

## Trasplante de riñones con criterios expandidos: manejo y resultados a largo plazo

E. Melilli, O. Bestard, J.M. Cruzado, I. Navarro Zorita, J.M. Grinyó, A. Martínez Castela

Servicio de Nefrología. Hospital de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

Nefrologia Sup Ext 2011;2(5):98-104

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Jul.11082

### RESUMEN

El uso de riñones de donantes no ideales, considerados antes como marginales, es una práctica cada vez más común en los centros de trasplante. A pesar de que los resultados de supervivencia del órgano de un donante que hoy se define de criterios expandidos sean inferiores a los resultados obtenidos de un donante ideal, el efecto beneficioso del trasplante, si se compara con la permanencia en un programa de diálisis, se mantiene, incluso, en caso de receptores de edad avanzada. Existen diferentes criterios de aceptación de donantes con criterios expandidos, en primer lugar, el filtrado glomerular y, en segundo lugar, la evaluación histológica del injerto. Estos parámetros, cuando son utilizados conjuntamente, permiten una correcta elección del órgano e indican, incluso, la posibilidad de realizar un doble trasplante. Dada la susceptibilidad de los riñones de donantes con criterios expandidos a presentar mayor lesión estructural preestablecida, por un lado, obviamente, por el envejecimiento de las estructuras renales y, por otro, por patologías ya presentes en el donante, es extremadamente importante, en estos casos, reducir al máximo el tiempo de isquemia fría, para evitar el daño por isquemia-reperusión. En el proceso de selección del receptor más adecuado, hay que tener en cuenta, también, la capacidad del riñón de donantes con criterios expandidos de satisfacer las necesidades metabólicas; por lo tanto, una buena correlación entre la masa renal del donante y el tamaño corporal del receptor evitará el desarrollo del efecto de hiperfiltración glomerular, paso considerado inicial en la progresión de la enfermedad renal crónica. El manejo del tratamiento inmunosupresor en estos pacientes es ciertamente controvertido, porque si por un lado parece que tienen más facilidad en el desarrollo del rechazo del injerto, por el otro lado hay una mayor susceptibilidad a los efectos adversos relacionados con los fármacos inhibidores de calcineurina y a una sobreinmunosupresión.

**Palabras clave:** Criterios expandidos. Largo plazo. Trasplante renal.

**Correspondencia:** Eduardo Melilli  
Servicio de Nefrología.  
Hospital de Bellvitge.  
L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.  
emelilli@bellvitgehospital.cat

### *Kidney transplantation with expanded criteria: management and long-term results*

#### ABSTRACT

*The use of kidneys allograft from donors who are not ideal, also named as marginal, is an increasingly common practice in kidney transplant centers. Although allograft survival outcome from a donor now defined as "expanded criteria donor" are lower than the results obtained from an ideal one, the beneficial effect of transplantation, when compared with continued dialysis, is maintained, even in case of elderly recipients that are more likely to receive an organ from expanded criteria donors. There are different criteria for acceptance of expanded criteria donors, first of all the evaluation of the glomerular filtration and secondly the assessment of the potential histological damage. These parameters, when used consciously, help to appropriately choose the organ and even indicate the possibility of a double kidney transplant. Due to the susceptibility of such expanded criteria kidney for graft damage, partly because of the aging of the kidney structures and also due to pathological conditions already present in the donor, is of extremely importance to minimize as much as possible the cold ischemia time and the related-ischemia reperfusion injury. When selecting the most suitable recipient for expanded criteria allografts, it has to be taken into account the capacity of such kidneys to satisfy the recipient metabolic needs, therefore a good match between donor renal mass and muscle mass of the receptor will prevent the development of glomerular hyperfiltration, an initial step for the progression of chronic renal disease. The management of immunosuppressive therapy among these patients might be more difficult because on the one hand there is an increased susceptibility to develop acute rejection and on the other, there is a greater vulnerability of injury from calcineurin-inhibitors as well as development of opportunistic infections.*

**Keywords:** Expanded criteria donors. Long-term. Kidney transplant.

### INTRODUCCIÓN

Dada la escasez de órganos para el trasplante renal, hoy en día el uso de riñones con los denominados criterios expandi-

dos (ECD, *Expanded Criteria Donors*) permite mantener un *turn-over* constante en la lista de espera para recibir un injerto renal. La evolución del grupo de donantes de cadáver, antes formado por donantes ideales (jóvenes sin patologías asociadas o SCD, *Standard Criteria Donors*) ha cambiado significativamente en los últimos años y es por eso que, en 2003, se introdujo la primera clasificación de donantes cadáveres<sup>1</sup>. El término ECD agrupa un conjunto de donantes cadáveres que presentan, globalmente, un riesgo de fracaso del injerto en receptores de 1,7 veces mayor que los receptores con SCD. Los factores de riesgo identificados que dan lugar a la inclusión en el grupo ECD son la edad >60 años o una edad comprendida entre 50 y 59 años y, por lo menos, dos de los siguientes factores: presencia de hipertensión arterial, creatinina sérica >1,5 mg/dl o muerte por accidente cerebrovascular (ACV) de origen isquémico.

La tasa de pacientes en lista de espera para un trasplante de riñón aumenta, cada año, en un 10% y se compensa parcialmente con un aumento en el número de trasplantes realizados, que se encuentra en torno al 4%<sup>2</sup>. La supervivencia a largo plazo de estos órganos, antes definidos como marginales, sigue siendo menor que la de los órganos de donantes ideales y, por esa razón, la tasa de descarte en los Estados Unidos sigue siendo elevada<sup>3</sup>. Los datos más recientes del registro de la UNOS muestran que, para los ECD, la supervivencia global a 10 años es de sólo el 29%, en comparación con el 49% de los SCD (figura 1). Un estudio francés ha demostrado, sin embargo, que, cuando estos órganos son aceptados por otros centros, sus prestaciones son más que satisfactorias<sup>4</sup>. Además, la reducida supervivencia del injerto no significa una falta de beneficio terapéutico. De hecho, es bien conocido que la supervivencia de los pacientes que reciben un riñón de un ECD es mayor que la supervivencia de pacientes del mismo rango de edad que permanecen en la lista de espera<sup>5</sup>. En un reciente análisis retrospectivo, Rao, et al. mostraron que el riesgo

relativo de muerte, para los pacientes mayores de 70 años, es un 40% inferior en caso de recibir un SCD y un 20% en el caso de recibir un ECD, ambos datos comparados con pacientes similares que permanecen en la lista de espera<sup>6</sup>.

En otro análisis, el único centro destaca que la supervivencia a cinco años, para los pacientes con una edad media de 72 años, tiene porcentajes del 50% en caso de trasplante de riñón y del 29% en caso de pacientes que permanecen en lista de espera<sup>7</sup>. Estos datos recientes confirman que el trasplante de riñón es un tratamiento ideal para la enfermedad renal crónica terminal, incluso en pacientes con edad avanzada. De hecho, la exclusión de la lista de espera basándose en el simple criterio de la edad ya no parece ser sostenible, hecho reconocido por muchos centros de diálisis y trasplante, y apoyado por los datos retrospectivos del registro americano, donde el porcentaje de pacientes en la lista de espera con más de 65 años se ha duplicado en los últimos 20 años. Este dato va unido al aumento del porcentaje de los riñones de ECD que se ofrecen a las unidades de trasplante, y muy a menudo rechazados por criterios a veces no estrictamente objetivos.

## USO DE DONANTES CON CRITERIOS EXPANDIDOS. PREMISAS FISIOPATOLÓGICAS

Cuando se utilizan ECD hay que considerar primero el envejecimiento *fisiológico* de las estructuras renales básicas: glomérulos, túbulos y vasos. La base de este envejecimiento está en la reducción de los telómeros de los cromosomas<sup>8</sup> y en una capacidad reducida para la replicación de las células parietales<sup>9</sup>. Estas alteraciones se reflejan en una caída fisiológica del filtrado glomerular de 1 ml/min por año (0,7-1,5 ml/min) después de los 40 años y una reducción de 10 ml/min/año del flujo plasmático renal. Esto lleva a una masa renal global que a veces puede contener la mitad o, incluso, un tercio del número de glomérulos del riñón *ideal*. Junto a ello, la presencia de enfermedades concomitantes como la hipertensión arterial y/o la diabetes mellitus, favorece la aterosclerosis generalizada y la presencia de lesiones vasculares (p. ej., hialinosis arteriolar) que afectarán a la supervivencia del injerto a largo plazo. Por esta razón, los riñones procedentes de ECD son más susceptibles al daño relacionado con el tiempo de isquemia fría y de isquemia-reperusión. En este sentido, es conocido que el retraso en la recuperación de la función del injerto (definida como la necesidad de diálisis durante la primera semana posttrasplante) parece ser mayor en caso de ECD respecto a aquellos con SCD<sup>10</sup>. Este hecho es de gran importancia, ya que también se ha asociado el retraso en la recuperación de la función del injerto con una menor supervivencia del injerto a largo plazo. A raíz de esto, parece más que razonable la necesidad de mantener tiempos de isquemia fría muy por debajo que los utilizados generalmente para los SCD.

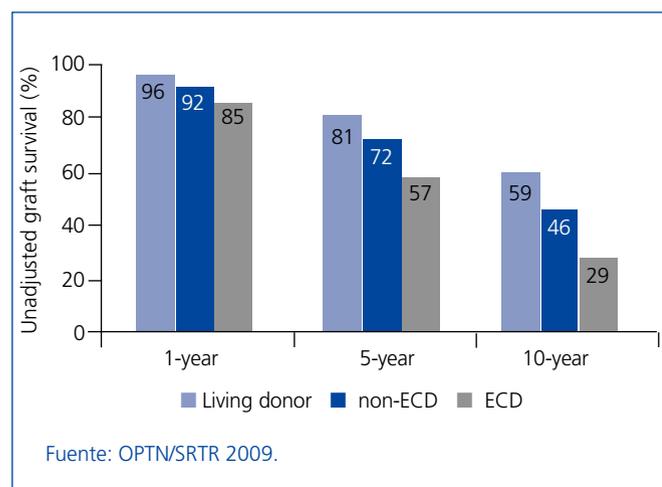


Figura 1.

Estudios clásicos en modelos experimentales de ratón han mostrado que la reducción de la masa nefrónica supone la aparición de hiperfiltración glomerular compensatoria y, posteriormente, la aparición de esclerosis glomerular, proteinuria e insuficiencia renal<sup>11</sup>. Además, cuando el número de glomérulos es suficiente (p. ej., trasplantando una rata que mantiene uno de los dos riñones) no se produce hiperfiltración y el riñón trasplantado mantiene una óptima evolución<sup>12</sup> (figura 2).

Por esta razón, los riñones procedentes de ECD resultan aún más susceptibles a las lesiones causadas por el tiempo de isquemia fría y por las lesiones de isquemia-reperfusión. Queda claro, por lo tanto, que un correcto *matching* metabólico entre receptor y donante ECD es esencial para garantizar una buena supervivencia del injerto a largo plazo. Con este fin, y desde hace ya unos 10 años, en determinados centros de trasplante se realiza el trasplante doble del injerto, es decir, la colocación de dos riñones procedentes de un ECD en un solo receptor<sup>13</sup>.

### USO DE DONANTES CON CRITERIOS EXPANDIDOS, ¿QUÉ CRITERIOS Y QUÉ PRUEBAS?

La tasa de filtración glomerular (FG) del donante es la herramienta fundamental para poder decidir si aceptar o no un ECD. La evaluación se efectúa, generalmente, con fórmulas como el MDRD o Cockcroft-Gault. Según muchos autores, riñones con FG >60 ml/min son aceptables como trasplante simple (TRS), mientras un FG entre 40 y 60 ml/min sería válido para trasplante doble (TRD). En cambio, un FG inferior a 40 ml/min, no secundario a un fracaso renal agudo de causas hemodinámicas, indicaría el descarte del órgano. Utilizando sólo esta herramienta de función renal, distintos autores han referido resultados comparables con TRS cuando se emplean estos mismos dinteles de FG. En 2006, Stratta, et al., aunque mostrando un FG inferior para los ECD con respecto

a los SCD (35 frente a 48 ml/min), no identificaron ninguna diferencia en la supervivencia renal a los dos y a los cuatro años<sup>14</sup>. En un trabajo reciente, un grupo francés tampoco pudo encontrar ninguna diferencia en la supervivencia del injerto a los tres años (88 frente al 87%) entre TRD y TRS<sup>15</sup>. No obstante, es obvio que surjan dudas en donantes con FG *borderline*, teniendo en cuenta también que este valor depende, en parte, de la fórmula utilizada (CG o MDRD o CKD-EPI).

En 1999, Remuzzi, et al. publicaron el primer estudio prospectivo que evalúa el uso de una puntuación cuantitativa basada en la biopsia basal para riñones de ECD. La puntuación evalúa las lesiones de las diferentes estructuras renales: glomérulo, túbulo, intersticio y vasos. A cada estructura se le asigna una puntuación de 1 a 3, según el grado de lesión (0 = normal; 3 = lesión grave); en el caso del glomérulo se evalúa el porcentaje de glomérulos esclerosados; en el caso de los vasos, la hialinosis arteriolar como porcentaje de estrechamiento de la luz del vaso; en el caso de túbulos e intersticio se evalúa el porcentaje de superficie con atrofia tubular y fibrosis intersticial. La suma de las puntuaciones individuales determinará el grado de lesión histológica del injerto. De este modo, se establece arbitrariamente que si la suma es inferior a tres, los riñones pueden ser subsidiarios para TRS; cuando la suma está comprendida entre cuatro y seis, los riñones se podrían utilizar para TRD y cuando la puntuación de un solo riñón es superior a seis, el riñón se desestima. Esta puntuación histológica permite obtener resultados comparables entre trasplante simple y doble<sup>13</sup>.

En 2006, el mismo grupo publica los resultados de un estudio prospectivo de casos y controles del *Nord Italian Transplant Program*, comparando la supervivencia renal a dos años entre un grupo de pacientes que reciben ECD evaluados histológicamente y dos grupos control que reciben riñones SCD o ECD no evaluados histológicamente. Mientras que entre el grupo

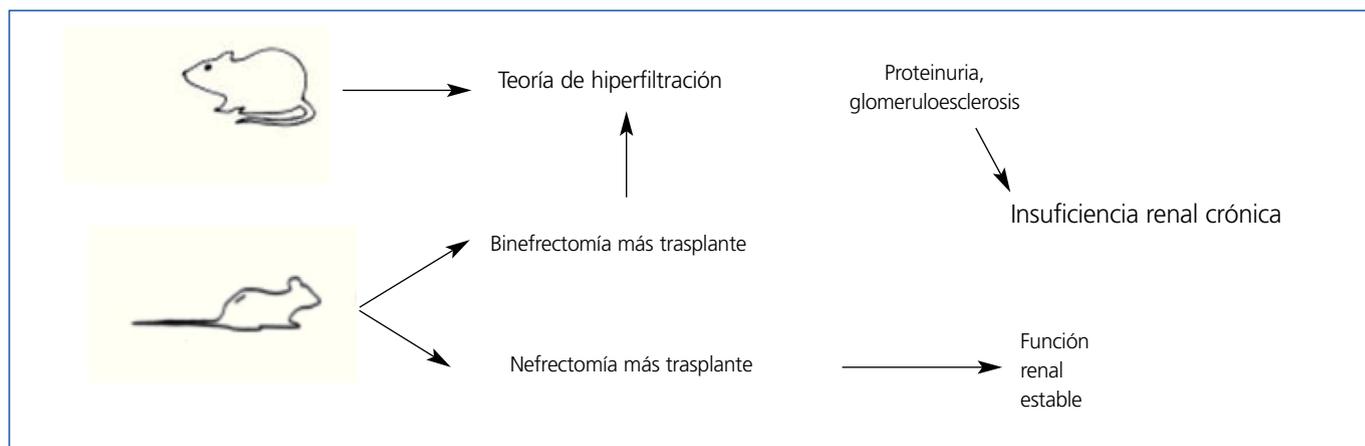


Figura 2. Importancia del *matching* metabólico en modelos animales.

ECD evaluado histológicamente y el grupo SCD no evaluado histológicamente no se observaron diferencias, en cuanto a la supervivencia del injerto, la diferencia entre ECD evaluados histológicamente y ECD no evaluados histológicamente era claramente favorable al primer grupo (sólo el 6% progresaba hacia diálisis, frente al 27%)<sup>16</sup>. Más recientemente, otros grupos que han empleado estos mismos criterios han comunicado resultados similares, incluso a medio plazo (cinco años)<sup>17</sup>.

No obstante, el papel de la biopsia preimplante como criterio de selección es todavía un tema que es objeto de una amplia discusión. En primer lugar, se han referido resultados contradictorios sobre la correlación entre las lesiones histológicas y el *outcome* del injerto. En segundo lugar, la comparación entre los EE.UU. y Europa sugiere que la biopsia es la causa del aumento de rechazo de los ECD<sup>3</sup>. Además, varias experiencias europeas han demostrado óptimos resultados sin el uso de la biopsia preimplante<sup>18</sup>. Recientemente, Foss, et al., en un análisis retrospectivo en un único centro con donantes ECD mayores de 75 años evaluados sólo con FG, comunicaron buenos resultados de supervivencia del injerto a los cinco años. En cuanto al uso de la puntuación histológica de la biopsia basal, los autores señalan que su empleo podría haber dado lugar a un aumento en el número de riñones rechazados o de TRD y, por lo tanto, en general, a una reducción en el número de riñones potencialmente utilizables<sup>19</sup>.

## MÁQUINA DE PERFUSIÓN DEL INJERTO

Mediante el uso de la máquina de perfusión del injerto, se crea un flujo continuo, pulsátil y uniforme dentro del órgano que podría contribuir a proteger el injerto del daño producido por el tiempo de isquemia fría. En un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, la máquina de perfusión demostró reducir significativamente el riesgo de retraso en la recuperación de la función del injerto respecto al *cold storage* clásico (*odds ratio* [OR]: 0,57). En este estudio multicéntrico, un tercio de los donantes eran ECD<sup>20</sup>. En pacientes donantes después de muerte cardíaca (DCD), los resultados son más controvertidos<sup>21</sup>. Los índices de resistencia se determinan a partir de las características de flujo en los riñones dentro de la máquina de perfusión. Nyberg, et al. mostraron que este índice se correlaciona con la función precoz del injerto, pero también con el resultado a largo plazo<sup>22</sup>. Faltan, sin embargo, estudios que comparen la capacidad predictiva de este índice y los criterios más tradicionales.

## DONANTES CON CRITERIOS EXPANDIDOS: PARA MUCHOS PERO NO PARA TODOS

Aunque sea conocido que la edad del donante y, en menor medida, la del receptor tienen influencia sobre el *outcome* del

injerto<sup>23</sup>, hay que considerar que la primera causa de pérdida del injerto, especialmente en los pacientes con más de 65 años, es la muerte del paciente con injerto funcionando, por lo tanto, esto hace que la expectativa de vida del receptor parezca ser uno de los criterios más importantes en la elección del receptor del riñón de ECD. Teniendo en cuenta estas consideraciones, y a causa de la necesidad de incrementar el uso de ECD, en 1999 los países centroeuropeos pertenecientes al ETP (Programa Europeo de Trasplantes) crearon un programa llamado *European Senior Program* (ESP). El programa implica el uso de estos órganos siguiendo la lógica del *old for old*, o sea ECD para receptores con más de 65 años. El programa favorece a los receptores de su zona, manteniendo de esta forma bajos tiempos de isquemia fría (en promedio 12 horas) y, a diferencia de los criterios generalizados para la selección de los receptores, no se basan inicialmente en la compatibilidad HLA. En cuanto al criterio de aceptación de un ECD dentro de *European Senior Program*, éste se basa en la tasa de FG. Hay que decir que muchos centros utilizan *cut-off* diferentes respecto al anteriormente citado de 60 ml/min<sup>17</sup>. A través del concepto de *old for old*, se adaptan riñones de *escasa* calidad a receptores con bajas necesidades metabólicas. Los resultados de esta estrategia son más que reconfortantes: aumenta el uso de EDC (del 2,3 al 18% para los ECD con más de 65 años) y los resultados de supervivencia del injerto, cuando son censurados por la muerte del paciente, entre ECD y SCD son superponibles y esto, incluso, cuando se segmenta para edades mayores (ECD 65 años frente a ECD 75 años). Para mejorar aún más estos resultados, algunos autores han analizado retrospectivamente la posibilidad de un *matching* HLA para DR y han encontrado que esta coincidencia, en el *European Senior Programme*, sería posible para el 94% de los casos, sin aumentar significativamente el tiempo de isquemia fría<sup>24</sup>.

En comparación con la posibilidad de la utilización de ECD para pacientes más jóvenes, Solà, et al. han demostrado, recientemente, que en cinco años no hay ninguna diferencia en la supervivencia del injerto y del paciente entre un grupo de pacientes jóvenes que reciben un ECD y un grupo de pacientes jóvenes que reciben un SCD, pero se muestra una notable reducción del FG del grupo que recibe un ECD (FG entre 32 y 38 ml/min)<sup>25</sup>. En el «Editorial» del artículo se subraya, al igual que en un análisis retrospectivo del registro de EE.UU., que es después de cinco años de seguimiento cuando la supervivencia del injerto se reduce en pacientes jóvenes que reciben un ECD. En el estudio de Solà, et al. son pocos los pacientes que tienen un seguimiento superior a cinco años. Por tanto, a la espera de resultados a más largo plazo, hay que tener cierta cautela antes de considerar que el uso de ECD para sujetos jóvenes es *acceptable*<sup>26</sup>. En este sentido, probablemente sería mejor aumentar la donación de vivo para los sujetos jóvenes, en lugar de someterles a un trasplante de ECD, y evitar así que pudieran regresar a la lista de espera, en un corto

período de tiempo, para recibir otro trasplante. Sin embargo, varios autores sugieren que el uso de los ECD estaría justificado con un tiempo medio en lista de espera superior a cuatro años o si la causa de enfermedad renal crónica fuera una nefropatía diabética<sup>27,28</sup>.

## PROTOCOLOS INMUNOSUPRESORES. PREMISAS FISIOPATOLÓGICAS

Aunque parezca que con la edad se produce un *envejecimiento* de la respuesta aloinmune, hay datos que sugieren una mayor incidencia de rechazo agudo en receptores de ECD<sup>29</sup>.

Debido al envejecimiento renal y a la tormenta adrenérgica en los donantes en muerte encefálica, los riñones de ECD resultan aún más susceptibles a los daños peritrasplante (daño por isquemia-reperusión) con el consiguiente daño tisular, que aumentaría la antigenicidad del órgano, incrementando de esta forma la respuesta inmune *in situ*<sup>30</sup>. Además, se ha demostrado cómo los receptores de más de 65 años presentan un número elevado de células T memoria, en comparación con pacientes más jóvenes dada la mayor longevidad y, por tanto, mayor experiencia inmunogénica<sup>31</sup>. En los casos en los que se desarrolla el rechazo, cabe señalar que, para los ECD, incluso un rechazo intersticial celular de bajo grado parece empeorar el pronóstico del injerto a largo plazo<sup>32</sup>. Este dato parece ser opuesto al de receptores de un SCD, en quienes sólo el rechazo humoral y/o vascular parece estar relacionado con el pronóstico a medio o largo plazo, especialmente si no se produce recuperación *ad integrum* de la función renal<sup>33</sup>. Todo esto es testigo de la limitada capacidad de regeneración de riñones de ECD.

Por otro lado, esta potencial necesidad de bloquear esta respuesta inmune de forma más vigorosa, en este grupo de pacientes, podría conducir a un mayor riesgo de sobreinmunosupresión y, por tanto, contraer infecciones oportunistas con mayor facilidad y/o de aumentar la gravedad de patologías cardiovasculares, a menudo ya presentes.

## ¿QUÉ INMUNOSUPRESIÓN USAR PARA LOS DONANTES CON CRITERIOS EXPANDIDOS?

El riesgo de retraso en la recuperación de la función renal del injerto es, como ya se ha comentado anteriormente, mayor en ECD. En este sentido, Andrés, et al. evaluaron el papel de la introducción retardada de los inhibidores de la calcineurina (a la semana postrasplante). En un primer estudio, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, con tres<sup>34</sup> grupos paralelos, en el que se utilizaba inducción con un inhibidor del receptor de IL-2 (basiliximab), más esteroides y ácido micofenólico y tres modos de introducción de la ciclosporina A: dos grupos

precoces, introducción antes de las 24 horas postrasplante (en dosis de 3 y 5 mg/kg, respectivamente) y un grupo tardío, donde la introducción se hacía una semana después del trasplante, no se comunicaron diferencias en la incidencia del retraso en la recuperación de la función renal del injerto o del FG entre los tres grupos, a los seis meses postrasplante, mientras que el grupo con introducción tardía presentaba una incidencia de rechazo agudo más elevada (25%)<sup>34</sup>. En otro estudio, del mismo grupo, se evaluó con el mismo tipo de tratamiento inductor, pero con la introducción tardía de tacrolimus (una semana después del trasplante). De manera diferente del estudio anterior, en el que todos los pacientes recibieron un ECD, en este estudio el 75% de los pacientes eran receptores de riñones ECD, mientras que el resto recibía un SCD. Además, se permitía retirar los esteroides. Los dos grupos presentaron la misma incidencia de retraso en la recuperación de la función renal del injerto, sin evidenciarse diferencias en la tasa de FG a los seis meses. La retirada de esteroides fue factible (tanto precoz como tardía), aunque inferior a lo previsto y sin aumentar la incidencia de rechazos agudos dentro de los límites clínicamente aceptables<sup>35</sup>.

El uso de inhibidores de la señal de proliferación (ISP) sigue siendo controvertido, en el caso de ECD. Si, por un lado, los inhibidores de la calcineurina favorecen la vacuolización de las células endoteliales y la aparición de nódulos de hialinosis arteriolar, agravando lesiones ya presentes en la mayoría de los ECD, por otro, los efectos relacionados con los ISP, incidiendo en la regeneración de células parietales y tubulares, perjudicarían la recuperación funcional del injerto postrasplante.

En general, los protocolos de inmunosupresión de ECD con ISP requieren del uso de inducción con anticuerpos fundamentalmente policlonales, esteroides y micofenolato. Los resultados con estos protocolos son contrapuestos. Nuestro grupo evaluó dos regímenes inmunosupresores, en el contexto del TRD, uno basado con anticalcineurínico (ciclosporina A) y otro con un ISP, concretamente sirolimus, ambos con inducción con timoglobulina. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de retraso en la recuperación de la función renal del injerto y en la supervivencia del injerto entre ambos grupos<sup>36</sup>. Rigotti, et al., por el contrario, en un análisis de 78 TRD, muestran una función renal superior a un año y una menor incidencia de enfermedad por citomegalovirus (CMV), en el grupo tratado con ISP. En este estudio, sin embargo, el porcentaje de conversión a inhibidores de calcineurina, debido principalmente a un aumento en el número de los rechazos, fue significativo<sup>37</sup>. Los resultados del único estudio prospectivo multicéntrico, comparando el uso de ISP con anticalcineurínicos en ECD, muestra unos resultados muy similares a los de nuestro grupo, aunque las dosis utilizadas de ISP fueron significativamente superiores (30 mg en 48 horas)<sup>38</sup>.

Respecto a la asociación entre i-mTOR e inhibidores de la calcineurina en dosis bajas, no existen estudios que hayan evaluado esta posibilidad en el trasplante ECD.

## CONCLUSIONES

Aunque los resultados generales de los riñones ECD sean inferiores a los de los riñones SCD, su utilización es de gran importancia si su evaluación es exhaustiva. El efecto beneficioso de estos riñones ha quedado ampliamente demostrado, incluso en los receptores mayores de 75 años. Los criterios para aceptar estos riñones con criterios expandidos no pueden basarse, únicamente, en la edad del donante o en criterios *personales*. En este sentido, se ha demostrado que, cuando se utiliza el criterio de la tasa de FG, los resultados son más que satisfactorios. Persisten las dudas sobre la utilización de la puntuación de la biopsia preimplante, dado que no ha sido validada de forma prospectiva. Según la interpretación de estos resultados, podría conducir a un aumento en el descarte de órganos o a la realización de TRD incluso no necesario, especialmente en caso de riñones con FG superior a 60 ml/min.

El TRD, aunque no es una alternativa muy generalizada, es una posibilidad que debe tenerse presente en el grupo de donantes con ECD. La posibilidad de implantar los dos riñones, homolateralmente, parece reducir las complicaciones quirúrgicas, el tiempo quirúrgico y deja libre la fosa ilíaca contralateral para ulteriores trasplantes<sup>39</sup>.

En el caso de los ECD, en el proceso de elección del receptor habrá que poner especial cuidado en el correcto *matching* de demanda metabólica y las expectativas de vida del receptor. Los datos de registros sugieren precaución en el uso de estos órganos para receptores jóvenes. Por otra parte, la estrategia *old for old* ha demostrado ser beneficiosa, tanto porque parece ampliar el uso de estos riñones, como porque muestra resultados a medio-largo plazo más que satisfactorios.

El uso de la máquina de perfusión también parece poder mejorar las prestaciones de los riñones con ECD, aunque existen pocos datos sobre la capacidad de seleccionar un órgano basándose en el índice de resistencia al flujo indicado por la máquina.

El margen terapéutico del tratamiento inmunosupresor parece ser más reducido en el caso del trasplante con ECD, tanto porque estos órganos resultan más inmunogénicos (al menos en el caso de TRS), como porque el sistema inmunológico de estos pacientes de edad avanzada parece estar preservado e incluso incrementado.

La introducción tardía de los inhibidores de la calcineurina no parece ofrecer especiales ventajas, mientras que la retirada

de los esteroides en pacientes con riesgo inmunológico bajo parece ser factible. Hay datos contradictorios respecto al uso *de novo* con ISP. En cuanto al tratamiento de inducción, el empleo de inhibidores del receptor de la interleuquina 2 (IL-2), parece ser una opción adecuada dado el excelente perfil de seguridad de este fármaco.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003;3(Suppl 4):114-25.
2. Cecka JM. The UNOS Scientific Renal Transplant Registry-ten years of kidney transplants. *Clin Transpl* 1997;1:1-14.
3. Cecka JM, Gritsch HA. Why are nearly half of expanded criteria donor (ECD) kidneys not transplanted? *Am J Transplant* 2008;8(4):735-6.
4. Lee CM, Scandling JD, Shen GK, Salvatierra O, Dafoe DC, Alfrey EJ. The kidneys that nobody wanted: Support for the utilization of expanded criteria donors. *Transplantation* 1996; 62:1832-41.
5. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(3):589-97.
6. Rao PS, Merion RM, Ashby VB. Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Transplantation* 2007;83(8):1069-74.
7. Heldal K, Hartmann A, Grootendorst DC, de Jager DJ, Leivestad T, Foss A, et al. Benefit of kidney transplantation beyond 70 years of age. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(5):1680-7.
8. Melk A, Schmidt BM, Braun H, et al. Effects of donor age and cell senescence on kidney allograft survival. *Am J Transplant* 2009;9(1):114-23.
9. Lasagni L, Romagnani P. Glomerular epithelial stem cells: the good, the bad, and the ugly. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1612-9.
10. Irish WD, Ilsley JN, Schnitzler MA, Feng S, Brennan DC. A risk prediction model for delayed graft function in the current era of deceased donor renal transplantation. *Am J Transpl* 2010;10:2279-86.
11. Brenner BM. Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am J Physiol* 1985;249(3 Pt 2):F324-37.
12. Mackenzie HS, Tullius SG, Heemann UW. Nephron supply is a major determinant of long-term renal Allograft outcome in rats. *J Clin Invest* 1994;94(5):2148-52.
13. Remuzzi G, Grinyò JM, Ruggenenti PM, Cole EH, Milford EL. Early experience with dual kidney transplantation in adults using expanded donor criteria. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2591-8.

14. Stratta R, Rohr M, Sundberg A. Intermediate-term outcomes with expanded criteria deceased donors in kidney transplantation a spectrum or specter of quality? *Ann Surg* 2006;243:594-603.
15. Snanoudj R, Rabant M, Timsit MO, Karras A, Savoye E, Tricot L, et al. Donor-estimated GFR as an appropriate criterion for allocation of ECD kidneys into single or dual kidney transplantation. *Am J Transpl* 2009;9:2542-51.
16. Remuzzi G, Cravedi P, Perna A. Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med* 2006;354:343-52.
17. Lucarelli G, Bettocchi C, Battaglia M. Extended criteria donor kidney transplantation: comparative outcome analysis between single versus double kidney transplantation at 5 years. *Transplant Proc* 2010;42:1104-7.
18. Giessing M, Florian Fuller T, Friedersdorff F, et al. Outcomes of transplanting deceased-donor kidneys between elderly donors and recipients. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:37-40.
19. Foss A, Heldal K, Scott H, et al. Kidneys from deceased donors more than 75 years perform acceptably after transplantation. *transplantation* 2009; 87(10):1437-41.
20. Moers C, Smits JM, Maathuis MH. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med* 2009;360:7-19.
21. Irish WD, Katz Y. Cold machine perfusion or static cold storage of kidneys: why the debate continues. *Am J Transplant* 2010;10:1955-6.
22. Nyberg SL, Baskin-Bey ES, Kremers W. Improving the prediction of donor kidney quality: deceased donor score and resistive indices. *Transplantation* 2005;80(7):925-9.
23. Moers C, Kornmann N, Leuvenink H, Ploeg RJ. The influence of deceased donor age and old-for-old allocation on kidney transplant outcome. *Transplantation* 2009;88(4):542-52.
24. De Fijter JW. An old virtue to improve senior programs. *Transpl Int* 2009;22(3):259-68.
25. Sola R, Guirado L, Bonfill X. Is it appropriate to implant kidneys from elderly donors in young recipients? *Transplantation* 2010;90(3):286-91.
26. Textor S, Nyberg S. Recipient and donor age in deceased donor transplantation: how should older donor kidneys be allocated? *Transplantation* 2010;90(3):246-47.
27. Schold JD, Meier-Kriesche HU. Which renal transplant candidates should accept marginal kidneys in exchange for a shorter waiting time on dialysis? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(3):532-8.
28. Sung RS, Guidinger MK, Christensen LL. Development and current status of ECD kidney transplantation. *Clin Transpl* 2005:37-55.
29. De Fijter JW, Mallat M, Doxiadis I, Ringers J, Rosendaal FR, Claas FH, et al. Increased immunogenicity and cause of graft loss of old donor kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1538-46.
30. Halloran PF, Homik J, Goes N. The "injury response": a concept linking nonspecific injury, acute rejection, and long-term transplant outcomes. *Transplant Proc* 1997;29:79-81.
31. Pratschke J, Merk V, Reutzel-Selke A. Potent early immune response after kidney transplantation in patients of the European senior transplant program. *Transplantation* 2009;87(7):992-1000.
32. Moreso F, Seron D, Gil-Vernet S, Riera L, Fulladosa X, Ramos R, et al. Donor age and delayed graft function as predictors of renal allograft survival in rejection-free patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:930-5.
33. Van Saase JL, Van der Woude FJ, Thorogood J, Hollander AA, Van Es LA. The relation between acute vascular and interstitial renal allograft rejection and subsequent chronic rejection. *Transplantation* 1995;59:1280-5.
34. Andrés A, Marcén R, Valdés F, Plumed JS, Solà R, Errasti P, et al. A randomized trial of basiliximab with three different patterns of cyclosporin A initiation in renal transplant from expanded criteria donors and at high risk of delayed graft function. *Clin Transplant* 2009;23:23-32.
35. Andrés A, Budde K, Clavien PC. A Randomized trial comparing renal function in older kidney transplant patients following delayed versus immediate tacrolimus administration. *Transplantation* 2009;88(9):1101-8.
36. Cruzado JM, Bestard O, Riera L, Torras J, Gil-Vernet S, Serón D, et al. Immunosuppression for dual kidney transplantation with marginal organs: the old is better yet. *Am J Transplant* 2007;7(3):639-44.
37. Rigotti P, Kahan B. Sirolimus-based therapy for kidney transplantation from expanded criteria donors. *Transplantation* 2009;87(8 Suppl):S11-3.
38. Durrbach A, Rostaing L, Tricot L. Prospective comparison of the use of sirolimus and cyclosporine in recipients of a kidney from a expanded criteria donor. *Transplantation* 2008;85:486-90.
39. Ekser B, Furian L, Broggiato A. Technical aspects of unilateral dual kidney transplantation from expanded criteria donors: experience of 100 patients. *Am J Transplant* 2010;10(9):2000-7.