



29º CONGRESO

SETH A Coruña

15-17 noviembre 2023

Palexco



SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE

**Complejo Hospitalario
Universitario A Coruña
A Coruña**

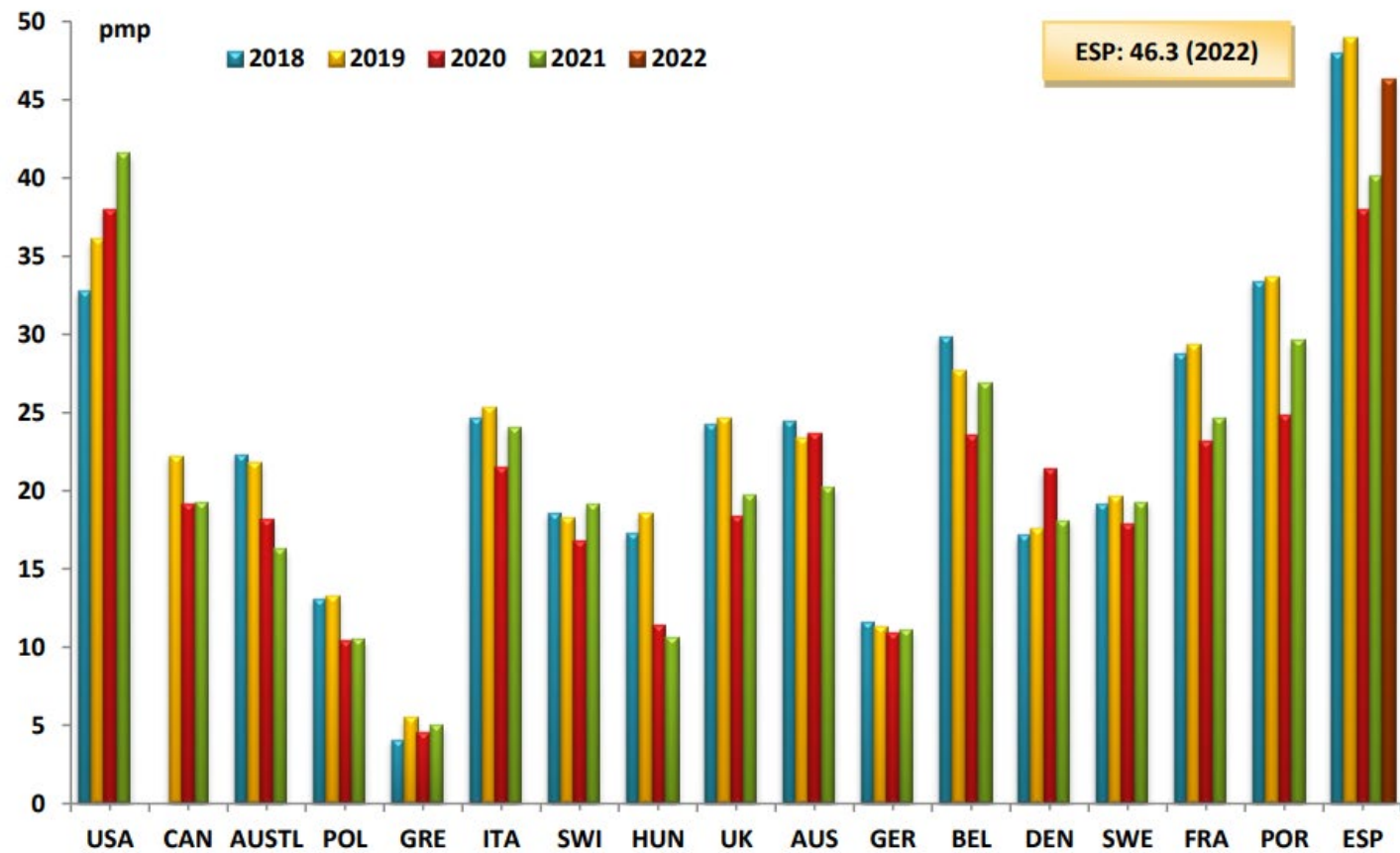


Expansión del pool de donantes

Dra Alejandra Otero

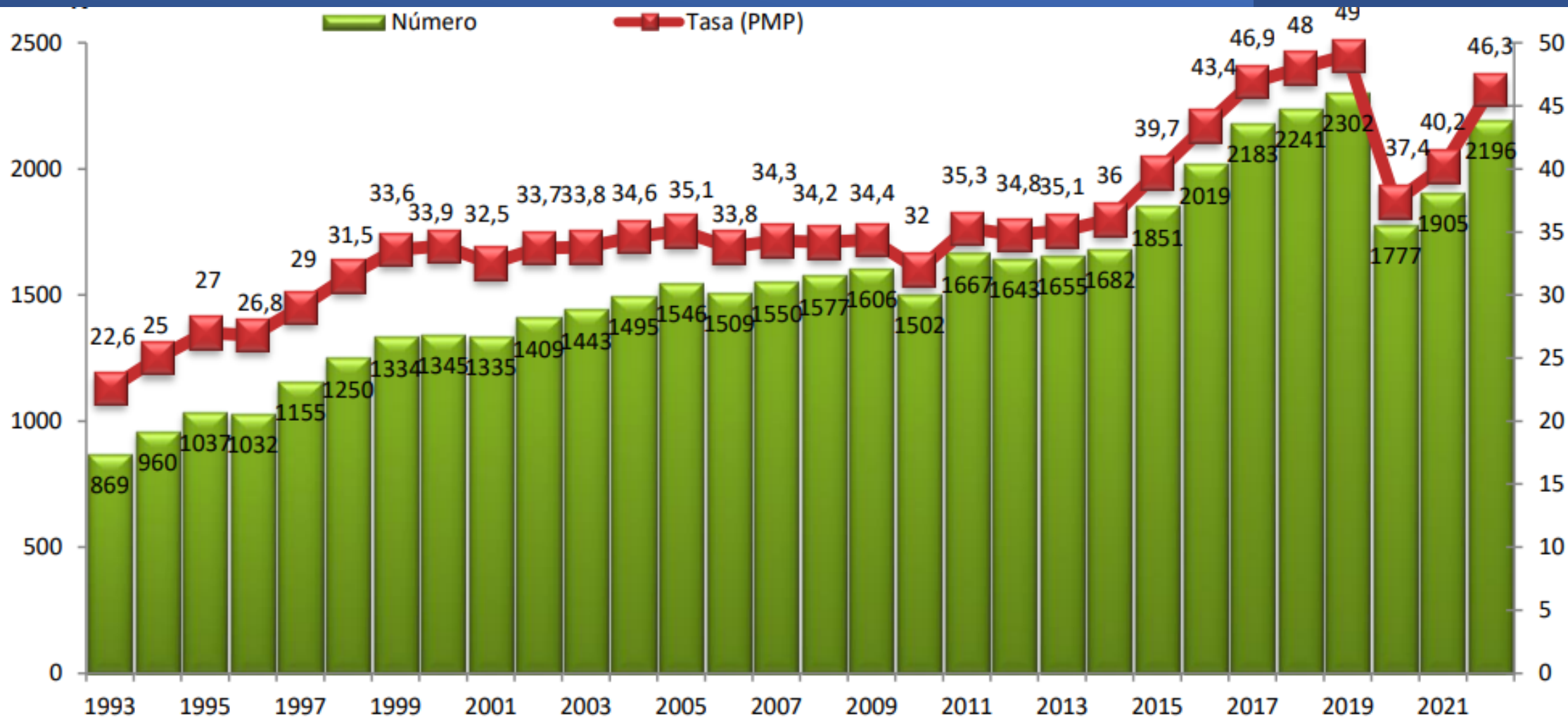
Unidad de Trasplante Hepático

Complejo Hospitalario de A Coruña



Tasa anual (pmp) de donantes de órganos en España y otros países. 2018-2022.

ONT 2022



Número Total y Tasa anual (pmp) de donantes de órganos. España 1993 - 2022.

Pmp: por millón de población



Matesanz *et al.*

Table 1. Main elements of the Spanish Model of Organ Donation and Transplantation.

Transplant coordination network at three levels: National, regional, hospital.

Special profile of Transplant Coordinators

Medical doctors, mainly critical care physicians, supported by nurses.

Part-time dedication to the transplant coordination activities
Independence from the transplant teams. Appointed by and reporting to the hospital medical director

Main objective: deceased donation. Progressively more involved in: promotion, training and education, relation with the mass media, management of resources, research

Transplant Coordinators inside the hospitals.

Central Office (ONT) as a support agency.

Quality Assurance Program in the deceased donation process: continuous clinical chart review of deaths at critical care units of procurement hospitals. Two phases: internal and external audit.

Great effort in medical training through different type of courses.

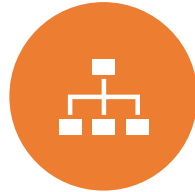
Targets: transplant coordinators, intensive care physicians and nurses, emergency and urgency physicians and nurses, other health care professionals.

Close attention to the mass media with a special communication policy.

Hospital reimbursement for donation activities.



Trasfondo legal y técnico adecuados



Estructura de coordinación a tres niveles



Perfil especial de coordinadores



Coordinadores en los Hospitales



Oficina Central de Coordinación (ONT)



Garantía de calidad en el proceso de donación



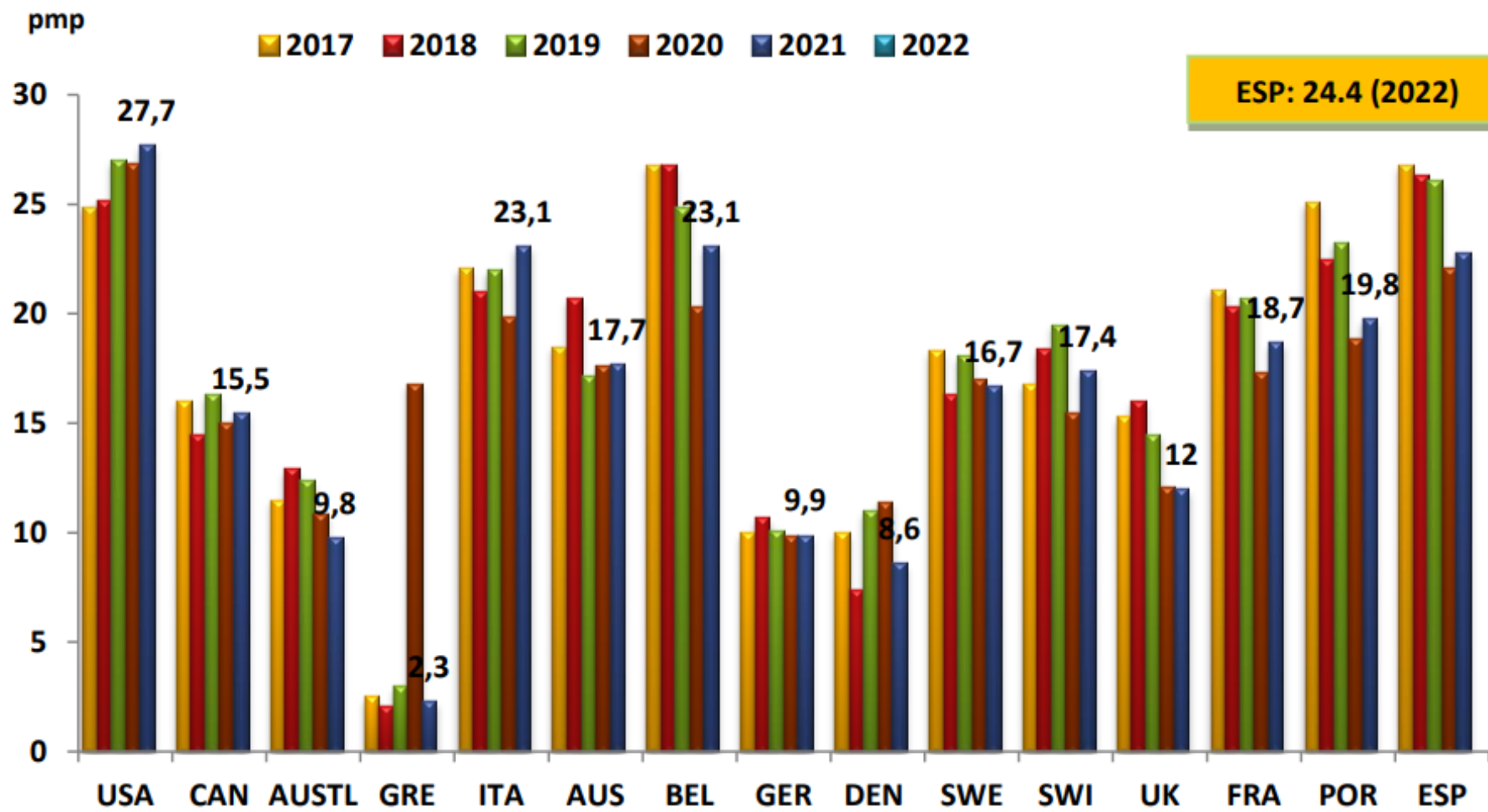
Esfuerzo en entrenamiento profesional

Trasplantes realizados 2022 (ONT)

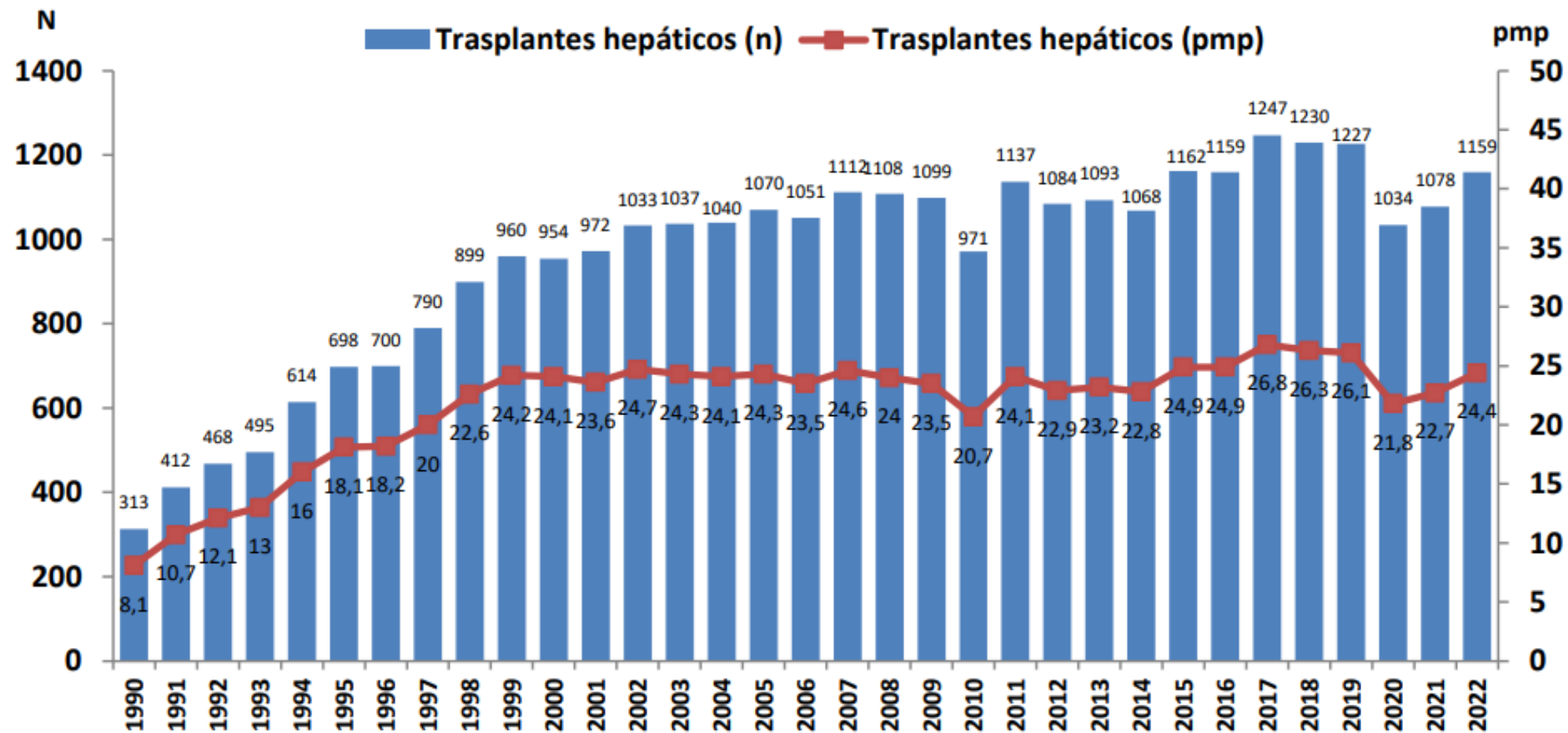
Trasplante renal	3402
Trasplante hepático	1159
Trasplante pulmonar	415
Trasplante cardíaco	311
Trasplante pancreático	92
Trasplante intestinal	4
Total	5383

Pacientes en lista de espera a 31.12.2022 (ONT)

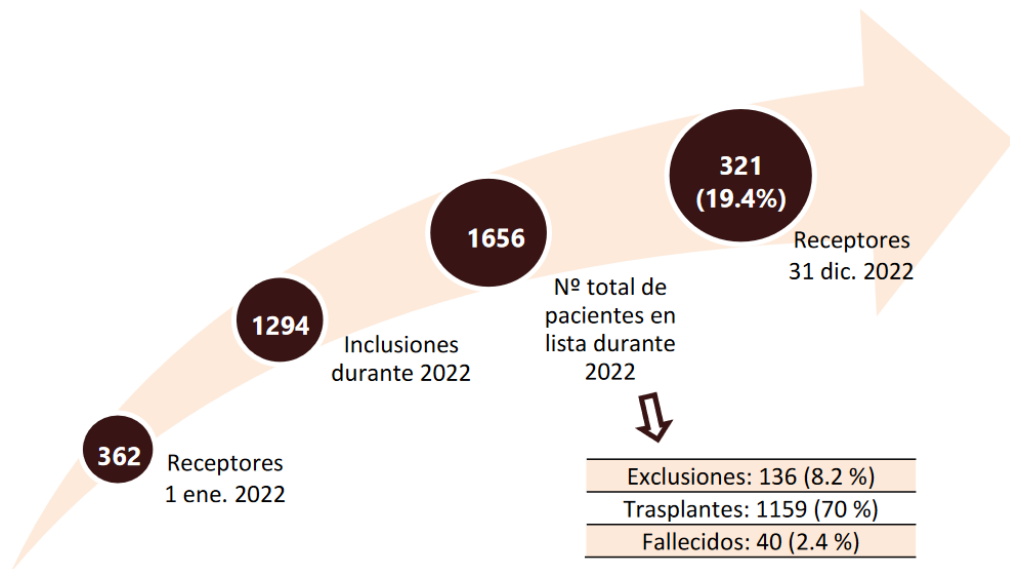
	TOTAL	Infantil
TX RENAL	4.004	26
TX HÉPÁTICO	317	14
TX CARDÍACO	152	20
TX PULMONAR	193	4
TX PANCREÁTICO	76	0
TX INTESTINAL/MV	4	2
TOTAL	4.746	66



Actividad de trasplante hepático (pmp). España versus otros países 2017-2022.



Actividad de trasplante hepático (número absoluto y pmp). España 1990-2022.



Evolución de lista de espera para trasplante hepático durante 2022. GLOBAL.

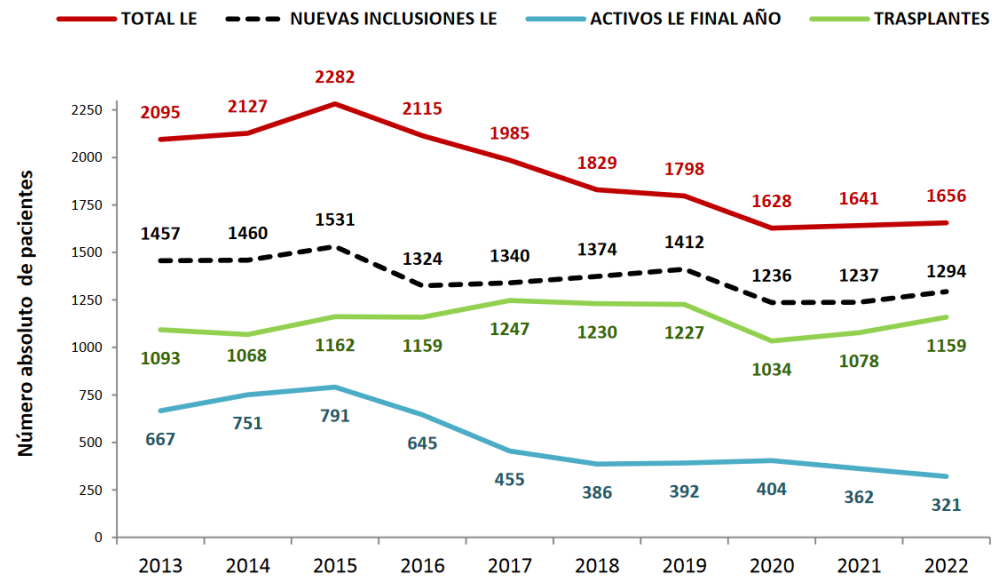
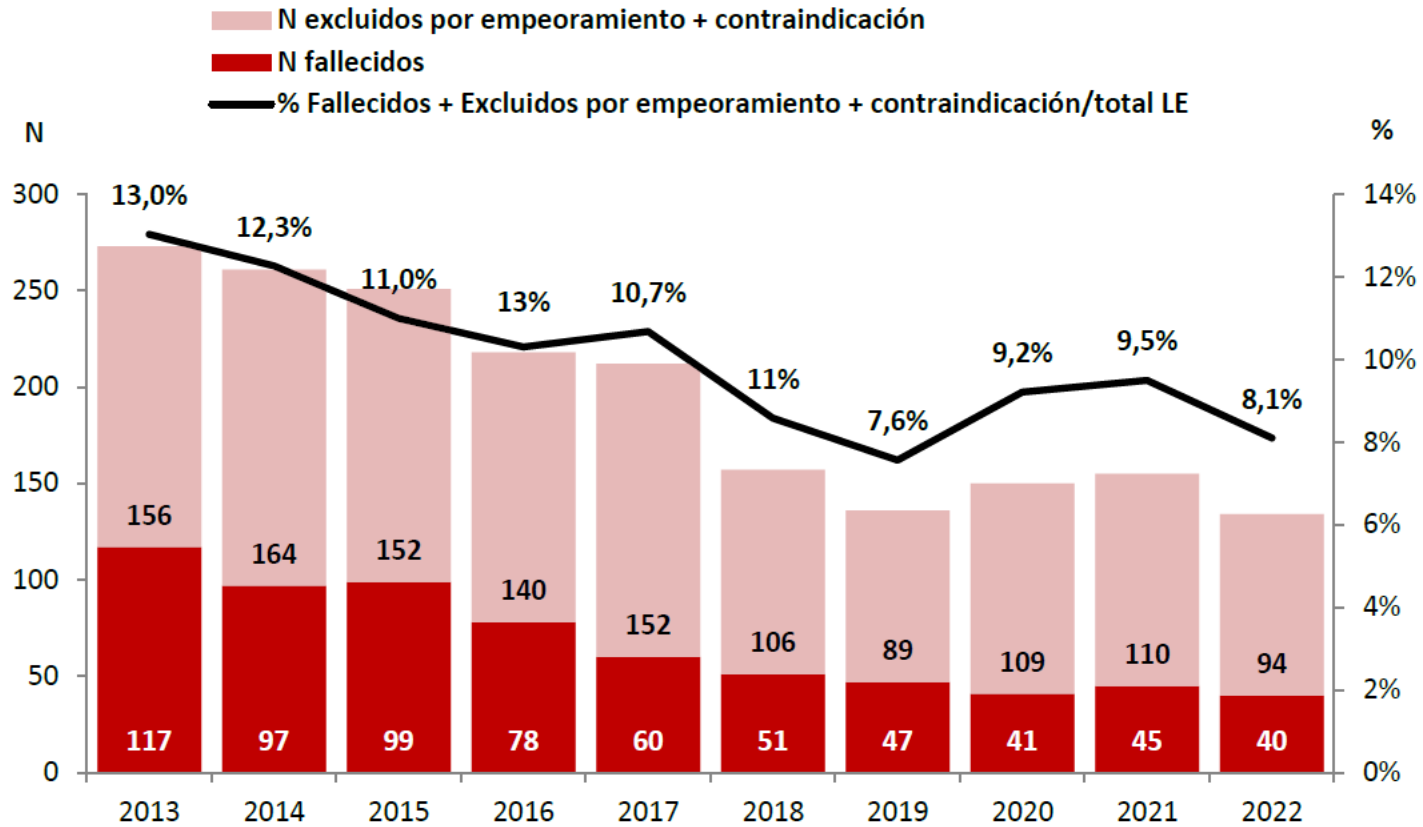


Figura 45. Evolución de la lista de espera de trasplante hepático. España 2013-2022.

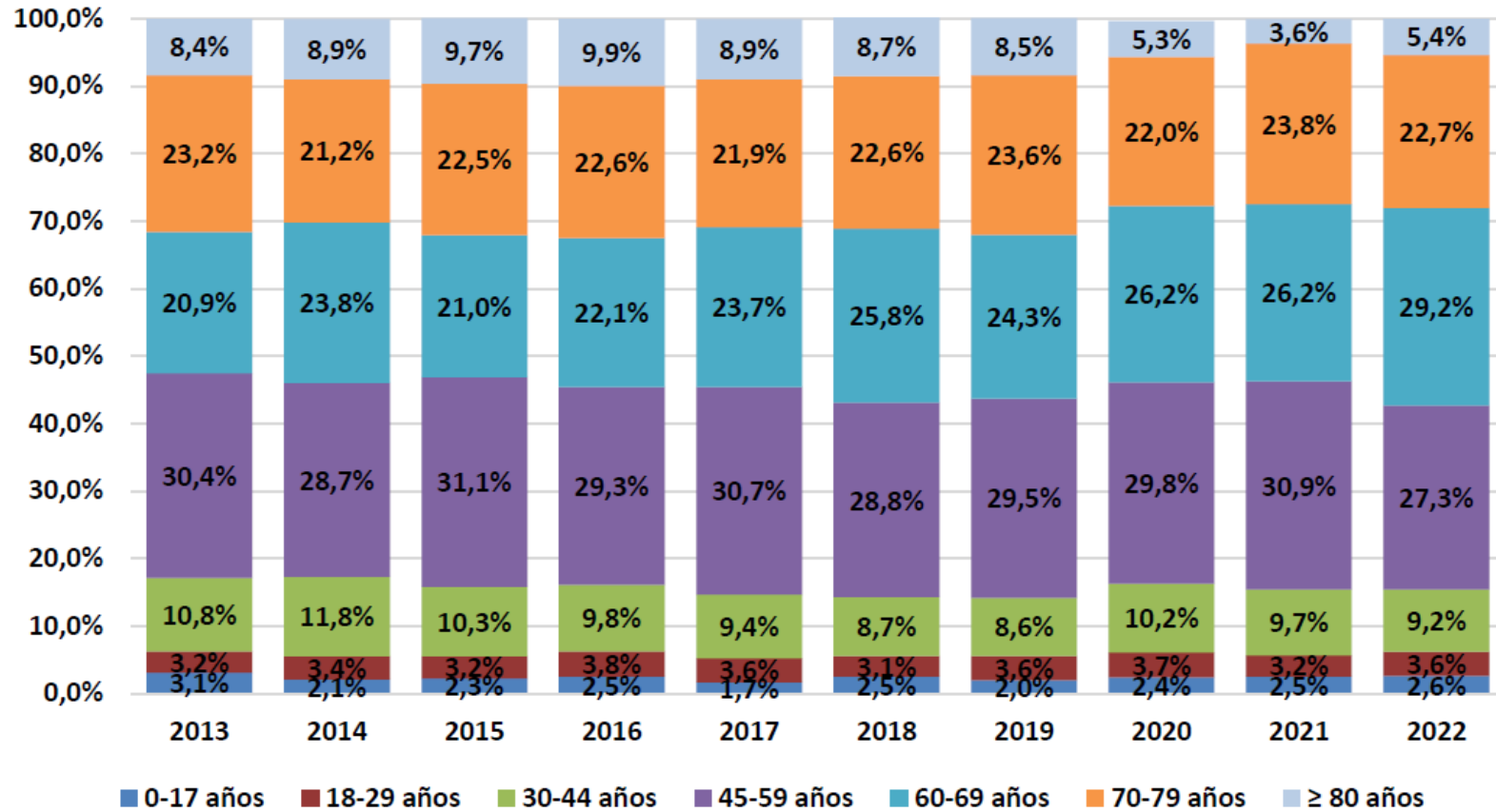
RETH 2022



Evolución del número de pacientes fallecidos y excluidos por contraindicación/ empeoramiento en lista de espera para trasplante hepático. España 2013-2022.

ONT 2022





Grupos de edad de los donantes de órganos (%). España 2013-2022.

**MÁS DE LA MITAD
DE LOS
DONANTES ≥ 60
AÑOS,
28% ≥ 70 AÑOS
5% ≥ 80 AÑOS**

**Media de
edad**

59 años

2020

59 años

2021

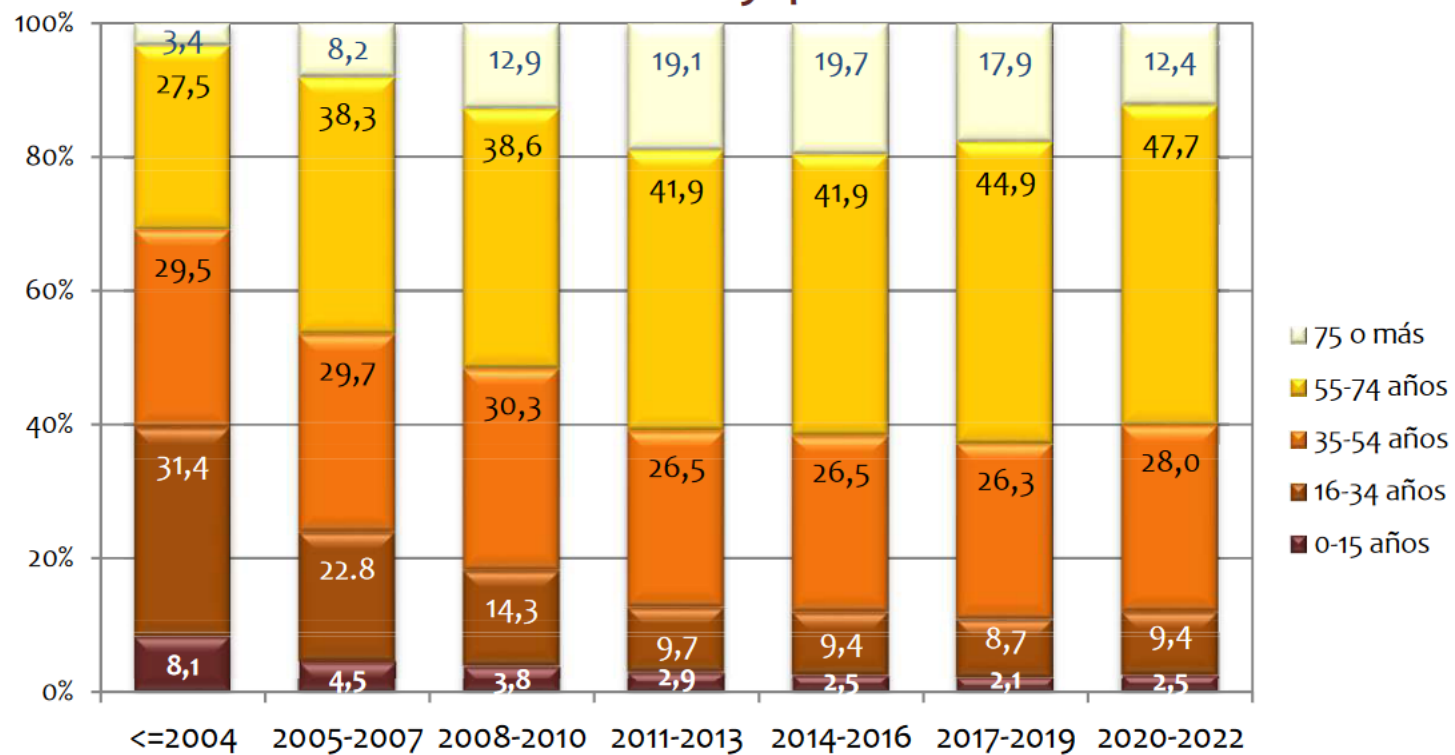
60 años

2022



ONT 2022

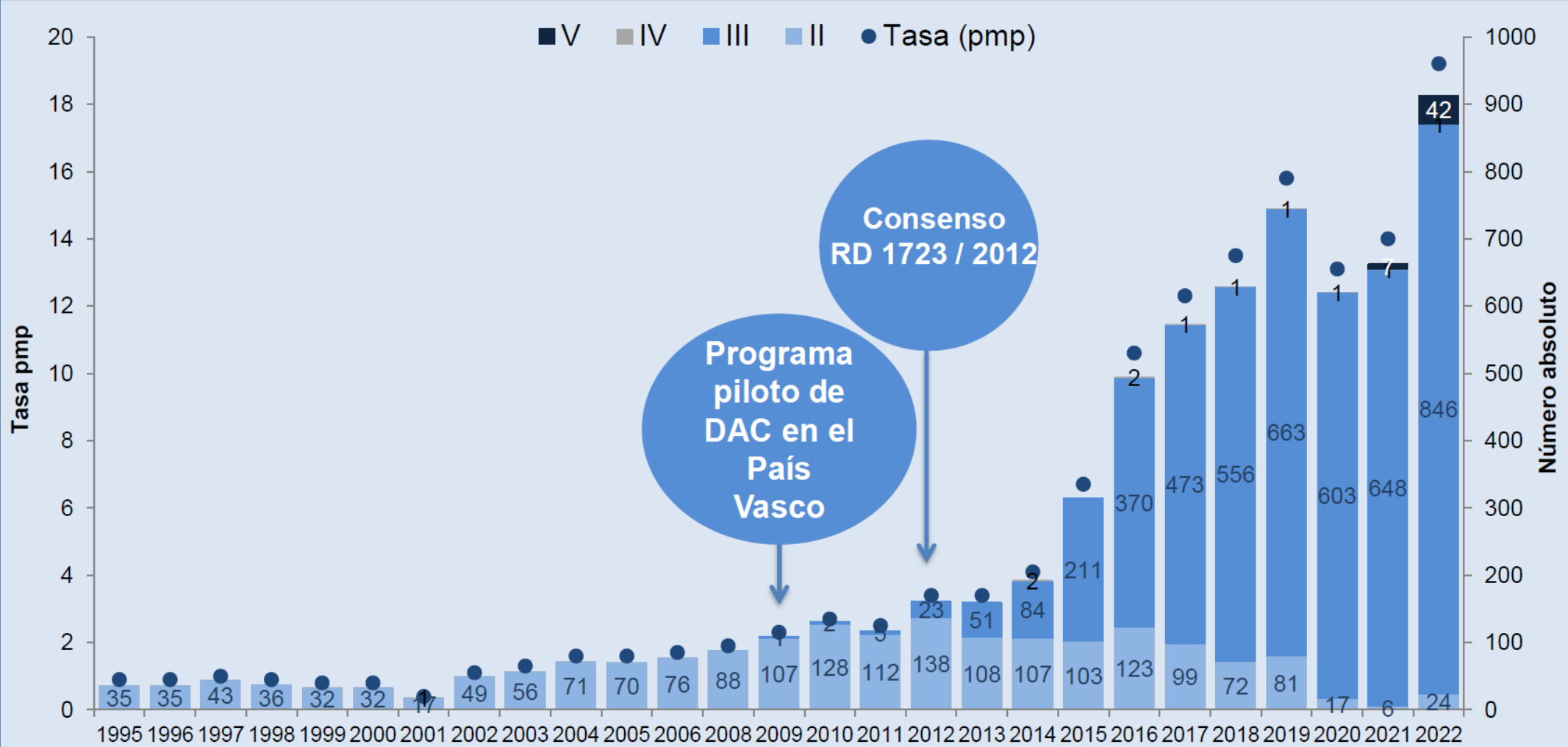
EVOLUCIÓN POR FECHA DE TRASPLANTE DE LA EDAD DEL DONANTE 1984-2022



Donantes en asistolia controlada

- Documento Nacional de Consenso 2012. Donación en Asistolia en España: Situación Actual y Recomendaciones. 1.5.6 Recomendaciones relativas a la preservación, extracción y estudio de la viabilidad de los órganos. Disponible en: <http://www.ont.es>.
- 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. Página web Organización Nacional de Trasplantes. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Legislacin/BOERD1723-2012.pdf>
- Donación en Asistolia en España: Situación actual y Recomendaciones. Documento de Consenso 2015.

Donación en asistolia

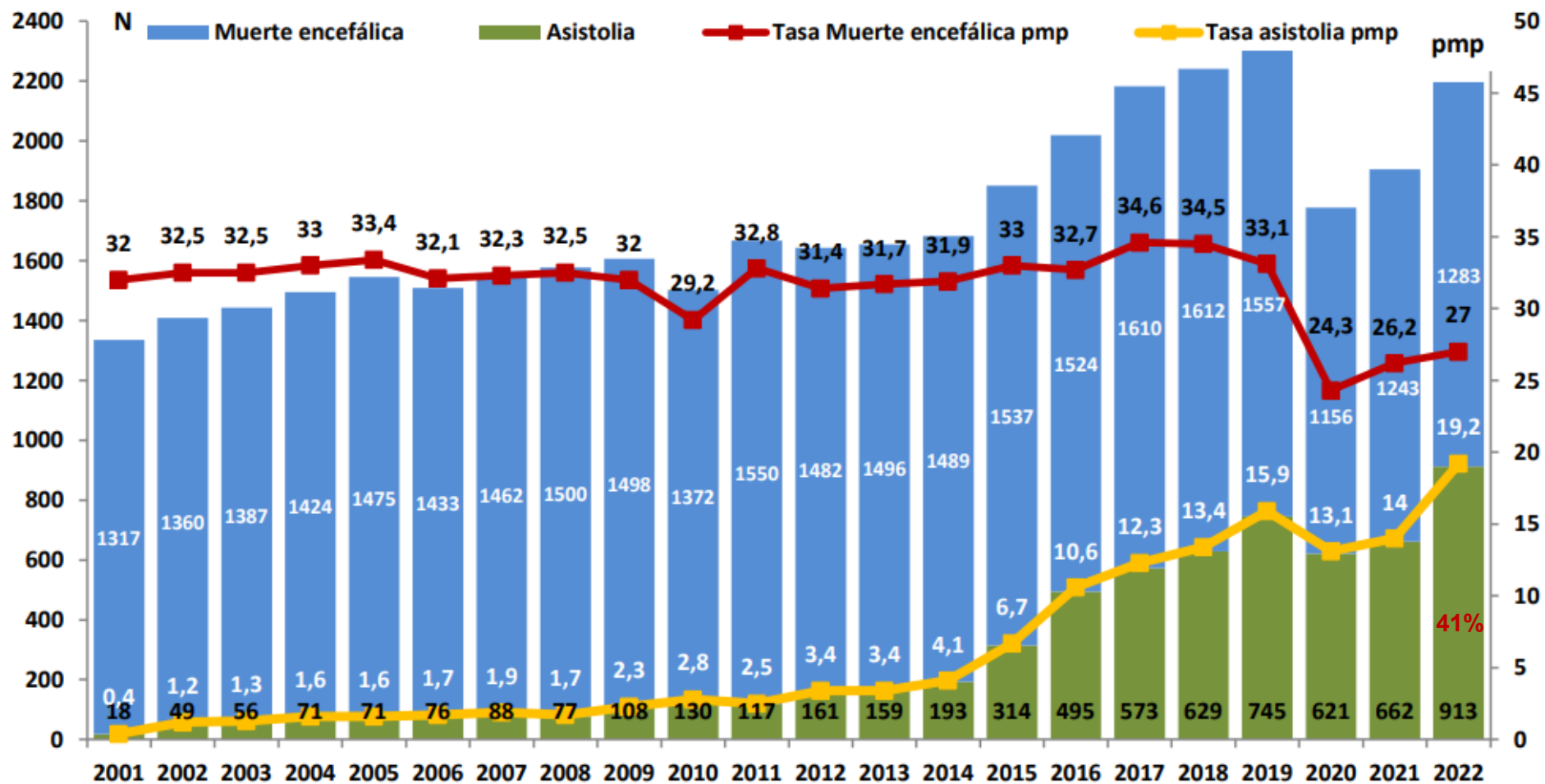


913

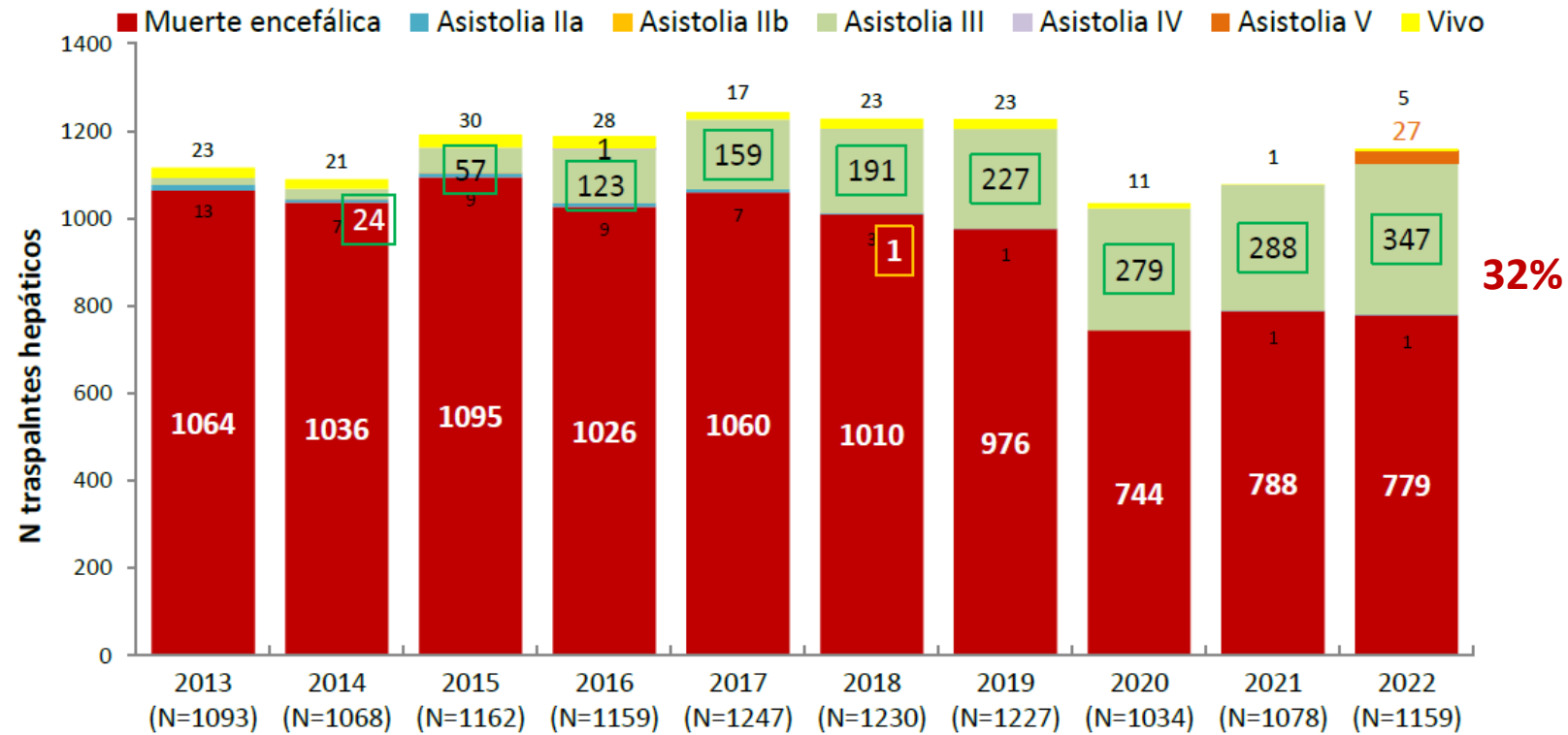


2022

Fuente: Organización Nacional de Trasplantes



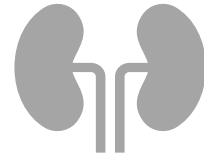
Número Total y Tasa anual (pmp) de donantes de órganos según el tipo de donante. España 2001 - 2022.



Procedimientos de trasplante hepático realizados en España según el tipo de donante. España 2013-2022.



Prestación de Ayuda para Morir: Ley Orgánica 3/2021, de 24 de marzo, para regulación de la eutanasia, dirigida a aquellas personas que, frente a una enfermedad grave e incurable o un padecimiento grave, crónico e imposibilitante, hayan manifestado, de manera plenamente libre y autónoma, su voluntad de acabar con su vida.

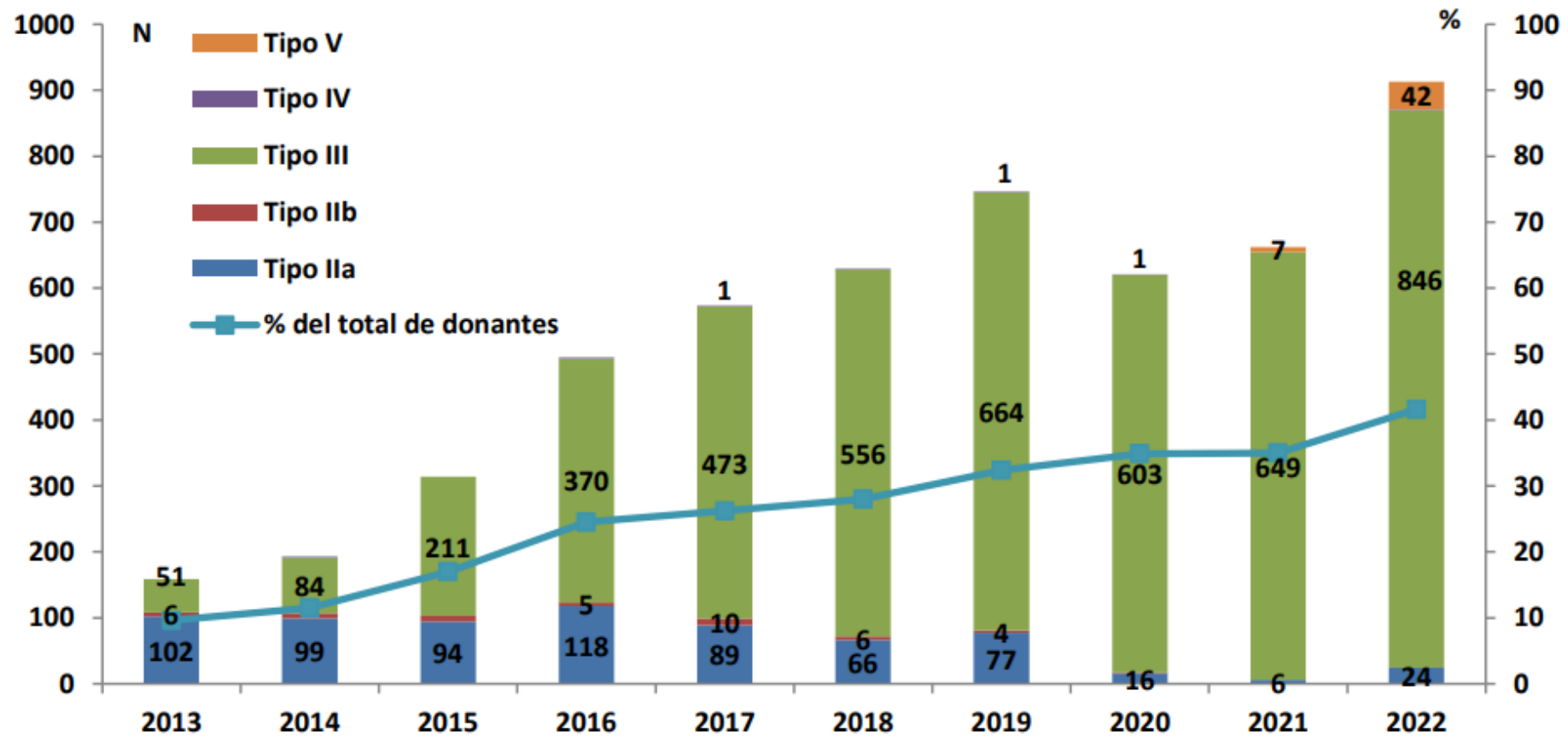


Es técnicamente posible la obtención de órganos para trasplante tras el fallecimiento en estas circunstancias a través de un proceso de donación en asistolia controlada (DAC), es obligación del sistema sanitario asegurar esta opción a aquellas personas que la contemplen dentro de su plan de final de vida.

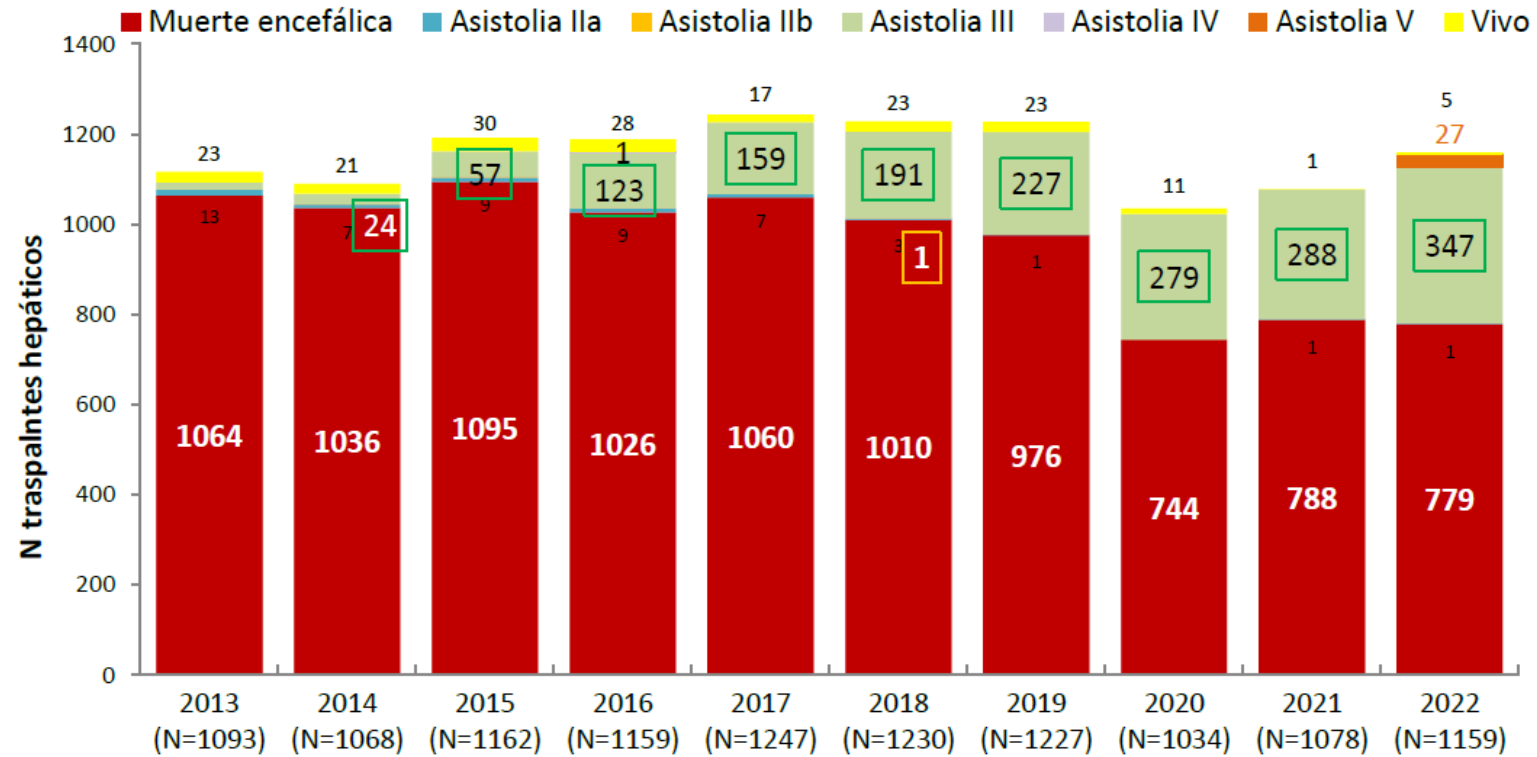


La donación de órganos tras la realización de la PAM se ha reconocido como una categoría específica (categoría V) dentro de la clasificación de Maastricht modificada de París de donantes en asistolia.

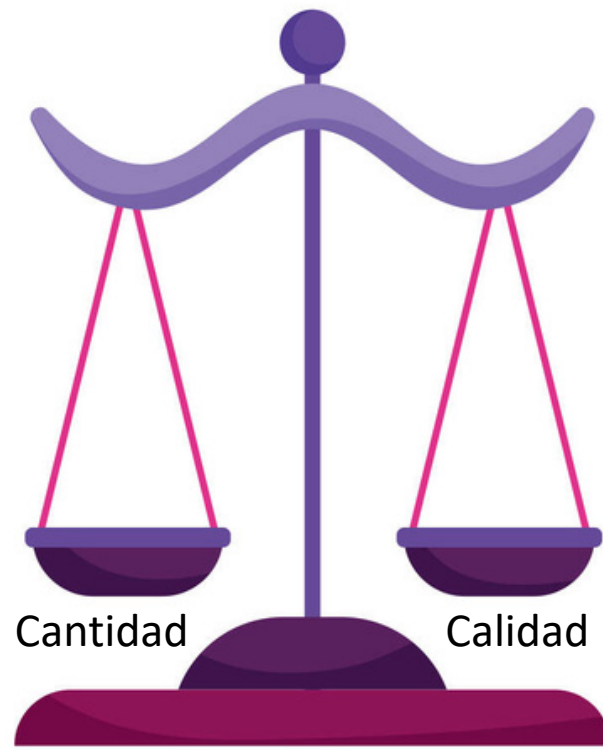
*https://www.msrebs.gob.es/eutanasia/docs/Manual_BBP_P_eutanasia.pdf



Evolución del número de asistolias en función del tipo (Maastricht) y del porcentaje de los donantes en asistolia sobre el total de donantes. España 2013-2022.



Procedimientos de trasplante hepático realizados en España según el tipo de donante. España 2013-2022.



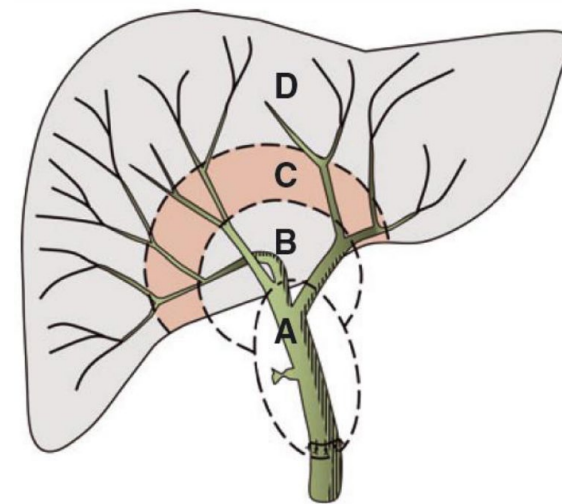
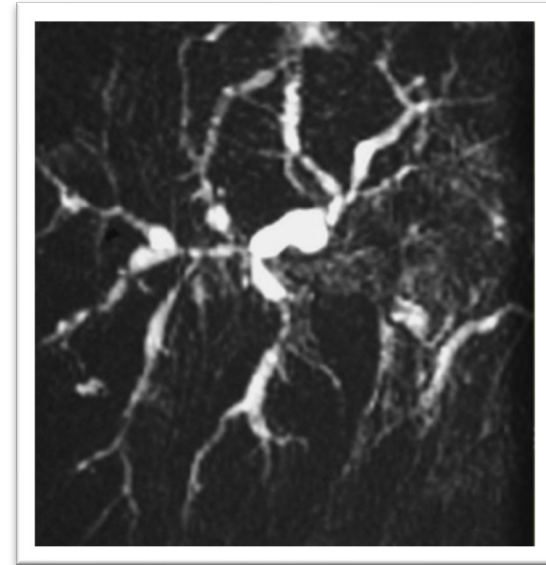
Donantes de “riesgo”

Fallo primario

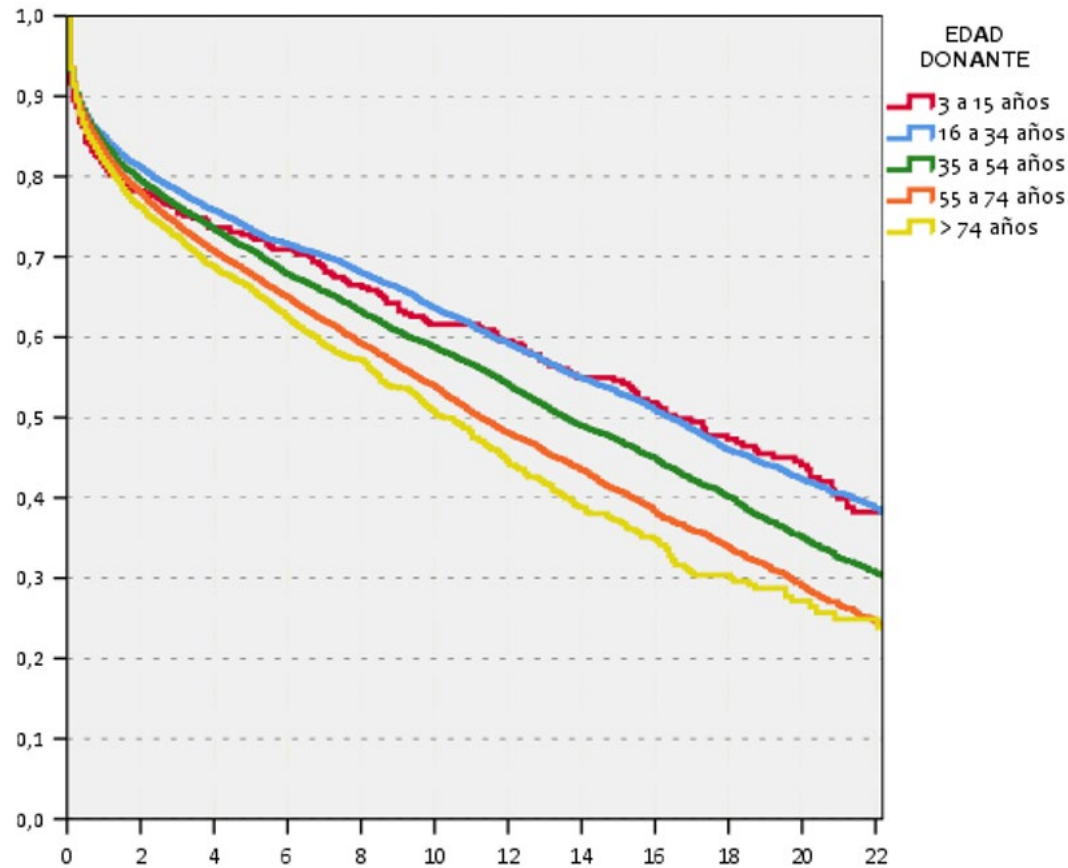
Disfunción primaria

Complicaciones biliares intrahepáticas (Colangiopatía isquémica)

Menor supervivencia del injerto



Supervivencia del injerto en receptores adultos según la edad del donante en Tx electivos (1991-2022)



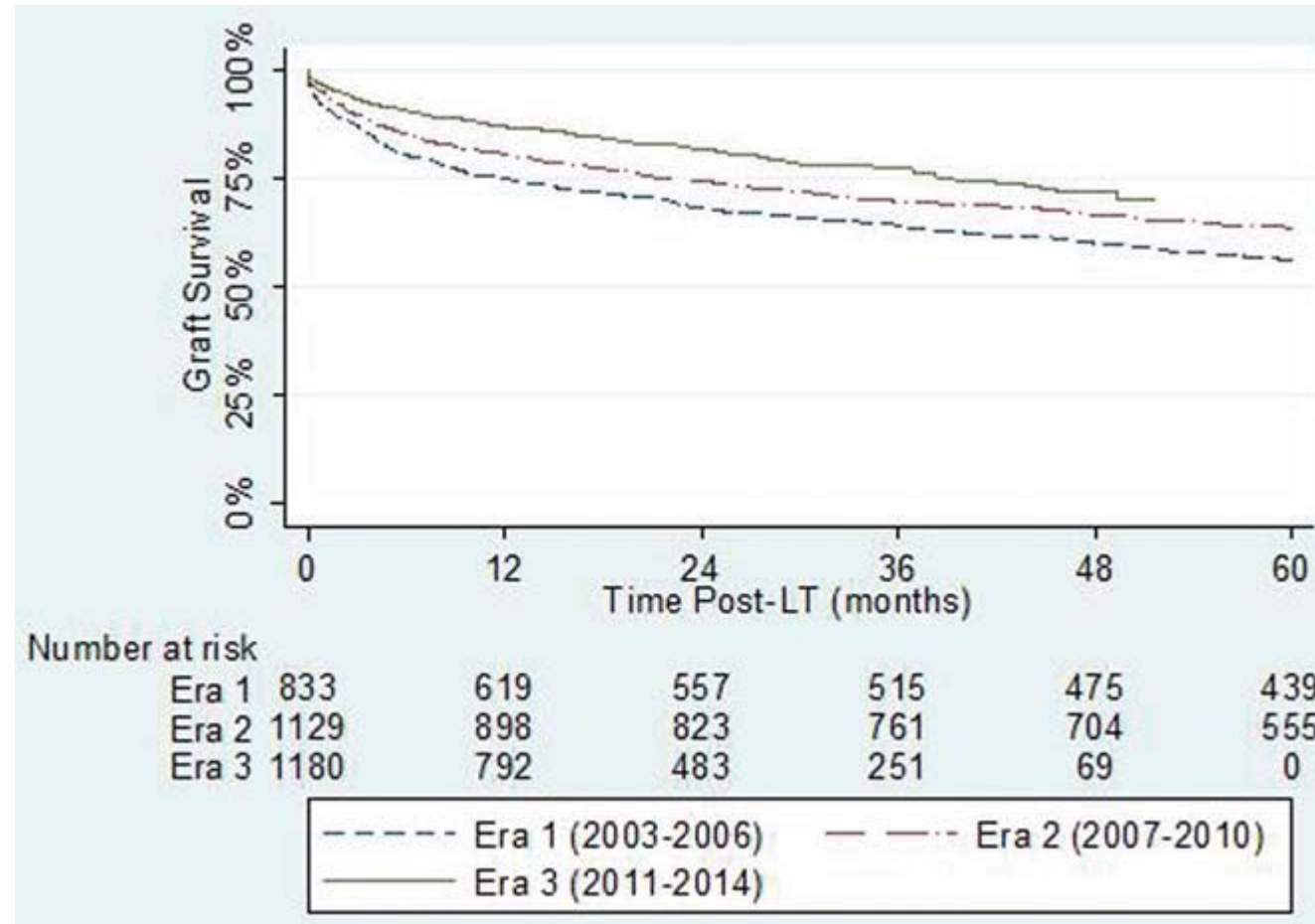
Supervivencia	1 mes	1 año	3 años	5 años	10 años	15 años
<16 años (372)	91.7%	81.3%	75.4%	72.5%	61.6%	54.6%
16-34 años (4482)	93.3%	84.9%	78.2%	73.3%	63.5%	52.9%
35-54 años (7422)	93.3%	84%	76.2%	70.8%	58.6%	47.1%
55-74 años (10097)	93.5%	83%	73.9%	67.8%	53.7%	40.8%
≥75 años (3110)	93.5%	81.8%	72.4%	65.9%	50.3%	37%

GLOBAL Wilcoxon Test $p < 0.01$
 Todas las comparaciones $p < 0.05$ a partir de 16-34 años vs siguientes

RETH 2022


Improving National Results in Liver Transplantation Using Grafts From Donation After Cardiac Death Donors.

KP. Croome (Mayo Clinic) (Transplantation, 2016)



Graft survival estimates by era of DCD LT. Era 1 vs era 2 ($P = 0.001$), era 2 vs era 3 ($P < 0.001$), era 1 vs era 3 ($P < 0.001$).

Results in liver transplantation using grafts from donors after controlled circulatory death: A single-center experience comparing donor grafts harvested after controlled circulatory death to those harvested after brain death

Alejandra Otero¹  | María Angeles Vázquez¹ | Francisco Suárez¹ | Sonia Pértega² | Jose Ignacio Rivas¹ | Fernando Mosteiro³ | Manuel Gómez¹

	DBD	DCD	P
Peak AST (UI/L) (median)	1128 (2662)	1798 (1771)	.001
Peak ALT (UI/L) (median)	1080 (1838)	1551 (1435)	.002
Bilirubin at 1 y (mg/dL) (median)	0.9 (1.0)	0.7 (0.6)	.220
Alkaline phosphatase at 1 y (mg/dL) (median)	246 (235)	198 (145)	.196
INR (median)	1.4 (0.3)	1.3 (0.2)	.544
Primary non-function (n/%)	0	2 (3.1%)	-
Biliary complications (n/%)	80 (32.3%)	13 (23.6%)	.083
IC	5 (2%)	1 (1.5%)	.999
Bile leak	10 (12.5%)	0	-
Anastomotic stricture	45 (56.3%)	6 (46.2%)	-
AKI (n/%)	28 (11.5%)	4 (6.2%)	.211
Hepatic artery thrombosis (n/%)	17 (6.7%)	3 (4.6%)	.775
Hepatic artery stenosis (n/%)	24 (9.5%)	4 (6.2%)	.393
Acute cellular rejection (n/%)	27 (10.8%)	4 (6.3%)	.280
Hospital stay (days) (median)	25 (17)	20 (14)	.010
Intensive care stay (days) (median)	5.9 (8)	4.6 (3.7)	.169

Abdominal normothermic regional perfusion in controlled donation after circulatory determination of death liver transplantation: Outcomes and risk factors for graft loss





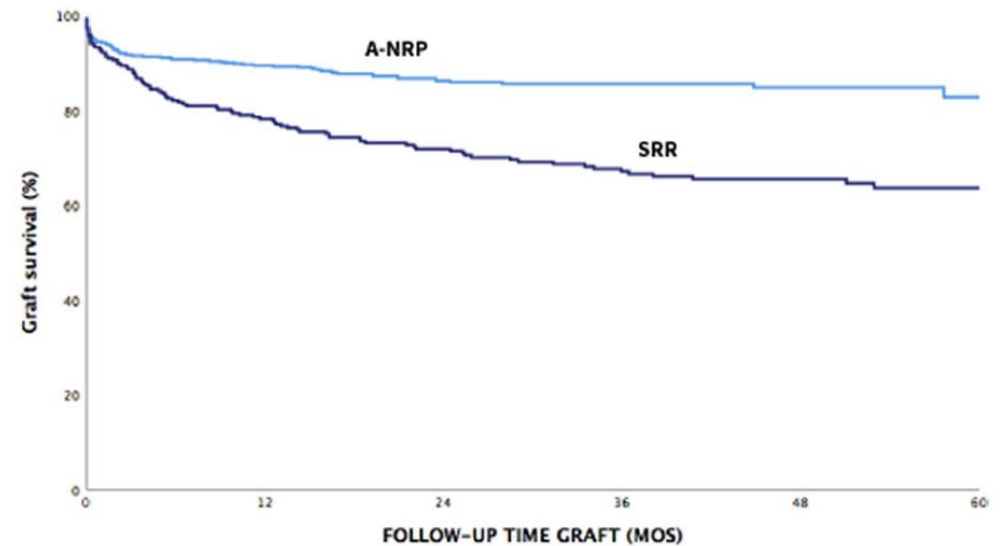
Amelia J. Hessheimer^{1,2,3}  | Gloria de la Rosa⁴ | Mikel Gastaca⁵  | Patricia Ruiz⁵  | Alejandra Otero⁶ | Manuel Gómez⁶ | Felipe Alconchel⁷  | Pablo Ramírez⁷ | Andrea Bosca⁸ | Rafael López-Andújar⁸ | Lánder Atutxa⁹ | Mario Royo-Villanova⁷ | Belinda Sánchez¹⁰ | Julio Santoyo¹⁰ | Luis M. Marín¹¹ | Miguel Á. Gómez-Bravo¹¹ | Fernando Mosteiro⁶ | María T. Villegas Herrera¹² | Jesús Villar del Moral¹² |

TABLE 4 Controlled DCD posttransplant complications and outcomes

	A-NRP (N = 545)	SRR (N = 258)	Unadjusted		Adjusted ^a	
			Risks estimate (95% CI) ^b	p value	Risks estimate (95% CI) ^b	p value
EAD (%)	81 (15)	60 (23)	0.576 (0.397–0.837)	.004	0.562 (0.363–0.871)	.010
PNF (%)	16 (3)	15 (6)	0.490 (0.238–1.007)	.052	0.573 (0.252–1.303)	.184
HAT (%)	22 (4)	19 (7)	0.529 (0.281–0.996)	.049	0.452 (0.219–0.932)	.032
All biliary complications (%) ^c	63 (12)	75 (29)	0.319 (0.219–0.464)	<.001	0.300 (0.197–0.459)	<.001
ITBL (%)	6 (1)	24 (9)	0.109 (0.044–0.269)	<.001	0.112 (0.042–0.299)	<.001
Re-transplantation (%)	19 (3.5)	31 (12)	0.265 (0.146–0.478)	<.001	0.279 (0.147–0.531)	<.001
Graft loss ^d (%)	77 (14)	88 (34)	0.422 (0.311–0.574)	<.001	0.371 (0.267–0.516)	<.001
Patient death (%)	65 (12)	66 (26)	0.494 (0.350–0.696)	<.001	0.540 (0.373–0.781)	.001

Abdominal normothermic regional perfusion in controlled donation after circulatory determination of death liver transplantation: Outcomes and risk factors for graft loss

Amelia J. Hessheimer^{1,2,3} | Gloria de la Rosa⁴ | Mikel Gastaca⁵ | Patricia Ruíz⁵ | Alejandra Otero⁶ | Manuel Gómez⁶ | Felipe Alconchel⁷ | Pablo Ramírez⁷ | Andrea Bosca⁸ | Rafael López-Andújar⁸ | Lánder Atutxa⁹ | Mario Royo-Villanova⁷ | Belinda Sánchez¹⁰ | Julio Santoyo¹⁰ | Luís M. Marín¹¹ | Miguel Á. Gómez-Bravo¹¹ | Fernando Mosteiro⁶ | María T. Villegas Herrera¹² | Jesús Villar del Moral¹² |

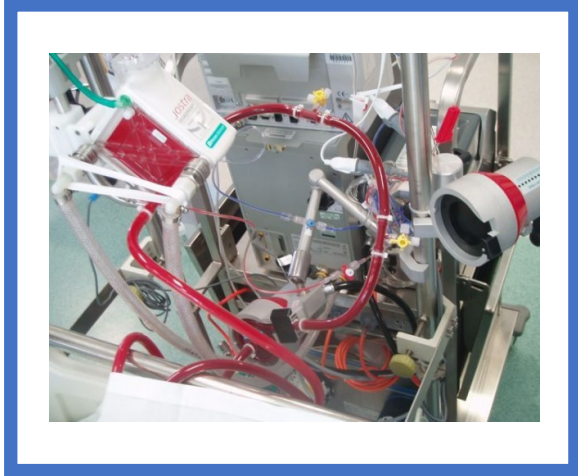


No. at risk	0	12	24	36	48	60
A-NRP	545	488	316	179	91	34
SRR	258	202	167	130	88	41

Minimizar los tiempos de isquemia

Desarrollar mecanismos de protección

Protocolos de perfusion (in situ/ex situ)



Métodos de preservación de órganos



“In situ” Normothermic regional perfusion (NRP): Se aplica directamente en el donante en el caso de DCD para evaluar los órganos tras la parada cardíaca y antes de iniciar la isquemia fría.



“Ex situ” Hypothermic oxygenated perfusión (HOPE): reintroducción de oxígeno a bajas temperaturas tras almacenamiento en frío o tras NPR.



“Ex situ” Normothermic machine perfusion (NMP): se aplica durante el transporte del injerto o posteriormente en el centro receptor. Sustituye al almacenamiento en frío evitando la isquemia adicional.

Métodos de preservación de órganos

Principles and tools	Benefits	Mechanisms	Opportunities	Challenges
Perfusion techniques for liver preservation and evaluation				
Normothermic regional perfusion (NRP): immediate recirculation of donor blood <i>in situ</i> as initial step of organ procurement, for 2-4 h at 37 °C, followed by cold <i>in situ</i> flush, liver removal and transport	Early reintroduction of oxygen Early liver evaluation Perfusion of more than one organ Physiologic liver position and communication with other organs	Immediate IRI and release of proinflammatory and organ-specific molecules, <i>e.g.</i> , DAMPs, cytokines, lactate, liver enzymes	Assess viability, increase utilisation, combination with <i>ex situ</i> machine perfusion for additional treatment and viability testing	Only for specific donor types (<i>e.g.</i> , DCD) Logistically difficult to prolong to apply specific treatments Consensus needed for different abdominal organs No viability testing after additional cold storage
Normothermic machine perfusion (NMP): <i>ex situ</i> liver perfusion at 37° with a blood-based perfusate (or oxygen carrier), applied after cold liver flush and procurement, during or after transport to recipient centre for 4-24 h	Reduces injury when applied instead of cold storage Reduces ischaemia (= hypoxia) duration with reduced liver injury at transplantation (<i>e.g.</i> , EAD)	IRI and release of proinflammatory and organ-specific molecules, <i>e.g.</i> , DAMPs, cytokines, lactate, transaminases	Assess viability (<i>e.g.</i> , perfusate, bile) Increase utilisation Prolong preservation for optimised logistics	Device transport Costs and labour intensity Validate viability markers less effective with previous cold storage before NMP
Hypothermic oxygenated perfusion (HOPE, D-HOPE, HMP-O₂): <i>ex situ</i> liver perfusion at 8-12 °C with a highly oxygenated (PO ₂ >80 kPa) artificial perfusion solution, after standard procurement, during or after transport for 2-24 h	Prepares livers (mitochondria) for reperfusion at normothermic conditions Reduces IRI, improves post-transplant outcomes (liver function, graft survival, reduced complications) Applied after cold storage	Reprogramme mitochondria (re-activate respiration without significant ROS release, reduce toxic metabolites, recharge ATP)	Assess viability (perfusate) Increase utilisation Prolong preservation for optimised logistics Combination with NMP to reduce IRI-inflammation	Additional costs compared to cold storage Validate viability markers

“In situ” normothermic regional perfusion (NRP):



Se aplica directamente en el donante para evaluar los órganos tras la parada cardíaca (DCD) y antes de iniciar la isquemia fría.

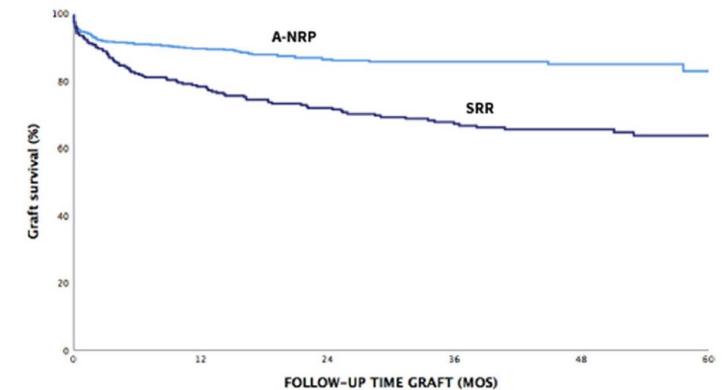


El compartimento abdominal se somete a un período mínimo de reperfusión con sangre oxigenada en condiciones de normotermia durante 2-4 h.



El análisis de diferentes moléculas (lactato, transaminasas, pH) permite valorar la viabilidad de los órganos.

- Disminuyó la incidencia de Colangiopatía isquémica en DCD
- Incrementó la supervivencia de los injertos DCD



No. at risk	0	12	24	36	48	60
A-NRP	545	488	316	179	91	34
SRR	258	202	167	130	88	41

Hypothermic oxygenated perfusión “Ex situ” (HOPE)

- ✓ Prepara al hígado para la reperfusión.
- ✓ El añadir oxígeno durante la perfusión en hipotermia es beneficioso debido a su efecto protector en la mitocondria, reduciendo los metabolitos tóxicos y restaurando los niveles de ATP.
- ✓ Se aplica fundamentalmente tras el almacenamiento en frío y el transporte del órgano.

➤ Disminuye el daño por isquemia-reperfusión (injertos con esteatosis, de edad avanzada, tiempo de isquemia prolongado...)



Normothermic “ex situ” machine perfusión (NMP):



Suministra al hígado, después de la extracción, nutrientes y oxígeno a 37°C utilizando una perfusión basada en sangre.



NMP ofrece la oportunidad de valorar el daño del injerto y su función. La valoración de la viabilidad del injerto durante NMP se basa en la eliminación del lactato, en la producción de bilis y su composición.

- NMP ofrece la oportunidad de valorar el daño del injerto y su función
- Recuperar injertos descartados?



Protocolo CHUAC

Donantes en asistolia: NRP

Donantes con tiempo de isquemia prolongado >6-8 h (Otra comunidad, re-Tx, Tx combinado): HOPE

Donantes con esteatosis > 30%: HOPE

Donantes de edad avanzada >70 años: HOPE

Mejorar la calidad de los injertos y la supervivencia

Métodos de preservación de órganos

Recuperar injertos ya descartados?

Sequential hypothermic and normothermic machine perfusion enables safe transplantation of high-risk donor livers

Otto B. van Leeuwen^{1,2} | Silke B. Bodewes¹ | Veerle A. Lantinga¹ |
Martijn P.D. Haring¹ | Adam M. Thorne¹ | Isabel M.A. Brüggewirth¹ |
Aad P. van den Berg³ | Marieke T. de Boer¹ | Iris E.M. de Jong^{1,2} | Ruben H.J. de Kleine¹ |
Bianca Lascaris¹ | Maarten W.N. Nijsten⁴ | Koen M.E.M. Reyntjens⁵ |
Vincent E. de Meijer¹ | Robert J. Porte¹

- Valorar la viabilidad de injertos procedentes de donantes de alto riesgo, inicialmente descartados, tras someterlos a DHOPE y NMP.



Tras la valoración funcional durante NMP, 63% cumplieron criterios de viabilidad y fueron trasplantados.

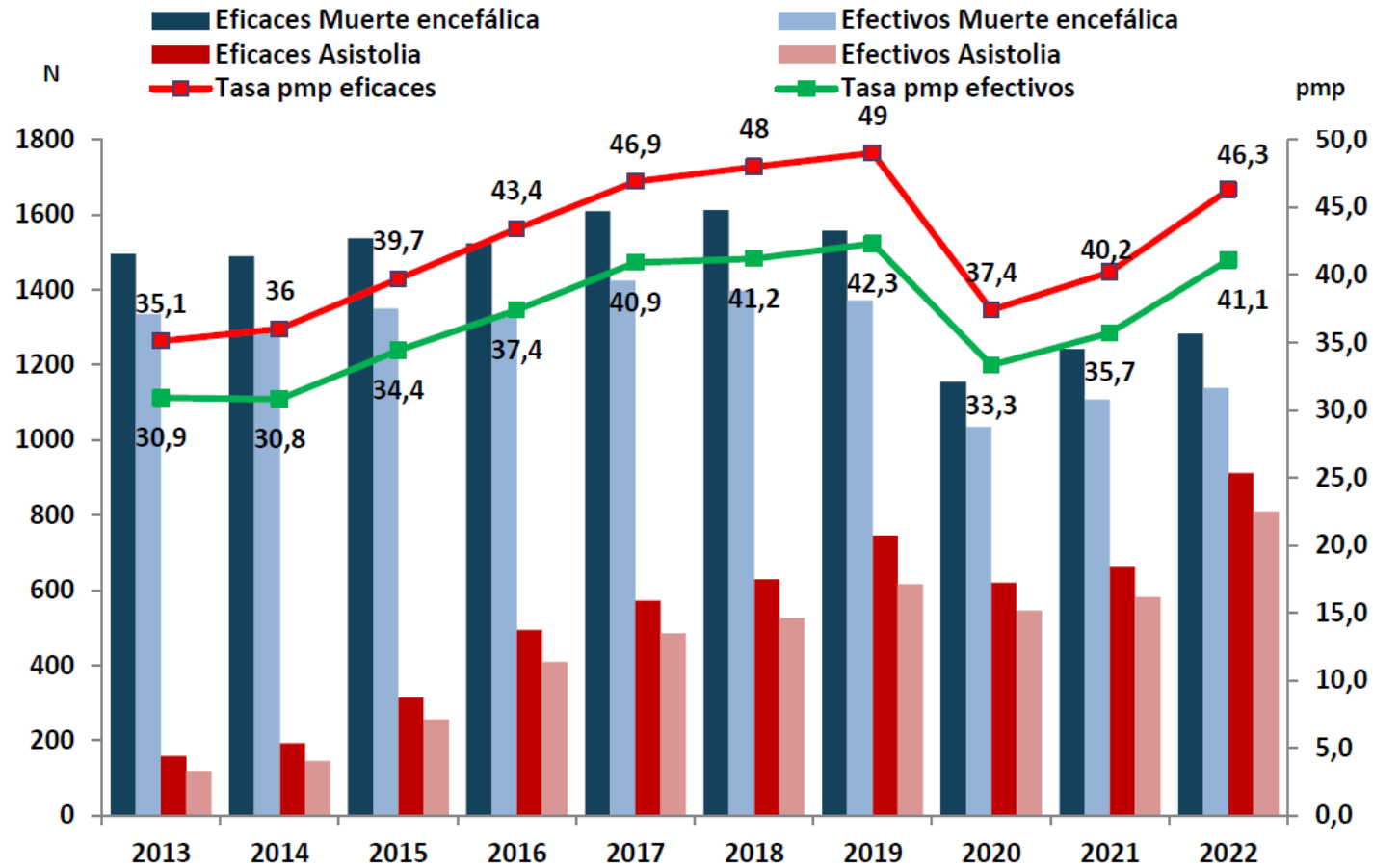


Supervivencia de injerto y paciente al año: 94% y 100%.



Colangiopatía postrasplante:3%.

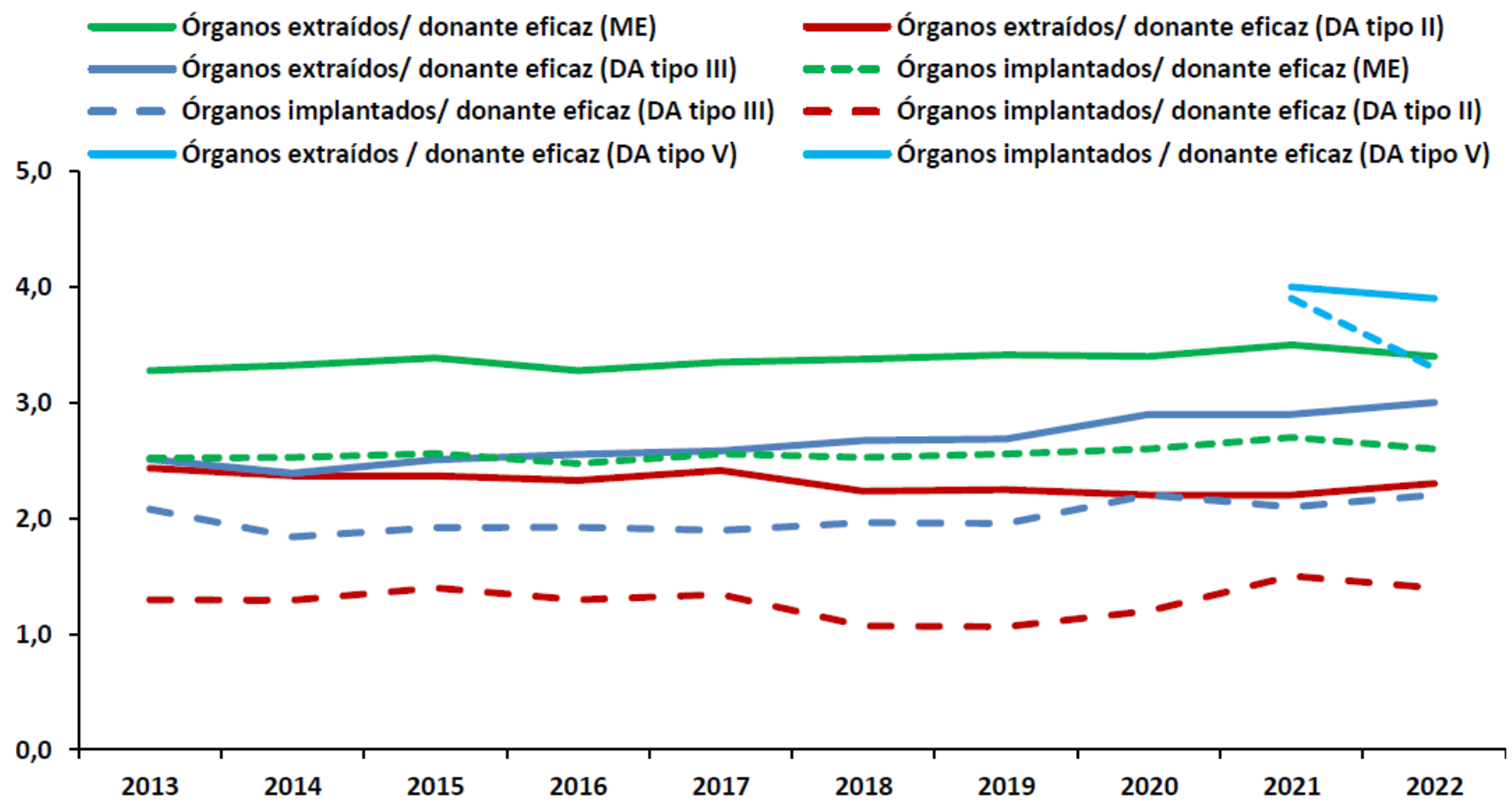
Órganos descartados



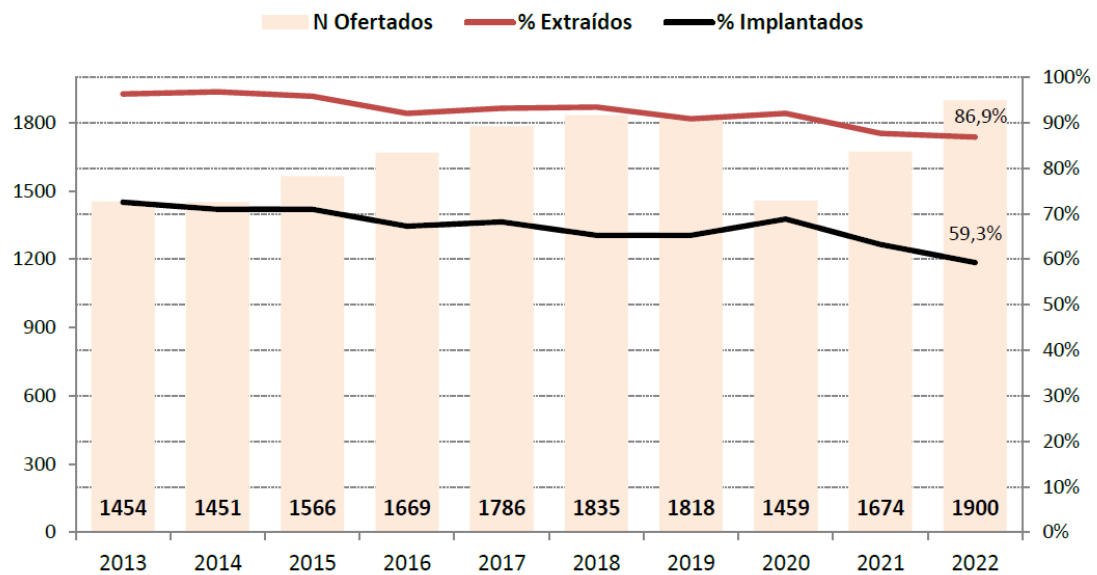
Evolución de la efectividad de la donación. España 2013-2022.

Donante eficaz: Donante del que se ha extraído al menos un órgano; donante efectivo: donante del que se ha trasplantado al menos un órgano.

ONT 2022

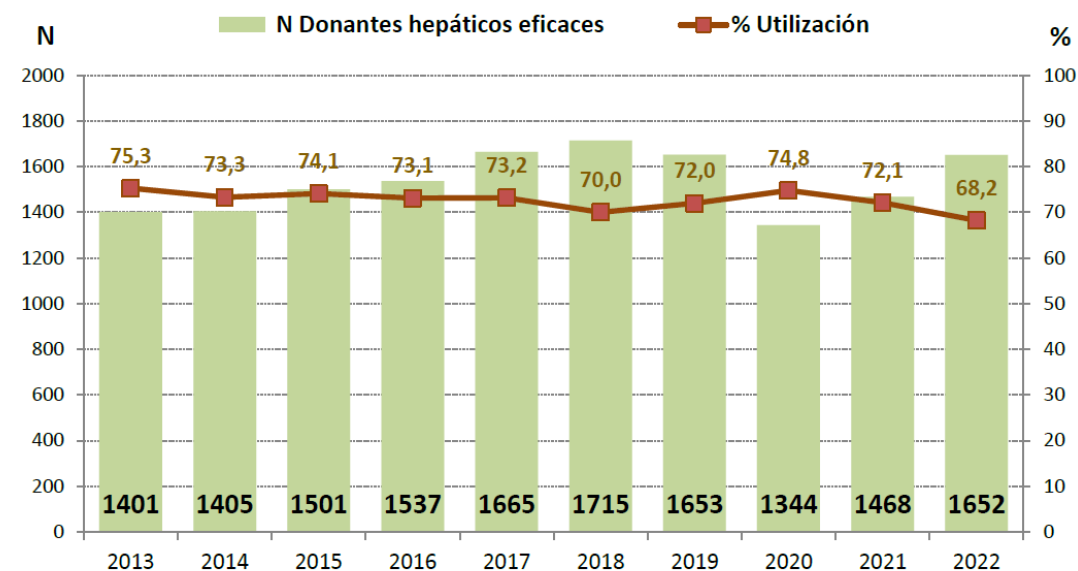


Evolución de los órganos extraídos y trasplantados por donante eficaz (media) (ME /DA tipo II/ DA tipo III, DA tipo V). España 2013- 2022.

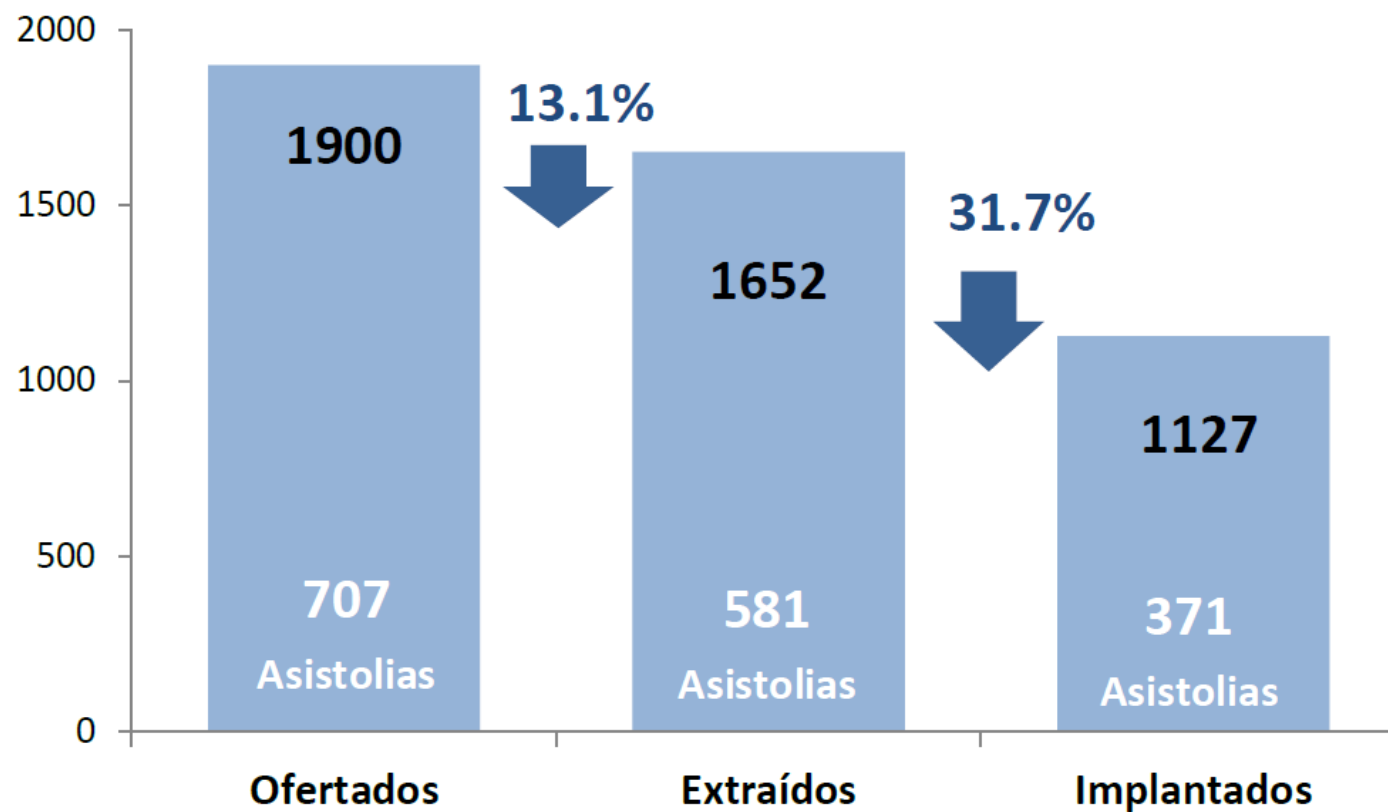


Evolución de donantes ofertados de hígado y porcentaje de donantes eficaces y utilizados del total de los ofertados. España 2013-2022.

ONT 2022



Evolución del número de donantes hepáticos eficaces y porcentaje de utilización (donantes utilizados/donantes hepáticos). España 2013-2022.



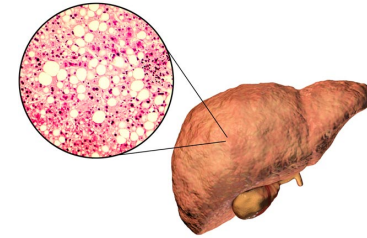
ONT 2022

Evolución donantes hepáticos generados en España ofertados. Se indica el número de donantes en asistolia. España 2022.

Causas de no implante de hígados extraídos (N=524).
España 2022.

	N	%
Aspecto Macroscópico	384	73.3
Sin Especificar	121	31.5
Esteatosis	113	29.4
Ateromatosis	31	8.1
Mala perfusión	49	12.7
Fibrosis	36	9.4
Isquémico/necrosis	34	8.9
Cirrosis / hepatopatía	24	4.6
Biopsia	15	2.9
Tumor fuera del órgano valorado	13	2.5
Problemas anatómicos	8	1.5
Problema quirúrgico durante la extracción	8	1.5
Tumor en el órgano valorado	4	0.8
Otras	68	12.9

Higados esteatósicos

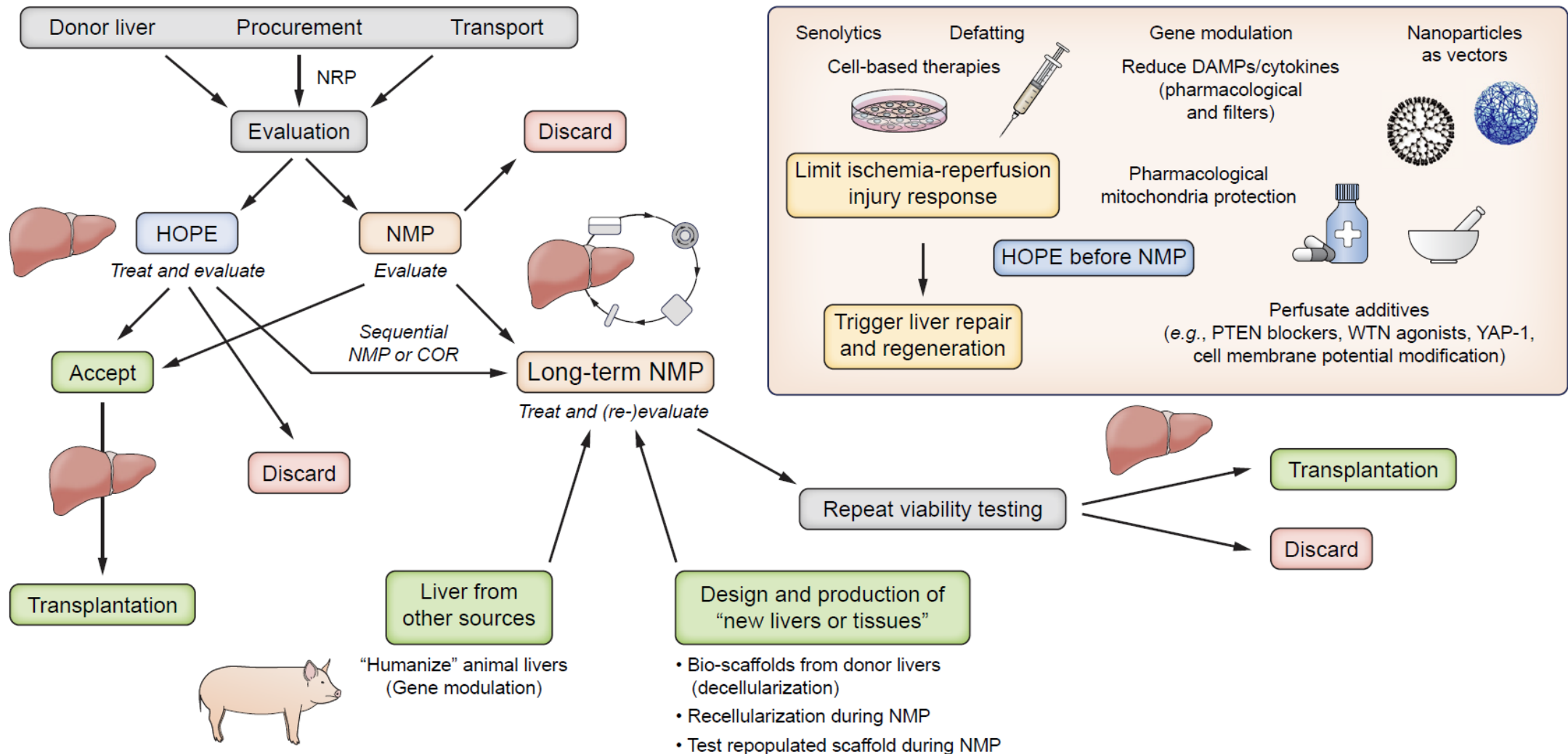


La infiltración grasa es un factor asociado a pobres resultados postrasplante debido a mayor número de complicaciones relacionadas con el síndrome de isquemia reperfusion.

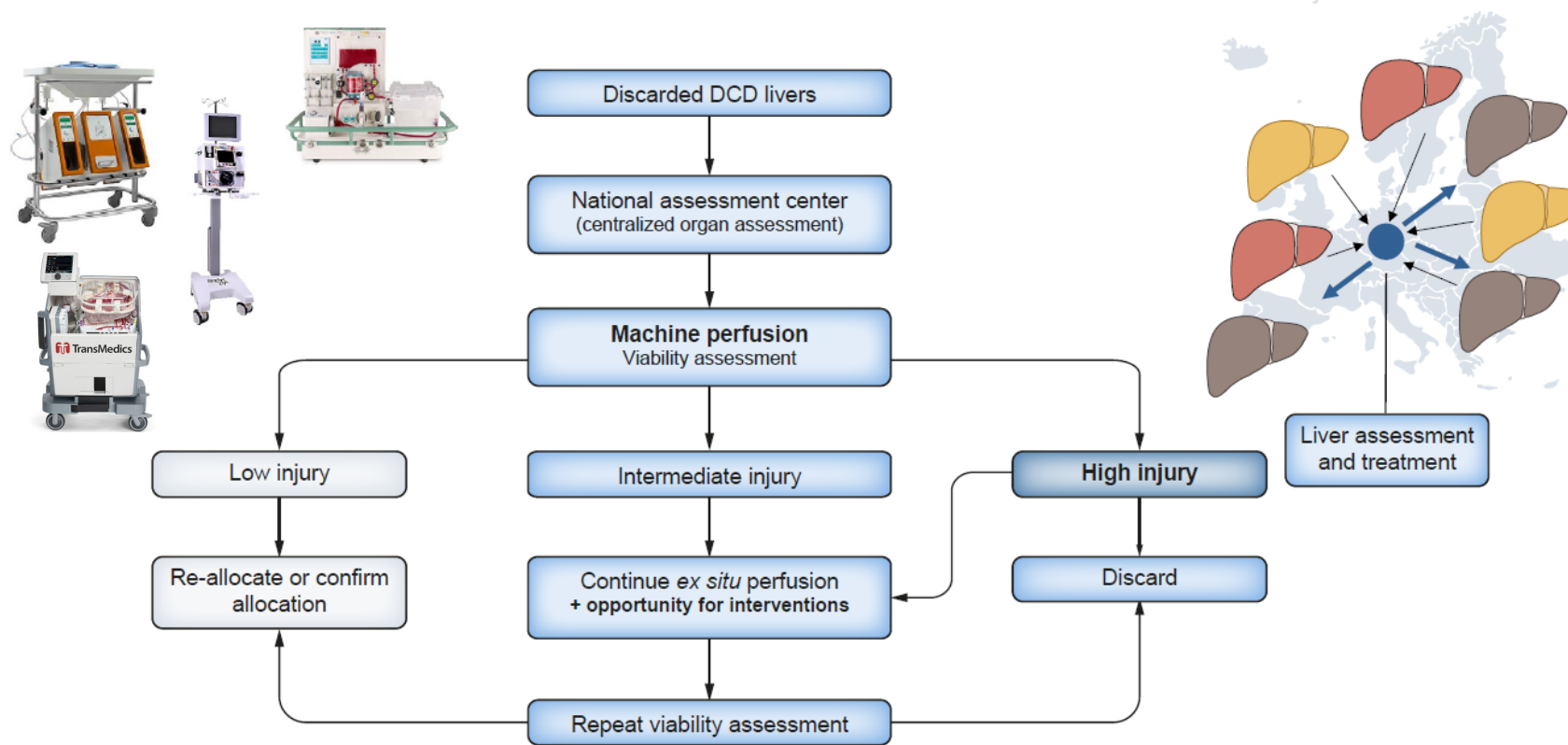
Hay estudios con hígados descartados por esteatosis que sugieren que la esteatosis se podría reducir en un 40% sometiéndolos a 6-12 h de NMP y la adición de diferentes sustancias (“defatting cocktail”).

“Steatotic livers constitute the largest individual cohort of organs which might benefit from active intervention during NMP”

Boteon YL.. Liver Transpl. 2019 Jul;25(7):1007-1022



Futuro: recuperar injertos ya descartados



Future pathways to increase utilization of marginal DCD livers (European repair centers). Outlook on how to potentially save originally discarded liver grafts by transferring them to centrally located professional liver assessment centers, where machine perfusion will be performed, together with graft assessment and subsequent reallocation. DCD, donation after circulatory death.

España: H. Gregorio Marañón, H.La Fe, H. Nuestra señora de la Candelaria, H Clinic de Barcelona.

- Se evaluaron 40 injertos ya descartados para Trasplante (Esteatosis 40%)
- 52% procedían de donantes en asistolia
- Se recuperaron 32 injertos (80%) tras una media de 500 m (120-1140m) en perfusión en normotermia
- 1 (3%) paciente precisó retrasplante por estenosis biliar

Y. Fundora.

Proyecto ONT

RED NACIONAL DE CENTROS DE RECUPERACIÓN HEPÁTICA PERFUSIÓN “EX-SITU” en NORMOTERMIA

Su objetivo es la recuperación de órganos no trasplantables en base a criterios clínicos, analíticos del donante o hallazgos intra-operatorios.

Reflexiones



A pesar del alto número de donaciones en España, aún existe un dis-balance entre el número de trasplantes y el número de pacientes en lista y mortalidad en lista.



Los donantes en asistolia han supuesto un incremento importante en el número de órganos.



Los métodos de preservación permiten mejorar la calidad de los órganos y por tanto aumentar su supervivencia.

Futuro/ Presente



Recuperación de órganos para trasplante (p.e. hígados esteatósicos)



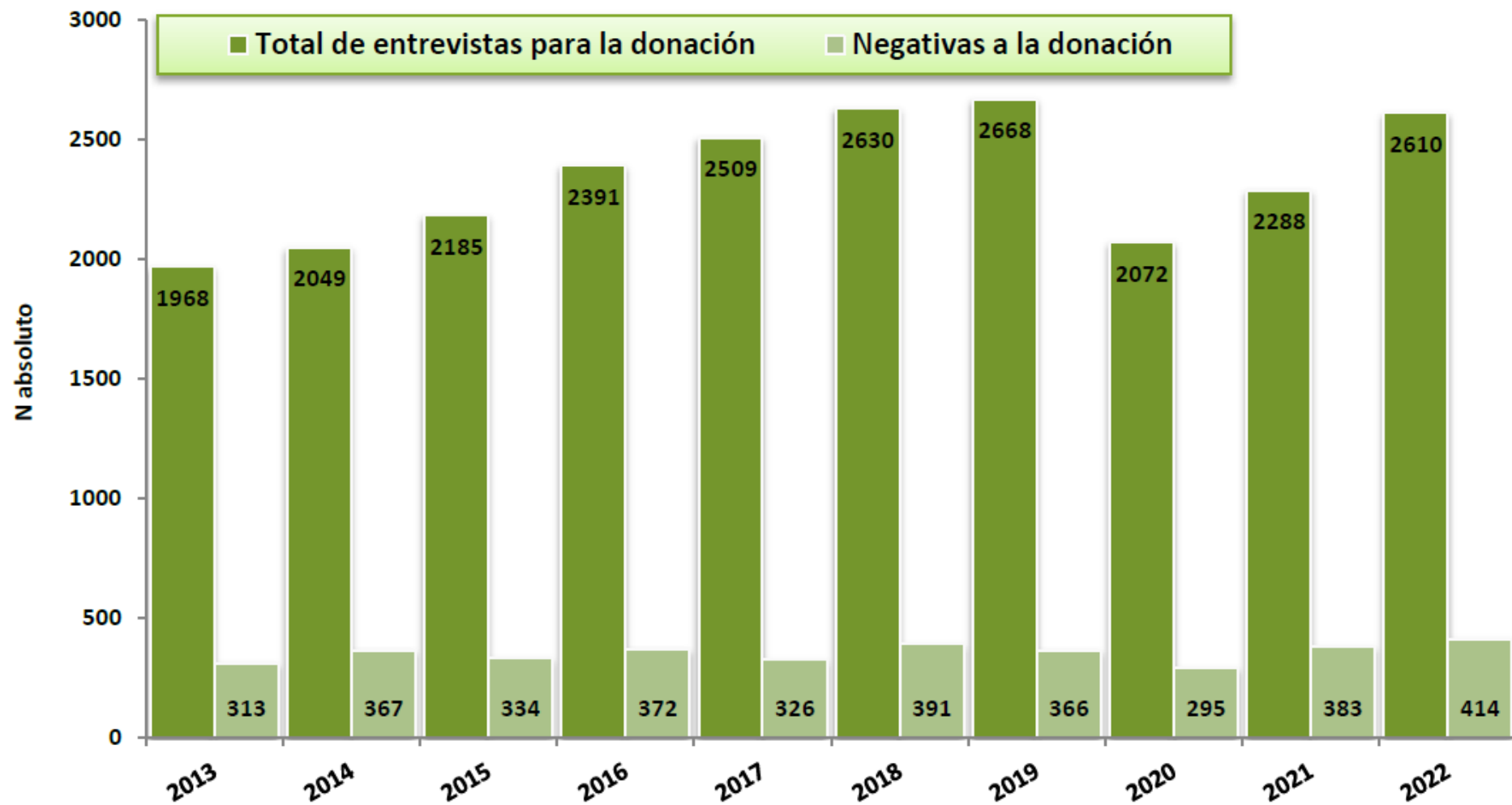
Estrategias para “tratar” hígados durante perfusión ex situ en normotermia



Utilización de los circuitos de NPM para protocolos de bioingeniería (p.e. decelularización y repoblación) o para modulación genética de hígados de animales



Diseñar dispositivos que permitan mantener los injertos más allá de 24h



Evolución de las negativas a la donación. (N y %). España 2013 – 2022.

ONT 2022



Sin Donante no hay Trasplante

