cuanto a la causa de muerte del donante, también se observaron diferencias entre ambos grupos, siendo la encefalopatía anóxica la causa más frecuente en los donantes en AC (44%) y el AVC en los donantes en ME (63.2%). A diferencia de los datos que nosotros comunicamos, la mayoría de publicaciones reportan como causa más frecuente de muerte del donante en asistolia controlada el AVC, siendo la encefalopatía anóxica una causa poco común(40,59,101). La etiología más frecuente de la encefalopatía anóxica es el paro cardiorrespiratorio recuperado. En los últimos años, con las mejoras en la atención tanto pre como hospitalaria y el acceso cada vez más amplio a la angioplastia coronaria, ha mejorado la supervivencia de los pacientes que sufren un paro cardiorrespiratorio, convirtiéndose el “Sd. postparocardiorrespiratorio” en uno de los diagnósticos más comunes al ingreso en la UCI(102). En estos pacientes, la evolución a muerte encefálica se da en menos de un 15% de los casos(103) pero la presencia secuelas neurológicas graves es frecuente y puede motivar la LTSV. En relación a esto, en 2014 se publicó un documento de consenso conjunto del European Resuscitation Council y la European Society of Intensive Care Medicine que revisó y actualizó los algoritmos establecidos para identificar, en los primeros días de ingreso, a aquellos pacientes supervivientes de un PCR pero con especial mal pronóstico neurológico, tributarios de LTSV(104). La mayoría de trabajos a los que hemos hecho referencia incluyen datos de donantes en periodos previos a la publicación de este documento. Se desconoce si con su publicación y difusión ha aumentado el número de pacientes con encefalopatía anóxica en los que se retiran las medidas de soporte vital en los primeros días de ingreso en la UCI, y si esto podría haber aumentado el número de estos pacientes que finalmente son donantes de órganos. Nuestros datos comprenden en su mayoría trasplantes realizados más allá de la

publicación de estas guías, lo que puede explicar las diferencias en cuanto a las causas de muerte observadas en relación a otros trabajos.

En nuestro estudio, los donantes en asistolia controlada fueron multiorgánicos con menos frecuencia que los donantes en muerte encefálica (30.1 vs. 84.7%), cosa que podría explicarse por dos motivos fundamentales. En primer lugar, la donación en asistolia controlada supuso una novedad técnica para todos los hospitales que decidieron en España iniciar un programa de estas características a partir de 2013. En la mayoría de centros, se llevaron a cabo inicialmente extracciones renales únicamente hasta que, habiendo adquirido cierta experiencia, se progresó hacia la extracción de otros órganos, siendo en la actualidad la extracción de riñones, hígado y pulmones una actividad rutinaria en todo el país, a lo que se han añadido recientemente la extracción pancreática y cardíaca. En segundo lugar y fundamental en estos momentos, encontramos la diferencia en los criterios de aceptación del hígado para trasplante. Mientras que en el caso de los donantes en muerte encefálica no existe límite de edad para la donación hepática, en el caso de los donantes en asistolia controlada sí existe un límite que, aunque no es estricto, se sitúa en torno a los 65 años(22). Dado que casi la mitad de los nuestros donantes en asistolia controlada tenían 65 años o más, las posibilidades de donación multiorgánica disminuían significativamente.

En nuestra serie, los donantes en asistolia controlada presentaron mayor tiempo desde el momento de ingreso en UCI hasta el momento del fallecimiento que los donantes en ME. Este hecho podemos relacionarlo también con las prácticas de LTSV de cada lugar. El diagnóstico de muerte encefálica es un diagnóstico médico claramente definido y no depende de ninguna otra circunstancia; una vez establecido, el proceso de donación se pone en marcha. En el caso de la donación en asistolia controlada, la certeza acerca del mal pronóstico neurológico suele ser más difícil de obtener, en cuanto a que habitualmente no existen pruebas diagnósticas definitivas y el pronóstico se establece en base a varios factores, siendo uno de ellos el tiempo de evolución clínica. Además, no debe propiciarse que la donación en asistolia controlada sustituya a la donación en muerte encefálica, por lo que en la práctica habitual se evita llevar a cabo donaciones en asistolia controlada precoces en pacientes que previsiblemente van a evolucionar a muerte encefálica, lo que suele alargar el tiempo de observación en estos pacientes(105). En un trabajo de Dominguez et al. donde se estudiaban las características de los pacientes con daño cerebral catastrófico y su evolución desde el ingreso hospitalario hasta el fallecimiento (si se producía), se vio como el 70% de los pacientes que evolucionaban a ME lo hacían dentro de los 3 primeros días de ingreso, mientras que aquellos en los que finalmente

se decidía LTSV, ésta tenía lugar dentro de los 3 primeros días en menos de un 40%, y en un 25% de los casos, el tiempo de ingreso se alargaba por encima de los 10 días(106). Todas estas premisas hacen que parezca razonable que el tiempo de ingreso en UCI de los donantes en asistolia controlada sea superior al de aquellos en muerte encefálica.

6.1.2. Características basales de los receptores y del proceso de trasplante

En relación a los receptores renales, hemos encontrado diferencias en cuanto a las características de los mismos en función de si lo fueron de injertos procedentes de donantes en muerte encefálica o en asistolia controlada.

En nuestra serie, los receptores de donantes en asistolia controlada fueron mayores (4 años) que los receptores de donantes en muerte encefálica, hecho que puede atribuirse a la edad también superior de los donantes en AC con respecto a la de los donantes en ME. Sin embargo, los receptores de injertos renales procedentes de donantes en asistolia controlada de nuestra serie también presentaban mayor comorbilidad que los receptores de donantes en muerte encefálica, presentando con mayor frecuencia diabetes mellitus, así como enfermedades cardíacas y vasculopatía periférica. Más de un 30% de los receptores de injertos procedentes de donantes en AC presentaban DM o enfermedad cardíaca y casi un 25%, enfermedad vascular. Aunque no estadísticamente significativa, también se observó una tendencia a que presentasen cardiopatía isquémica con mayor frecuencia y, además, eran receptores más sensibilizados antes del TR.

Estos datos parecen sugerir que existe una tendencia a utilizar riñones de donantes en asistolia para trasplantar a receptores que, como veremos más adelante, presentan características que les confieren, a priori, menor expectativa de vida. Que en los equipos de trasplante persista la idea de que los riñones en AC son peores que los procedentes de donantes en ME podría explicar que, de forma no intencionada, se seleccionen como receptores de estos riñones a aquellos en los que una larga supervivencia del injerto renal no sea el objetivo del trasplante. En una línea similar, en los trabajos de Summers et al.(40,98), se vio que los receptores de injertos procedentes de donantes en AC eran significativamente mayores que los receptores de donantes en muerte encefálica, pese a que no hubiese diferencias en la edad de los donantes entre ambos grupos o que, incluso, los donantes en AC fuesen más jóvenes, algo que los autores atribuyeron a las reticencias de los equipos de trasplante en relación a los riñones procedentes de donantes en asistolia, especialmente de los mayores. Con el objetivo de optimizar la asignación riñón-receptor, en USA, a partir de 2014 se implementó una estrategia

para trasplantar a los receptores con mayor expectativa de vida tras el trasplante con los riñones de características más óptimas, con mayor expectativa de supervivencia una vez trasplantados. Con tal finalidad, se diseñó un score, el EPTS (Estimated Post-Transplant Survival) que, teniendo en cuenta la edad del receptor, la presencia de DM, el tiempo en hemodiálisis y la historia de trasplantes previos otorga una probabilidad de supervivencia del receptor tras el trasplante. A partir de este score, el Kidney Allocation System (KAS), proponía asignar los riñones de donantes con menor KDPI a los receptores con mejor EPTS para alargar al máximo la supervivencia del injerto renal. Sin embargo, este sistema implicaba también que los receptores con peor EPTS recibieran riñones con peor KDPI, como se observa en el trabajo de Husain et al.(107). En este sentido, otros autores han propuesto utilizar el EPTS score y el KDPI para ajustar mejor la asignación renal, creando una herramienta para determinar la posibilidad de supervivencia del receptor y del injerto, comparándola con permanecer en hemodiálisis(108). Sin embargo, son necesarios más trabajos en esta línea para poder utilizar estas herramientas en la práctica clínica habitual. Aunque en nuestro entorno no existe ninguna estrategia de asignación de este tipo, más allá de la asignación de riñones añosos a receptores añosos y que ha demostrado buenos resultados, especialmente con injertos procedentes de donantes en ME, es posible que exista una tendencia no intencionada a asignar los riñones de DAC a los receptores más comórbidos.

Trabajos como el nuestro, en el que se comparan los resultados del trasplante renal de donantes en AC con los del trasplante renal de donantes en ME, así como los factores que influyen en la supervivencia del injerto renal, son importantes para determinar las estrategias de asignación renal.

En cuanto al tiempo de isquemia fría en el trasplante renal, la mayoría de trabajos publicados muestran tiempos alrededor de las 15-18 horas de isquemia fría(41,59,97,98) y, en algunos casos, muy superiores(100,109), tanto para riñones procedentes de donantes en muerte encefálica como en asistolia, sabiéndose que el tiempo de isquemia fría es un factor determinante en los resultados del trasplante renal tanto en muerte encefálica como en asistolia controlada. Pese a que en el caso de donantes en muerte encefálica, la supervivencia de los injertos renales no parece verse afectada con tiempos de isquemia fría inferiores a las 18-24 horas, el trabajo publicado en 2010 por Summers et al.(40) demostró que los riñones de donantes en asistolia controlada son especialmente susceptibles a este tipo de isquemia, fundamentalmente cuando supera las 12 horas. El esfuerzo realizado en nuestro entorno para evitar superar estas 12 horas de isquemia fría en los trasplantes de donantes en asistolia

controlada se refleja en las 11.2 horas de tiempo de isquemia fría que presentaban los trasplantes de DAC de nuestra serie, significativamente inferior al grupo de donantes en muerte encefálica (15.7 horas) y también a lo reportado por otros trabajos recientes como el de Sengers et al.(110) con tiempos de isquemia fría para trasplantes con donantes en asistolia controlada de alrededor de 17 horas. Aunque en el estudio multivariado llevado a cabo en nuestro trabajo, el tiempo de isquemia fría no se asoció a la supervivencia del receptor ni a la del injerto renal, consideramos que esto pudo deberse a los buenos tiempos de isquemia fría que presentamos, no superando las 12 horas en el caso de los DAC y las 16 horas en el caso de los donantes en ME. Creemos que, el hecho de categorizar el tiempo de isquemia fría en \geq y $<$ de 12 horas para nuestro análisis, quizás pudo no discriminar adecuadamente su efecto sobre los resultados del TR. De hecho, en el trabajo de Summers et al. en el que se demostró el especial efecto negativo de la isquemia fría sobre los trasplantes de donantes en AC, el aumento significativo del riesgo de pérdida del injerto se dio al comparar el grupo trasplantes realizados con TIF $<$ 12 horas frente a los realizados con TIF $>$ 24 horas, lo que puede explicar la ausencia de impacto del tiempo de isquemia fría en nuestro trabajo(40). En nuestro contexto, el objetivo debe ir encaminado a reducir el porcentaje de riñones de donantes en AC que aún se trasplantan con más de 12 horas de isquemia fría, que alcanzó en nuestra serie el 35% de este tipo de trasplantes. La logística hospitalaria, la dificultad de disponer de quirófano para trasplante en algunos momentos del día y las políticas de distribución de órganos son, con seguridad, factores modificables que podrían acortar el tiempo de isquemia fría.

6.1.3. Resultados del trasplante renal

Los resultados del trasplante renal de donantes en asistolia controlada son comparables a los resultados del trasplante renal de donantes en muerte encefálica.

La supervivencia del paciente que recibe un injerto procedente de un donante en asistolia controlada se sitúa en torno al 85-90% a los 3 años según trabajos publicados previamente (53,58,62,68,111,112). En nuestra serie, presentamos una supervivencia del paciente trasplantado al año del 92% y a los 3 años del 85% pese a que la edad de nuestros receptores y donantes fue significativamente superior a la de los trabajos a los que hemos hecho referencia. Al comparar los resultados del trasplante con riñones de donantes en AC con los obtenidos de trasplantes realizados con donantes en muerte encefálica, en nuestra serie observamos mayor mortalidad de los pacientes trasplantados con injertos de donantes en asistolia controlada (92 vs.95% al año, 85 vs.89% a los 3 años), algo que no se observa en otras publicaciones(40,58,98). Sin embargo, estas diferencias se observaron en el estudio

univariado, mientras que en el análisis multivariado el hecho de recibir un riñón de DAC no se asoció a peor supervivencia del receptor, por lo que atribuimos las diferencias encontradas a una mayor edad y comorbilidad de los receptores de los injertos de donantes en asistolia controlada con respecto a los receptores de donantes en muerte encefálica. En este sentido, en el análisis multivariado, los únicos factores que impactaron en la supervivencia del paciente fueron la edad del receptor, la presencia de enfermedad cardiovascular y la presencia de FRI. Todo ello parece sugerir la necesidad de identificar a aquellos receptores más frágiles en los que el riesgo del proceso supera al beneficio de recibir un trasplante.

La supervivencia del injerto renal muerte-censurada de donantes en asistolia controlada se sitúa en torno al 90% a los 3 años y alrededor del 85% a los 5 años del trasplante en los trabajos publicados(68,91,98,100,112). En nuestra serie, mostramos una supervivencia del injerto muerte-censurada del 91% a los 3 años, coincidente por lo tanto con lo publicado hasta la fecha, debiendo tomar en consideración la edad especialmente elevada tanto de nuestros donantes como receptores en comparación con otros trabajos. No observamos en nuestro trabajo ninguna diferencia en cuanto a la supervivencia del injerto muerte-censurada de los trasplantes realizados a partir de injertos de donantes en AC respecto a la observada en los realizados a partir de injertos de donantes en ME, lo que coincide también con lo publicado en trabajos ingleses que estudian más de 6.000 trasplantes(58,98), americanos(62,68) y holandeses(100).

En cuanto a la función renal alcanzada tras el trasplante renal con injertos de donantes en AC, la mayoría de estos trabajos presentan peores resultados que en aquellos trasplantados con injertos de donantes en ME, aunque las diferencias sean realmente muy discretas y tiendan a atenuarse con el tiempo. En nuestro caso, la tasa de FG, tanto en el primer momento de seguimiento (8 meses postrasplante) como en el segundo (20 meses postrasplante) fue ligeramente inferior en los pacientes trasplantados con injertos de donantes en asistolia controlada, aunque la diferencia en el FG fue menor en el segundo seguimiento. Además, en este segundo seguimiento, el % de pacientes con “bajo” FG(<30mL/min) fue el mismo en ambos grupos, lo que sugiere que a nivel clínico las diferencias puedan ser irrelevantes. No hemos llevado a cabo en nuestro trabajo un análisis para determinar los factores que influyen sobre el FG tras el trasplante pero es conocido que la edad del donante es un factor determinante(80). El hecho de que en nuestra serie los donantes en AC fuesen significativamente mayores que los donantes en ME podría explicar las diferencias en cuanto al FG obtenido durante el seguimiento a los receptores. Además, la edad también superior de

los receptores de donantes en AC podría explicarlo, pues ésta se incluye en la fórmula de cálculo del FG.

En los primeros trabajos publicados acerca de la experiencia del trasplante renal de donantes en AC, las tasas de no función primaria del injerto eran claramente superiores a las reportadas en los receptores de donantes en ME(52), pero las diferencias fueron disminuyendo a lo largo de los años. En trabajos recientes, los datos de NFPI son equivalentes en ME y en AC o, si se observan, son muy discretas. En el trabajo de Summers de 2013 se describían tasas de NFPI del 3% en injertos de donantes en ME y del 4% si provenían de donantes en AC(40), mientras que en el de Wadei(62) también se situaba en torno al 3%, sin encontrar diferencias entre ambos grupos de pacientes. En nuestra serie, la tasa de NFPI en los trasplantes con injertos procedentes de donantes en AC fue del 2%, no encontrando diferencias respecto a los trasplantes realizados con injertos de donantes en ME.

La FRI es frecuente en los receptores de riñones de donantes en AC, atribuyéndose este hecho a la isquemia caliente y los fenómenos de reperfusión que tienen lugar en el donante en asistolia y que no se producen en la donación en ME. Los trabajos publicados hasta el momento reportan tasas de FRI del 40-50%(40,62,68) o superiores, como es el caso de los trabajos de Snoeijs et al., o Peter-Sengers et. al, en los que se reportaron tasas alrededor del 60-70%(91,100). En todos ellos, esta cifra fue significativamente superior a la observada en el trasplante de donantes en ME, donde se observan cifras alrededor del 20-30%. En nuestro trabajo presentamos una tasa de FRI del 37.2% en los trasplantes realizados a partir de injertos de donantes en AC, claramente superiores a las del 21.6% observadas en los trasplantes con injertos procedentes de donantes en muerte encefálica, coincidentes con la evidencia publicada hasta el momento.

En el caso de la ME, existe consenso acerca de la influencia negativa de la FRI sobre la supervivencia del paciente y del injerto(66). Sin embargo, estos efectos deletéreos de la FRI sobre el resultado del trasplante renal con injertos de donantes en AC no se han observado de forma constante en la literatura. Pese a que un trabajo reciente con pocos casos llevado a cabo por Wai et al.(67) sí mostró peores resultados de supervivencia del injerto y función renal a los 3 años en los receptores de donantes en AC que experimentaban FRI (sin impactar en la supervivencia de paciente), la mayoría de trabajos no reportan este efecto negativo. En el trabajo de Singh et al.(68) que incluyó más de 500 trasplantes renales, 70 de los cuales fueron de donantes en AC, no se observaron diferencias en cuanto a supervivencia del paciente, del injerto o de la función renal respecto a lo observado en los trasplantes de donantes en ME.

Similares resultados se obtuvieron en otros trabajos(58,70), por lo que se ha aceptado que la presencia de FRI no impacta de forma significativa en los resultados del trasplante renal con injertos procedentes de donantes en asistolia controlada. En nuestro estudio, en el análisis multivariado que incluía todos los trasplantes realizados en Catalunya durante el periodo de estudio, la FRI se mostró como factor de riesgo independiente de supervivencia del receptor y del injerto muerte-censurada (HR 1.78 y 1.85 respectivamente). Nuestra serie incluyó muchos más pacientes en ME que en AC (1.658 vs.645), lo que podría explicar la asociación de la FRI con la supervivencia del receptor y del injerto renal. En esta línea, al analizar únicamente el subgrupo de trasplantes llevados a cabo con injertos procedentes de donantes en AC no se evidenció influencia de la FRI sobre la supervivencia del paciente ni del injerto renal, lo que parece ir en consonancia con lo publicado en la mayoría de trabajos, aunque obviamente, no permite extraer conclusiones definitivas.

6.1.4. *Trasplante de donantes en asistolia controlada*

Al analizar de forma separada al grupo de donantes en asistolia controlada de nuestra serie, se estudiaron diferentes factores propios del proceso de donación en AC que podían tener influencia sobre el resultado del trasplante. Aquellos sobre los que se ha puesto mayor atención en la literatura son el tiempo de isquemia caliente y el tipo de extracción, factores exclusivos de la donación en asistolia y que no tienen ningún papel en la donación en muerte encefálica. Asimismo, el tipo de preservación empleado una vez extraídos los riñones también ha sido objeto de discusión hasta el momento.

Respecto al tiempo de isquemia caliente funcional o total aceptable para considerar los órganos válidos para trasplante, en España, coincidiendo con otros protocolos internacionales y tal como se recoge en la Guía del Consejo de Europa sobre la Calidad y la Seguridad de los Órganos para trasplante de 2018(10), se aceptan tiempos de isquemia caliente funcional de 30 minutos para el hígado y el páncreas (órganos especialmente sensible a la isquemia caliente) y 60 minutos para pulmón y riñón. En el caso del hígado, además, se ha establecido un tiempo de isquemia caliente total de 90 minutos(22), manteniéndose para riñón un tiempo de 2 horas. Sin embargo, en algunos lugares como el Reino Unido, este tiempo se ha ampliado hasta las 3 horas y existen trabajos que muestran buenos resultados tras más de 4 horas de tiempo de agonía(113), siempre que el tiempo de isquemia funcional sea aceptable. En definitiva, no existe evidencia robusta que sustente la elección de estos tiempos máximos de isquemia caliente, tanto funcional como total, y se han publicado diversos trabajos que sugieren que

tiempos más largos de isquemia caliente (incluso funcional) que los habitualmente utilizados pueden proporcionar órganos aptos para trasplante, especialmente en el caso de los riñones(114-116). No obstante, en nuestra serie, los tiempos de isquemia caliente total y funcional observados fueron cortos (24.5 y 19.6 minutos, respectivamente) y no se demostró ningún efecto sobre la supervivencia del paciente ni del injerto renal. Dados estos tiempos tan cortos de isquemia caliente total y funcional que se reportan en todos los trasplantes, no se ha podido analizar el efecto de la isquemia caliente más prolongada sobre los resultados del TR. Similares resultados se reportan en los datos españoles publicados por la ONT en su Memoria de Donación en Asistolia de 2018(15).

Otro de los factores de los que se debe estudiar su efecto sobre el resultado del trasplante renal de donantes en AC es el tipo de extracción llevada a cabo en el proceso de donación, ya sea esta PRN, extracción superrápida (SR) u otras modalidades. El uso de PRN para la extracción de órganos se inició con el objetivo de posibilitar la donación en asistolia no controlada, gracias a lo que se han obtenido buenos resultados en el TR y también en el trasplante hepático. Sin embargo, este procedimiento es técnicamente más costoso que la extracción superrápida que, en el caso del trasplante renal, se asocia también a muy buenos resultados. A diferencia de lo que ha ocurrido con la donación hepática, para la que en nuestro medio únicamente se aceptan para trasplante los hígados de DAC en los que la extracción se realiza mediante PRN, en el caso de la donación renal no se ha podido demostrar hasta la fecha el beneficio de la extracción mediante PRN. En este sentido, algunos trabajos publicados compararon los resultados del trasplante renal de DAC extraídos mediante PRN con los resultados del TR de donantes en ME, obteniendo resultados comparables en cuanto a supervivencia a corto plazo, FRI y NFPI(117,118). Sin embargo, en estos trabajos no se analizó lo ocurrido con el grupo de trasplantes en los que la extracción se llevó a cabo mediante técnica superrápida. Esto, unido a los buenos resultados a medio plazo del TR de DAC extraídos mediante técnica superrápida (a excepción de las tasas de FRI) no han propiciado hasta el momento que la PRN sea la técnica de elección para la extracción únicamente renal en los donantes en AC, limitándose de forma fundamental a las donaciones en las que la extracción renal se acompaña también de extracción hepática. En nuestro trabajo, únicamente en el 24% de las extracciones en donantes en AC se empleó la técnica de PRN. Al analizar mediante curvas de Kaplan-Meier la supervivencia del paciente y del injerto renal en función del tipo de extracción, observamos una mayor supervivencia del paciente que recibió un TR de un DAC en el que la extracción se realizó mediante PRN en comparación con los que lo recibieron de un DAC en el que la extracción se realizó mediante extracción SR. Sin embargo, estas diferencias podrían explicarse

por los límites de edad de aceptación del hígado para trasplante. Como ya se ha comentado, en nuestro entorno, la edad límite para donación hepática en AC son 65 años y únicamente se acepta en este caso la extracción mediante PRN. De esta manera, los donantes en AC y extracción mediante PRN son más jóvenes, lo que conlleva que los riñones obtenidos se trasplanten a receptores más jóvenes, lo que explicaría la diferencia en cuanto a la supervivencia del paciente. Esta diferencia no se observa al analizar la supervivencia del injerto muerte-censurada y, en el análisis multivariado llevado a cabo con todos los trasplantes realizados a partir de DAC, el tipo de extracción (SR vs. PRN) no se asoció con el riesgo de mortalidad del receptor ni de pérdida del injerto renal.

En cuanto al tipo de preservación *ex vivo* empleada, el empleo de máquina de perfusión hipotérmica pulsátil se ha utilizado como herramienta para aumentar la potencialidad de donación renal de donantes mayores o con criterios expandidos y también como herramienta para valorar el comportamiento de los riñones extraídos y toma decisiones en cuanto a su implante posterior. Sin embargo, los resultados de los diferentes trabajos publicados hasta el momento son en ocasiones contradictorios y no han conseguido demostrar con certeza que la conservación pulsátil fría tras la extracción deba recomendarse de forma general(82). En nuestra serie, únicamente un 28% de los receptores de donantes en AC recibieron un injerto preservado mediante máquina de hipotermia pulsátil. En el estudio de supervivencia del paciente como del injerto renal mediante curvas de Kaplan-Meier, así como en el estudio multivariado practicado, no se encontraron diferencias entre ambos tipos de preservación. Sin embargo, cabe destacar que no se han evaluado en esta parte del trabajo otros resultados como la FRI o la NFPI y su potencial asociación a la preservación *ex vivo* empleada.

En cuanto a las estrategias de inmunosupresión, a nivel general se recomienda el uso de basiliximab en pacientes con bajo riesgo inmunológico debido a que éste presenta menos efectos secundarios que otros fármacos, a expensas de una supuesta menor potencia en la prevención del rechazo agudo. En cambio, para pacientes con elevado riesgo inmunológico, receptores de DAC o con criterios expandidos, suele recomendarse el empleo de anticuerpos policlonales, como la timoglobulina, debido a su mayor potencial sobre la protección renal pero que, sin embargo, se acompaña de mayores efectos secundarios como son las infecciones oportunistas o procesos linfoproliferativos(119,120).

En nuestro trabajo, encontramos diferencias en cuanto al tipo de inmunosupresión de inducción empleada. En los pacientes trasplantados a partir de donantes en AC, el fármaco inmunosupresor de inducción más empleado fue la timoglobulina, a diferencia de lo que

ocurría en los pacientes trasplantados a partir de injertos de donantes en ME en el que el fármaco inmunosupresor de inducción elegido con mayor frecuencia fue el basiliximab. Al analizar el grupo de donantes en AC, no encontramos ningún impacto del tipo de inmunosupresión de inducción empleado sobre la supervivencia del paciente ni sobre la del injerto renal muerte-censurada. Además, al comparar su relación con la FRI y el FG alcanzado durante el seguimiento, observamos que no existía ninguna diferencia entre los receptores de injertos de donantes en AC en los que se empleó basiliximab y aquellos en los que el inmunosupresor de elección fue la timoglobulina. Ante estos resultados, nuestro trabajo podría sugerir un mayor uso de basiliximab como fármaco inmunosupresor de elección en los receptores de injertos renales de donantes en AC, como ya se sugiere en el trabajo de Yao et al., que muestra buenos resultados al año del TR en receptores de DAC(120).

6.2. Trasplante renal de donantes en ME y AC en Catalunya ≥ 65 años

6.2.1. Características basales de los donantes

Para poder estudiar los resultados de los trasplantes realizados a partir de injertos renales de donantes en AC mayores, es crucial analizar detalladamente las características de los mismos, siendo imprescindible realizar una serie de consideraciones con respecto a la edad. Existen trabajos publicados que evalúan el resultado del trasplante renal con donantes en asistolia controlada expandidos según su definición clásica, que considera como tal la edad del donante >60 años(41,59,90,97,109). No obstante, la inclusión de pacientes realmente mayores en estos trabajos es poco habitual. En el estudio publicado por Singh et al. en 2013 a partir de los datos obtenidos del registro de trasplantes canadiense y que estudiaba un total de 67.816 trasplantes renales, siendo 5.402 de ellos a partir de riñones procedentes de donantes en asistolia controlada(59), la edad media de los donantes en asistolia expandidos analizados se situó en torno a los 60 años (60.6). Similares características de los donantes se presentaban en el trabajo de Locke, donde el grupo de donantes en asistolia tenía una edad media de 50 años(41). De la misma manera, en un estudio llevado a cabo en Gales por Nagaraja et al.(109), la edad media de los donantes expandidos de ambos grupos no alcanzó los 65 años. Aunque en el trabajo publicado por Snoejis et al. de 2006 sí se incluía un grupo de donantes en asistolia >65 años, la edad de los donantes de este grupo fue de 68 años(121). Estos datos contrastan de forma significativa con los que presentamos en nuestra serie, donde la edad media del grupo de donantes ≥ 65 años fue de 73.1 años, significativamente superior a la que se describe en los estudios a los que hemos hecho referencia y que hace muy difícil la comparación de resultados, pues la diferencia de edad en el donante es importante.

Si, como hemos visto, la inclusión de donantes mayores en trabajos que estudian los resultados del trasplante renal con injertos de donantes en AC es escasa, el diseño de estudios dirigidos a analizar específicamente el trasplante renal con este tipo de donantes es casi anecdótico y existen muy pocos trabajos publicados con esta finalidad. Estudios recientes como el llevado a cabo en Holanda por Peters-Sengers et al.(110) o el británico de Mirshekar(90) sí analizan específicamente el resultado del trasplante renal en AC con injertos de donantes >65 años, comparándolos con los obtenidos de donantes en ME. Sin embargo, una vez más, la edad media (alrededor de 67 años) es inferior también a la que nosotros presentamos. Los únicos trabajos que analizan pacientes mayores con edad similar a los de nuestra serie son el del grupo español GEODAS, en el que los donantes >65 años presentaban una edad de 72 años(93) y el llevado a cabo en Cardiff por Khalid et al.(122) en el que, de los 198 trasplantes en AC estudiados, un 20% se realizaron a partir de donantes >70 años. No obstante, ninguno de estos dos trabajos compara los resultados del trasplante con los de donantes en ME de las mismas características.

La ausencia de estudios que incluyan donantes muy mayores se explica por las políticas de descarte y asignación de los órganos para trasplante. El temor de los equipos trasplantadores a unos peores resultados del trasplante renal de donantes en asistolia controlada ha provocado que, en muchos lugares, la política de aceptación y asignación de riñones procedentes de estos donantes difiera de la empleada con injertos de donantes en muerte encefálica, aplicando criterios más estrictos. En EEUU, las tasas de descarte de riñones procedentes de donantes en asistolia controlada con criterios expandidos se sitúan en torno al 51%, siendo significativamente superiores a las tasas observadas en injertos procedentes de donantes en muerte encefálica con criterios expandidos, en las que el descarte se sitúa en torno al 30-40% de los riñones evaluados(55). En este trabajo de Kim et al. se mostraba, además, que una parte importante de estos riñones descartados hubieran sido válidos para trasplante, de lo que se deduce que el motivo de rechazo pudo atribuirse más a la creencia de que la suma del daño producido por la asistolia y el causado por los factores que lo convierten en expandido era demasiado para conseguir resultados aceptables que al análisis objetivo de los datos obtenidos en este tipo de trasplantes. En contraste con el modo de actuar americano, durante los últimos años en Europa y especialmente en España, las políticas de descarte y asignación de injertos renales procedentes de donantes en asistolia se han ido superponiendo a las utilizadas para donantes en muerte encefálica. Si bien los primeros protocolos que en 2012-2013 se establecieron en cuanto a las características del donante aconsejaban limitar la edad de los mismos de manera que se descartasen sistemáticamente aquellos >65 años(11),

las políticas de liberalización de los criterios de aceptación renales de donantes en muerte encefálica y la inclusión en lista de espera de potenciales receptores cada vez más añosos(123,124) se ha acompañado de la misma actitud respecto a los donantes en asistolia controlada. En la actualidad, el criterio de limitación por edad en la donación renal en asistolia controlada se ha eliminado en Catalunya, como lo demuestran los datos de nuestra serie. La edad media de los 963 trasplantes realizados con donantes ≥ 65 años que se analizaron en de nuestro trabajo fue de 73 años, tanto para los pacientes en AC como en ME y, además, un 40% de ellos tenía ≥ 75 años, incluso cuando en estos resultados está comprendido el periodo inicial en el que la edad se limitaba estrictamente a los 65 años, algo prácticamente inexistente en la literatura publicada hasta el momento.

En relación a lo observado en el total de donantes en ME y AC, en este subgrupo de donantes ≥ 65 años, la causa más frecuente de muerte en el donante en AC no fue la encefalopatía anóxica y sí el AVC, de la misma manera que en el grupo de donantes en ME. Esta diferencia podría explicarse por el aumento de prevalencia de enfermedad cerebrovascular con la edad y con el hecho de que los pacientes más añosos sean menos susceptibles de recuperación de la circulación espontánea tras sufrir un PCR(125).

Cabe destacar también cómo la donación multiorgánica es especialmente infrecuente en este tipo de donantes. Únicamente el 10% de los donantes en AC ≥ 65 años donó otro órgano, además de los riñones, frente al 82.26% de los donantes en ME ≥ 65 años o el 30% de los DAC < 65 años. Estos resultados se explican por el límite de edad para la donación pulmonar, que en la mayoría de centros trasplantadores se sitúa en torno a los 70 años y, especialmente, a la limitación para la donación hepática en asistolia controlada, establecida en 65 años.

6.2.2. Características basales de los receptores

Respecto a las características de los receptores, en el caso de los trasplantes realizados a partir de donantes ≥ 65 años, no se objetivaron diferencias en cuanto a la edad de los donantes entre el grupo de trasplantes de donantes en AC y el de ME, como sí ocurría en los datos globales, pero sí persistieron las diferencias en cuanto a las características de estos receptores, siendo los receptores de DAC más comórbidos que los de ME, presentando estos insuficiencia cardiaca en más de un 40% de los casos y cardiopatía isquémica en un 25%, datos que vuelven a hacer surgir la idea de la existencia de un sesgo en la selección de los receptores en función de si reciben un injerto procedente de un donante en ME o AC.

6.2.3. Características del proceso de trasplante y resultados del TR

Los resultados del trasplante renal con injertos procedentes de donantes en AC \geq 65 años en nuestra serie son comparables a los de los realizados con injertos de donantes en ME \geq 65 años.

Hasta la fecha, los trabajos publicados que analizaban los resultados del trasplante renal con injertos procedentes de donantes mayores en asistolia controlada no habían tenido como objetivo evaluar la supervivencia de los receptores de estos riñones y, menos aún, compararla con la de los receptores de riñones procedentes de donantes en ME mayores, por lo que hay pocos trabajos que proporcionen información al respecto. El debate que sigue abierto en torno al trasplante con donantes mayores y receptores mayores es si estos receptores mayores deben ser incluidos o no en lista de espera para recibir un trasplante renal y qué riñones deben recibir. Trabajos como los de Pérez et al. demostraron el beneficio del trasplante renal en relación a permanecer en diálisis en pacientes de más de 65 años e, incluso, de más de 75 años, aunque incluían en su mayor parte trasplantes con riñones procedentes de donantes en muerte encefálica(44,89,126,127). Sin embargo, otros estudios que analizan datos que incluyen donantes en asistolia controlada parecen contradecir en parte estos resultados.

El trabajo de Peter-Sengers, llevado a cabo en Holanda e incluyendo más de 3.500 trasplantes mostró un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes mayores de 65 años que recibieron injertos renales de donantes en asistolia también mayores >65 años en ausencia, además, de beneficio en términos de mortalidad a permanecer en diálisis(110), planteando así que quizás los riñones de donantes en asistolia mayores deberían trasplantarse a receptores jóvenes, con los que se obtienen mejores resultados. Similares resultados obtuvieron en su trabajo de Mirshekar et al., en el que tampoco se observó una mejor supervivencia a la obtenida en diálisis en los receptores mayores que recibían riñones de donantes en asistolia mayores(90). En nuestro trabajo, aunque no comparamos la supervivencia de los pacientes mayores trasplantados con la de los que permanecieron en diálisis, sí presentamos datos importantes acerca de la supervivencia de los receptores. La supervivencia de los receptores renales de injertos procedentes de donantes en asistolia controlada \geq 65 al año y a los 3 años se situó en el 88.6% y el 81% respectivamente, datos muy similares a los de otras publicaciones(59,92,122), que reportan supervivencias a los 3 años de alrededor al 80%, debiendo tomar en consideración que nuestros donantes eran significativamente mayores que los de otros trabajos y presentaban comorbilidades en un alto porcentaje. Además, el análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan- Meier, no mostró diferencias en la supervivencia en función del tipo de donación, AC o ME y el análisis multivariado llevado a cabo con el total

de trasplantes realizados con injertos procedentes de donantes ≥ 65 años, evidenció que los únicos factores que impactaban de forma independiente sobre la supervivencia del receptor eran su edad y comorbilidades, no siendo factores relevantes el tipo de donación (AC vs. ME) ni tampoco la edad del donante, resultados muy diferentes a los observados en el trabajo de Peter Sengers, donde la mortalidad a los 5 años de los receptores de riñones de donantes en asistolia mayores fue sensiblemente superior a la de los receptores de donantes en ME mayores(91).

En este punto, creemos importante discutir acerca del momento en el que se produce el fallecimiento de los receptores. En nuestro trabajo, la mortalidad fue fundamentalmente precoz en el caso de los receptores que recibieron injertos de DAC mayores. En el grupo de receptores de riñones procedentes de donantes en asistolia ≥ 65 años, la mortalidad durante el primer año fue del 11.4% mientras que la observada entre los 12-36 meses posteriores al TR fue únicamente del 7.6%. Este comportamiento fue distinto al observado en los receptores de injertos procedentes de donantes en muerte encefálica, en los que la mortalidad en el primer año no alcanzó el 8% y llegó al 11% en el periodo de 12-36 meses posteriores al trasplante. Parece razonable pensar que esta mortalidad precoz en los 12 primeros meses tras el trasplante pueda relacionarse con la agresión que supone el trasplante en un paciente con patologías que pueden verse descompensadas como consecuencia del proceso al que es sometido. Creemos que estos resultados pueden relacionarse directamente con el hecho de que los receptores de DAC presentasen, como ya hemos comentado, más comorbilidades que aquellos que recibieron un injerto renal de donantes en ME. La correcta selección del receptor renal en este tipo de trasplantes, y más aún, la posibilidad de intervención sobre aquellos pacientes más frágiles para que puedan ser incluidos en lista de espera para TR, es de gran importancia para evitar una elevada mortalidad precoz del trasplantado renal que pudiera poner en entredicho el trasplante con injerto de donantes en AC mayores, como se sugería en el trabajo de Mishekar et al.(90). En este sentido, aunque la mortalidad al año del trasplante que reportamos no es despreciable, es sensiblemente inferior a la observada en el trabajo de Peters-Sengers et al.(110), donde dicha mortalidad al año en los receptores renales de donantes en asistolia >65 años alcanzaba casi el 15%, pese a que la edad de nuestros pacientes era superior en casi 5 años y con un alto porcentaje de comorbilidades como son la diabetes ($>40\%$) o la cardiopatía isquémica previa al trasplante ($>25\%$). Mejores datos de supervivencia se reportaron en el estudio llevado a cabo por Khalid et al.(122), donde se observó una mortalidad al año del trasplante del 8% en el grupo que recibió el injerto de donantes >70 años.

Respecto a la evolución del injerto, nuestro trabajo demuestra una supervivencia del injerto muerte-censurada de donante en AC \geq 65 años que se mantiene alrededor del 90% durante todo el tiempo de seguimiento. Esta cifra es igual o mejor que las reportadas en otros trabajos similares, que observan supervivencias del injerto muerte-censurada que oscilan entre el 70-90% a los 3 años del trasplante renal(40,58,59,109,110). En el estudio de Summers et al. de 2013, se reportó una supervivencia a los 3 años del trasplante renal con injerto procedente de donante >60 años ligeramente inferior al 80%, cifra que también se refleja en el subanálisis de esta misma serie que realizó Nagaraja et al. Mejores resultados se observaron en cuanto a supervivencia del injerto en el estudio de Singh et al. o en el de Khalid et al., alcanzando prácticamente el 90% de supervivencia a los 3 años (59,122). Sin embargo, la relevancia de nuestro trabajo reside en que se trata del único hasta la fecha que ha comparado la supervivencia del injerto de donantes en AC realmente mayores con la del injerto de donantes en ME de las mismas características, sin encontrar ninguna diferencia entre ambos grupos. Además, en el análisis multivariado llevado a cabo para identificar factores que determinasen una peor supervivencia del injerto en los trasplantes con riñones de donantes \geq 65 años, la edad del donante se asoció a mayores tasas de pérdida del injerto, mientras que el tipo de donación (DAC o ME) no tuvo ninguna influencia sobre la supervivencia del mismo. Estos datos son congruentes con los publicados previamente por otros autores(40,59,97), aunque ninguno de ellos cuenta con donantes y receptores de edad tan avanzada como los de nuestra serie.

En cuanto a los datos relativos a la no función primaria del injerto, si revisamos la literatura existente hasta el momento, encontramos importantes diferencias al respecto en los diferentes trabajos publicados que estudian tanto la edad del donante como el tipo de donación (AC o ME). En el registro británico, Summers et al.(58), no evidenciaron diferencias en cuanto a NFPI entre los receptores de donantes en AC y ME que cumplían criterios de donantes expandidos, mostrando ambos grupos tasas de NFPI inferiores al 5%, aunque, como ya se ha comentado anteriormente, se trataba de pacientes globalmente más jóvenes que los de nuestra serie. Por otro lado, el trabajo del grupo español GEODAS mostró tasas <4%, tanto en trasplantes de DAC como de ME, con pacientes de características muy similares a las nuestras(93). Es cierto, sin embargo, que otros trabajos mostraron tasas muy superiores. En el trabajo de Peters-Sengers et al. las tasas de NFPI del grupo de receptores que recibieron riñones de DAC >65 años superaron el 12%, mientras que en el de Favi et al., la tasa de NFPI en receptores de DAC mayores fue del 5%(92,110). Nuestro trabajo mostró una tasa de NFPI inferior al 2%, sin encontrar diferencia alguna entre el grupo de trasplantes de donantes en AC

y el de ME y siendo superponibles a las obtenidas en el conjunto de todos los trasplantes de nuestra serie, incluyendo también a los realizados con donantes <65 años.

En cuanto a la función del injerto, las tasas de FRI son elevadas en prácticamente todos los estudios que reportan casos de trasplantes de donantes en AC e invariablemente superiores a las observadas en los trasplantes realizados a partir de donantes en ME, como ya se ha discutido con anterioridad. En algunos trabajos que estudiaban específicamente donantes en AC mayores o con criterios expandidos se reportaron tasas muy elevadas de FRI. En el estudio holandés de Peters-Sengers et al.(110) los pacientes mayores trasplantados con injertos de donantes mayores experimentaron FRI en un 75% de los casos. De la misma manera, en el trabajo de Nagaraja et al.(109), el grupo de receptores renales de donantes en AC expandidos presentaron FRI en un 72%. En el reciente trabajo del grupo español GEODAS, con población de estudio similar a la nuestra, la tasa de FRI en receptores de donantes en AC >65 años fue inferior, aunque alcanzó al 55% de los trasplantes. En nuestra serie, los pacientes trasplantados con injertos de DAC \geq 65 años presentaron FRI en un 42.14% de los casos, frente al 24.3% de los que recibieron un injerto de donante en ME, como era esperable. El porqué nuestros pacientes presentaron tasas de FRI inferiores en general a las de otros trabajos publicados no es fácil de explicar, puesto que nuestros donantes y receptores son, en general, mayores que los de los trabajos a los que hemos hecho referencia. Una explicación posible es relacionarlo con los tiempos de isquemia fría que observamos en los distintos trabajos. En el trabajo de Peters-Sengers et al.(110), el tiempo de isquemia fría observado en los trasplantes de donantes mayores en AC fue superior a las 17 horas y en el de Summers et al.(40,58), llegó a las 14 horas. Sin embargo, el trabajo de Nagaraja et al.(109), presentaba tiempos de isquemia fría para los trasplantes de donantes en AC expandidos inferiores y similares a las nuestras. En nuestro trabajo, el TIC de los trasplantes realizados a partir de DAC \geq 65 años fue de 11.06 horas, siendo trasplantados el 65.44% de ellos antes de las 12 horas. Probablemente, el esfuerzo realizado para trasplantar a estos pacientes antes de las primeras 12 horas de isquemia fría ha tenido influencia sobre las tasas de FRI, inferiores a la de otras publicaciones. La asociación de las elevadas tasas de FRI en la DAC y un peor resultado del trasplante renal en términos de supervivencia del injerto función renal alcanzada tras el trasplante, no se ha podido demostrar hasta el momento. En nuestro grupo de trasplantes realizados a partir de donantes \geq 65, la FRI sí se asoció a mayor pérdida del injerto (aunque el número de trasplantes de donantes en ME es superior al de AC) y a menor supervivencia del receptor.

En nuestro trabajo, el TIF no se comportó como un factor de riesgo independiente para supervivencia del injerto ni del paciente en el grupo de trasplantes realizados a partir de donantes ≥ 65 , probablemente porque éste fue globalmente corto y, además se categorizó en mayor y menor de 12 horas, lo que seguramente evitó encontrar diferencias, pues la mayoría de los pacientes estudiados fueron donantes en ME. En este sentido, en el trabajo del grupo español GEODAS que analizaba casi 500 TR realizados con injertos de DAC sí se observó influencia del TIF sobre los resultados del trasplante pero, en este caso, el punto de corte escogido para el TIF fue de 17 horas(93).

En cuanto a los resultados de función renal, se ha demostrado que la edad del donante es uno de los factores que tiene mayor influencia sobre el FG alcanzado tras el trasplante renal. En el caso de donantes mayores en asistolia controlada, se han descrito peores resultados en comparación con los obtenidos de donantes mayores en muerte encefálica(40,62,110)(62). En el trabajo de Nagaraja et al., en el que se estudian 359 trasplantes, de los cuales únicamente 34 eran de donantes en AC con criterios expandidos, se observa un peor FG al año del trasplante comparado con lo obtenido en ME y se identifica la edad del donante como factor determinante del filtrado glomerular(109). Sin embargo, al realizar un análisis multivariado, la conjunción de DAC y criterios expandidos no se mostró como factor con influencia sobre el filtrado glomerular al año. Sengers et al. muestra en su trabajo de 2017(110) que casi un 60% de pacientes que recibieron injertos de >65 años de donantes en AC presentan un $FG < 30$ mL/min al año del trasplante, algo que ocurre únicamente en el 40% de los trasplantes de donantes >65 años en muerte encefálica. Lo mismo ocurre con el estudio de Favi et al., donde se muestran los resultados de 40 trasplantes procedentes de donantes en asistolia controlada >60 años, mostrando un 40% de pacientes con $FG < 30$ mL/min al año del trasplante, sin compararlo en este caso con lo ocurrido con donantes en ME(92). Estas cifras tan elevadas de pacientes con $FG < 30$ mL/min no las hemos observado en nuestro trabajo, donde el porcentaje de pacientes con $FG < 30$ mL/min en los que recibieron un riñón de donante en asistolia controlada >65 años es de alrededor del 34% a los 8 meses y menor del 30% a los 20 meses de seguimiento, pese a que tanto receptores como donantes son más de 5 años mayores que los de nuestra serie. Además, no hemos encontrado ninguna diferencia con los resultados obtenidos en el grupo de receptores que recibieron el trasplante de un donante en muerte encefálica >65 años, ni en las tasas de $FG < 30$ mL/min ni tampoco en el FG medio obtenido durante el seguimiento. En el trabajo de Favi et al., el FG al año se sitúa también alrededor de los 35 mL/min, cifras muy similares a las que reportamos nosotros, pese a que la

edad media de donantes y receptores es más de 5 años inferior a las que presentamos en nuestra serie(92).

6.3. Trasplante renal de donantes en ME y AC en el Hospital del Mar ≥65 años

Los trabajos publicados que evalúan los resultados del trasplante renal no suelen tener en consideración un abanico muy amplio de variables referentes a los donantes, más allá de la edad y algunas comorbilidades, especialmente las que forman parte de scores como el KDPI, de manera que no existen muchos datos acerca de las características de los donantes, especialmente de los DAC y menos aún de los DAC mayores. En la discusión previa, ya hemos visto cómo los donantes en AC y los donantes en ME presentan características distintas como son la causa de fallecimiento o el tiempo de estancia en UCI pero conocer más en profundidad sus características y evolución previas al momento de la donación puede ser interesante.

Además de una elevada edad de los donantes de nuestra serie del Hospital del Mar, ambos grupos presentaron comorbilidades en un elevado porcentaje, como la HTA, que se encontró en la práctica totalidad de los donantes, las enfermedades cardiológicas en más del 40% y la DM en casi el 25%, sin encontrar diferencias entre ambos grupos de donantes a excepción de que los donantes en AC presentaron enfermedad respiratoria en mayor proporción que los donantes en ME. Esta diferencia puede estar, en parte, relacionada con las causas de muerte de los donantes. Aunque la patología primariamente neurológica (AVC, HSA, TCE) fue la causa fundamental de fallecimiento en los donantes en ME y AC, la frecuencia de encefalopatía anóxica fue superior en el grupo de donantes en AC. Pese a que la causa más frecuente de encefalopatía anóxica es el PCR recuperado secundario a patología cardíaca primaria, la patología respiratoria puede dar lugar a complicaciones que deriven en PCR inesperado con encefalopatía anóxica secundaria, lo que podría explicar que se encontrara una mayor proporción de pacientes con enfermedad respiratoria en el grupo de donantes en AC. Por otro lado, en los últimos años, desde la ONT y las sociedades de trasplante se está promoviendo la donación en AC en pacientes no neurológicos, o más concretamente de pacientes sin lesión del SNC, considerando que este tipo de pacientes tiene un potencial para la donación de órganos que aún no está desarrollado en su totalidad. Ya en las primeras recomendaciones de la ONT sobre donación en AC de 2012(11), se especificaba que los pacientes potencialmente elegibles para donación podían ser de dos grandes tipos: aquellos con lesión severa del SNC o bien aquellos con enfermedad cardíaca o respiratoria terminal. Pese a ello, inicialmente la DAC se limitó únicamente a pacientes con daño severo del SNC, como se observa en la memoria de

donación en asistolia publicada por la ONT, en la que se muestra como únicamente el 8.58% de los donantes en AC en el periodo de 2012-2018 fallecieron por causas distintas a las neurológicas(15). Es en los últimos tiempos cuando se han empezado a utilizar donantes con enfermedad respiratoria o neuromuscular en fase terminal y dependientes de ventilación mecánica como donantes en asistolia controlada. En nuestra serie, la causa de fallecimiento en los donantes en AC fue catalogada como no neurológica en un 4.35% de los pacientes, cosa que no se dio obviamente en los donantes en ME y que traduce la existencia, aunque incipiente, de donantes con patología no neurológica pura en el pool de donantes en AC en nuestro entorno.

Es en la evolución del potencial donante en UCI donde observamos más diferencias entre los donantes en AC y ME. Ya hemos discutido acerca de por qué los donantes en AC presentan mayor tiempo de estancia en UCI que los donantes en ME y también porqué son multiorgánicos con mucha menor frecuencia. Sin embargo, en nuestra serie de donantes ≥ 65 años, los donantes en AC presentaron algún tipo de infección durante el ingreso con mayor frecuencia que los donantes en muerte encefálica. El ingreso en UCI es un factor de riesgo documentado para sufrir una infección nosocomial, siendo las más frecuentes la neumonía asociada a ventilación mecánica, la bacteriemia relacionada con catéter y la infección del tracto urinario, aumentando su incidencia con los días de ingreso(128). Debido a que los donantes en AC tienen una estancia en UCI superior a la de los donantes en ME, no resulta sorprendente que los DAC presenten infección con mayor frecuencia. La detección y el adecuado tratamiento de las infecciones en el donante son sumamente importantes pues, aunque la transmisión de infecciones al receptor no es frecuente, cuando se produce suele acompañarse de un fatal resultado en términos de supervivencia del injerto y también del paciente(129).

Por otro lado, encontramos diferencias en el uso de vasopresores previo al momento de la donación en función de si el donante lo fue en AC o en ME. Los donantes en AC presentaron menos requerimientos de noradrenalina (NA) que los donantes en ME. Esta diferencia puede explicarse por el efecto que los cambios fisiopatológicos que acompañan al proceso de muerte encefálica tienen sobre todos los órganos. La herniación cerebral que se produce durante el proceso de enclavamiento como consecuencia del aumento de la presión intracraneal por una lesión supratentorial, genera un descenso de la presión de perfusión en el tronco del encéfalo que afecta inicialmente al mesencéfalo, cosa que se traduce en un periodo de activación parasimpática que produce hipotensión y bradicardia. La afectación pontina que se da a continuación genera activación simpática simultánea que produce hipertensión, el llamado

“reflejo de Cushing”. Posteriormente, debido a la isquemia del núcleo vasomotor se produce una liberación masiva de catecolaminas que induce al desarrollo de taquiarritmias y vasoconstricción que provoca hipertensión, fenómeno conocido como “tormenta catecolaminérgica”. Esta disminución del flujo sanguíneo a los órganos y el aumento de la postcarga cardiaca puede comprometer la función del ventrículo izquierdo. Estas fases suelen darse de forma relativamente rápida, teniendo una duración que oscila entre unos minutos y pocas horas. Finalmente, la destrucción de los centros vasomotores bulbares se traduce en pérdida del tono vascular con intensa vasodilatación y pérdida de la autorregulación de la presión arterial. El efecto es una hipovolemia relativa con acumulación de sangre en el territorio venoso que, junto a la disfunción ventricular, condiciona una caída del gasto cardiaco (GC). Esta última fase es la de mayor duración y, una vez se establece, se mantiene hasta el momento en que pueda llevarse a cabo la extracción de los órganos. El vasopresor de elección en el tratamiento de la vasoplejia característica del donante en ME es la NA. El hecho de que estos cambios fisiopatológicos no se produzcan en el donante en AC, explica las diferencias en cuanto al uso de noradrenalina a dosis clínicamente significativas entre ambos grupos de donantes(130,131).

Respecto al uso de dopamina en el donante, algunos trabajos publicados en los primeros años del 2000 apuntaban a la posibilidad de que el uso de dopamina a dosis bajas en el donante pudiese asociarse a menor incidencia de FRI tras el trasplante renal, basándose en la capacidad de la molécula para interactuar directamente con la membrana celular y proteger a las células endoteliales del estrés oxidativo que se produce durante el tiempo de isquemia fría(132). Sin embargo, trabajos posteriores no han conseguido demostrar tal efecto y, en la actualidad, no se recomienda en el mantenimiento del potencial donante de órganos(133). En nuestro trabajo, encontramos tasas bajas de utilización en ambos grupos de donantes aunque significativamente superior en el grupo de AC. La escasa utilización del fármaco es congruente con las recomendaciones actuales. No obstante, el uso en mayor proporción en los donantes en AC podría traducir la intención quizás no consciente de los equipos de coordinación de “proteger” unos riñones que pudieran ser considerados menos óptimos que los de los donantes en ME.

Respecto a la función renal del donante, encontramos diferencias entre ambos grupos, siendo la creatinina de los donantes en AC inferior a la de los donantes en ME. Con el establecimiento de la ME, la isquemia-reperfusión producida por la tormenta catecolaminérgica, el ulterior bajo gasto y el restablecimiento circulatorio tras la instauración de las medidas de tratamiento del

potencial donante, se desencadena una intensa reacción inflamatoria que afecta en mayor o menor grado a los diferentes órganos, incluido el riñón, cosa que podría influir en la función renal del donante antes del trasplante(130). En este sentido, aunque no estadísticamente significativa, existe una tendencia a que los donantes en ME presenten AKI con mayor frecuencia que los donantes en AC, pese a que el PCR al ingreso, que podría predisponer al daño renal agudo, es más frecuente en los donantes en AC.

Por otro lado, casi un 35% de los donantes en ME presentan diabetes insípida, no encontrándose ningún caso en el grupo de donantes en AC. Esto se debe a que dicho trastorno, aunque puede presentarse en cualquier paciente con daño severo del SNC, es característico de la ME, pues se produce debido a la lesión de los núcleos supraóptico y paraventricular como consecuencia de la necrosis de la hipófisis posterior con el enclavamiento cerebral, lo que se traduce en un déficit de vasopresina que desencadena la DI. En ausencia de monitorización y tratamiento intensivo de esta alteración, puede producirse deshidratación severa que condicione deterioro de la función renal de causa prerrenal(130).

En definitiva, el perfil de donante en AC ≥ 65 años de nuestra serie del Hospital del Mar es significativamente diferente al del donante en ME ≥ 65 años y cabría pensar que deberíamos encontrar diferencias también en el resultado del trasplante renal (al menos a corto plazo) en función de las variables dependientes del donante. Algunos trabajos publicados hasta el momento han relacionado factores como la edad del donante, el FG previo al trasplante o la presencia de daño renal agudo con los resultados del trasplante(134). No obstante, a excepción de la edad del donante, no se han podido identificar con claridad factores del donante que impacten en el resultado(135,136). A modo de ejemplo, en un trabajo británico de se demostraba como la muerte del donante en contexto de asfixia por ahorcamiento no impactaba de forma apreciable en los resultados del trasplante renal(137). Incluso el uso de scores como el KDPI, plantea dudas acerca de su aplicabilidad en poblaciones distintas a la americana que sirvió de modelo para la generación de dicho score(64). En nuestro trabajo, al analizar la influencia de factores del donante y el receptor sobre la FRI y la NFPI en la cohorte de trasplantes realizados en el Hospital del Mar durante el periodo de estudio, ninguna de las variables del donante estudiadas ha demostrado ejercer influencia sobre estos *outcomes*. Por el contrario, sí fue posible identificar factores dependientes del receptor con influencia sobre el resultado a corto plazo del TR. En cuanto a la FRI, el haber empleado como TSR previa al trasplante la hemodiálisis o el tratarse de un retrasplante, aumentan su riesgo. En relación a la NFPI, únicamente la vasculopatía periférica en el receptor se asoció a mayor riesgo de NFPI.

Ante estos datos, se podría deducir que las características del donante no son relevantes en los resultados del TR, ni siquiera en aquellos más precoces del mismo. No obstante, creemos importante aquí poner el foco en la labor de los coordinadores de trasplantes y las Unidades de Cuidados Intensivos en la procuración de órganos en las mejores condiciones posibles. El donante de órganos en ME es un caso paradigmático de paciente crítico, debido a la inestabilidad hemodinámica, trastornos hidroelectrolíticos y alteración de la regulación hormonal y de la temperatura corporal que se producen con enclavamiento cerebral. Por otro lado, el paciente que al final de su evolución se convierte en donante en AC suele verse sometido, al ingreso o tras él, a complicaciones severas que frecuentemente condicionan importante inestabilidad. En este contexto, las necesidades de intervención y monitorización de los pacientes que son potencialmente donantes resultan muy importantes y, como en cualquier paciente crítico, el tratamiento del potencial donante de órganos a manos de personal experto mejora los resultados. A modo de ejemplo, en el trabajo americano de Singbartl et al. se demostró que incluir de forma sistemática a un intensivista en el manejo del potencial donante de órganos en ME, mejoraba las tasas de donación en más de un 10%, sobretudo a expensas de pulmones y riñones(138). El esfuerzo realizado en nuestro entorno con respecto a la formación de intensivistas y coordinadores en materia de donación, permitiendo un tratamiento dirigido a la consecución de unos determinados objetivos terapéuticos claros y medibles, ha permitido disminuir en España la pérdida de donantes por problemas durante el mantenimiento de un 4.2% en 1998 a un 1.2% en 2018(139,140). Todo este trabajo probablemente no solo contribuye a generar más órganos, sino que probablemente permita también obtenerlos en condiciones más óptimas. El estudio de la relevancia de los factores dependientes del donante sobre los resultados del TR, especialmente en los donantes mayores merece trabajos con un número importante de pacientes y diseñados con ese objetivo.

7. CONCLUSIONES

1. El resultado del trasplante renal con injertos de donantes en AC \geq 65años es comparable al resultado del trasplante renal con injertos de donantes en ME \geq 65años en términos de supervivencia del paciente y del injerto, tasas de NFPI y función renal alcanzada a medio plazo.
2. El resultado del trasplante renal con injertos de donantes en AC es comparable al resultado del trasplante renal con injertos de donantes en ME en términos de supervivencia del injerto y tasas de NFPI. La menor supervivencia observada en los receptores de DAC puede atribuirse a la mayor edad y número de comorbilidades de estos.
3. Los factores que impactan sobre la supervivencia del receptor tras el trasplante renal son la edad del receptor y sus comorbilidades, así como la presencia de FRI.
4. Los factores que impactan sobre la supervivencia del injerto renal son la edad del donante y la FRI. No obstante, al analizar únicamente los trasplantes de donantes en AC, la FRI no influye sobre estos resultados.
5. Los donantes en AC presentan características muy diferentes a las de los donantes en ME. Sin embargo, estos factores no parecen tener influencia sobre los resultados del TR a corto plazo.

8. LÍNEAS DE FUTURO

1. Identificar aquellos receptores con mayor riesgo de mortalidad tras el trasplante renal de donante en AC para instaurar medidas que mejoren su situación previa al trasplante.
2. Comparar la supervivencia de los pacientes que se trasplantan de donantes en AC mayores con los que permanecen en diálisis.
3. Analizar los resultados del trasplante renal con donantes en AC de mayor edad (>75 o incluso >80 años).
4. Establecer si existen diferencias a largo plazo en la función renal alcanzada entre receptores de TR de donantes mayores en AC vs. ME.
5. Evaluar si la extracción en donantes en AC únicamente renales mediante técnica de PRN-ECMO ofrece mejores resultados que la extracción mediante técnica superrápida.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Aida L. Alexis Carrel (1873–1944): Visionary vascular surgeon and pioneer in organ transplantation. *J Med Biogr.* 2014;22(3):172–5.
2. Matevossian E, Kern HD, Friess H. Surgeon Yurii Voronoy (1895-1961) - A pioneer in the history of clinical transplantation: In memoriam at the 75th anniversary of the first human kidney transplantation. *Transplantationsmedizin Organ der Dtsch Transplantationsgesellschaft.* 2009;21(SUPPL. 2):163.
3. Hume BYDM, Merrill JP, Miller BF, Thorn GW. Experiences with renal homotransplantation in the human : report of nine cases compared to that in lower animals . response to kidney homotransplantation in man might yield information that could not be obtained by animal experimentation alone . Data mi. *J Clin Investig.* 1955;34(2):327–82.
4. Schultheiss D, Jardin A. René Küss (1913-2006)-A transplant pioneer in Paris. *Transplant Proc.* 2013;45(3):1220–3.
5. Lectures W, Longcope WT. “General-Adaptation-Syndrome.” 1948 1949. 1951;166–73.
6. Ii T. Preliminary Communications Combined Immunosuppressive Action of Phytohaemagglutinin and Azathioprine. 1965;(July):154–5.
7. Bernat JL, Capron AM, Bleck TP, Blosser S, Bratton SL, Childress JF, et al. The circulatory-respiratory determination of death in organ donation. *Crit Care Med.* 2010;38(3):963–70.
8. WHO Guiding Principles on Human Cell, Tissue and Organ Transplantation. *Transplantation.* 2010;90(3):229–33.
9. Transplantation B, Guidelines S. The Voice of Transplantation in the UK. *Transplantation from deceased donors after circulatory death British Transplantation Society Guidelines.* *Br Transplant Soc.* 2013;(July):1–118.
10. Guide to the quality and safety of Organs for Transplantation. European Committee. Council Of Europe. 2016.
11. Acedos M, Torres C, González D, Vega P, Pallás A, Gil A. Donación en asistolia en España: Situación actual y recomendaciones. *Organ Nac Traspl.* 2012;204. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso>.
12. Estébez B, Martín MC, Martínez F, Masnou N, Pérez JM, de la Calle B, et al. Cuidados intensivos orientados a la donación de órganos. 2017;72. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso>.
13. Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc.* 1995 Oct;27(5):2893–4.
14. General Medical Council. Treatment and care towards the end of life: good practice in decision making. *Gen Med Council.* 2010;1–85.
15. Estébez B, Martín MC, Martínez F, Masnou N, Pérez JM, de la Calle B, et al. Cuidados

- intensivos orientados a la donación de órganos. 2017;72. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso>.
16. Nelson HM, Glazier AK, Delmonico FL. Changing Patterns of Organ Donation: Brain Dead Donors Are Not Being Lost by Donation after Circulatory Death. *Transplantation*. 2016;100(2):446–50.
 17. Sampson BG, O’Callaghan GP, Russ GR. Is donation after cardiac death reducing the brain-dead donor pool in Australia? *Crit Care Resusc*. 2013 Mar;15(1):21–7.
 18. Summers DM, Counter C, Johnson RJ, Murphy PG, Neuberger JM, Bradley JA. Is the Increase in DCD Organ Donors in the United Kingdom Contributing to a Decline in DBD Donors? *Transplantation*. 2010 Dec;90(12):1506–10.
 19. Lewis J, Peltier J, Nelson H, Snyder W, Schneider K, Steinberger D, et al. Development of the University of Wisconsin donation After Cardiac Death Evaluation Tool. *Prog Transplant*. 2003 Dec;13(4):265–73.
 20. DeVita MA, Brooks MM, Zawistowski C, Rudich S, Daly B, Chaitin E. Donors after cardiac death: Validation of identification criteria (DVIC) study for predictors of rapid death. *Am J Transplant*. 2008;8(2):432–41.
 21. Wind J, Snoeijs MGJ, Brugman CA, Vervelde J, Zwaveling J, Van W.N. M, et al. Prediction of time of death after withdrawal of life-sustaining treatment in potential donors after cardiac death. *Crit Care Med*. 2012;40(3):766–9.
 22. Abradelo de Usera M, Blasi Ibáñez A, Fundora Suárez Y, Fondevila Campo C, Gómez Gutiérrez M, Sánchez Turrión V. Protocolo nacional de donación y trasplante hepático en donación en asistolía controlada. *Ont*. 2015. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso>.
 23. Siminoff LA, Alolod GP, Wilson-genderson M, Yuen EYN, Traino HM. Results from a National Study. 2018;17(5):1278–85.
 24. Gardiner D, Shemie S, Manara A, Opdam H. International perspective on the diagnosis of death. *Br J Anaesth*. 2012 Jan;108 Suppl:i14-28.
 25. Dhanani S, Hornby L, Ward R, Shemie S. Variability in the determination of death after cardiac arrest: A review of guidelines and statements. *J Intensive Care Med*. 2012;27(4):238–52.
 26. Real Decreto 1723/2012, de 28 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención, utilización clínica y coordinación territorial de los órganos humanos destinados al trasplante y se establecen requisitos de calidad y seguridad. *Boletín Of del Estado*. 2012;313:89315–48.
 27. Oniscu GC, Randle L V., Muiesan P, Butler AJ, Currie IS, Perera MTPR, et al. In situ normothermic regional perfusion for controlled donation after circulatory death - The United Kingdom experience. *Am J Transplant*. 2014;14(12):2846–54.
 28. Casavilla A, Ramirez C, Shapiro R, Nghiem D, Miracle K, Bronsther O, et al. Experience with liver and kidney allografts from non - Heart-beating donors. *Transplantation*. 1995;59(2):197–203.
 29. Andrews PA, Burnapp L, Manas D. Summary of the british transplantation society

- guidelines for transplantation from donors after deceased circulatory death. *Transplantation*. 2014;97(3):265–70.
30. Reich DJ, Mulligan DC, Abt PL, Pruett TL, Abecassis MMI, D'Alessandro A, et al. ASTS recommended practice guidelines for controlled donation after cardiac death organ procurement and transplantation. *Am J Transplant*. 2009;9(9):2004–11.
 31. Bradley JA, Pettigrew GJ, Watson CJ. Time to death after withdrawal of treatment in donation after circulatory death (DCD) donors. *Curr Opin Organ Transplant*. 2013;18(2):133–9.
 32. Morris PJ, Johnson RJ, Fuggle S V., Belger MA, Briggs JD. Analysis of factors that affect outcome of primary cadaveric renal transplantation in the UK. *Lancet*. 1999;354(9185):1147–52.
 33. Hernández D, Estupiñán S, Pérez G, Rufino M, González-Posada JM, Luis D, et al. Impact of cold ischemia time on renal allograft outcome using kidneys from young donors. *Transpl Int*. 2008;21(10):955–62.
 34. van der Vliet JA, Warlé MC, Cheung CLS, Teerenstra S, Hoitsma AJ. Influence of prolonged cold ischemia in renal transplantation. *Clin Transplant*. 2011;25(6):612–6.
 35. Opelz G, Döhler B. Multicenter analysis of kidney preservation. *Transplantation*. 2007;83(3):247–53.
 36. Mikhalski D, Wissing KM, Ghisdal L, Broeders N, Touly M, Hoang AD, et al. Cold ischemia is a major determinant of acute rejection and renal graft survival in the modern era of immunosuppression. *Transplantation*. 2008;85(7 SUPPL.):3–9.
 37. Salahudeen AK, Haider N, May W. Cold ischemia and the reduced long-term survival of cadaveric renal allografts. *Kidney Int*. 2004;65(2):713–8.
 38. Quiroga I, McShane P, Koo DDH, Gray D, Friend PJ, Fuggle S, et al. Major effects of delayed graft function and cold ischaemia time on renal allograft survival. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(6):1689–96.
 39. Debout A, Foucher Y, Trébern-Launay K, Legendre C, Kreis H, Mourad G, et al. Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation. *Kidney Int*. 2015;87(2):343–9.
 40. Summers DM, Johnson RJ, Hudson A, Collett D, Watson CJ, Bradley JA. Effect of donor age and cold storage time on outcome in recipients of kidneys donated after circulatory death in the UK: A cohort study. *Lancet*. 2013;381(9868):727–34.
 41. Locke JE, Segev DL, Warren DS, Dominici F, Simpkins CE, Montgomery RA. Outcomes of kidneys from donors after cardiac death: Implications for allocation and preservation. *Am J Transplant*. 2007;7(7):1797–807.
 42. Angeles L, Dis- K. Mortality in patients on dialysis and transplant recipients comparison of mortality in all patients on dialysis , patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first. *New Engl Journ Med*. 1999;1725–30.
 43. Ingsathit A, Kamanamool N, Thakkinstian A, Sumethkul V. Survival advantage of kidney transplantation over dialysis in patients with hepatitis C: A systematic review and meta-

- analysis. *Transplantation*. 2013;95(7):943–8.
44. Lloveras J, Arcos E, Comas J, Crespo M, Pascual J. A paired survival analysis comparing hemodialysis and kidney transplantation from deceased elderly donors older than 65 years. *Transplantation*. 2015;99(5):991–6.
 45. Pérez-Sáez MJ, Arcos E, Comas J, Crespo M, Lloveras J, Pascual J. Survival Benefit From Kidney Transplantation Using Kidneys From Deceased Donors Aged ≥ 75 Years: A Time-Dependent Analysis. *Am J Transplant*. 2016;16(9):2724–33.
 46. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. Long-term renal allograft survival in the United States: A critical reappraisal. *Am J Transplant*. 2011;11(3):450–62.
 47. Ojo AO, Morales JM, González-Molina M, Steffick DE, Luan FL, Merion RM, et al. Comparison of the long-term outcomes of kidney transplantation: USA versus Spain. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(1):213–20.
 48. Wells AC, Rushworth L, Tfaitu S, Sharples L, Watson CJE, Bradley JA, et al. Donor kidney disease and transplant outcome for kidneys donated after cardiac death. *Br J Surg*. 2009;96(3):299–304.
 49. Transplantation K, Donors F. Kidney transplantation from donors without a heartbeat. *The New Engl Journal Med*. 2002;347(4):248–55.
 50. Gentil MA, Castro de la Nuez P, Gonzalez-Corvillo C, de Gracia MC, Cabello M, Mazuecos MA, et al. Non-Heart-Beating Donor Kidney Transplantation Survival Is Similar to Donation After Brain Death: Comparative Study With Controls in a Regional Program. *Transplant Proc*. 2016;48(9):2867–70.
 51. Gill J, Rose C, Lesage J, Joffres Y, Gill J, O'Connor K. Use and Outcomes of Kidneys from Donation after Circulatory Death Donors in the United States. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(12):3647–57.
 52. Cho YW, Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW. Transplantation of Kidneys from Donors Whose Hearts Have Stopped Beating. *N Engl J Med*. 1998;
 53. Johnson RJ, Bradbury LL, Martin K, Neuberger J. Organ donation and transplantation in the UK-The last decade: A report from the UK national transplant registry. *Transplantation*. 2014;97(SUPPL.1):1–27.
 54. Hoogland ERP, Snoeijs MGJ, van Heurn LWE. DCD kidney transplantation: results and measures to improve outcome. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010;15(2):177–82.
 55. Singh SK, Kim SJ. Epidemiology of kidney discard from expanded criteria donors undergoing donation after circulatory death. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(2):317–23.
 56. Callaghan CJ, Harper SJF, Saeb-Parsy K, Hudson A, Gibbs P, Watson CJE, et al. The discard of deceased donor kidneys in the UK. *Clin Transplant*. 2014 Mar;28(3):345–53.
 57. Mittal S, Adamusiak A, Horsfield C, Loukopoulos I, Karydis N, Kessar N, et al. A Re-evaluation of Discarded Deceased Donor Kidneys in the UK: Are Usable Organs Still Being Discarded? *Transplantation*. 2017;101(7):1698–703.
 58. Summers DM, Watson CJE, Pettigrew GJ, Johnson RJ, Collett D, Neuberger JM, et al.

- Kidney donation after circulatory death (DCD): state of the art. *Kidney Int.* 2015;88(2):241–9.
59. Singh SK, Kim SJ. Does expanded criteria donor status modify the outcomes of kidney transplantation from donors after cardiac death? *Am J Transplant.* 2013;13(2):329–36.
 60. Barlow AD, Metcalfe MS, Johari Y, Elwell R, Veitch PS, Nicholson ML. Case-matched comparison of long-term results of non-heart beating and heart-beating donor renal transplants. *Br J Surg.* 2009;96(6):685–91.
 61. Chapman J, Bock A, Dussol B, Fritsche L, Kliem V, Lebranchu Y, et al. Follow-up after renal transplantation with organs from donors after cardiac death. *Transpl Int.* 2006;19(9):715–9.
 62. Wadei HM, Heckman MG, Rawal B, Burcin Taner C, Farahat W, Nur L, et al. Comparison of kidney function between donation after cardiac death and donation after brain death kidney transplantation. *Transplantation.* 2013;96(3):274–81.
 63. Jochmans I, Darius T, Kuypers D, Monbaliu D, Goffin E, Mourad M, et al. Kidney donation after circulatory death in a country with a high number of brain dead donors: 10-year experience in Belgium. *Transpl Int.* 2012;25(8):857–66.
 64. Arias-Cabrales CE, Pérez-Sáez MJ, Redondo-Pachón D, Buxeda A, Burballa C, Duran X, et al. Relevance of KDPI value and acute rejection on kidney transplant outcomes in recipients with delayed graft function- A retrospective study. *Transpl Int.* 2020;0–2.
 65. Portolés Pérez J, Lafuente O, Sánchez-Sobrino B, Pérez Sáez MJ, Fernández García A, Llamas F, et al. Kidney transplantation with organs from donors after circulatory death type 3: A prospective multicentric Spanish study (GEODAS 3). *Transplant Proc.* 2015;47(1):27–9.
 66. Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN, Poggio ED, Parikh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: A systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(3):1039–47.
 67. Lim WH, McDonald SP, Russ GR, Chapman JR, Ma MKM, Pleass H, et al. Association between delayed graft function & graft loss in donation after cardiac death kidney transplants-A paired kidney registry analysis. *Transplantation.* 2017;101(6):1139–43.
 68. Singh RP, Farney AC, Rogers J, Zuckerman J, Reeves-Daniel A, Hartmann E, et al. Kidney transplantation from donation after cardiac death donors: Lack of impact of delayed graft function on post-transplant outcomes. *Clin Transplant.* 2011;25(2):255–64.
 69. P NP, Nagaraja P, Roberts GW, Stephens M, Horvath S, Fialova J, et al. Influence of delayed graft function and acute rejection on outcomes after kidney transplantation from donors after cardiac death. *Transplantation.* 2012;94(12):1218–23.
 70. Le Dinh H, Weekers L, Bonvoisin C, Krzesinski JM, Monard J, De Roover A, et al. Delayed Graft function does not harm the future of donation-after-cardiac death in kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2012;44(9):2795–802.
 71. Saat TC, Susa D, Roest HP, Kok NFM, Van Den Engel S, Ijzermans JNM, et al. A comparison of inflammatory, cytoprotective and injury gene expression profiles in kidneys from brain death and cardiac death donors. *Transplantation.* 2014;98(1):15–21.

72. Cucchiari D, Rovira J, Paredes D, Ventura-Aguilar P, Sanchez-Escuredo A, Solé M, et al. Association of Brain-Dead Donors' Terminal Inflammation With Delayed Graft Function in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2017;49(10):2260–4.
73. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, Dykstra DM, Gillespie BW, Young EW, et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: An approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation.* 2002;74(9):1281–6.
74. 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.
75. Merion RM, Love RB, Port FK, Freeman RB, Feng S, Rosengard BR, et al. Report of the Crystal City Meeting to Maximize the Use of Organs Recovered from the Cadaver Donor. *Am J Transplant.* 2003;2(8):701–11.
76. Merion RM, Wolfe RA, Port FK, Schaubel DE, Sung RS, Rao PS, et al. A Comprehensive Risk Quantification Score for Deceased Donor Kidneys: The Kidney Donor Risk Index. *Transplantation.* 2009;88(2):231–6.
77. Arias-Cabrales C, Pérez-Sáez MJ, Redondo-Pachón D, Buxeda A, Burballa C, Bermejo S, et al. Usefulness of the KDPI in Spain: A comparison with donor age and definition of standard/expanded criteria donor. *Nefrología.* 2018;38(5):503–13.
78. Pascual J, Pérez-Sáez MJ. El Kidney Donor Profile Index: ¿se puede extrapolar a nuestro entorno? *Nefrología.* 2016;36(5):465–8.
79. Calvillo-Arbizu J, Pérez-Valdivia MA, Gentil-Govantes MA, Castro-de-la-Nuez P, Mazuecos-Blanca A, Rodríguez-Benot A, et al. ¿Predice el Kidney Donor Profile Index (KDPI) la supervivencia del injerto y del paciente en una población española? *Nefrología.* 2018;38(6):587–95.
80. Watson CJ, Johnson RJ, Birch R, Collett D, Bradley JA. A simplified donor risk index for predicting outcome after deceased donor kidney transplantation. *Transplantation.* 2012;93(3):314–8.
81. Lee JH, Park WY, Kim YS, Choi BS, Park CW, Yang CW, et al. Clinical significance of the Kidney Donor Profile Index in deceased donors for prediction of post-Transplant clinical outcomes: A multicenter cohort study. *PLoS One.* 2018;13(10):1–14.
82. Pérez-Sáez MJ, Montero N, Redondo-Pachón D, Crespo M, Pascual J. Strategies for an Expanded Use of Kidneys from Elderly Donors. *Transplantation.* 2017;101(4):727–45.
83. Pascual J, Zamora J, Pirsch JD. A Systematic Review of Kidney Transplantation From Expanded Criteria Donors. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(3):553–86.
84. Giessing M, Fuller TF, Friedersdorff F, Deger S, Wille A. Outcomes of Transplanting Deceased-Donor Kidneys between Elderly Donors and Recipients. 2009;37–40.
85. Lledó-García E, Riera L, Passas J, Paredes D, Morales JM, Sánchez-Escuredo A, et al. Spanish consensus document for acceptance and rejection of kidneys from expanded criteria donors. *Clin Transplant.* 2014;28(10):1155–66.
86. Tanriover B, Mohan S, Cohen DJ, Radhakrishnan J, Nickolas TL, Stone PW, et al. Kidneys at higher risk of discard: Expanding the role of dual kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2014;14(2):404–15.

87. Treckmann JW, Feldkamp T, Minor T, Schaffer R, Radünz S, Sotiropoulos GC, et al. Single-Center Experience With Kidney Transplantation Using Deceased Donors Older Than 75 Years. *Transplantation*. 2011;92(1):76–81.
88. Campbell S, Chang S, Lim WH, Russ GR, McDonald SP, Chadban S, et al. Donor-recipient age matching improves years of graft function in deceased-donor kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(9):3082–9.
89. Arcos E, José Pérez-Sáez M, Comas J, Lloveras J, Tort J, Pascual J. Assessing the Limits in Kidney Transplantation: Use of Extremely Elderly Donors and Outcomes in Elderly Recipients. *Transplantation*. 2020;104(1):176–83.
90. Mirshekar-Syahkal B, Summers D, Bradbury LL, Aly M, Bardsley V, Berry M, et al. Local Expansion of Donation After Circulatory Death Kidney Transplant Activity Improves Waitlisted Outcomes and Addresses Inequities of Access to Transplantation. *Am J Transplant*. 2017;17(2):390–400.
91. Peters-sengers H, Berger SP, Heemskerk MBA, Arashi D, Heide JJH Van Der, Hemke AC, et al. Stretching the Limits of Renal Transplantation in Elderly Recipients of Grafts from Elderly Deceased Donors. 2016;1–11.
92. Favi E, Puliatti C, Iesari S, Monaco A, Ferraresso M, Cacciola R. Impact of Donor Age on Clinical Outcomes of Primary Single Kidney Transplantation From Maastricht Category-III Donors After Circulatory Death. *Transplant Direct*. 2018;4(10):e396.
93. Pérez-Sáez MJ, Lafuente Covarrubias O, Hernández D, Moreso F, Melilli E, Juega J, et al. Early outcomes of kidney transplantation from elderly donors after circulatory death (GEODAS study). *BMC Nephrol*. 2019;20(1):1–8.
94. Venkat-Raman G, Tomson CRV, Gao Y, Cornet R, Stengel B, Gronhagen-Riska C, et al. New primary renal diagnosis codes for the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(12):4414–9.
95. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Kidney.
96. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1–138.
97. Doshi MD, Hunsicker LG. Short- and long-term outcomes with the use of kidneys and livers donated after cardiac death. *Am J Transplant*. 2007;7(1):122–9.
98. Summers DM, Johnson RJ, Allen J, Fuggle S V., Collett D, Watson CJ, et al. Analysis of factors that affect outcome after transplantation of kidneys donated after cardiac death in the UK: A cohort study. *Lancet*. 2010;376(9749):1303–11.
99. Sprung L, Cohen SL, Sjøkvist P, Lippert A, Phelan D. End-of-Life Practices in Europe. *Jama*. 2013;290(6):790–7.
100. Snoeijs MGJ, Winkens B, Heemskerk MBA, Hoitsma AJ, Christiaans MHL, Buurman WA, et al. Kidney Transplantation From Donors After Cardiac Death: A 25-Year Experience. *Transplantation*. 2010;90(10):1106–12.
101. Callaghan CJ, Mumford L, Pankhurst L, Baker RJ, Bradley JA, Watson CJ. Early Outcomes of the New UK Deceased Donor Kidney Fast-Track Offering Scheme. Vol. 101,

- Transplantation. 2017. 2888–2897 p.
102. Fugate JE, Brinjikji W, Mandrekar JN, Cloft HJ, White RD, Wijdicks EFM, et al. Post-cardiac arrest mortality is declining: A study of the US national inpatient sample 2001 to 2009. *Circulation*. 2012;126(5):546–50.
 103. Sandroni C, D'Arrigo S, Callaway CW, Cariou A, Dragancea I, Taccone FS, et al. The rate of brain death and organ donation in patients resuscitated from cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2016;42(11):1661–71.
 104. Sandroni C, Cariou A, Cavallaro F, Cronberg T, Friberg H, Hoedemaekers C, et al. Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: An advisory statement from the european resuscitation council and the european society of intensive care medicine. *Resuscitation*. 2014;85(12):1779–89.
 105. Achieving Comprehensive Coordination in Organ Donation throughout the European Union- ACCORD. European Commission.
 106. Domínguez-Gil B, Coll E, Pont T, Lebrón M, Miñambres E, Coronil A, et al. Prácticas clínicas al final de la vida en pacientes con daño cerebral catastrófico en España: implicaciones para la donación de órganos. *Med Intensiva*. 2017;41(3):162–73.
 107. Husain SA, King KL, Dube GK, Tsapepas D, Cohen DJ, Ratner LE, et al. Regional Disparities in Transplantation With Deceased Donor Kidneys With Kidney Donor Profile Index Less Than 20% Among Candidates With Top 20% Estimated Post Transplant Survival. *Prog Transplant*. 2019;29(4):354–60.
 108. Xiaodan Mai, PhD, MBBSa, Michael J. LaMonte, PhD, MPHa, Kathleen M. Hovey, MSA, Jo L. Freudenheim, PhDa, Christopher A. Andrews, PhDb, Robert J. Genco, DDS, PhDc, and Jean Wactawski-Wende P. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav*. 2017;176(12):139–48.
 109. Nagaraja P, Roberts GW, Stephens M, Horvath S, Kaposztas Z, Chavez R, et al. Impact of expanded criteria variables on outcomes of kidney transplantation from donors after cardiac death. *Transplantation*. 2015;99(1):226–31.
 110. Peters-Sengers H, Berger SP, Heemskerk MBA, al Arashi D, Homan van der Heide JJ, Hemke AC, et al. Stretching the Limits of Renal Transplantation in Elderly Recipients of Grafts from Elderly Deceased Donors. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(2):621–31.
 111. Ferreira E, Costa J, Romãozinho C, Santos L, Macário F, Bastos C, et al. Long-Term Outcomes of Kidney Transplantation From Expanded-Criteria Deceased Donors: A Single-Center Experience. *Transplant Proc*. 2017;49(4):770–6.
 112. Zhu D, McCague K, Lin W, Rong R, Xu M, Chan L, et al. Outcome of Kidney Transplantation From Donor After Cardiac Death: Reanalysis of the US Mycophenolic Renal Transplant Registry. *Transplant Proc*. 2018;50(5):1258–63.
 113. Thomas I, Caborn S, Manara AR. Experiences in the development of non-heart beating organ donation scheme in a regional neurosciences intensive care unit † †This article is accompanied by Editorial II. *Br J Anaesth*. 2008 Jun;100(6):820–6.
 114. Scalea JR, Redfield RR, Arpali E, Levenson GE, Bennett RJ, Anderson ME, et al. Does DCD Donor Time-to-Death Affect Recipient Outcomes? Implications of Time-to-Death at a

- High-Volume Center in the United States. *Am J Transplant*. 2017;17(1):191–200.
115. Allen MB, Billig E, Reese PP, Shults J, Hasz R, West S, et al. Donor hemodynamics as a predictor of outcomes after kidney transplantation from donors after cardiac death. *Am J Transplant*. 2016;16(1):181–93.
 116. Reid Awn, Harper S, Jackson CH, Wells AC, Summers DM, Gjorgjimajkoska O, et al. Expansion of the kidney donor pool by using cardiac death donors with prolonged time to cardiorespiratory arrest. *Am J Transplant*. 2011;11(5):995–1005.
 117. Miñambres E, Suberviola B, Dominguez-Gil B, Rodrigo E, Ruiz-San Millan JC, Rodríguez-San Juan JC, et al. Improving the Outcomes of Organs Obtained From Controlled Donation After Circulatory Death Donors Using Abdominal Normothermic Regional Perfusion. *Am J Transplant*. 2017;17(8):2165–72.
 118. Foss S, Nordheim E, Sørensen DW, Syversen TB, Midtvedt K, Åsberg A, et al. First Scandinavian protocol for controlled donation after circulatory death using normothermic regional perfusion. *Transplant Direct*. 2018;4(7):1–5.
 119. Webster AC, Wu S, Tallapragada K, Park MY, Chapman JR, Carr SJ. Polyclonal and monoclonal antibodies for treating acute rejection episodes in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(7).
 120. Yao X, Weng G, Wei J, Gao W. Basiliximab induction in kidney transplantation with donation after cardiac death donors. *Exp Ther Med*. 2016;11(6):2541–6.
 121. Snoeijs MGJ, Schaefer S, Christiaans MH, Van Hooff JP, Van Den Berg-Loonen PM, Peutz-Kootstra CJ, et al. Kidney transplantation using elderly non-heart-beating donors: A single-center experience. *Am J Transplant*. 2006;6(5 1):1066–71.
 122. Khalid U, Jameel M, Sabah T, Szabo L, Ilham MA, Chavez R, et al. Older Donation After Circulatory Death Kidneys for Older Recipients: A Single-Center Experience. *Transplant Proc*. 2019;51(3):701–6.
 123. Registre de malalts renals de Catalunya. Informe estadístic. 2015;29:1–170. Generalitat de Catalunya Departament de salut. Organització catalana de trasplantaments.
 124. Informe estadístic del Registre de Malalts Renals de Catalunya Organització Catalana de Trasplantaments. 2018.
 125. Hirlekar G, Karlsson T, Aune S, Ravn-Fischer A, Albertsson P, Herlitz J, et al. Survival and neurological outcome in the elderly after in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2017;118:101–6.
 126. Pérez-Sáez MJ, Arcos E, Comas J, Crespo M, Lloveras J, Pascual J. Survival Benefit From Kidney Transplantation Using Kidneys From Deceased Donors Aged ≥ 75 Years: A Time-Dependent Analysis. *Am J Transplant*. 2016;16(9):2724–33.
 127. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(3):589–97.
 128. Palomar M, Álvarez Lerma F, Olaechea P, Gimeno Costa RR, Gracia Arnillas MP, Seijas Betolaza I, et al. Estudios Nacionales De Vigilancia De Infección Nosocomial En Servicios De Medicina Interna 2012. *Envin-Helics*. 2019.

129. Wan Q, Liu H, Ye S, Ye Q. Confirmed transmission of bacterial or fungal infection to kidney transplant recipients from donated after cardiac death (DCD) donors in china: A single-center analysis. *Med Sci Monit.* 2017;23:3770–9.
130. Szabó G. Physiologic changes after brain death. *J Hear Lung Transplant.* 2004;23(9 SUPPL.):223–6.
131. Miñambres E. et al. Protocolo nacional de mantenimiento del potencial donante en muerte encefálica. Organización Nacional de Trasplantes. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso>.
132. Pruett T. Effects of Donor Pretreatment With Dopamine on Graft Function After Kidney Transplantation: A Randomized Controlled Trial. *Yearb Surg.* 2010;2010(10):111–2.
133. Schnuelle P, Schmitt WH, Weiss C, Habicht A, Renders L, Zeier M, et al. Effects of dopamine donor pretreatment on graft survival after kidney transplantation: A randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(3):493–501.
134. Alenazi SF, Almutairi GM, Sheikho MA, Al Alshehri MA, Alaskar BM, Al Sayyari AA. Nonimmunologic factors affecting long-term outcomes of deceased-donor kidney transplant. *Exp Clin Transplant.* 2019;17(6):714–9.
135. Stolyar AG, Budkar LN, Solodushkin SI, Iumanova IF. Influence of factors associated with the deceased-donor on kidney transplant outcomes. *Exp Clin Transplant.* 2015;13(5):394–401.
136. Adekoya AO, Halawa A. Kidneys from deceased elderly donors: Factors associated with adverse outcomes. *Exp Clin Transplant.* 2016;14(1):32–7.
137. Trotter PB, Jochmans I, Hulme W, Robb M, Watson C, Neuberger J, et al. Transplantation of kidneys from DCD and DBD donors who died after ligature asphyxiation: The UK experience. *Am J Transplant.* 2018;18(11):2739–51.
138. Singbartl K, Murugan R, Kaynar AM, Crippen DW, Tisherman SA, Shutterly K, et al. Intensivist-led management of brain-dead donors is associated with an increase in organ recovery for transplantation. *Am J Transplant.* 2011;11(7):1517–21.
139. Patel MS, De La Cruz S, Sally MB, Groat T, Malinoski DJ. Active Donor Management During the Hospital Phase of Care Is Associated with More Organs Transplanted per Donor. *J Am Coll Surg.* 2017;225(4):525–31.
140. Patel MS, Zatarain J, De La Cruz S, Sally MB, Ewing T, Crutchfield M, et al. The impact of meeting donor management goals on the number of organs transplanted per expanded criteria donor: A prospective study from the UNOS region 5 donor management goals workgroup. *JAMA Surg.* 2014;149(9):969–75.

10. ANEXOS

10.1. Glosario de términos

Función retrasada del injerto: Se define como la necesidad de hemodiálisis en la primera semana postrasplante renal.

Grado de Inmunización por Panel Reactive Antibodies: Prueba inmunológica que se realiza de forma rutinaria a los potenciales receptores renales. En esta prueba, las células receptoras se exponen a células aleatorias de la población de donantes gracias a lo que se estima el riesgo de rechazo agudo. La puntuación de PRA se expresa como un porcentaje entre 0% y 100% y representa la proporción de la población a la que reaccionará la persona sometida a la prueba a través de anticuerpos preexistentes contra antígenos de superficie de células humanas, que incluyen antígeno leucocitario humano (HLA) y otros sistemas de antígenos polimórficos. Cada población tiene una prevalencia demográfica diferente de antígenos particulares, por lo que los componentes del panel de prueba de PRA difieren de un país a otro.

Inmunosupresión de inducción: Se define como la terapia inmunosupresora administrada al receptor de un órgano sólido durante el postoperatorio inmediato, cuando se produce la presentación antigénica del injerto al huésped, y durante las primeras semanas postrasplante, con el propósito de conseguir un rápido y adecuado bloqueo inmunológico en la fase del trasplante con mayor riesgo de rechazo agudo.

No función primaria del injerto: Se define como la ausencia de función del injerto renal tras tres meses postrasplante, excluyendo los problemas quirúrgicos y las trombosis.

Rechazo agudo: Respuesta inmune de tipo celular y humoral del receptor que trata de destruir el injerto. Es la principal causa de pérdida del injerto renal en el primer año después del trasplante. Puede ser hiperagudo (mediado por anticuerpos citotóxicos preformados, ocurre inmediatamente tras el desclampaje arterial y es irreversible), acelerado (similar al hiperagudo, pero acontece entre el segundo y el sexto día del trasplante) y agudo (es el más frecuente y aparece fundamentalmente entre los cinco y los noventa días después del trasplante renal).

Supervivencia del injerto: Se define como el estado del injerto renal al final del periodo de seguimiento. Se consideran injertos perdidos aquellos de receptores que fallecen con injerto renal funcionante.

Supervivencia del injerto muerte-censurada: Se define como el estado del injerto renal al final del periodo de seguimiento. No se consideran injertos perdidos aquellos de receptores que fallecen con injerto renal funcionante.

Tiempo de agonía: Tiempo desde la retirada de las medidas de soporte vital hasta que se produce el paro cardiorrespiratorio.

Tiempo de isquemia caliente funcional: Tiempo desde el primer signo de hipoperfusión significativa hasta el inicio de la preservación *in situ*.

Tiempo de isquemia caliente primario: Tiempo desde el paro cardiorrespiratorio hasta el inicio de la preservación *in situ*.

Tiempo de isquemia caliente total: Tiempo desde la retirada de las medidas de soporte vital hasta el inicio de la preservación *in situ*. Comprende la suma del tiempo de agonía y del tiempo de isquemia caliente primario.