

## Revisión

# Resultados del trasplante renal con donante en asistolia controlada expandido

Paloma Barreda Monteoliva<sup>a</sup>, Dolores Redondo-Pachón<sup>b</sup>, Eduardo Miñambres García<sup>c</sup> y Emilio Rodrigo Calabria<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla/IDIVAL, Universidad de Cantabria, Santander, España

<sup>b</sup> Servicio de Nefrología, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona, España

<sup>c</sup> Coordinación de trasplantes, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla/IDIVAL, Universidad de Cantabria, Santander, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Palabras clave:

Donación en asistolia  
Donación con criterios expandidos  
Función retrasada del injerto  
Trasplante renal  
Supervivencia

## R E S U M E N

El incremento en el número de pacientes en lista de espera de trasplante renal ha llevado a intentar aumentar el número de posibles donantes incorporando candidatos que anteriormente no se habrían considerado óptimos, incluyendo entre estos a los donantes de pacientes de asistolia (DA) y aquellos con criterios «expandidos» (DCE). Los receptores de injertos de DA controlada (DAC) sufren más función retrasada del injerto, pero presentan una evolución a largo plazo equiparable a los de donantes de muerte encefálica, lo que ha permitido un aumento en el número de trasplantes de DAC en distintos países en los últimos años. De forma paralela, el uso de DAC con criterios expandidos (DAC/DCE) se ha incrementado en los últimos años en diferentes países, permitiendo acortar la lista de espera del trasplante renal. El uso de estos injertos, aunque se relaciona con una mayor frecuencia de función retrasada del injerto, ofrece supervivencias del injerto a largo plazo similares o solo ligeramente inferiores a las de los donantes de muerte encefálica con criterios expandidos. Distintos estudios han observado que los receptores de injertos DAC/DCE tienen peor función renal que los DAC/estándar y que los donantes de muerte encefálica/DCE. La mortalidad asociada al trasplante de injertos de DAC/DCE se relaciona principalmente con la elevada edad del receptor. Los pacientes que reciben un trasplante renal de DAC/≥ 60 años presentan mejor supervivencia que los que continúan en la lista de espera, aunque este hecho no se ha demostrado en los receptores de DAC/> 65 años. La utilización de este tipo de órganos debe llevar pareja la optimización de los tiempos quirúrgicos y el menor tiempo de isquemia fría posible.

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [nefrce@humv.es](mailto:nefrce@humv.es) (E. Rodrigo Calabria).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.01.014>

0211-6995/© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Kidney transplant outcome of expanded criteria donors after circulatory death

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Donation after cardiac death  
Expanded criteria donors  
Delayed graft function  
Kidney transplantation  
Survival

The increase in the number of patients on the kidney transplant waiting list has led to an attempt to increase the number of potential donors by incorporating candidates that previously would not have been considered optimal, including donors after cardiac death (DCD) and those with “expanded” criteria (ECD). Recipients of controlled DCD (cDCD) grafts suffer more delayed graft function (DGF), but have a long-term evolution comparable to those of brain-dead donors, which has allowed an increase in the number of cDCD transplants in different countries in recent years. In parallel, the use of cDCD with expanded criteria (cDCD/ECD) has increased in recent years in different countries, allowing the waiting list for kidney transplantation to be shortened. The use of these grafts, although associated with a higher frequency of DGF, offers similar or only slightly lower long-term graft survival than those of brain death donors with expanded criteria. Different studies have observed that cDCD/ECD graft recipients have worse kidney function than cDCD/standard and brain death/ECD. Mortality associated with cDCD/ECD graft transplantation mostly relates to the recipient age. Patients who receive a cDCD/ $\geq 60$  graft have better survival than those who continue on the waiting list, although this fact has not been demonstrated in recipients of cDCD/ $>65$  years. The use of this type of organ should be accompanied by the optimization of surgical times and the shortest possible cold ischemia.

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El incremento en el número de pacientes integrantes de la lista de espera de trasplante renal, a pesar de las altas tasas de donación en distintos países, ha llevado a intentar aumentar el número de posibles donantes incorporando candidatos que anteriormente no se habrían considerado óptimos. Entre estos potenciales donantes se incluyen los donantes de pacientes de asistolia (DA), donantes con criterios «expandidos» (DCE), donantes con fracaso renal agudo, donantes diabéticos o con infección víricas, etc.<sup>1</sup>. Los DCE se definieron en 2002 por Port et al. a partir de los datos del registro estadounidense de trasplantes (SRTR), como aquellos donantes de pacientes fallecidos que tenían un riesgo de más de 1,7 veces de pérdida del injerto renal. Estos donantes eran todos los pacientes con edad  $\geq 60$  años y aquellos  $\geq 50$  años con al menos dos de las siguientes características: creatinina final  $> 1,5$  mg/dL, hipertensión arterial y/o accidente cerebrovascular (ACV) como causa de fallecimiento<sup>2</sup>. Estudios posteriores han validado esta definición encontrando que, en general, los donantes de muerte encefálica (DME) con criterios expandidos aumentaban el riesgo subsiguiente de pérdida del injerto en el rango previsto de 1,7 veces<sup>3</sup>. A pesar de los años transcurridos tras su definición, la validez del uso de estos criterios se ha confirmado también en una población actual de receptores de trasplante renal mediante un estudio prospectivo<sup>4</sup>. La incorporación de los criterios KDRI en los donantes de EE. UU. ha permitido «medir» la «calidad» del potencial donante de una manera más gradual mediante una variable continua que solventa algunas de las desventajas de usar una definición dicotómica, como es DCE, sobre la calidad del donante<sup>5</sup>.

Aunque sí se ha confirmado su relación con el riesgo de fallo del injerto (HR 1,03 [IC 95%; 1,01–1,05];  $p = 0,014$ ) en población española, el uso de los criterios KDRI no se ha generalizado en nuestro entorno y su extrapolación no parece aconsejable dadas las diferencias en las estrategias de aprovechamiento de órganos entre EE. UU. y los países europeos<sup>6,7</sup>.

Utilizar los injertos renales de los donantes DCE o de donantes con valores elevados de KDRI se ha demostrado beneficioso para los receptores de un trasplante renal, siendo especialmente beneficioso si se realiza una adecuada selección del receptor. En este sentido Merion et al. demostraron que recibir un injerto de un donante DCE disminuía la mortalidad del receptor un 17% respecto de seguir en lista de espera de trasplante o recibir un trasplante de un donante convencional posteriormente. El riesgo de muerte disminuía ya a partir del octavo mes con respecto a seguir en lista de espera y era especialmente beneficioso en receptores mayores de 40 años, diabéticos y en organizaciones con tiempos de espera medios prolongados<sup>8</sup>. De forma similar, Massie et al. demostraron en 184.277 pacientes del SRTR que recibir un injerto de un donante con valores elevados de KDRI, incluso por encima de 90, también mejoraba la supervivencia de los pacientes<sup>9</sup>. El beneficio de recibir un trasplante renal se ha demostrado favorable inclusive recibiendo un injerto de un donante mayor de 75 años<sup>10</sup>.

De forma paralela, en los últimos años se ha asistido a un incremento significativo del número de donantes en asistolia, principalmente controlada Maastricht III, en distintos países. En Reino Unido, el porcentaje de donantes en asistolia, mayoritariamente controlada (DAc), se multiplicó por seis entre 2004 y 2013; en Holanda un 43% de los trasplantes renales realizados entre 2000 y 2017 procedían de DAc<sup>11,12</sup>.

De forma similar, en España la DAc supuso en 2018 un 24% del total de los trasplantes realizados y un 26% de los trasplantes de donantes fallecidos<sup>13</sup>. Este aumento se debe a la evidencia de que los injertos de DAc, a pesar del riesgo inherente a haber sufrido la isquemia caliente relacionada, presentan la misma supervivencia del injerto a largo plazo que los injertos de DME. Así, en el estudio de Reino Unido y en el estudio del registro holandés los receptores de injertos de DAc sufrían una mayor tasa de función retrasada del injerto (FRI) de forma significativa (49% vs. 24%,  $p < 0,0001$  en el estudio británico; 42 vs. 17%,  $p < 0,0001$  en el holandés) y un ligero aumento en la frecuencia de «no función primaria» (NFP) (4 vs. 3%,  $p = 0,02$  en el estudio británico; 10 vs. 8%,  $p = 0,0001$  en el holandés), pero tenían la misma supervivencia del injerto (en el estudio británico, a tres años HR 1,18, IC 95%; 0,95-1,47,  $p = 0,13$ ) y del paciente (a tres años HR 0,98, IC 95%; 0,75-1,30,  $p = 0,93$ ) que los donantes convencionales<sup>12,14</sup>. Un metaanálisis reciente de 12 estudios que incluían 6.008 trasplantes de DA y 13.129 de DME no detectó diferencias significativas en la supervivencia del injerto a uno, tres, cinco y 10 años<sup>15</sup>. De forma significativa, utilizar DA también ha demostrado que disminuye la mortalidad un 56% comparado con aquellos que continuaban en lista de espera, aunque recibieran posteriormente un injerto convencional de DME<sup>16</sup>.

Tanto los injertos de DCE como los de DA son descartados para el trasplante en mayor proporción que los injertos de donantes convencionales. Así, en el estudio de Marrero et al., el riesgo de descartar riñones de DA fue de 2,5 veces mayor, y el riesgo de desechar injertos de donantes por encima de 50 años fue de más de tres veces<sup>17</sup>. Cuando concurren ambas situaciones de forma conjunta, hasta el 51% de los riñones de DA/DCE son descartados<sup>18</sup>. A pesar de ello, tanto el porcentaje de DA como de DCE y la edad de los donantes se han ido aumentando en los últimos años. En Reino Unido, entre 2001 y 2012, un 20% de donantes fue DAc y, de ellos, más de un 40% cumplían criterios DCE y eran mayores de 60 años en 2013<sup>11</sup>. En España, la evolución ha sido similar, siendo más del 50% de los donantes en asistolia mayores 60 años en la actualidad<sup>19</sup>. A pesar de que estos resultados han permitido acortar la lista de espera<sup>20</sup>, la combinación de ambos factores (DA y DCE) en el mismo donante podría condicionar los resultados del trasplante, el objetivo de esta revisión es resumir la experiencia previa publicada con el uso de DAc con DCE y/o de edad elevada y las variables que pueden contribuir a condicionar el curso de estos trasplantes.

### Donación en asistolia controlada con donantes con criterios expandidos

Los estudios más relevantes analizando los resultados de utilizar injertos de DAc/DCE se realizaron a partir de datos del SRTR (tabla 1). Singh et al. analizaron 67.816 trasplantes de donante fallecido, incluyendo 562 de asistolia con criterios expandidos (DA/DCE) realizados entre 2000 y 2009. De forma esperable, los autores encontraron una mayor frecuencia de NFP (2,9 vs. 0,9%) y de FRI (53,3 vs. 39,6%) al usar injertos DCE comparado con injertos estándar en el grupo de receptores de DA. Este aumento del riesgo se observaba también en los receptores de DME, tanto en NFP (1,5 vs. 0,7%) como en FRI (30,5 vs. 21,3%),

de tal manera que el aumento del riesgo de NFP y FRI al usar injertos DCE era solo ligeramente mayor en receptores de DA, sin encontrar que la interacción DA/DCE fuera significativamente peor que DME/DCE<sup>21</sup>. En relación con los resultados a largo plazo, los hallazgos fueron similares. Recibir un injerto DA/DCE aumentaba el riesgo tanto de pérdida del injerto censurando por muerte comparado con injertos DME/DCE, pero ese aumento del riesgo no era desproporcionadamente mayor que el sufrido por los que recibían un injerto DA/estándar con respecto a los que recibían un injerto DME/estándar. Los resultados de este análisis eran similares si, en vez de usar los criterios expandidos, se usaba la clasificación de los donantes de acuerdo con los quintiles de KDRI<sup>21</sup>.

Estudios posteriores han detectado hallazgos similares en distintas poblaciones. Así, Nagaraja et al. han reportado que, aunque sufran con mayor frecuencia FRI (72 vs. 35%,  $p < 0,001$ ), la evolución de los injertos DAc/DCE es similar a la de los injertos de DME/DCE, con una supervivencia del injerto a dos años similar (81 vs. 79%,  $p = 0,77$ ) (tabla 1)<sup>22</sup>. De forma llamativa, siempre que se utilizan injertos DCE, sumado al efecto de la asistolia, la función renal es peor. Nagaraja et al. encontraron que el filtrado glomerular estimado al segundo año era significativamente peor en el grupo de receptores de trasplantes DA/DCE (33 mL/min) que en el grupo con DA/criterios estándar (54 mL/min) y con DME/DCE (47 mL/min,  $p = 0,007$ )<sup>22</sup>.

A pesar de los datos aceptables de supervivencia tanto de injerto como de pacientes obtenidos con los riñones DA/DCE, no se conoce con precisión si el recibir un órgano con estas características ofrece ventajas en cuanto a la supervivencia del paciente comparado con seguir en lista de espera en diálisis. El único estudio que ha analizado este aspecto observó una reducción del riesgo al recibir un injerto renal con estas características, pero sin alcanzar la significación estadística (HR 0,61, IC 95%; 0,31-1,19,  $p = 0,15$ ), por lo que no se puede confirmar que recibir un riñón de DA/DCE mejore la supervivencia del paciente<sup>16</sup>.

### Donación en asistolia con donantes mayores de 60 años

Aunque el resto de los criterios que definen DCE (hipertensión, creatinina final y muerte por ACV) también se relacionan con la supervivencia del injerto de DA y se ha demostrado que, a mayor número de criterios, peor evolución del trasplante<sup>23,24</sup>, el factor que más influye en la evolución de los injertos de DA es la edad del donante. De hecho, Locke et al. observaron con datos del SRTR que la edad del donante era la única de estas variables que afectaba a la supervivencia del injerto, incrementando el riesgo de pérdida del injerto un 78% con DA  $\geq 60$  años y un 48% con DA entre 50 y 59 años (tabla 1)<sup>25</sup>. Los estudios del registro británico también han demostrado que, a medida que el donante tiene más edad, la supervivencia del injerto se reduce. El riesgo de pérdida del injerto ajustado en DA entre 40-59 años era 1,73 (IC 95%; 1,20-2,49) y, por encima de 60 años era 2,76 (IC 95%; 1,87-4,08), siendo este efecto de la edad del donante solo ligeramente superior, sin significación estadística, al que aparecía en los DME (40-59 años HR 1,60, IC 95%; 1,22-2,01;  $\geq 60$  años HR 2,16, IC 95%; 1,63-2,86)<sup>14</sup>.

**Tabla 1 – Estudios que comparan los resultados de los trasplantes de donantes de asistolia controlada con criterios expandidos, mayores de 60 años o mayores de 65 años**

| Autores                        | País        | diseño de estudio                            | n                    | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                | Conclusiones                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------|-------------|----------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Singh, 2013 <sup>21</sup>      | EE.UU.      | Registro de receptores de trasplante «SRTR»  | 67.816<br>(5.402 DA) | DCE/DA vs.<br>DCE/DME<br>+ NFP<br>+ FRI<br>- supervivencia del injerto*<br>~ supervivencia del paciente                                                                                                                                                                   | DCE/DA ligeramente inferiores a DCS/DA pero resultados aceptables.<br><br>*El ligero aumento del riesgo de pérdida del injerto asociado a DA no se incrementa de forma significativa con DCE.                                                                                                                                                                      |
| Nagaraja, 2015 <sup>22</sup>   | Reino Unido | Retrospectivo unicéntrico                    | 359<br>(112 DAc)     | DCE/DAC vs.<br>DCS/DAC<br>= NFP<br>= FRI<br>= supervivencia injerto<br>= supervivencia paciente<br>- eGFR 2 años<br><br>DCE/DAC vs.<br>DCE/DME<br>+ FRI<br>= supervivencia injerto<br>- eGFR 2 años                                                                       | DCE/DAC supervivencia similar a DCS/DAC y DCE/DME y eGFR inferior a los 2 años.                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Locke, 2007 <sup>25</sup>      | EE.UU.      | Registro multicéntrico                       | 78.174<br>(2.562 DA) | ≥ 60/DAC vs.<br>≥ 60/DME<br>+ FRI<br>- supervivencia del injerto                                                                                                                                                                                                          | Receptores de DAc < 50 años tienen una supervivencia del injerto a largo plazo como los DCS/DME.                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Favi, 2018 <sup>26</sup>       | Reino Unido | Observacional unicéntrico                    | 152<br>(12 DAc)      | ≥ 60/DAC vs.<br>< 60/DAC<br>= NFP<br>+ FRI<br>- supervivencia del injerto<br>- supervivencia del paciente<br>- eGFR a los 5 años.<br><br>≥ 60/DAC vs.<br>≥ 60/DME<br>= NFP<br>+ FRI<br>= supervivencia del injerto<br>= supervivencia del paciente<br>- eGFR a los 5 años | Receptores de DAc > 50 años tienen una supervivencia del injerto a 5 años comparable a DCE/DME.<br>Los receptores de injertos de ≥ 60/DAC tienen más FRI y peor supervivencia de pacientes y del injerto que los de < 60/DAC.<br><br>Los receptores de injertos de ≥ 60/DAC tienen más FRI, pero la misma supervivencia de paciente y de injerto que los ≥ 60/DME. |
| Pérez-Sáez, 2019 <sup>28</sup> | España      | Retrospectivo multicéntrico español «GEODAS» | 561 DAc              | >65/DAC vs. ≤ 65/DAC<br>= FRI<br>= NFP<br>= supervivencia del injerto<br>- supervivencia del paciente (pero relacionado con la edad del receptor)<br>- eGFR el 1 <sup>er</sup> año                                                                                        | Los receptores de injertos de ≥60/DAC tienen peor función renal.<br><br>Los resultados de >65/DAC son similares a los obtenidos con ≤ 65/DAC.<br><br>La peor supervivencia del paciente de los receptores de tratamiento de donantes ≥ 65 años DAc se debe a la mayor edad del receptor.                                                                           |





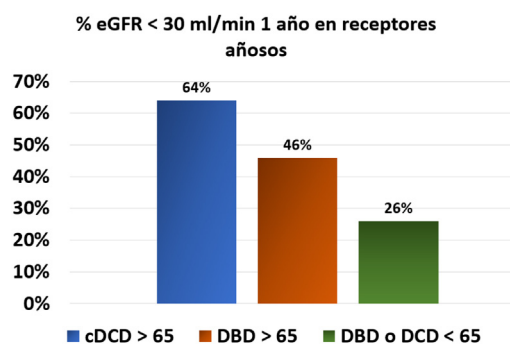
Estudios a más largo plazo han descrito hallazgos similares. En un estudio unicéntrico británico, los injertos de DAC por encima de 60 años presentaban más NFP (12,5% vs. 1,4%,  $p = 0,021$ ), más FRI (70 vs. 47,2%,  $p = 0,029$ ) y peor supervivencia tanto del injerto (63 vs. 83%;  $p = 0,001$ ) como del paciente (66 vs. 85%;  $p = 0,014$ ) a cinco años comparado con los donantes DAC por debajo de 60 años (tabla 1). A su vez, en el grupo de donantes  $\geq 60$  años, recibir un injerto DAC se asociaba con mayor tasa de FRI (70 vs. 37,5%,  $p = 0,007$ ) e igual supervivencia del injerto (63 vs. 69%,  $p = 0,518$ ) y del paciente (66 vs. 67%,  $p = 0,394$ ). Como se ha referido previamente, también en este estudio se confirmó que los donantes DAC/ $\geq 60$  tenían peor función renal que los de muerte encefálica (34 mL/min vs. 41 mL/min,  $p = 0,029$ )<sup>26</sup>.

A pesar de que los receptores de DA/ $\geq 60$  años tienen más FRI, peor función renal y una menor supervivencia del injerto que con DA más jóvenes, está demostrado que los pacientes en lista de espera que reciben un injerto de DAC  $\geq 60$  años tiene una mayor supervivencia que seguir en la lista de espera, aunque reciban un trasplante posteriormente. El análisis del registro norteamericano SRTR llevado a cabo recientemente ha observado que los receptores de un injerto renal de DAC  $\geq 60$  años tienen un riesgo de muerte un 48% menor (HR 0,52, IC 95%; 0,46-0,55,  $p < 0,001$ ) que los que seguían en lista de espera (mortalidad a tres años 12,2 vs. 22,0%; mortalidad a seis años 29,8 vs. 36,8%,  $p = 0,003$ )<sup>27</sup>.

### Donación en asistolia controlada con donantes mayores de 65 años

Los datos sobre la influencia en la evolución del trasplante de los donantes en asistolia controlada por encima de 65 años son también escasos. De 561 trasplantes de DAC incluidos en la cohorte del estudio GEODAS, 135 habían recibido un injerto renal de donante  $> 65$  años (tabla 1). En este estudio, los injertos de donantes DAC  $> 65$  años no sufrían más NFP (3,7 vs. 3,1%,  $p = 0,71$ ) ni más FRI (55,4 vs. 46,7%,  $p = 0,09$ ), pero sí tenían peor función renal (49 mL/min vs. 58 mL/min,  $p < 0,001$ ) y una mayor mortalidad al primer año (6,9 vs. 1,9%,  $p = 0,004$ ). A pesar de esta peor función renal, estos injertos de DAC por encima de 65 años presentaban la misma supervivencia del injerto censurando por la muerte del paciente. Tras llevar a cabo un análisis multivariante se demostró que la peor supervivencia del paciente que recibía un injerto DAC  $> 65$  años estaba relacionada exclusivamente con la edad elevada de los receptores, un hallazgo consistente con lo descrito previamente por otros autores<sup>26,28</sup>. Hallazgos similares han sido confirmados en el estudio retrospectivo llevado a cabo en el Hospital del Mar de Barcelona en 87 receptores de DAC (46  $\geq 65$  años vs. 41  $< 65$  años) (tabla 1)<sup>29</sup>.

Con relación a lo anteriormente expuesto, los estudios del registro holandés aportaron información relevante sobre los resultados de este tipo de donantes (tabla 1). Este estudio no encontró diferencias significativas (HR 1,57, IC 95%; 0,79-3,11,  $p = 0,20$ ) en la supervivencia del injerto entre los riñones de DAC  $> 65$  años y los de DME  $< 65$  años, mientras que el riesgo de fallecimiento del receptor sí era significativamente mayor, con una supervivencia del paciente a cinco años de 51% en DA  $\geq 65$  años, de 55% en DME  $\geq 65$  años y de 69% en donantes  $< 65$  años



**Figura 1 – Porcentaje de pacientes con filtrado glomerular estimado < 30 mL/min al año postrasplante en función de las características del donante en el registro holandés<sup>30</sup>.**

tanto DA como DME. Además, la función renal al año era peor en el grupo que recibía injertos de DAC  $\geq 65$  años. Así, un 64% de los injertos de DAC  $\geq 65$  años tenían un filtrado glomerular estimado menor de 30 mL/min, por solo un 46% en los injertos de muerte encefálica  $\geq 65$  años y un 26% si los donantes tenían  $< 65$  años (fig. 1)<sup>30</sup>. Comparando la evolución de los receptores mayores de 65 años que entraban en lista de espera, no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad a cinco años de los pacientes que continuaron en diálisis (60%) o si recibían un injerto DAC  $\geq 65$  años (65%) o DME  $\geq 65$  años (61%), lo que no permite concluir que los receptores  $> 65$  años mejoren su supervivencia recibiendo un trasplante de un donante  $\geq 65$  años (tanto DAC o DME)<sup>30</sup>. El análisis de los datos del hospital Addenbrooke de Cambridge sugiere también que la mortalidad de los pacientes trasplantados por encima de 65 años, que recibían predominantemente injertos de DAC (63%) con una edad media de 67 años, era similar (11%) a si seguían en lista de espera (8%)<sup>20</sup>.

### Factores asociados que influyen en los resultados del trasplante renal con DAC/DCE

No hay datos concluyentes sobre el papel que ejercen los cambios hemodinámicos que ocurren en la fase agónica en los resultados de los DAC. Peters-Sengers et al. demostraron que una mayor duración de la fase agónica incrementaba el riesgo de FRI. Un aumento de siete a 20 minutos en el periodo de presión arterial (PA) sistólica  $< 80$  mmHg se asoció a 2,19 veces más riesgo de FRI<sup>31</sup>. Otros parámetros del donante, como la duración de la isquemia caliente, la hipotensión antes de la extracción o la pendiente de la saturación de oxígeno, se han relacionado con la evolución inicial y/o a largo plazo del injerto<sup>32,33</sup>. Un tiempo de isquemia caliente funcional prolongado (FWIT) está fuertemente relacionado con una peor supervivencia del injerto. En la práctica actual, FWIT  $> 60$  minutos se aplica como contraindicación para la extracción renal en la mayoría de los centros, pero el límite superior estricto de FWIT sigue siendo controvertido. Varias experiencias en centros con alto volumen de trasplante DA con excelentes resultados sugieren que se podría aumentar el tiempo límite superior hasta 2-4 horas para la DA renal<sup>34-36</sup>.

Quizá el factor modificable en la DAC que puede tener mayor influencia en los resultados es el tiempo de isquemia fría (TIF)<sup>12,14</sup>. Datos del estudio GEODAS confirmaron que una isquemia fría mayor de 14 horas aumentaba el riesgo de NFP (OR 4,4, IC 95%; 1,3-14,4) y de FRI (1,6, IC 95%; 1,1-2,3) de forma independiente a otras variables<sup>37</sup>. A largo plazo, un TIF prolongada influye en la pérdida del injerto renal, pero principalmente en los receptores de DAC y no en los de DME. Con los datos del registro británico, Summers et al. describieron que el riesgo de pérdida del injerto era mayor en los que tenían un TIF entre 12 y 18 horas (HR 1,53, IC 95%; 1,03-2,30) comparados con los que tenían menos de 12 horas y aun mayor en los que tenían una isquemia mayor de 24 horas (HR 2,36, IC 95%; 1,39-4,02), pero solo en los DAC se detectaba este efecto de forma relevante<sup>14</sup>. Aunque no se detectó que hubiera una interacción entre el efecto de la isquemia fría y la edad del donante o los criterios expandidos, parece razonable intentar acortar los tiempos de isquemia para optimizar los resultados de los injertos de DAC/DCE. De hecho, y a pesar del aumento en la edad y el KDRI de los donantes a lo largo de los años, la mejoría observada en la última década en los resultados del trasplante de DA en el registro holandés se ha relacionado con la reducción progresiva en el TIF medio de 20 a 15 horas<sup>38</sup>.

De acuerdo con los medios de preservación *in situ* antes de la extracción, según los datos del estudio GEODAS, en España se realizó laparotomía rápida con preservación estática en frío en un 61%, canulación *antemortem* y perfusión fría en un 16% y, en el resto, perfusión normotérmica con oxigenación extracorpórea<sup>37</sup>. Las posibles ventajas de la perfusión normotérmica con oxigenación extracorpórea serían, por un lado, limitar el daño isquémico restaurando los sustratos de energía de las células y, por otro lado, permitir que el procedimiento de extracción se pueda realizar sin tanta urgencia, lo que reduce las lesiones quirúrgicas en el riñón frecuentes en la cirugía rápida<sup>39</sup>. En el contexto de la DA no controlada, la perfusión normotérmica con oxigenación extracorpórea se ha demostrado que mejora la supervivencia de los injertos renales disminuyendo el riesgo de no función primaria más de cuatro veces<sup>40,41</sup>. Aunque en DAC no hay estudios comparativos, los estudios publicados apuntan a que la tasa de FRI es menor si se usa perfusión regional normotérmica (18-40%) que con extracción super-rápida (48,5% en el registro británico y > 60% en el holandés)<sup>11,30,39</sup>. La experiencia del Hospital Marqués de Valdecilla en 27 DAC con perfusión regional normotérmica ha sido favorable con una tasa de FRI baja (27%), una evolución de la función renal indistinguible de la de un grupo de trasplantes de donantes de muerte encefálica y sin diferencias en la supervivencia del injerto a un año entre DAC con preservación con perfusión regional normotérmica 92 vs. 97% con muerte encefálica ( $p = 0,315$ )<sup>42</sup>. El uso de perfusión regional normotérmica con dispositivos de oxigenación podría minimizar el daño isquémico antes de la recuperación del riñón y aumentar la disponibilidad de riñones obtenidos de DAC con FWIT prolongado.

En el periodo de 2012 a 2017, se utilizó en España la máquina de perfusión en aproximadamente un 12% de los riñones de DAC como método de preservación *ex situ*, siendo el resto de los injertos preservados en frío. El uso de uno u otro método de preservación no modificó el porcentaje de órganos

utilizados finalmente para el trasplante<sup>19</sup>. No hay evidencia sobre si hay que utilizar o no la máquina de perfusión en los injertos de DA, lo que justifica las diferencias en cuanto su utilización (un 25% en Reino Unido y un 70% en EE. UU.)<sup>43</sup>. Numerosos estudios, realizados tanto con injertos de donantes en muerte encefálica como en asistolia, han comparado la evolución postrasplante de los órganos preservados en frío o con máquina de perfusión, con resultados muchas veces discordantes incluso en estudios randomizados<sup>44-46</sup>. De forma conjunta, casi todos los estudios han observado que el uso de la máquina de perfusión reduce la tasa de FRI (OR 0,56, IC 95%; 0,36-0,86,  $p = 0,008$ ), pero no disminuye la frecuencia de NFP, ni mejora la supervivencia del injerto o del paciente ni la función renal<sup>47</sup>. Un metaanálisis recientemente publicado reafirma estas conclusiones en el grupo de estudios de trasplante de DA. Así, en estos trasplantes, el uso de máquina de perfusión como método de preservación redujo la frecuencia de FRI un 25% (RR 0,75, IC 95%; 0,64-0,87,  $p = 0,0002$ ), siendo necesario poner en máquina de perfusión a 7,3 injertos para evitar un episodio de FRI. Sin embargo, no se observó que el uso de la máquina de perfusión redujera la no función primaria ni que mejorara la supervivencia del injerto ni del paciente a largo plazo<sup>48</sup>. Aunque muchos de los estudios incluidos eran randomizados, una crítica a los mismos ha sido que el análisis de los datos no se hizo por intención de tratar, con lo que injertos potencialmente peores, randomizados al grupo de máquina de perfusión, pero que finalmente se mantenían en frío, se incluían en el análisis final dentro de este último grupo, empeorando los resultados de la perfusión en frío. Un estudio prospectivo multicéntrico randomizado británico reciente, analizado por intención de tratar, por el contrario, no ha demostrado ventajas en FRI con la máquina de perfusión en injertos de DAC (FRI en frío 62,8 vs. 58,8% en máquina,  $p = 0,69$ )<sup>43</sup>.

Algunos estudios apoyan la idea de que la máquina de perfusión limita el daño inducido por la isquemia fría prolongada<sup>49</sup>, lo que podría ser especialmente interesante para los injertos renales de DA/DCE. Analizando este punto de forma específica, Cantafio et al. reportaron que, comparado con el mantenimiento en frío, la preservación en máquina de perfusión reducía la tasa de FRI específicamente cuando los donantes en asistolia eran mayores de 60 años (OR 0,76,  $p = 0,02$ ) y mejoraba la supervivencia del injerto a tres meses en los mayores de 50 años (OR 0,61,  $p = 0,02$ )<sup>50</sup>. De forma parecida, a partir de datos del registro estadounidense de trasplantes SRTR, Sandal et al. observaron que, aunque el uso de la máquina de perfusión no reducía la FRI en DA/DCE, sí aumentaba la supervivencia a largo plazo en este grupo de trasplantados<sup>51</sup>.

El uso de máquina de perfusión se ha implementado también como criterio para decidir si se utiliza o no el órgano en gran número de centros. Los criterios para no aceptar un potencial injerto renal son tener un flujo bajo ( $< 80$  mL/min) o un índice de resistencia elevado ( $> 0,4$  mmHg/mL/min). Estos dos parámetros se relacionan con las características del donante, de forma que, en donantes con criterios expandidos, los valores de flujo son más bajos y los de índice de resistencia son más elevados<sup>52</sup>. A pesar de que sea la práctica habitual, no se ha demostrado que se pueda establecer un punto de

corte absoluto que permita decidir si se utiliza o se desecha un órgano basándose exclusivamente en estos parámetros<sup>53</sup>. En el estudio de Jochmans et al. el índice de resistencia final fue un factor de riesgo independiente, como variable continua, de no función primaria, FRI y peor supervivencia al primer año, pero con un valor predictivo bajo sobre la evolución del injerto con un AUC-ROC para FRI de solo 0,58<sup>54</sup>.

Otras características que pueden influir en la evolución de los trasplantes de DAC/DCE son si el receptor es un retrasplante, el número de incompatibilidades o la histología preimplante del órgano. El uso de injertos de DAC en pacientes que ya habían sido previamente trasplantados se asocia a una tasa mayor de no función primaria (3 vs. 7%) y a una peor supervivencia del injerto renal (HR 2,74, IC 95%; 1,96-3,82), aunque no se ha analizado cómo influiría si, además, el donante tuviera criterios expandidos<sup>23</sup>. Por otro lado, la histología preimplante se utiliza con frecuencia en muchos centros para seleccionar o desechar órganos para el trasplante o, incluso, para poner trasplantes dobles<sup>55</sup>, aunque la correlación de los datos histológicos con la evolución postrasplante es pobre<sup>56</sup>. En Reino Unido se está llevando a cabo el estudio prospectivo randomizado llamado «PITHIA», en potenciales donantes por encima de 60 años, incluyendo DAC, para analizar si el estudio histológico preimplante incrementa el número y mejora la evolución postrasplante de los injertos de donantes añosos<sup>57</sup>.

Por último, con relación a la inmunosupresión a emplear en los trasplantes de DAC/DCE, las guías británicas recomiendan utilizar inducción en todos los receptores de injertos de DA. Esta recomendación se basa en el mayor riesgo de rechazo que presentan asociado a la FRI<sup>58</sup>. Con respecto a cuál sería la mejor terapia de inducción en trasplantes de DAC/DCE, el estudio GEODAS ha observado que la inducción con basiliximab aumenta el riesgo de FRI un 47% comparada con la inducción con timoglobulina<sup>37</sup>. Datos similares han sido aportados en el estudio británico antes mencionado, en que la inducción con timoglobulina se asoció con menor pérdida del injerto comparado con la inducción con basiliximab (HR 0,503, IC 95%; 0,269-0,940,  $p = 0,031$ ), independientemente de otras variables como la edad del donante<sup>26</sup>.

Aunque de forma habitual en muchos centros se retrasa el inicio de los anticalcineurínicos o se reduce su dosis para evitar o acortar la duración de la FRI, los beneficios de esta estrategia no se han confirmado en distintos estudios, por lo que las guías británicas solo mencionan esta opción terapéutica<sup>58</sup>. En un estudio realizado en nuestro centro no encontramos diferencias en la tasa de FRI ni en la evolución de la función renal entre los pacientes con introducción retrasada o inicial del tacrolimus (27 vs. 23%,  $p = 0,795$ )<sup>59</sup>. De forma interesante, el evitar anticalcineurínicos utilizando belatacept sí se ha demostrado ventajoso en este grupo de pacientes. En el estudio BENEFIT-EXT, el uso de belatacept en trasplantes de DA se demostró especialmente beneficioso comparado con ciclosporina, con una mayor supervivencia del injerto y una menor frecuencia de FRI (83% con ciclosporina, 47% en el grupo de belatacept a dosis baja) y con una mejor función renal tanto con DA como con DCE<sup>60</sup>. La generalización del uso de belatacept en estos pacientes se ha visto limitada por la ausencia de estudios comparativos con tacrolimus y por las limitaciones para su prescripción, por lo que no se puede hacer

una recomendación definitiva para su uso en trasplantes de DAC/DCE.

Para concluir, el uso de donantes en asistolia con criterios expandidos se ha incrementado en los últimos años en diferentes países, permitiendo acortar la lista de espera del trasplante renal. El uso de estos injertos, aunque se relaciona con una mayor frecuencia de FRI, ofrece supervivencias del injerto a largo plazo similares o solo ligeramente inferiores a las de los donantes de muerte encefálica con criterios expandidos. Distintos estudios han observado que los receptores de injertos DAC/DCE tienen peor función renal que los DAC/estándar y que los donantes de muerte encefálica/DCE. La mortalidad asociada al trasplante de injertos de DAC/DCE se relaciona principalmente con la elevada edad del receptor. Los pacientes que reciben un trasplante renal de DAC/ $\geq 60$  años presentan mejor supervivencia que los que continúan en la lista de espera, aunque este hecho no se ha demostrado en los receptores de DAC/ $> 65$  años. La utilización de este tipo de órganos debe llevar pareja la optimización de los tiempos quirúrgicos y del tiempo de isquemia fría.

## Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

## Conflicto de intereses

Esta revisión se expuso parcialmente en una reunión del grupo Prometeo en 2019.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Heilman RL, Mathur A, Smith ML, Kaplan B, Reddy KS. Increasing the Use of Kidneys From Unconventional and High-Risk Deceased Donors. *Am J Transplant*. 2016;16:3086-92, <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.13867>.
2. 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;74:1281-6.
3. Querard AH, Foucher Y, Combescurie C, Dantan E, Larmet D, Lorent M, et al. Comparison of survival outcomes between Expanded Criteria Donor and Standard Criteria Donor kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Int*. 2016;29:403-15, <http://dx.doi.org/10.1111/tri.12736>.
4. Querard AH, Le Borgne F, Dion A, Giral M, Mourad G, Garrigue V, et al. Propensity score-based comparison of the graft failure risk between kidney transplant recipients of standard and expanded criteria donor grafts: Toward increasing the pool of marginal donors. *Am J Transplant*. 2018;18:1151-7, <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.14651>.
5. Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, Andreoni KA, Wolfe RA, Merion RM, et al. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. *Transplantation*. 2009;88:231-6, <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e3181ac620b>.
6. Pascual J, Pérez-Sáez MJ. El Kidney Donor Profile Index: ¿se puede extrapolar a nuestro entorno? *Nefrología*. 2016;36:465-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.05.005>.



7. 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;38:503–13, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2018.03.003>.
8. Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA, Distant DA, Hulbert-Shearon TE, Metzger RA, et al. Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA*. 2005;294:2726–33.
9. Massie AB, Luo X, Chow EK, Alejo JL, Desai NM, Segev DL. Survival benefit of primary deceased donor transplantation with high-KDPI kidneys. *Am J Transplant*. 2014;14:2310–6, <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.12830>.
10. Pérez-Sáez MJ, Arcos E, Comas J, Crespo M, Lloveras J, Pascual J. Catalan Renal Registry Committee Survival Benefit From Kidney Transplantation Using Kidneys From Deceased Donors Aged  $\geq 75$  Years: A Time-Dependent Analysis. *Am J Transplant*. 2016;16:2724–33, <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.13800>.
11. Summers DM, Watson CJ, Pettigrew GJ, Johnson RJ, Collett D, Neuberger JM, et al. Kidney donation after circulatory death (DCD): state of the art. *Kidney Int*. 2015;88:241–9, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2015.88>.
12. Schaapherder A, Wijermars LGM, de Vries DK, de Vries APJ, Bemelman FJ, van de Wetering J, et al. Equivalent Long-term Transplantation Outcomes for Kidneys Donated After Brain Death and Cardiac Death: Conclusions From a Nationwide Evaluation. *EclinicalMedicine*. 2018;4–5:25–31, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2018.09.007>.
13. Actividad de donación y trasplante renal. España 2018. Organización Nacional de Trasplantes. <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Actividad%20de%20Donaci%C3%B3n%20y%20Trasplante%20Renal.pdf> [Consultado 1 Dic 2019].
14. 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;381:727–34, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61685-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61685-7).
15. Gavrilidis P, Inston NG. Recipient and allograft survival following donation after circulatory death versus donation after brain death for renal transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.trre.2020.100563>. Epub ahead of print.
16. Snoeijs MG, Schaubel DE, Hené R, Hoitsma AJ, Idu MM, Ijzermans JN, et al. Kidneys from donors after cardiac death provide survival benefit. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:1015–21, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2009121203>.
17. Marrero WJ, Naik AS, Friedewald JJ, Xu Y, Hutton DW, Laviere MS, et al. Predictors of Deceased Donor Kidney Discard in the United States. *Transplantation*. 2017;101:1690–7, <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000001238>.
18. Singh SK, Kim SJ. Epidemiology of Kidney Discard from Expanded Criteria Donors Undergoing Donation after Circulatory Death. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:317–23, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.07190715>.
19. Informe de actividad de donación y trasplante de donantes en asistolia. España 2017. Organización Nacional de Trasplantes. <http://www.ont.es/infesp/Memorias/INFORME%20DONACI%C3%93N%20EN%20ASISTOLIA%202017.pdf> [Consultado 1 Dic 2019].
20. Mirshekar-Syahkal B, Summers D, Bradbury LL, Aly M, Bardsley V, Berry M, et al. Local Expansion of Donation After Circulatory Death Kidney Transplant Activity Improves Waitlisted Outcomes and Addresses Inequities of Access to Transplantation. *Am J Transplant*. 2017;17:390–400, <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.13968>.
21. Singh SK, Kim SJ. Does expanded criteria donor status modify the outcomes of kidney transplantation from donors after cardiac death? *Am J Transplant*. 2013;13:329–36, <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04311.x>.
22. 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;99:226–31, <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000000304>.
23. van Heurn LW, Talbot D, Nicholson ML, Akhtar MZ, Sanchez-Fructuoso AI, Weekers L, et al. Recommendations for donation after circulatory death kidney transplantation in Europe. *Transpl Int*. 2016;29:780–9, <http://dx.doi.org/10.1111/tri.12682>.
24. Kusaka M, Kubota Y, Sasaki H, Fukami N, Fujita T, Hirose Y, et al. Combined predictive value of the expanded donor criteria for long-term graft survival of kidneys from donors after cardiac death: A single-center experience over three decades. *Int J Urol*. 2016;23:319–24, <http://dx.doi.org/10.1111/iju.13045>.
25. 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;7:1797–807.
26. Favi E, Puliaatti C, Iesari S, Monaco A, Ferrareso 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:e396, <http://dx.doi.org/10.1097/TXD.0000000000000835>.
27. Yu S, Long JJ, Yu Y, Bowring MG, Motter JD, Ishaque T, et al. Survival Benefit of Accepting Kidneys from Older Donation After Cardiac Death Donors. *Am J Transplant*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.16198>. Epub ahead of print.
28. Pérez-Sáez MJ, Lafuente Covarrubias O, Hernández D, Moreso F, Melilli E, Juega J, et al. GEODAS Group. Early outcomes of kidney transplantation from elderly donors after circulatory death (GEODAS study). *BMC Nephrol*. 2019;20:233, <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1412-0>.
29. Buxeda A, Velis G, Arias-cabrales C, Zapatero A, Burballa C, Redondo-Pachón D, et al. Kidney transplantation outcomes from elderly donors after circulatory death: a comparison with elderly brainm-deceased donors. *Clin Kidney J*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfaa114>. Epub ahead of print.
30. Peters-Sengers H, Berger SP, Heemskerk MB, 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;28:621–31, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2015080879>.
31. Peters-Sengers H, Houtzager JHE, Heemskerk MBA, Idu MM, Minnee RC, Klaasen RW, et al. DCD donor hemodynamics as predictor of outcome after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2018;18:1966–76, <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.14676>.
32. Heylen L, Jochmans I, Samuel U, Tiekens I, Naesens M, Pirenne J, et al. The duration of asystolic ischemia determines the risk of graft failure after circulatory-dead donor kidney transplantation: A Eurotransplant cohort study. *Am J Transplant*. 2018;18:881–9, <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.14526>.
33. 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;16:181–93, <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.13432>.
34. 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;17:191–200.

35. Brennan C, Sandoval PR, Husain SA, King KL, Dube GK, Tsapepas D, et al. Impact of warm ischemia time on outcomes for kidneys donated after cardiac death Post-KAS. *Clin Transplant*. 2020:e14040, <http://dx.doi.org/10.1111/ctr.14040>. Epub ahead of print.
36. Law J, Hornby K, Payne C, Sener A, Luke PP. Missed opportunities for DCD kidney donors: Evaluation of warm ischemic time and associated functional warm ischemic time. *Clin Transplant*. 2019;33:e13724.
37. Portolés JM, Pérez-Sáez MJ, López-Sánchez P, Lafuente-Covarrubias O, Juega J, Hernández S, et al. Kidney transplant from controlled donors following circulatory death: Results from the GEODAS-3 multicentre study. *Nefrologia*. 2019;39:151-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2018.07.013>.
38. de Kok MJC, Schaapherder AFM, Alwayn IPJ, Bemelman FJ, van de Wetering J, van Zuilen AD, et al. Improving outcomes for donation after circulatory death kidney transplantation: Science of the times. *PLoS One*. 2020;15:e0236662, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0236662>.
39. Miñambres E, Rubio JJ, Coll E, Domínguez-Gil B. Donation after circulatory death and its expansion in Spain. *Curr Opin Organ Transplant*. 2018;23:120-9, <http://dx.doi.org/10.1097/MOT.0000000000000480>.
40. Valero R, Cabrer C, Oppenheimer F, Trias E, Sánchez-Ibáñez J, De Cabo FM, et al. Normothermic recirculation reduces primary graft dysfunction of kidneys obtained from non-heart-beating donors. *Transpl Int*. 2000;13:303-10.
41. Antoine C, Savoye E, Gaudez F, Cheisson G, Badet L, Videcoq M, et al. National Steering Committee of Donation After Circulatory Death, Agence de la biomédecine, Saint Denis France. Kidney transplant from uncontrolled donation after circulatory death: contribution of normothermic regional perfusion. *Transplantation*. 2019, <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000002753>. Epub ahead of print.
42. 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;17:2165-72, <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.14214>.
43. Summers DM, Ahmad N, Randle LV, O'Sullivan AM, Johnson RJ, Collett D, et al. Cold pulsatile machine perfusion versus static cold storage for kidneys donated after circulatory death: a multicenter randomized controlled trial. *Transplantation*. 2019, <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000002907>. Epub ahead of print.
44. Arlaban M, Barreda P, Ballesteros MA, Rodrigo E, Suberviola B, Valero R, et al. Static Cold Storage vs Ex Vivo Machine Perfusion: Results From a Comparative Study on Renal Transplant Outcome in a Controlled Donation After Circulatory Death Program. *Transplant Proc*. 2019;51:311-3, <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181ffc256>.
45. Jochmans I, Moers C, Smits JM, Leuvenink HG, Treckmann J, Paul A, et al. Machine perfusion versus cold storage for the preservation of kidneys donated after cardiac death: a multicenter, randomized, controlled trial. *Ann Surg*. 2010;252:756-64, <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181ffc256>.
46. Watson CJ, Wells AC, Roberts RJ, Akoh JA, Friend PJ, Akyol M, et al. Cold machine perfusion versus static cold storage of kidneys donated after cardiac death: a UK multicenter randomized controlled trial. *Am J Transplant*. 2010;10:1991-9, <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03165.x>.
47. Deng R, Gu G, Wang D, Tai Q, Wu L, Ju W, et al. Machine perfusion versus cold storage of kidneys derived from donation after cardiac death: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8:e56368, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0056368>.
48. Tingle SJ, Figueiredo RS, Moir JA, Goodfellow M, Talbot D, Wilson CH. Machine perfusion preservation versus static cold storage for deceased donor kidney transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3:CD011671, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011671.pub2>.
49. Patel K, Nath J, Hodson J, Inston N, Ready A. Outcomes of donation after circulatory death kidneys undergoing hypothermic machine perfusion following static cold storage: A UK population-based cohort study. *Am J Transplant*. 2018;18:1408-14, <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.14587>.
50. Cantafio AW, Dick AA, Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Reyes JD, Perkins JD. Risk stratification of kidneys from donation after cardiac death donors and the utility of machine perfusion. *Clin Transplant*. 2011;25:E530-40, <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2011.01477.x>.
51. Sandal S, Luo X, Massie AB, Paraskevas S, Cantarovich M, Segev DL. Machine perfusion and long-term kidney transplant recipient outcomes across allograft risk strata. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:1251-9, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfy010>.
52. Nyberg SL, Baskin-Bey ES, Kremers W, Prieto M, Henry ML, Stegall MD. Improving the prediction of donor kidney quality: deceased donor score and resistive indices. *Transplantation*. 2005;80:925-9.
53. Mozes MF, Skolek RB, Korf BC. Use of perfusion parameters in predicting outcome of machine-preserved kidneys. *Transpl Proc*. 2005;37:350-1.
54. Jochmans I, Moers C, Smits JM, Leuvenink HG, Treckmann J, Paul A, et al. The prognostic value of renal resistance during hypothermic machine perfusion of deceased donor kidneys. *Am J Transplant*. 2011;11:2214-20, <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03685.x>.
55. Mallon DH, Riddiough GE, Summers DM, Butler AJ, Callaghan CJ, Bradbury LL, et al. Successful transplantation of kidneys from elderly circulatory death donors by using microscopic and macroscopic characteristics to guide single or dual implantation. *Am J Transplant*. 2015;15:2931-9, <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.13349>.
56. Liapis H, Gaut JP, Klein C, Bagnasco S, Kraus E, Farris AB 3rd, et al. Banff Histopathological Consensus Criteria for Preimplantation Kidney Biopsies. *Am J Transplant*. 2017;17:140-50, <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.13929>.
57. Ayorinde JO, Summers DM, Pankhurst L, Laing E, Deary AJ, Hemming K, et al. Preimplantation Trial of Histopathology In renal Allografts (PITHIA): a stepped-wedge cluster randomised controlled trial protocol. *BMJ Open*. 2019;9:e026166, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026166>.
58. BTS and Transplantation from deceased donors after circulatory death. British Transplantation Society Guidelines. [https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2016/09/15\\_BTS\\_Donors.DCD-1.pdf](https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2016/09/15_BTS_Donors.DCD-1.pdf) [Consultado 1 Diciembre 2019].
59. Ruiz-Martínez L, De-Cos-Gómez M, Valero-San-Cecilio R, Rodrigo-Calabia E, Heras-Vicario M, Serrano-Soto M, et al. Usefulness of Delayed Introduction of Tacrolimus in Kidney Transplants Using Type-III Donors After Circulatory Death. *Transplant Proc*. 2019;51:337-40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.10.022>.
60. Florman S, Becker T, Bresnahan B, Chevaile-Ramos A, Carvalho D, Grannas G, et al. Efficacy and Safety Outcomes of Extended Criteria Donor Kidneys by Subtype: Subgroup Analysis of BENEFIT-EXT at 7 Years After Transplant. *Am J Transplant*. 2017;17:180-90, <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.13886>.