

La edad del donante modifica la supervivencia del trasplante renal

R. Pérez Calderón, D. del Castillo, M. Rodríguez Portillo, I. Berdud, A. Martín Malo, L. González-Burdiel y P. Aljama

Servicio de Nefrología. Hospital Reina Sofía. Córdoba.

RESUMEN

Para determinar la influencia que la edad del donante puede tener sobre la supervivencia y función del injerto renal hemos analizado nuestros resultados clínicos en 186 trasplantes renales consecutivos, correspondientes a pacientes receptores de un primer injerto renal procedente de cadáver en función de la edad del donante; 151 recibieron un injerto renal de un donante menor de cuarenta y cinco años y los 35 restantes de un donante de edad superior a cuarenta y cinco años. No encontramos diferencias entre ambos grupos con respecto a la edad y sexo del receptor, sexo del donante, número de pacientes con HBsAg positivo, número de hiperinmunizados, valores de ALT, isquemia fría, compatibilidades e incompatibilidades HLA AB-DR, número de transfusiones, número totales de rechazos, días de hospitalización ni tiempo de permanencia en hemodiálisis. La supervivencia de los injertos de cadáver procedentes de donantes mayores de cuarenta y cinco años fue significativamente inferior, al año, que en el grupo de pacientes trasplantados con riñones de donantes menores de cuarenta y cinco años (63 vs 84 %, $p < 0,005$), manteniéndose la tendencia a los cuatro años. Al analizar como subgrupo a los pacientes tratados con ciclosporina, observamos que la diferencia entre ambos grupos se incrementó de forma aún más significativa (61 vs 91 %, $p < 0,001$).

Este análisis demuestra que los trasplantes realizados con riñones procedentes de cadáver de donantes mayores de cuarenta y cinco años tienen menor supervivencia. El empleo de la ciclosporina no ha aportado ningún beneficio en la supervivencia de los riñones procedentes de donantes mayores de cuarenta y cinco años.

Palabras clave: **Donación de órganos. Edad. Trasplante Renal.**

DONOR AGE MODIFIES GRAFT SURVIVAL IN RENAL TRANSPLANTATION

SUMMARY

Aging is associated with progressive glomerular sclerosis, thus the age of the kidney donor may influence graft survival. The aim of this study was to evaluate the graft survival in relation to the age of the donor.

We evaluated 186 consecutive first cadaveric transplants. Patients were separated into two groups according to the age of the donor; 151 patients were recipient of a graft from a donor younger than 45 years old and 35 patients received a graft from a donor older than 45 years. The mean graft survival was significantly lower in recipients of kidney do-

Recibido: 12-II-1992.
En versión definitiva: 29-IV-1992.
Aceptado: 10-VIII-1992.

Correspondencia: D. del Castillo Caba.
Hospital Reina Sofía.
Servicio de Nefrología.
Avda. Menéndez Pidal, s/n.
14004 Córdoba.

nors older than 45 years than in the recipients of donors younger than 45 (63 vs 84 %, at 1 year $p < 0.005$). No differences between the groups were observed in the number of hyperimmunized patients, mismatching, period of cold ischemia, age and sex of the recipients, number of transfusions, patients with HBsAg(+), time on dialysis, number of rejection episodes, serum level of ALT, days of hospitalization. Among the patients treated with cyclosporine, one year graft survival after was 61 % in the recipients of donor kidneys older than 45 years old as compared with 91 % in the recipients of donor kidneys younger than 45 years old ($p < 0.001$). In conclusion, the older age of the donor seems to reduce kidney graft survival, which may not be improved by cyclosporin.

Key words: *Organ donation. Age. Renal Transplant.*

Introducción

En los humanos, asociado al envejecimiento, se produce un deterioro «fisiológico» de la función renal, atribuido a cambios anatómicos y funcionales^{1,4}. Con la edad van instaurándose una serie de «lesiones» renales, consistentes en oclusión arteriosclerótica de los vasos renales, hialinización y esclerosis glomerular progresiva. Todo ello conlleva a la reducción de la masa renal funcionante^{5,6}.

Como consecuencia de ello se podría pensar que, cuando un paciente con insuficiencia renal crónica terminal es trasplantado con un riñón procedente de un donante senil, las lesiones renales anteriormente descritas y relacionadas con el envejecimiento, junto a los riesgos implícitos del trasplante (isquemia fría, fenómenos inmunológicos, nefrotoxicidad por drogas, etc.), podrían ejercer un efecto negativo sobre la función y el pronóstico de la supervivencia del injerto renal^{7,8}, aunque esta hipótesis no está aceptada por todos los autores⁹⁻¹¹.

A pesar de la controversia, el crecimiento continuo de las listas de espera, junto al limitado número de donaciones de órganos, es decir, la desproporción existente entre la oferta y la demanda de los mismos, está originando que los criterios de selección de donantes en función de la edad sean cada vez menos restrictivos. De igual manera, la urgente necesidad de trasplantar órganos que la situación actual plantea exige un examen crítico, a la vista de los datos contradictorios publicados, sobre el uso de órganos procedentes de donantes de edad avanzada.

El presente trabajo se ha diseñado para analizar la evolución de los injertos renales procedentes de cadáver en relación con la edad del donante y examinar la supervivencia y la función de los mismos en nuestra población trasplantada.

Material y método

Se estudió la evolución a largo plazo (tres años) de 186 pacientes trasplantados por primera vez con injerto procedente de cadáver entre los años 1979-1989. Todos los trasplantes se realizaron en nuestro centro de forma consecutiva. Los pacientes bajo estudio se encontraban en lista de espera, recibiendo tratamiento sustitutivo mediante diálisis.

De los 186 trasplantes en estudio, 35 constituyeron el grupo formado por los injertos procedentes de donantes mayores de cuarenta y cinco años y 151 el resto de la población trasplantada, que fue considerada como grupo control.

Los pacientes urémicos en lista de espera fueron trasplantados entre los candidatos seleccionados con mejor compatibilidad HLA AB-DR y pruebas cruzadas negativas. El tratamiento inmunosupresor empleado fue, hasta el año 1986, azatioprina (2-3 mg/kg/día), y a partir de entonces, ciclosporina, a dosis iniciales de 14 mg/kg/día, ajustándose posteriormente la dosis según los niveles en sangre total. A ambos regímenes inmunosupresores terapéuticos se asoció prednisona, a dosis inicial de 2,5 mg/kg/día en los tratados con azatioprina y 0,5 mg/kg/día en los tratados con ciclosporina, estableciéndose una reducción progresiva hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 0,15 mg/kg/día en ambas modalidades terapéuticas.

La diferencia de variables continuas entre grupos se hizo mediante el test «t» de Student para datos no pareados. La diferencia entre variables cualitativas se hizo por el test χ^2 . Las supervivencias de los injertos se calcularon con el método de Kaplan-Meier. Los estudios comparativos de supervivencias entre ambos grupos se analizaron con los tests de Mantel-Cox y Breslow. Para el cálculo de los análisis arriba mencionados se utilizó el paquete estadístico BMDP.

Resultados

No encontramos diferencias entre ambos grupos en cuanto a los factores de riesgo inherentes al receptor, como: edad, sexo, número de pacientes con HBsAg (+), valores de ALT en el momento del trasplante, días de hospitalización, tiempo de permanencia en diálisis, tiempo de isquemia fría ni a la proporción de pacientes tratados con azatioprina versus ciclosporina (tabla I).

En la tabla II se resumen los datos inmunológicos relacionados con el trasplante. Ambos grupos presentan unas características similares respecto al número de transfusiones recibidas, número total de rechazos, compatibilidad e incompatibilidad HLA AB-DR y al número de pacientes hiperinmunizados de cada grupo.

Tabla I. Edad, sexo, número de pacientes con HBsAg (+), valores de ALT en el momento del trasplante, días de hospitalización, tiempo de permanencia en diálisis, tiempo de isquemia fría, número de pacientes en tratamiento con azatioprina y ciclosporina

Datos demográficos		
Factores analizados	< 45 años (151)	> 45 años (35)
	Media ± DS	Media ± DS
Edad receptor (años)	38 ± 14	40 ± 11
Varón/mujer	96/55	23/12
Isquemia fría (horas)	20 ± 11	20 ± 11
Aza/CYA	50/101	9/26
HBsAg (+)	20	5
ALT (U/l)	45 ± 59	33 ± 23
Hospitalización (días)	35 ± 25	43 ± 22
Permanencia diálisis (años)	3 ± 2,5	NS 31 ± 2

La supervivencia al año de los trasplantes renales realizados con injertos procedentes de donantes menores de cuarenta y cinco años fue significativamente superior que los realizados con injertos procedentes de donantes mayores de cuarenta y cinco años (84 vs 63 %, $p < 0,005$, figura 1). Esta diferencia se mantuvo en el seguimiento a largo plazo durante tres años (74 vs 53 %, $p < 0,007$).

Cuando analizamos por separado la supervivencia del injerto a los tres años en el subgrupo de pacientes tratados exclusivamente con ciclosporina, ésta se incrementó aún más (91 vs 61 %, $p < 0,0002$, fig. 2).

Por otra parte, los niveles de creatinina sérica, tanto al año como a los tres años, fueron más elevados en el grupo de trasplantes realizados con riñones de donantes mayores de cuarenta y cinco años, pero sin alcanzar diferencia estadísticamente significativa ($1,8 \pm 1,1$ mg % vs $2,2 \pm 1$ mg %, $2,6 \pm 2,3$ mg % vs $3 \pm 2,3$ mg %, respectivamente; NS fig. 3).

Tabla II. Número de transfusiones recibidas, número total de rechazos, compatibilidad e incompatibilidad HLA AB-DR y número de pacientes hiperinmunizados

Datos inmunológicos		
Factores analizados	< 45 años (151)	> 45 años (35)
	Media ± DS	Media ± DS
Identidad HLA-AB, DR	2,9 ± 0,9	2,8 ± 0,9
Incompatibilidad HLA-AB, DR	2,4 ± 1	2,5 ± 1
Hiperinmunizados	15	5
Transfusiones (unidades)	11 ± 16	9 ± 13
Rechazos	0,5 ± 0,9	NS 0,7 ± 1

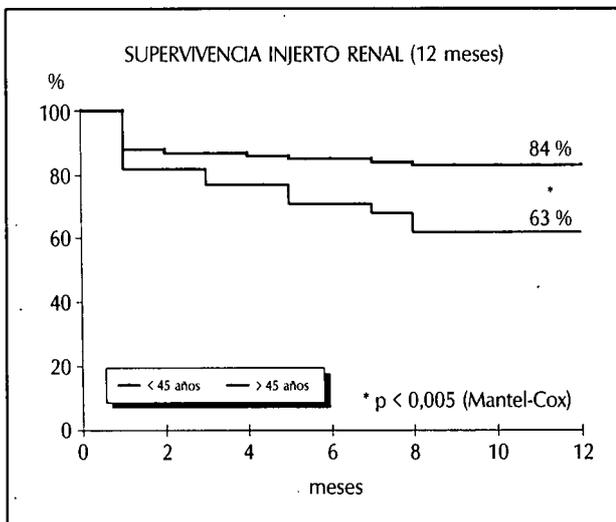


Fig. 1.—La supervivencia del injerto al año fue significativamente superior en los trasplantes realizados con injertos procedentes de donantes menores de cuarenta y cinco años. Esta diferencia se mantuvo en el seguimiento a los tres años.

Discusión

El crecimiento continuo de las listas de espera y el limitado número de donaciones de órganos está originando que los criterios de selección de donantes en función de la edad sean cada vez menos restrictivos. La repercusión que el deterioro fisiológico de la función renal en relación con la edad, por las alteraciones estructurales y funcionales preexistentes, tiene sobre el pronóstico y supervivencia de los trasplantes renales realizados con órganos procedentes de donantes de edad avanzada, es un tema

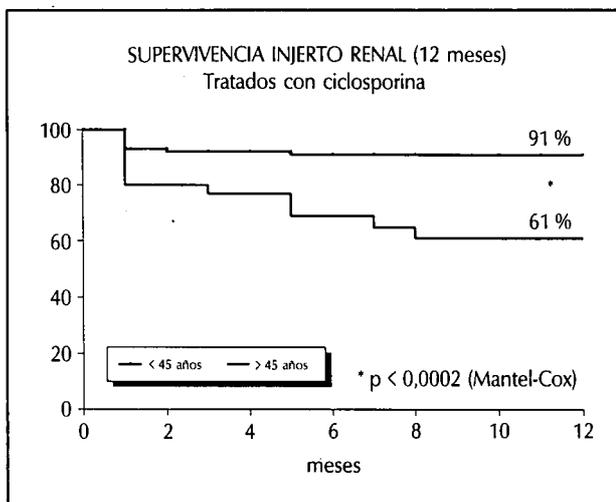


Fig. 2.—En el subgrupo de pacientes en tratamiento con ciclosporina se observa aún una diferencia mayor entre ambos grupos.

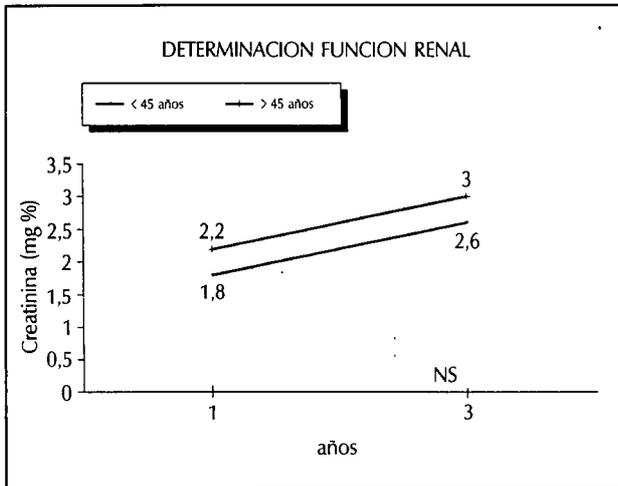


Fig. 3.—La función renal, determinada por los niveles de creatinina plasmática, fue mejor en el grupo de pacientes que recibieron un injerto procedente de donante menor de cuarenta y cinco años, manteniendo la tendencia durante todo el seguimiento, pero sin alcanzar valor estadísticamente significativo.

polémico y controvertido, que exige un examen crítico sobre el uso de estos órganos.

Los resultados de nuestros análisis demuestran que los trasplantes renales realizados con riñones procedentes de donantes mayores de cuarenta y cinco años tienen una supervivencia del injerto inferior que el resto de la población trasplantada.

En la literatura, los resultados son contradictorios. Por una parte, es posible encontrar resultados similares a los nuestros^{9, 12-15}. Mientras que, por otra, hay grupos que no han encontrado diferencias de supervivencia del injerto al utilizar este tipo de donantes¹⁶⁻²⁵. Es importante resaltar que los trabajos publicados, en general, adolecen de uniformidad en varios aspectos, como por ejemplo en el tipo de donante; la mayoría de los análisis de supervivencia de injertos provenientes de donantes seniles están realizados con donantes vivos emparentados. Por ello sería deseable analizar una serie más amplia, quizá de forma multicéntrica, para poder concluir, de un modo más contundente, sobre la utilización de estos órganos.

En el seguimiento a largo plazo (tres años) de la supervivencia del injerto renal, el perfil de la curva de supervivencia sigue un curso paralelo en ambos grupos, expresando que la diferencia entre ellos tiene lugar en el primer año.

Al analizar por separado la supervivencia de los injertos renales que recibieron tratamiento inmunosupresor con ciclosporina, excluyendo aquellos en tratamiento con azatioprina, se observa un incremento de la supervivencia de los trasplantes renales realizados con injerto procedente de donantes menores de cuarenta y cinco años (84 al 91 %), mientras que la supervivencia de los injertos renales de donantes mayores de cuarenta y cinco años

no sufre modificación (63 al 61 %). Esta observación, que necesita ser confirmada y reproducida en posteriores estudios con series más amplias de pacientes, puede sugerir la hipótesis de que el efecto beneficioso alcanzado con la introducción de la ciclosporina en la supervivencia de los trasplantes puede estar contrarrestado por la mayor sensibilidad de los riñones de donantes mayores de cuarenta y cinco años al efecto nefrotóxico de la ciclosporina, por las lesiones renales asociadas al envejecimiento.

Aunque la función renal, determinada por los niveles de creatinina plasmática, fue mejor durante todo el seguimiento, al año y a los tres años, en el grupo formado por los trasplantes realizados con donantes menores de cuarenta y cinco años, no alcanzó significación estadística. Sin embargo, Pallardó²⁶ presenta niveles de creatinina sérica, durante un seguimiento de cinco años, significativamente superior en el grupo de pacientes trasplantados con riñones de donantes de edad avanzada. Recientemente, Isoniemi²⁷ encuentra una correlación estadísticamente significativa entre la función renal del injerto y la edad del donante. Cuando él investiga los hallazgos histológicos, la edad del donante también se correlacionó con los cambios glomerulares, vasculares y tubulares del injerto renal.

Hemos considerado la edad de cuarenta y cinco años como la edad límite para la creación de ambos grupos, debido a que ha sido la menor edad del donante la que ha mostrado diferencias significativas, respecto a la supervivencia del injerto renal, con el resto de la población trasplantada. Coincidentemente, otros autores¹⁰ también establecen los cuarenta y cinco años como la edad límite para la formación de los grupos de estudio.

Por consiguiente, los riñones procedentes de donantes mayores de cuarenta y cinco años tienen una menor esperanza de vida, traducido en una menor supervivencia del injerto renal que el resto de la población trasplantada. Este fenómeno se acentúa cuando empleamos ciclosporina como tratamiento inmunosupresor. Lo anterior no implica, de ninguna manera, que no deban emplearse para trasplante los riñones procedentes de donantes con edad superior a los cuarenta y cinco años. Efectivamente, la gran desproporción existente entre la lista de espera de pacientes en diálisis y la escasa oferta de órganos, la diferencia en la calidad de vida entre los pacientes trasplantados y en diálisis y, según nuestros resultados, una supervivencia del injerto al año del 63 %, hacen aconsejables la aceptación de riñones procedentes de donantes mayores de edad, aunque no sean considerados «donantes ideales».

Bibliografía

1. Wesson LG: Renal hemodynamics in physiological states. En Wesson LG (ed.). *Physiology of human kidney*. New York. Grune & Stratton, pp. 96-108, 1969.
2. Rowe JW, Andres R, Tobin JD y cols.: The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol*, 31:155-163, 1976.

3. Ljungqvist A y Lagergren C: Normal intrarenal arterial pattern in adult and aging human kidneys. *J Anat*, 96:285, 1962.
4. Kaplan C, Pasternack B, Shah H y Gallo G: Age related incidence of sclerotic glomeruli in the normal human kidneys. *Am J Pathol*, 80:227-234, 1975.
5. Anderson S y Brenner BM: Effects of aging on the renal glomerulus. *Am J Med*, 80:435-442, 1986.
6. Hostetter TH, Rennke HG y Brenner BM: Compensatory renal hemodynamic injury: a final common pathway of residual nephron destruction. *Am J Kidney Dis*, 1:310-314, 1982.
7. Donnelly PK y Henderson R: Matching for age in renal transplantation (Letter). *N Eng J Med*, 322:851-852, 1990.
8. Thorogood J, Persijn GG y Zantvoort FA: Letter to the editor. *N Eng J Med*, 322:852-853, 1990.
9. Rao KV, Kasiske BL, Odlund MK, Ney AL y Andersen RC: Influence of cadaver donor age on posttransplant renal function and graft outcome. *Transplantation*, 49:91-95, 1990.
10. Matas AJ, Simmons RL, Kjellstrand CM, Buselmeier TJ y Najarian JS: Transplantation of the aging kidney. *Transplantation*, 21:160-161, 1976.
11. Sakellariou G, Daniilidis M, Alexopoulos E, Karagiannis A y Papadimitriou M: Does the donor age influence graft survival in renal transplantation? *Transplant Proc*, 19:2071-2073, 1987.
12. Morling N, Ladefoged J, Lange P y cols.: Kidney transplantation and donor age. *Tissue Antigens*, 6:163-166, 1975.
13. Darmady EM: Transplantation and the ageing kidney. *Lancet*, 2:1046-1047, 1974.
14. Foster MC, Wenham PW, Rowe PA y cols.: Use of older patients as cadaveric kidney donors. *Br J Surg*, 75:767-769, 1988.
15. Hong JH, Shirani K, Arshad A y cols.: Influence of cadaver donor age on the success of kidney transplants. *Transplantation*, 32:532-534, 1981.
16. Blohme I, Gabel H, Larsson O y Brynner H: Living related kidney donors over 50 years of age. *Transplant Proc*, 14:70, 1982.
17. Grekas D, Alivannis P, Kalekou H, Spanos P y Tourkantonis A: Kidney transplantation from living donors over 66 years of age. *Transplant Proc*, 21:3851-3852, 1989.
18. Solheim BG, Thorsby E, Osbakk TA, Flatmark A y Enger E: Donor age and cumulative kidney graft survival. *Tissue Antigens*, 7:251, 1976.
19. Van Speybroeck J, Feduska N, Amend W, Vincenti F, Cochrum K y Salvatierra O Jr: The influence of donor age on graft survival. *Am J Surg*, 137:374-377, 1979.
20. Blohme I, Berglin E y Brynner H: Cadaver kidney donors over 50 years of age. *Transplant Proc*, 72:14, 1982.
21. Wetzels JFM, Hoitsma AJ y Koene RAP: Influence of cadaver donor age on renal graft survival. *Clin Nephrol*, 25:256-259, 1986.
22. Schareck WD, Hopt UT, Gaertner HV, Buesing M, Koeveker G y Smit H: Risk evaluation in the use of kidney from elder organ donors for transplantation. *Transplant Proc*, 22:371-372, 1990.
23. Rosenthal JT, Miserantino DP, Méndez R y Koyle MA: Extending the criteria for cadaver kidney donors. *Transplant Proc*, 22:338-339, 1990.
24. Benoit G, Bensadoun H, Moukarzel M y cols.: Influence of donor age on graft function in a single procurement center. *Transplant Proc*, 22:358, 1990.
25. Roels L, Varenterghem Y, Waer M, Christiaens M, Gruwez J y Michiels P: The aging kidney donor: another answer to organ shortage? *Transplant Proc*, 22:368-370, 1990.
26. Pallardó LM, Orero E, Sánchez J y cols.: Influencia de la edad del donante sobre la función del injerto y la supervivencia del trasplante renal. *Nefrología*, XI (Suppl.) 1:127-132, 1991.
27. Isoniemi HM, Krogerus L, Von Willebrand E, Taskinen E, Ahonen J y Häyry P: Histopathological findings in well-functioning, long-term renal allografts. *Kidney Int*, 41:155-160, 1992.