

Protocollo per il prelievo di organi da cadavere a cuore fermo

Il protocollo per il prelievo di organi da cadavere a cuore fermo è stato elaborato dal Policlinico S.Matteo di Pavia ed approvato dal Centro Nazionale Trapianti.

Il Centro Trapianti Multiorgano del San Camillo in accordo con la Direzione Generale Aziendale e con il Centro Nazionale Trapianti potrà dare avvio a tale pratica di prelievo seguendo il suddetto protocollo.

L'iniziativa che dovrà avere inizio a partire dal settembre 2010 è stata approvata dal Comitato Scientifico del CTM nella riunione del 18/12/2009.



FONDAZIONE IRCCS POLICLINICO "SAN MATTEO"
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
di diritto pubblico (D.M. 28/4/2006)
PAVIA

Centro di Coordinamento Donazioni e Trapianti
Dr Paolo Geraci

PRELIEVO DI ORGANI DA DONATORI A CUORE FERMO (NHBD)

PROTOCOLLO OPERATIVO

Edizione CNT

Pavia, 29 settembre 2008

Il presente protocollo è stato elaborato sulla base del protocollo nazionale NHBD (progetto pilota: Cagliari, Pisa, Treviso) e del protocollo dell'Hospital Clinic di Barcellona, del parere medico-legale degli esperti del Centro Nazionale Trapianti (CNT), con la consulenza giuridica del prof. Giampaolo Azzoni, docente di Biodiritto, Ordinario nella Facoltà di Giurisprudenza, Università degli Studi di Pavia.

È stato presentato in data 22 settembre 2008 al **Comitato Etico della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia** che ne ha condiviso le finalità, i metodi e i sistemi operativi.

Il protocollo è suscettibile di integrazioni e miglioramenti sulla base delle esperienze che saranno effettuate.

Strutture coinvolte

In corsivo le strutture esterne alla Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia

Centro di Coordinamento Donazioni e Trapianti (CCDT)

in collaborazione con:

Cardiochirurgia – servizio Perfusionisti
Cardiologia
Centro Nazionale Trapianti (CNT)
Centro trapianti di Rene
Clinica Chirurgica Gastro Mammaria
Chirurgia vascolare
Cir-NITp (Milano)
Controllo di Gestione
Direzione medica di presidio
Direzione Sanitaria d' Azienda
Istituto di Anatomia patologica
Laboratorio analisi chimico-cliniche
Laboratorio analisi microbiologiche
Nefrologia
Pronto Soccorso Accettazione
Radiologia
Rianimazione 1, 2, 3 (TICCH)
Servizio di Medicina Legale
Servizio Immuno-trasfusionale e laboratorio biomolecolare
Sitra
SSUEm 118

Legenda

118	= vedi SSUEm118
ACC	= Arresto Cardio-Circolatorio
ACLS	= Advanced Cardiac Life Support
AP	= Massaggiatore automatico Autopulse
ATN	= Acute Tubular Necrosis (Necrosi tubulare acuta)
BD	= Brain Death (Morte cerebrale o encefalica)
CCDT	= Centro Coordinamento Donazioni e Trapianti
CIR-NITp	= Centro Interregionale di Riferimento (presso il Nord Italia Tansplant di Milano)
CLP	= Coordinatore Locale del Prelievo di organi e tessuti / responsabile CCDT
COEU	= Centrale Operativa Emergenza Urgenza 118
CTR	= Centro Trapianti di Rene
DGF	= Delayed Graft Function (Ripresa funzionale ritardata)
ECMO	= Extra Corporeal Membrane Oxygenation
HBD	= Heart-Beating Donor (Donatore a cuore battente)
MCE	= Massaggio Cardiaco Esterno
NHBD	= Non Heart-Beating Donor (Donatore a cuore fermo)
NHBDp	= Potenziale Donatore a cuore fermo
PD	= Potenziale Donatore
PNF	= Primary Non Function (non funzionamento primitivo dell'organo trapiantato: richiede ri-trapianto)
PS	= Pronto Soccorso
RCP	= Rianimazione Cardio-Polmonare
RIA	= Rianimazione (1,2,3)
SIT	= Sistema Informativo Trapianti
SO	= Sala Operatoria
SSUEm118	= Servizio Sanitario Urgenza Emergenza (vulgo "118")
TICCH	= Terapia Intensiva Cardiochirurgia (o RIA 3)
UTIC	= Unità di Cure Intensive Coronariche
VAM	= Ventilazione Artificiale Meccanica

Glossario

Tempo di ischemia: periodo durante il quale gli organi o i tessuti prelevati dal donatore sono privati dell'apporto naturale di sangue e di ossigeno. Non tutti gli organi e i tessuti hanno la stessa tolleranza all'ischemia; è quindi variabile il tempo durante il quale un organo o un tessuto può sopravvivere senza subire danni. Si fa una distinzione tra la fase di ischemia calda, in cui l'organo è a temperatura corporea, e la fase di ischemia fredda in cui l'organo viene conservato al freddo.

Ischemia calda pura: fase in cui il circolo è fermo e gli organi sono in sede, ma non perfusi dalla circolazione ematica, né fisiologica, né artificiale, né sostenuta dalle manovre di Rianimazione Cardio-Polmonare di base o avanzata (RCP o ACLS). Gli organi si trovano a temperatura corporea. Deve essere il più breve possibile.

Tempo di ischemia calda totale: è il tempo dal momento in cui il cuore si arresta (in assenza di RCP-ACLS) a quando inizia l'ischemia fredda. Nel caso del NHBD questo tempo comprende – in sequenza - il tempo di arresto prima di RCP-ACLS (ischemia calda pura), il tempo complessivo di RCP-ACLS (prima e dopo l'accertamento della morte), il tempo di accertamento della morte (20 minuti di ecg). Non comprende invece il tempo di ECMO normotermica (in cui gli organi sono artificialmente ma "normalmente" perfusi e ossigenati, quindi non ischemici) fino alla perfusione con soluzioni fredde degli organi stessi prima del prelievo (inizio dell'ischemia fredda).

Tempo di ischemia fredda: tempo intercorso tra l'inizio della perfusione con soluzioni fredde in sala operatoria di prelievo e l'estrazione dell'organo dal ghiaccio in cui è preservato (o da altri sistemi di preservazione refrigerati) al momento del trapianto. Questo tempo ha inizio nella fase immediatamente precedente il prelievo, con l'addome aperto in sala operatoria.

Consenso (del donatore): la volontà favorevole al prelievo di organi e di tessuti risultante dai documenti personali del donatore o dalle sue dichiarazioni depositate presso il SIT o la ASL di appartenenza; oppure, nel caso di minori, la manifestazione di volontà concorde dei genitori esercenti la potestà.

Non opposizione (dei parenti, familiari prossimi o del rappresentante legale): entro il termine corrispondente al periodo di osservazione ai fini dell'accertamento di morte, la mancata opposizione scritta al prelievo da parte del coniuge non separato o del convivente *more uxorio* o, in mancanza, dei figli maggiori di età o, in mancanza di questi ultimi, dei genitori ovvero del rappresentante legale.

Le categorie di NHBD

Nel primo Workshop internazionale di Maastricht (1994) sono state definite quattro categorie di NHBD (Categorie di Maastricht).^{15,16}

A queste è stata aggiunta una quinta categoria proposta da un gruppo di studio spagnolo di Madrid e, con l'esperienza di Pavia, una sesta (in corso di definizione):

I - Deceduti all'arrivo in ospedale

Questa categoria comprende le vittime di incidenti o i morti per suicidio (alcuni centri escludono questa categoria di donatori), che sono trovati morti sulla scena d'intervento e la cui rianimazione è giudicata inutile.

Il problema con questi donatori è la determinazione del tempo di ischemia calda in relazione alla precisa datazione del decesso, e l'impossibilità di contattare i familiari in tempo utile.

II - Pazienti rianimati senza successo

Costituiscono la maggior parte del pool di donatori NHBD in Europa, e sono per lo più vittime di morte cardiaca improvvisa o di traumi cerebrali imponenti, giunti al reparto di Pronto Soccorso già sottoposti a RCP-ACLS durante il trasporto.

In questi casi è più agevole la constatazione del decesso perché il personale sanitario può fornire indicazioni sul momento dell'arresto cardiaco. Data l'eterogeneità del gruppo, i tempi di ischemia calda sono molto variabili da caso a caso.

Un altro sotto-gruppo include pazienti con trauma cranico, anossia o ictus e vittime di incidenti che muoiono poco tempo dopo il ricovero.

III - Arresto cardiaco atteso

Questo gruppo comprende pazienti in fin di vita, soprattutto nei reparti di terapia intensiva. Costituiscono la maggior parte dei donatori negli USA, per i quali si aspetta l'arresto cardiaco dopo la sospensione delle terapie invasive o rianimatorie non volute dal paziente stesso o dai suoi familiari. In Italia non è previsto.

IV - Arresto cardiaco in donatore in corso di accertamento di morte.

Sono donatori (in cui già è stato ottenuto il consenso) che hanno avuto un arresto cardiaco durante o subito dopo il periodo di accertamento della morte encefalica. Sono i donatori più diffusi in Giappone, mentre in Europa costituiscono solo casi sporadici.

V - Arresto cardiaco o insufficienza cardiaca non attesa in corso di Terapia Intensiva.

Sono pazienti ricoverati in Terapia Intensiva che vanno incontro, in modo inatteso, a insufficienza cardiaca acuta e ad arresto cardiaco irreversibile. Questa categoria di donatori è stata proposta dal Gruppo di Studio dell'Hospital Clinico San Carlos di Madrid. La differenza rispetto alla categoria III di Maastricht sta nell'insorgenza non attesa dell'arresto cardiaco e rispetto alla categoria II sta nel verificarsi dell'evento ACC nella non immediatezza del ricovero.

VI - Arresto cardiaco in corso di ECMO secondo il protocollo di "resuscitazione avanzata"

È una categoria di donatori del tutto peculiare (in qualche modo analoga alla III di Maastricht), possibile soltanto in strutture in cui sia attivo il protocollo di "resuscitazione avanzata" con uso di ECMO ("categoria VI" di Pavia?). Non rientra infatti a pieno titolo nella categoria IV di Maastricht ("arresto cardiaco in donatore in corso di accertamento di morte") in quanto – nella maggioranza dei casi – il soggetto non può definirsi ancora "donatore" in corso di accertamento di morte per cause neurologiche e di solito non se ne conosce la volontà donativa. Non rientra neppure nella categoria V, proposta dal gruppo di Madrid ("arresto cardiaco o insufficienza cardiaca non attesa in corso di Terapia Intensiva"); in quanto l'arresto cardiaco è già avvenuto (l'attività di pompa cardiaca può essere assente o gravemente insufficiente) e l'ECMO già in funzione, seppure per la cura del paziente.

NHBD controllati e non controllati

Nell'ambito delle 4 categorie di Maastricht e della V di Madrid e VI di Pavia si possono ulteriormente identificare due gruppi di donatori:

1. NHBD non controllati (I, II, V e VI)
2. NHBD controllati (III e IV)

NHBD non controllati (uncontrolled NHBD o UNHBD) ^{14,16}

Per donatori non controllati si intendono i soggetti nei quali la morte cardiaca avviene in modo improvviso, solitamente al di fuori dell'ospedale o in Pronto Soccorso.

A questa categoria appartengono:

- a. i pazienti giunti in PS già in ACC (in corso di ACLS - categoria II di Maastricht – o “giunti cadavere” – categoria I di Maastricht-),
- b. i pazienti che subiscono un ACC improvviso e non prevedibile durante la degenza o comunque all'interno di una struttura di cura (categoria II di Maastricht e V di Madrid)
- c. gli HBD che vanno in ACC irreversibile durante l'accertamento della morte con criteri neurologici (categoria IV di Maastricht).
- d. i pazienti che vanno in arresto cardiaco in corso di ECMO finalizzata al trattamento avanzato (categoria VI di Pavia).

Per i pazienti dei gruppi a, b, d la volontà rispetto alla eventuale donazione può non essere nota e si rende necessaria l'attesa (talvolta lunga) dell'accertamento di un'eventuale volontà precedentemente manifestata dal soggetto o, in subordine, della non opposizione dei parenti e familiari prossimi o del rappresentante legale (ex art. 23 L. 91/1999). Per il terzo tipo di pazienti (c) la volontà di donazione può essere già stata manifestata.

In molti di questi casi, poi, il team di prelievo non è allertato in precedenza e già disponibile.

Pertanto, in questi pazienti i tempi di ischemia sono inevitabilmente più lunghi rispetto al gruppo dei donatori controllati.

NHBD controllati (controlled NHBD o CNHBD)

Classicamente si intendono i pazienti terminali che non posseggono ancora i criteri della morte encefalica e che abbiano manifestato la volontà, nei modi consentiti dalle leggi del proprio stato o attraverso un rappresentante legale, o attraverso direttive anticipate di trattamento o altre inequivoche modalità), di sospendere i sostegni vitali (categoria III di Maastricht). Tale fattispecie non è contemplata dalla normativa italiana che non prevede la possibilità di sospendere i sostegni vitali a un paziente la cui sopravvivenza è legata a interventi e presidi medicali, seppure affetto da una patologia terminale.

Tra i NHBD controllati si possono comprendere i pazienti ricoverati in un reparto di Rianimazione (inquadabili come NHBDp) di cui – nel corso della degenza - siano state accertate (a fini terapeutici) caratteristiche cliniche compatibili con l'eventuale donazione di organi a scopo di trapianto. In questi casi l'evenienza di un arresto di cuore è prevedibile (sebbene non programmabile) e la manifestazione di non opposizione al prelievo (ex art. 23 L. 91/1999) consente di considerare questi soggetti come NHBD controllati.

Definizioni di NHBD e di NHBDp

Si definisce “**donatore NHB (NHBD)**” un soggetto per il quale sia stata accertata la morte per ACC irreversibile e che risulti idoneo alla donazione di organi e tessuti e di cui risulti - dai suoi documenti personali o da sue dichiarazioni presso il SIT o la A.S.L. di appartenenza - la volontà favorevole alla donazione oppure sia stata verificata la non opposizione dei parenti e familiari prossimi o del rappresentante legale (ex art. 23 L. 91/1999); o - nel caso di minori - la volontà sia stata manifestata in modo concorde dai genitori esercenti la potestà.

L'accertamento della morte deve essere effettuato mediante il rilievo continuo dell'elettrocardiogramma protratto per non meno di 20 minuti primi, registrato su supporto cartaceo o digitale, ai sensi del D.M. 11 aprile 2008 che aggiorna il D.M. 22 Agosto 1994, n. 582.

Si definisce “**potenziale donatore NHB (NHBDp)**” un soggetto di cui il medico curante constata o prevede la morte (improvvisa o repentina) per cause cardiache, indipendentemente dalla patologia di base, e su cui siano state iniziate manovre di rianimazione (di base o avanzata) praticate secondo le linee guida accettate e condivise dal Sistema Sanitario cui il medico stesso

appartiene. Condizione operativamente necessaria per definire un soggetto NHBDp è la disponibilità di informazioni sulla sua identità e la consapevolezza di poter contattare i suoi parenti e familiari prossimi (o il rappresentante legale) in tempi brevi.

Nella stessa definizione rientra ogni NHBD nel periodo di tempo che eventualmente intercorre dopo l'accertamento della morte fino all'accertamento di un'eventuale volontà del soggetto o, in subordine, fino alla non opposizione e, quindi, fino alla verifica dell'idoneità clinica alla donazione.

Identificazione precoce del potenziale donatore

La categoria NHBDp è indispensabile ai fini organizzativi interni alla struttura sanitaria per quanto di seguito espresso. La sua formulazione è clinicamente utile e comunque non contraria ad alcuna prescrizione né giuridica né etica.

Il NHBDp non è ovviamente un soggetto in cui è possibile prelevare gli organi. Tuttavia è un soggetto in cui si può e si deve prevedere la possibilità di evoluzione verso la categoria di NHBD. Non è quindi necessario, per la definizione di NHBDp, l'accertamento della morte; è infatti indispensabile l'identificazione precoce del NHBDp (prima ancora dell'accertamento di legge e addirittura ancora prima della diagnosi clinica).

La preservazione degli organi stessi infatti va iniziata molto precocemente mettendo in atto (fin dal momento in cui si identifica la possibilità di evoluzione da NHBDp a NHBD), tutte le azioni organizzative e tecniche idonee a tale scopo, comunque rispettando pienamente sia il fondamento consensuale che deve avere ogni attività che incide sul corpo umano, sia (se applicabile) lo statuto di persona vivente e le sue specifiche esigenze terapeutiche, sia la dignità del cadavere e la correlativa pietà verso i defunti.

In assenza di tali azioni preventive, messe in atto nell'attesa (talvolta lunga) dell'accertamento di un'eventuale volontà del soggetto o, in subordine, della non opposizione dei parenti e familiari prossimi o del rappresentante legale (ex art. 23 L. 91/1999), potrebbe essere frustrata la volontà di donazione (o il valore della non opposizione).

In particolare, sarebbe contrario alle finalità della legge e al rispetto dovuto alla volontà del soggetto donatore accertare la sua volontà donativa e riconoscere l'impossibilità di darne attuazione per motivi tecnici di ritardo nell'esecuzione di alcune manovre preliminari.

Selezione del potenziale donatore

Ci sono tre categorie di NHBDp che possono essere selezionati sulla base della classificazione di Maastricht:

1. pazienti che muoiono in Pronto Soccorso dopo ACLS inefficace (categoria II di Maastricht);
2. pazienti che vanno, in modo inatteso, in arresto cardiocircolatorio irreversibile in Terapia Intensiva e UTIC (categoria V di Madrid);
3. pazienti con diagnosi di morte encefalica che vanno in arresto cardio-circolatorio irreversibile durante il periodo di accertamento in Rianimazione (categoria IV di Maastricht).

Per i dettagli --> (Criteri di ammissione al codice NHBD)

Protocollo San Matteo di Pavia (codice "alba") *

Scopi

Il progetto si propone di introdurre nella Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia la pratica della donazione e trapianto terapeutico di organi (inizialmente reni, auspicabilmente fegato, quindi polmoni da donatori a cuore non battente (NHBD) delle categorie II e IV di Maastricht, V (di Madrid). Sarà possibile utilizzare l'esperienza del progetto per recuperare organi anche da donatori appartenenti alla classe VI di Pavia.

Lo scopo del presente protocollo è di:

- illustrare gli aspetti organizzativi del progetto;
- approfondire alcuni aspetti giuridici legati all'applicazione del protocollo stesso
- fornire i criteri operativi e il diagramma di flusso;

L'attivazione del presente protocollo sarà comunque sinergica al programma di prelievo multi-tessuto da cadavere (a cuore fermo o battente: NHBD o HBD) in atto presso la Fondazione.

Principi di applicabilità del protocollo NHBD

Il protocollo è distinto in due ambiti d'azione principali, a seconda del luogo dove si verifica l'arresto di cuore del paziente:

- **Contesto 1: dal territorio all'ospedale;**
- **Contesto 2: interno all'ospedale.**

Inoltre prevede una parte comune ("via comune iniziale" e "via comune finale") e uno sviluppo distinto in due direzioni parallele, considerando separatamente due eventualità possibili (scenario A e scenario B) in base alla manifestazione di consenso del soggetto donatore.

Scenario A: presenza di consenso / verifica della non opposizione

Il soggetto identificato come NHBDp ha manifestato in vita la volontà donativa: cioè, nel caso di maggiorenne, è disponibile un documento personale o sono presenti sue dichiarazioni presso il SIT o la A.S.L. di appartenenza in cui risulta che egli ha espresso volontà favorevole alla donazione di organi; o nel caso di minore la volontà è stata manifestata in modo concorde dai genitori esercenti la potestà.

In questo caso, sono lecite alcune azioni e tecniche necessarie a non frustrare la positiva volontà di donazione, cioè finalizzate all'attuazione della volontà del soggetto, anche prima dell'accertamento della morte ex D.M. 11 aprile 2008. In particolare sono lecite quelle attività che, se non poste in essere, potrebbero compromettere l'efficacia del prelievo, sempre che non cagionino una diminuzione permanente dell'integrità fisica e, soprattutto, che non interferiscano in alcun modo con l'eventuale terapia (es. prelievi ematici per valutare l'idoneità clinica alla donazione, isolamento dei vasi ematici femorali).

Dopo l'accertamento della morte si potrà procedere all'incannulamento dei vasi femorali e alla ECMO in attesa del prelievo degli organi in sala operatoria.

Rientrano in tale scenario anche i soggetti di cui sia stata accertata la morte e per i quali è stata verificata la non opposizione dei parenti e familiari prossimi o del rappresentante legale (ex art. 23 L. 91/1999) e per i quali, pertanto, si potrà procedere alla valutazione sierologica su campioni di sangue (eventualmente già disponibili in laboratorio per determinazioni di uso clinico per il paziente) per valutare l'idoneità clinica alla donazione, all'isolamento dei vasi femorali, all'incannulamento degli stessi e alla ECMO in attesa del prelievo degli organi in sala operatoria.

Scenario B : attesa di "non opposizione"

Quando le manovre di ACLS sono ritenute vane, si pone diagnosi clinica di morte e, immediatamente dopo, viene posto in atto l'accertamento della stessa.

Tra le azioni possibili prima dell'accertamento e della non opposizione al prelievo c'è l'allertamento della sala operatoria. Pure lecito nelle stesse condizioni appare lo spostamento del soggetto all'interno dell'ospedale se (nel caso di persona di cui non sia ancora stata accertata la morte) ciò non comporti una diminuzione di qualità nell'assistenza terapeutica.

* nome suggerito dal prof. Amedeo G. Conte, Accademico dei Lincei

Solo dopo l'accertamento della morte vengono iniziate sul cadavere, nel rispetto integrale della sua dignità, alcune azioni indispensabili per la valutazione clinica di idoneità alla donazione (es. valutazione sierologica su campioni di sangue, eventualmente già disponibili in laboratorio per determinazioni di uso clinico per il paziente) e necessarie per la preservazione degli organi (es. l'incannulamento dei vasi femorali).

In entrambi i casi (scenario A e B) alcune manovre terapeutiche (es. cateterismo vescicole, posizionamento sondino gastrico) e determinazioni di valori ematici (es. Emogasanalisi) appaiono lecite ancora prima della diagnosi di morte in quanto parte del trattamento standard di ACLS.

Preservazione degli organi

La preservazione degli organi avviene secondo le seguenti modalità:

1. rianimazione cardiopolmonare (RCP) di base o avanzata (ACLS) prima dell'accertamento della morte con registrazione ECGrafica;
2. isolamento chirurgico (al letto) dei vasi femorali (arterie e vena). Questa azione può essere messa in atto: nei casi di scenario A, e in presenza di accertata volontà del donatore, prima dell'accertamento di morte; nei casi di scenario B dopo l'accertamento di morte, anche prima della non opposizione al prelievo;
3. incannulamento dei vasi femorali e perfusione normotermica degli organi endo-addominali iniziata subito dopo l'accertamento della morte con registrazione ECGrafica di 20 minuti.
4. Per ridurre la sofferenza ischemica degli organi da prelevare, alcuni autori consigliano di attuare procedure quali l'utilizzo di membrane extracorporee a scambio d'ossigeno,¹³ o **sistemi di perfusione continua meccanica** degli organi da trapiantare. Nel nostro protocollo è previsto l'impiego di un sistema di questo tipo per la preservazione e la valutazione dei reni prelevati (es. RM3 System).

IL SISTEMA OPERATIVO

Gli attori del processo sono:

- medici rianimatori del SSUEM 118
- personale sanitario di PS
- medici rianimatori dei reparti di Rianimazione I e II e medici delle Unità operative UTIC e TICCH
- chirurghi vascolari (o équipe chirurgica vasi femorali)
- medici radiologi
- medici del CCDT
- medici legali
- chirurghi del CTR
- medici anatomo-patologi
- tecnici perfusionisti
- infermieri dedicati (lista ad hoc)
- Sitra
- Sacerdote(o altro ministro di culto, se richiesto dal soggetto donatore o dai familiari)

DESCRIZIONE DELLA PROCEDURA

CONTESTO 1 : ACC extra-ospedaliero

FASE 1: Attività sul paziente - dall'ACC all'accertamento di morte

via comune iniziale

1. Il 118 arriva sul posto
2. verifica il tempo presunto di ACC (inizio tempo di ischemia calda)
3. inizia ACLS annotando il tempo di inizio ACLS
4. il medico del 118, se possibile, applica il massaggiatore automatico (Autopulse: AP)
5. il medico rianimatore di COEU valuta preliminarmente la potenziale idoneità al protocollo NHBD (vedi criteri di ammissione al codice NHBD), considerando anche gli aspetti di natura giudiziaria (necessità di referto medico)
6. il medico del 118 giudica irreversibile l'ACC (vedi Criteri di sospensione ACLS finalizzata alla rianimazione del paziente)
7. il medico rianimatore di COEU attiva il codice NHBD telefonando al n. cellulare del CLP (o suo delegato)
8. il CLP consulta, tramite il CIR-NITp, il Sistema Informativo Trapianti (SIT) per verificare l'eventuale registrazione in vita di opposizione alla donazione (come prevista dalla Legge 91/1999)
9. in presenza di opposizione risultante al SIT il CLP ferma la procedura (**STOP PROTOCOLLO**)
10. in caso in cui la volontà donativa è documentata al SIT o risulta da altri documenti personali, il CLP pre-allerta l'équipe NHBD e l'équipe di prelievo in S.O (vedi Allertamento sala operatoria).
11. il medico del 118 prosegue ACLS (vedi Osservazioni: Raccolta della non opposizione al prelievo dei familiari)
12. il medico del 118 trasporta il paziente in PS del San Matteo con manovre ACLS in corso.
13. in PS il paziente viene preso in carico dal medico rianimatore del COEU e prosegue ACLS
14. appena arrivato in PS vengono eseguiti i prelievi ematici per i laboratori; se non sono già in sede, vengono posizionati il catetere vescicole e il sondino gastrico
15. in PS confluisce l'équipe NHBD (vedi Composizione équipe NHBD)
16. Viene fatta **DIAGNOSI CLINICA DI MORTE**
17. vengono interrotte le manovre di ACLS ma vengono conservati *in situ* il tubo tracheale e il massaggiatore AP
18. Viene iniziato immediatamente **l'accertamento di morte**
19. il CLP parla con i familiari, li informa che è in corso l'accertamento della morte e che è possibile la donazione degli organi
20. dopo l'accertamento di morte vengono rimossi gli elettrodi per la monitoraggio; riprende il massaggio cardiaco con AP
21. il medico che ha in carico il paziente in PS (COEU, PS, CLP) compila le carte del decesso (barrando la scheda delle cause: IN CORSO DI ACCERTAMENTO)

FASE 2: Attività sul cadavere dall'accertamento di morte al prelievo

Scenario A: presenza di CONSENSO / verifica della NON OPPOSIZIONE

22. La volontà donativa è documentata dal SIT o da altri documenti personali, oppure è stata verificata la non opposizione dei parenti e familiari prossimi o del rappresentante legale (ex art. 23 L. 91/1999); o nel caso di minore la volontà è stata manifestata in modo concorde dai genitori esercenti la potestà.
23. prosegue ACLS finalizzata alla sola protezione degli organi fino a quando il chirurgo vascolare è pronto
24. il CLP o altro dell'équipe NHBD raccoglie anamnesi (sociale e clinica) dai familiari e approfondisce la causa di morte (come è accaduto, uso di farmaci, abitudini di vita, etc.);
25. il CLP chiede al Laboratorio di eseguire determinazioni sierologiche di idoneità alla donazione sul campione di sangue precedentemente inviato;

26. se emergono elementi di non idoneità alla donazione il CLP interrompe la procedura (**STOP PROTOCOLLO**)
27. se non emergono tali elementi si prosegue
28. il CLP – nel caso di interesse giudiziario (referto) informa il magistrato di turno e chiede il nulla osta con richiesta telefonica e via fax (o e-mail): in attesa di nulla-osta del magistrato non si interrompe il flusso operativo rispettando le fasi previste dopo la manifestazione di consenso
29. il chirurgo vascolare **inizia l'isolamento chirurgico** a cielo aperto dei vasi femorali (in corso di ACLS)

Scenario B: in attesa di NON OPPOSIZIONE

30. i familiari (o gli aventi diritto) non sono reperibili o prendono tempo per la risposta
31. prosegue ACLS finalizzata alla sola protezione degli organi
32. il CLP (o suo delegato) tiene nota dei tempi. Il tempo max di ACLS dopo l'accertamento di morte e prima dell'inizio dell'ECMO dipende dal tempo di ACLS prima dell'accertamento: la somma dei due tempi deve essere al **max 120 minuti**.
33. il chirurgo vascolare inizia l'isolamento chirurgico a cielo aperto dei vasi femorali (in corso di ACLS); dopo l'isolamento si ferma
34. se entro il tempo previsto viene manifestata opposizione il CLP interrompe la procedura (**STOP PROTOCOLLO**)
35. se si ottiene la non opposizione si va allo scenario A punti 24 – 28, quindi alla via comune finale.

via comune finale

36. l'infermiere dell'équipe NHBD somministra eparina sodica (3 mg/Kg) e.v. e Pantoprazolo 80 mg e.v. in bolo.
37. l'infermiere NHBD chiama il tecnico di radiologia per Rx torace
38. l'infermiere dedicato esegue i prelievi ematici per il CIR-NITp; chiama l'ambulanza per il trasporto dagli stessi al CIR-NITp
39. il chirurgo vascolare procede all'incannulamento dei vasi femorali con cateteri ad hoc (vedi incannulamento vasi femorali)
40. il tecnico di radiologia esegue Rx torace (per visualizzare posizione del palloncino del Fogarty: sopradiaframmatica)
41. il perfusionista connette i cateteri alla pompa e inizia **ECMO con perfusione normotermica**
42. il CLP conferma l'allerta all'équipe di prelievo in S.O.
43. il CLP allerta il CIR-NITp
44. il CLP allerta l'anatomo-patologo per la programmazione del riscontro diagnostico in SO contestualmente al prelievo (subito dopo)
45. quando la raccolta dei dati è completata e gli esami di laboratorio sono pronti, in caso di non idoneità al prelievo il CLP interrompe la procedura (**STOP PROTOCOLLO**)
46. in caso di idoneità al prelievo, una volta che la SO è disponibile, il potenziale donatore viene trasferito in SO mantenendo la ECMO normotermica
47. in SO è confluita l'équipe di prelievo NHBD (chirurghi renali)
48. inizio intervento di **prelievo di reni**.

CONTESTO 2 : ACC intra-ospedaliero

FASE 1: Attività sul paziente - dall'ACC all'accertamento di morte

via comune iniziale

1. Il medico di reparto inizia ACLS
2. Il medico di reparto verifica il tempo presunto di ACC (inizio tempo di ischemia calda)
3. segna il tempo di inizio ACLS
4. prosegue le manovre ACLS secondo proprie linee guida
5. il medico di reparto giudica irreversibile l'ACC
6. il medico di reparto valuta preliminarmente la potenziale idoneità al protocollo NHBD (vedi criteri di ammissione al codice NHBD)
7. il medico di reparto attiva il codice NHBD (telefonando al n. cellulare del CLP o suo delegato)
8. prosegue ACLS fino all'arrivo dell'équipe NHBD
9. in reparto confluisce l'équipe NHBD (vedi Composizione équipe NHBD)
10. se possibile viene applicato il massaggiatore esterno (Autopulse AP)
11. viene fatta **DIAGNOSI CLINICA DI MORTE** e sospeso l'ACLS; vengono conservati in situ il tubo tracheale e il massaggiatore AP
12. subito dopo viene **accertata la morte** (ecg di 20 minuti)
13. il medico CLP (con il medico di reparto) parla con i familiari informando della situazione
14. dopo l'accertamento di morte vengono rimossi gli elettrodi per la monitoraggio; riprende il massaggio cardiaco con AP
15. il medico di reparto compila le carte del decesso (barrando la scheda delle cause: IN CORSO DI ACCERTAMENTO)

FASE 2: Attività sul cadavere dall'accertamento di morte al prelievo

Scenario A : CONSENSO manifestato / verifica della NON OPPOSIZIONE

16. La volontà donativa è documentata dal SIT o da altri documenti personali, oppure è stata verificata la non opposizione dei parenti e familiari prossimi o del rappresentante legale (ex art. 23 L. 91/1999); o nel caso di minore la volontà è stata manifestata in modo concorde dai genitori esercenti la potestà.
17. prosegue ACLS finalizzata alla sola protezione degli organi fino a quando il chirurgo vascolare è pronto
18. il CLP o altro dell'équipe NHBD raccoglie anamnesi (sociale e clinica) dai familiari e approfondisce la causa di morte e la patologia causa di ricovero;
19. il CLP chiede al Laboratorio di eseguire determinazioni sierologiche di idoneità alla donazione sui campioni di sangue precedentemente inviati nel corso della degenza;
20. se emergono elementi di non idoneità alla donazione il CLP interrompe la procedura (**STOP PROTOCOLLO**)
21. se non emergono tali elementi si prosegue
22. il CLP – nel caso di interesse giudiziario (referto) informa il magistrato di turno e chiede il nulla osta con richiesta telefonica e via fax (o e-mail): in attesa di nulla-osta del magistrato non si interrompe il flusso operativo rispettando le fasi previste dopo la manifestazione di consenso. In caso di non autorizzazione il CLP interrompe la procedura (**STOP PROTOCOLLO**)
23. il chirurgo vascolare inizia l'isolamento chirurgico a cielo aperto dei vasi femorali (in corso di ACLS)

Scenario B : in attesa di NON OPPOSIZIONE

24. i familiari (o gli aventi diritto) non sono reperibili o prendono tempo per la risposta
25. prosegue ACLS finalizzata alla sola protezione degli organi
26. il CLP (o suo delegato) tiene nota dei tempi. Il tempo max di ACLS dopo l'accertamento di morte e prima dell'inizio dell'ECMO dipende dal tempo di ACLS prima dell'accertamento: la somma dei due tempi deve essere al **max 120 minuti**.

27. il chirurgo vascolare inizia l'isolamento chirurgico a cielo aperto dei vasi femorali (in corso di ACLS); dopo l'isolamento si ferma
28. se entro il tempo previsto viene manifestata opposizione il CLP interrompe la procedura **(STOP PROTOCOLLO)**
29. se si ottiene la non opposizione si va allo scenario A punti 18 – 22, quindi alla via comune finale.

via comune finale

30. l'infermiere dell'équipe NHBD somministra eparina sodica (3 mg/Kg) e.v. e Pantoprazolo 80 mg e.v. in bolo.
31. l'infermiere NHBD chiama il tecnico di radiologia per Rx torace
32. l'infermiere dedicato esegue i prelievi ematici per il CIR-NITp; chiama l'ambulanza per il trasporto dagli stessi al CIR-NITp
33. il chirurgo vascolare procede all'incannulamento dei vasi femorali con cateteri ad hoc (vedi incannulamento vasi femorali)
34. il tecnico di radiologia esegue Rx torace (per visualizzare posizione del palloncino del Fogarty: sopradiaframmatica)
35. il perfusionista connette i cateteri alla pompa e inizia ECMO con perfusione normotermica
36. il CLP conferma l'allerta all'équipe di prelievo in S.O.
37. il CLP allerta il CIR-NITp
38. il CLP allerta l'anatomo-patologo per la programmazione del riscontro diagnostico in SO contestualmente al prelievo (subito dopo)
39. quando la raccolta dei dati è completata e gli esami di laboratorio sono pronti, in caso di non idoneità al prelievo il CLP interrompe la procedura **(STOP PROTOCOLLO)**
40. in caso di idoneità al prelievo, una volta che la SO è disponibile, il potenziale donatore viene trasferito in SO mantenendo la ECMO normotermica
41. in SO è confluita l'équipe di prelievo NHBD (chirurghi renali)
42. inizio intervento di **prelievo di reni**.

OSSERVAZIONI

Criteria di ammissione al codice NHBD

- ACC improvviso riferito da testimoni (familiari o persone presenti all'evento) in cui sia possibile la determinazione esatta dell'ora dell'ACC.
- Refrattarietà alle manovre di ACLS
- Causa di ACC nota o facilmente identificabile; non evidenza di criminalità
- Assenza di instabilità emodinamica prolungata (> 60 minuti) o grave ipotensione arteriosa (< 60 mmHg) prima dell'ACC (da valutare con il CLP)
- durata sfimata del periodo di ACC: 6 - 15 minuti (anche se in atto manovre rianimatorie praticate da personale non sanitario) prima dell'inizio della RCP-ACLS da parte dei sanitari esperti.
- Età compresa tra 15 e 65 anni: per i potenziali donatori con età 51-65 anni la valutazione va fatta caso per caso (anamnesi, tempo di ischemia calda, funzionalità epatica e renale all'ingresso e sua curva evolutiva in corso di trattamento).
- Peso corporeo > 40 Kg
- Presenza sul luogo dell'evento di familiari o possibilità di rintracciarli in tempi brevi. In caso di traumatismo la presenza dei familiari non è necessaria in quanto si può presupporre che verranno informati all'arrivo in PS.
- Assenza di controindicazioni assolute alla donazione degli organi:
 - patologie neoplastiche evidenti (o riferite dai presenti): es cachessia, colostomia.
 - Sepsi o malattie infettive o trasmissibili evidenti (o riferite dai presenti): es AIDS, cirrosi epatica, epatite,
 - emodialisi cronica.
 - gravi stati emorragici.
- Trasporto in ospedale entro 90 minuti dall'ACC

Raccolta della non opposizione al prelievo del PD

La non opposizione all'eventuale prelievo deve essere ottenuta nel più breve tempo possibile (l'art. 23 della Legge 91/1999 prevede che debba avvenire entro il termine corrispondente al periodo di osservazione ai fini dell'accertamento di morte), e comunque non oltre il tempo massimo compatibile con una preservata vitalità degli organi da prelevare.

Pre-condizione fondamentale per poter considerare una persona deceduta come NHBDp è la possibilità di accertare il suo consenso (ricorrendo anche all'interrogazione del Sistema Informatico dei Trapianti – SIT presso il Ministero della Salute, tramite telefonata al NITp) o, in subordine, la presenza o la facile rintracciabilità dei familiari e dei parenti prossimi o del rappresentante legale avente diritto a presentare opposizione al prelievo.

Compito del 118 è verificare sul posto dell'ACC le precondizioni per il consenso (non opposizione).

Incannulamento dei vasi femorali

Il problema della possibilità di incannulamento dei vasi femorali nel potenziale donatore (NHBDp) in attesa della non opposizione dei parenti e familiari prossimi o del rappresentante legale è stato sottoposto a livello nazionale al parere dei medici legali e dei magistrati e approfondito, presso l'Università di Pavia, con il parere di un giurista.

Nonostante che l'incannulamento non influenzi l'iter naturale della patologia e non ostacoli il manifestarsi di eventuali fenomeni vitali, il protocollo del San Matteo ha scelto la massima tutela possibile dell'autonomia del paziente e così ha previsto l'incannulamento dei vasi femorali con cateteri ad hoc soltanto dopo l'accertamento della morte (quando comunque non deturpa il cadavere rispettandone integralmente la dignità). Tale scelta si giustifica anche per evitare la coagulazione del sangue intraluminale in assenza di ECMO, il cui inizio va subordinato oltre che all'accertamento della morte anche al consenso del donatore o alla non opposizione dei parenti e familiari prossimi o del rappresentante legale.

Va eseguito al letto, a cielo aperto e distinto in due tempi.

Tempo 1: ISOLAMENTO (possibile prima dell'accertamento nello scenario A e dopo l'accertamento nello scenario B)

- isolamento chirurgico ed esposizione a cielo aperto dei vasi femorali di un lato (arteria e vena) e predisposizione all'incannulamento
- isolamento chirurgico a cielo aperto dell'arteria femorale controlaterale e predisposizione all'incannulamento

Tempo 2: INCANNULAMENTO (possibile dopo l'accertamento sia nello scenario A sia nello scenario B)

- dissezione dei vasi femorali di un lato (arteria + vena)
- introduzione negli stessi dei cateteri per la ECMO
- dissezione dell'arteria femorale controlaterale
- posizionamento nella stessa di un catetere con palloncino di occlusione aortica (Fogarty), collocato a livello soprarenale. La posizione va controllata con **Rx Torace**.

La procedura va eseguita da chirurghi esperti e disponibili sul luogo in pochi minuti (al San Matteo i Chirurghi della Chirurgia Vascolare).

Eparinizzazione

1. Si effettua immediatamente dopo la certezza del consenso (non opposizione) e dopo l'accertamento di morte.
2. La dose da somministrare è pari a **3 mg/Kg** di eparina sodica per via endovenosa. Per facilitare la circolazione dell'eparina è importante diluire il farmaco con soluzione fisiologica tirata a 10 ml.
3. **Ogni 90 minuti** si procede a una rieparinizzazione con la metà della dose (**1,5 mg/Kg**), che viene somministrata direttamente nel circuito della ECMO

ECMO

La ECMO va iniziata dopo l'incannulamento dei vasi femorali e, nel caso in cui non vi sia un consenso del donatore al prelievo, dopo la non opposizione dei parenti e familiari prossimi o del rappresentante legale.

Preparazione della macchina della ECMO

1. Priming con bicarbonato 1/6 molare (250 ml) e mannitolo 20% (250 ml)
2. connessione del cadavere alla ECMO attraverso i due cateteri femorali (arterioso e venoso) di un lato;
3. inizio della **perfusione normotermica**
4. flusso ideale : 1,7-3 litri/min/m² superficie corporea; flusso minimo costante : 1 litro/minm²

Controlli durante ECMO

Durante la ECMO si effettuano prelievi di campioni ematici **ogni 30 minuti** per la determinazione di :

- emogasanalisi del sangue arterioso
- ematologia
- funzionalità epatica
- funzionalità renale.

Se necessario si procede alla correzione di eventuali valori alterati.

Durata ECMO

La durata della ECMO prima del prelievo degli organi varia :

- minimo **1 ora**
- massimo **4 ore**,
- **fino a 6 ore** qualora i parametri biochimici, gasometrici ed ematologici si mantengano stabili.

La ECMO si continua fino alla visualizzazione macroscopica degli organi in sala operatoria; la successiva perfusione fredda degli stessi con soluzioni di preservazione viene effettuata attraverso le cannule della ECMO.

Criteri di sospensione della ECMO

La ECMO verrà sospesa (e la procedura annullata) nei seguenti casi:

1. impossibilità di mantenere un flusso adeguato in corso di ECMO a causa di un'eccessiva perdita del circolo (< 1 litro/min/m²);

2. dopo 4-6 ore dall'inizio della ECMO nel caso in cui non sia stato possibile completare l'iter operativo necessario (mancato nulla osta della magistratura, anamnesi incompleta, ecc.);
3. quando è stata completata con successo la raccolta di tutti i dati necessari alla valutazione di idoneità del NHBDp e si procede al prelievo degli organi (vedi sopra: Durata ECMO).

Tempistica*

Uno degli aspetti peculiari del prelievo da NHBD è costituito dalla rigidità dei tempi utili affinché gli organi siano utilizzabili.

Tempo di ischemia calda pura

Il tempo massimo di ischemia calda pura (in assenza di manovre rianimatorie) compatibile con un'eventuale donazione è di 30-40 minuti. Deve comprendere i 20 minuti di registrazione ECG (accertamento morte: "no touch period") più il tempo di arresto di cuore prima dell'inizio della RCP-ACLS

Tempo arresto di cuore - ECMO

Il tempo totale dal momento dell'arresto di cuore all'inizio dell' ECMO non deve superare i 150 minuti. Questo tempo comprende:

- il tempo di ischemia calda pura (max 30-40 minuti)
- il tempo di ACLS (max 120-110 minuti)

Tempo ECMO – prelievo:

Vedi Durata ECMO:

- minimo **1 ora**
- massimo **4 ore**,
- **fino a 6 ore** qualora i parametri biochimici, gascometrici ed ematologici si mantengano stabili.

* i tempi saranno soggetti a revisione dopo l'esperienza locale di trapianto.

Composizione équipe NHBD

L'équipe NHBD è costituita (a regime) da:

- CLP (o medico esperto delegato)
- 2 Medici di supporto
- Infermiere/i di coordinamento
- 2 Chirurghi (per incannulamento vasi femorali)
- 2 Infermieri di supporto
- 1-2 tecnici perfusionisti

Allertamento Sala Operatoria

- L'allertamento della sala operatoria del prelievo viene ordinato dal CLP ed effettuato dall'infermiere di coordinamento con telefonata diretta al responsabile del blocco operatorio individuato come il più idoneo a ospitare la seduta di prelievo.
- La richiesta di utilizzo della sala operatoria riveste carattere di urgenza assoluta e la Direzione Sanitaria autorizza il CLP a occupare la sala più idonea resa prioritariamente disponibile nei tempi più rapidi, nel rispetto della sicurezza dei pazienti in lista operatoria di elezione.

Bibliografia

1. Alvarez J, del Barrio MR, Arias J, González M, Córdoba L, Moreno F, Corpus R, Nieto M, Iglesias J, Corral E, Barra C, Elvira J, Ibarguren C. Five years of experience with non-heart-beating donors coming from the streets. *Transplant Proc* 2002; 34 (7): 2589-90.
2. Art. 1 L. 578/1993: "La morte si identifica con la cessazione irreversibile di tutte le funzioni dell'encefalo".
3. Berardinelli L. Living donor transplantations with marginal kidneys. *Transplant Proc* 2003; 35 (3): 941-3.
4. Bernadette Richards and Wendy A Rogers: Organ donation after cardiac death: legal and ethical justifications for antemortem interventions. *MJA* 2007; 187: 168-170
5. Black P. Brain death. 1st part. *NEJM* 1978; 229 (7): 338-44.
6. Black P. Brain death. 2nd part. *NEJM* 1978; 229 (8): 393-401.
7. Black P. From heart to brain: The new definitions of death. *Am Heart J* 1980; 99: 279-81.
8. Bunnapradist S, Gritsch HA, Peng A, Jordan SC, Cho YW. Dual kidneys from marginal adult donors as a source for cadaveric renal transplantation in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (4): 1031-6.
9. Busuttil RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9 (7): 651-63.
10. Callender CO, Hall MB, Miles PV. Increasing living donations: expanding the national MOTTEP community grassroots model. *Transplant Proc* 2002; 34 (7): 2563-64.
11. Dubost C, Oeconomos N, Nenna A, Milliez P. Résultats d'une tentative de greffe rénale. *Bull Soc Med Hop Paris* 1951; 67: 1372.
12. Gok MA, Shenton BK, Buckley PE, Balupuri S, Soomro N, Manas D, Talbot D. Long-term renal function after transplantation from non-heart-beating donor kidneys. *Transplant proc* 2002; 34 (7): 2598-99.
13. Ko WJ, Chen YS, Chen RJ, Lai MK, Lee PH. Non-heart-beating donors under extracorporeal membrane oxygenation support. *Transplant Proc* 2002; 34 (7): 2600-01.
14. Kootstra G, Kievit J, Nederstigt A. Organ donors: heartbeating and non-heartbeating. *World J Surg.* 2002 Feb;26(2):181-4.
15. Kootstra G. Statement on non-heart-beating donor programs. *Transplant Proc* 1995; 27: 2965.
16. Kootstra GG, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant proc* 1995; 27: 2893-94.
17. Kozaki K, Sakurai E, Nagao T, Kozaki M. Usefulness of continuous hypothermic perfusion preservation in renal transplantation from non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 2002; 34 (7): 2592-97.
18. Kuss R, Teinturier J, Milliez P. Quelques essais de greffes de rein chez l'homme. *Med Acad Chir* 1951; 77: 755.
19. Lock M. Locating the moment of death. In: *Twice dead: Organ transplants and the reinvention of death.* University of California at Berkeley Press 2002: 78-102.
20. MATTERS ARISING: Organ donation after cardiac death: legal and ethical justifications for antemortem interventions. *MJA* 2008; 188: 186-188
21. Michon L, Hamburger J, Oeconomos N, Delinotte P, Richet G, Vaysse J, Antoine B. Une tentative de transplantation rénale chez l'homme: aspects médicaux et biologiques. *Presse Med* 1953; 61: 1419.
22. Mohandas A, Shelley N. Brain death: A clinical and pathological study. *J Neurosurg* 1971; 35: 211-18.
23. Persijn GG, Smith M, de Vries E, de Boer J, Smits J, Cohen B. Trilogy 2001 Symposium : Tackling the organ shortage problem. *Transplant Proc* 2002; 34 (7): 2553-55.
24. Poretti Alessandro : Prelievo di organi da donatore a cuore fermo. Studio di fattibilità presso la Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia. Tesi sperimentale di laurea, Università degli Studi di Pavia, AA 2006-2007
25. Saab S, Ghobrial RM, Ibrahim AB, Kunder G, Durazo F, Han S, Farmer DG, Yersiz H, Goldstein LI, Busuttil RW. Hepatitis C positive grafts may be used in orthotopic liver transplantation: a matched analysis. *Am J Transplant* 2003; 3 (9): 1167-72.
26. Sato M, Ohkohchi N, Tsukamoto S, Orii T, Koyamada N, Asakura T, Takayama J, Enomoto Y, Goto M, Usuda M, Miyagi S, Okada A, Satomi S. New strategy for liver transplantation from non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 2002; 34 (7): 208-09.

27. Servelle M, Soulie P, Rouguelle J. Greffe d'un rein de supplicié à une malade avec rein unique congénital, atteinte de néphrite chronique hypertensive azotémique. Bull Soc Med Hop Paris 1951; 67: 99.
28. U.S. Scientific Registry of Transplant Recipients and the Organ procurement and Transplantation Network. 2000 Annual Report. February 16, 2001.
29. Voronoy U. Sobre el bloqueo del aparato reticuloendotelial del hombre en algunas formas de intoxicación por el sublimado y sobre la transplatación del riñón cadavérico como método de tratamiento de la anuria consecutiva a aquella intoxicación. Siglo Med 1937; 97: 296.
30. Yoshida K, Endo T, Saito T, Ikeda M, Kamata K, Baba S. Cadaveric renal transplantation from non-heart-beating donors with graft survival for more than 10 years. Transplant Proc 2002; 34 (7): 2604-7.