



Cambios en las características del donante y receptor

A. I. Sánchez Fructuoso

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico S. Carlos. Madrid.

La incidencia y prevalencia de pacientes añosos con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) ha aumentado considerablemente en los países industrializados¹, de forma que más del 51% de casos incidentes en hemodiálisis en USA en el año 2000 eran ≥ 65 años. Datos del registro español también confirman un aumento notable en la incidencia de la IRCT a medida que avanza la edad, siendo 10 veces más frecuente la incidencia en el grupo de edad de 65-75 años que en el de pacientes jóvenes de 15-44 años². Entre las modalidades posibles para el tratamiento de estos pacientes, el trasplante es la más deseable ya que es la que confiere mayor longevidad, mejor calidad de vida y menos costos económicos comparado con la diálisis³. Sin embargo, el desequilibrio entre el número de potenciales receptores de trasplante y los órganos disponibles ha aumentado progresivamente en los últimos 15 años en la mayoría de los países^{4,5}. Incluso en España, que fue un país que consiguió disminuir la lista de espera de trasplante renal en la década anterior, se aprecia en los últimos años una tendencia al aumento de la misma con estabilización del número de trasplantes realizados⁶. Por ello son necesarias estrategias creativas para resolver este desequilibrio. Una posible solución es utilizar órganos de donantes añosos, medida que claramente se ha puesto en marcha en nuestro país. Así, la edad media de los donantes en España se ha incrementado en la última década en casi 15 años, habiendo pasado de los 34,5 años en 1992 a 50,7 en 2004⁶. Hoy en día el 37,9% de nuestros donantes tienen más de 60 años y el 18% supera los 70, mientras que en 1992 sólo un 10% de los donantes eran mayores de 60 años. Además casi el 60% mueren de hemorragia cerebral y solo un 15% de traumatismo craneoencefálico⁶ y no se puede olvidar que los sujetos que mueren de

patología cardiovascular probablemente tengan también afectación vascular renal. En los datos americanos también se objetiva un aumento, aunque no tan llamativo, de la edad del donante cadáver habiendo pasado el porcentaje de donantes ≥ 65 años de 4,4% en 1994 a 9,7% en 2004⁷.

Estos donantes añosos, que claramente no son la mejor opción para los receptores jóvenes, pueden ser aceptables para sujetos añosos. Además en estos pacientes, un tiempo corto en lista para trasplante es crucial puesto que el porcentaje de éxitos en espera del mismo es claramente más elevado⁸ y se conoce que los sujetos de edad ≥ 60 años trasplantados de un donante expandido (entendiendo por tal aquel de edad mayor de 55 años con una historia de más de 10 años de hipertensión o diabetes) presentan mejor supervivencia que aquellos de la misma edad que están en diálisis en lista de espera de trasplante⁸. Sin embargo, aunque está claro el beneficio de este trasplante, también lo está el hecho de la menor supervivencia del injerto si se compara con la de donantes jóvenes. En un estudio de los datos del USRDS sobre 32.557 trasplantes realizados entre los años 1996 y 2000, Woo y cols.⁹ encuentran que la mejoría en la vida media proyectada que se ha obtenido en los injertos renales procedentes de donantes < 55 años, no se ha producido en los de ≥ 55 años, presentando además éstos peor y más inestable función renal. En un análisis multivariante de los factores que pueden influir en el curso del trasplante estos autores encuentran que el factor que puede mejorar los resultados en los receptores de donantes añosos es una isquemia fría menor de 24 horas, por lo tanto esta es una medida que se debe intentar aplicar sistemáticamente. De hecho se han diseñado distintos programas en los que se aplican reglas estrictas a la hora de adjudicar los órganos con el fin de obtener los mejores resultados posibles. Así por ejemplo ha surgido el Programa Senior de Eurotrasplante en el que riñones de donantes ≥ 65 años son implantados a receptores ≥ 65 años y en el que para reducir el tiempo de isquemia, los riñones de donantes añosos se implantan en receptores locales y para reducir el

Correspondencia: Dra. Ana Sánchez Fructuosos
Servicio de Nefrología
Hospital Clínico
Madrid
E-mail: asanchez.hcsc@salud.madrid.org

riesgo de rechazo se usan únicamente en sujetos que esperan su primer trasplante y que además tienen una tasa de anticuerpos preformados menor del 5% no siendo necesaria la tipificación HLA (para reducir el tiempo de isquemia fría). De esta forma, en este programa la asignación del órgano se hace en base a la edad, compatibilidad ABO y prueba cruzada negativa. Con estas premisas, Fabrizii y cols.¹⁰ han descrito en receptores ≥ 65 años similar supervivencia a largo plazo del paciente y del injerto en aquellos que reciben un injerto del Programa Senior respecto a los que lo reciben de un donante joven. Probablemente estos resultados se adscriban a la reducción del tiempo en lista de espera y de isquemia fría. Además se debe intentar actuar en la medida de lo posible sobre los otros factores causantes de la menor supervivencia de estos órganos: reducida masa nefronal (trasplantar a receptores pequeños), senescencia (utilizar receptores añosos), mayor sensibilidad al daño por isquemia-reperfusión (reducir isquemia fría), aumentada incidencia de retraso en la función inicial del injerto y rechazo agudo¹¹⁻¹³. Respecto a estos dos últimos, hay que tener en cuenta que en la era actual, con los avances tan importantes en la inmunosupresión, el rechazo agudo ha perdido la gran importancia que tenía hace años, mientras que los avances en otros campos como son la obtención y manejo del donante y preservación han sido escasos lo cual puede hacer que el impacto de las características del donante sobre la supervivencia del injerto sea cada vez mayor. Por ello es importante un manejo muy cuidadoso del donante añoso durante el proceso de muerte cerebral, encaminado a corregir todos aquellos eventos que puedan favorecer el desarrollo de necrosis tubular y la estimulación de inflamación. Una vez realizado el trasplante, es importante individualizar la inmunosupresión utilizando regímenes iniciales libres de inhibidores de calcineurina en los casos en los que se prevea o exista retraso en la función inicial, apoyándonos en otras drogas inmunosupresoras.

En un intento de aumentar el número de trasplantes realizados, distintos centros han puesto en marcha programas de trasplante doble de donante añoso con aceptables resultados^{14,15}. También con los donantes pediátricos de edad inferior a 3 años, cuyo uso prácticamente se había abandonado por los malos resultados obtenidos cuando se trasplantan de forma aislada, se obtienen muy buenos resultados cuando se implantan conjuntamente¹⁶. El mayor problema que pueden presentar estos injertos es quirúrgico, con mayor riesgo de trombosis arterial o venosa por lo que no se recomienda su utilización en receptores con problemas de arteriosclerosis importante. Además se ha informado que este

tipo de trasplantes presentan mejor función renal, menor hiperfiltración y menor incidencia de nefropatía crónica^{16,17} por lo que estarían indicados sobre todo en receptores jóvenes. El donante en parada cardíaca es otra solución viable para disminuir la lista de espera de trasplante renal. Su número se ha incrementado progresivamente en España desde 35 donantes en 1995 a 71 en 2004⁶ y también en USA (57 donantes en 1994 y 271 en 2003)¹⁸. En el Hospital Clínico de Madrid, el programa de donación en asistolia ha llevado a un incremento muy importante en el número de trasplantes realizados¹⁹ y a una disminución tan drástica de la lista de espera que ha conducido al desarrollo de un programa de trasplante prediálisis. La supervivencia del injerto es similar a la obtenida con donantes jóvenes en muerte cerebral y superior a la de los trasplantes renales de donante añoso (datos del autor).

Por otra parte, aún siendo evidente que el sujeto añoso con IRCT se beneficia del trasplante, su supervivencia es claramente inferior que la del receptor joven²⁰⁻²². Para mejorar los resultados en esta población es fundamental intervenir sobre todos aquellos factores negativos que sean subsidiarios de modificación, siendo importante una buena evaluación antes de la inclusión en lista, que vaya entre otras cosas encaminada a la resolución de la mayor parte de los problemas que tengan tratamiento. Es escasa la evidencia publicada sobre la supervivencia en receptor añoso cuando este ha sido cuidadosamente evaluado y habiéndose corregido todas las posibles patologías asociadas antes del trasplante. La mayoría de los estudios publicados adolecen de poca información sobre la existencia de otras patologías asociadas que pueden influir en la pérdida del injerto o en la mortalidad. Aunque la supervivencia del paciente añoso lógicamente está limitada por la elevada edad *per se*, está también influida por otras condiciones comórbidas^{23,24}. De hecho, la pérdida del injerto en el paciente añoso se relaciona principalmente con su mortalidad, fundamentalmente de causa cardiovascular, infecciosa o tumoral²⁴⁻²⁷. Por ello es fundamental conocer y controlar esos factores cuando se estudian los resultados del trasplante renal en receptores añosos o cuando se comparan con receptores jóvenes.

Dentro de los factores predictores de muerte en el receptor añoso se han identificado los siguientes: consumo de tabaco en el momento del trasplante²⁸, aumento del índice de masa corporal²⁸⁻³⁰ y tiempo en lista de espera^{8,28}. La actuación sobre ellos y la resolución, en lo posible, de las patologías acompañantes pretrasplante junto a la individualización de la terapia inmunosupresora es fundamental para mejorar los resultados en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. US, Renal Data System, USRDS. Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institute of Health. National Institute of Diabetes And Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 12: 174, 2003.
2. Ceballos M, López-Revuelta K, Saracho R, García Lopez F, Castro P, Gutiérrez JA, Martín-Martínez E, Alonso R, Bernabéu R, Lorenzo V, Arias M, Sierra T, Estébanez C, Lara M, Cleries M, Vela E, García-Blasco MJ, Zurriaga O, Vázquez C, Sánchez-Casajus A, Rodado R, Ripoll J, Asín JL, Magaz A: Informe de diálisis y trasplante correspondiente al año 2002 de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos. *Nefrología* 25: 121-129, 2005.
3. Winkelmayer WC, Weinstein MC, Mittleman MA, Glynn RJ, Pliskin JS: Health economic evaluations: the special case of end-stage renal disease treatment. *Med Decis Making* 22: 417-430, 2002.
4. Hariharan S, McBride MA, Bennett LE, Cohen EP: Risk factors for renal allograft survival from older cadaver donors. *Transplantation* 64: 1748-1754, 1997.
5. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D: Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 342: 605-612, 2000.
6. Valentín M, Miranda B, De la Rosa G, Martín-Escobar E, Garrido G, Matesanz R: Donación y trasplante renal en España durante 2004. *Nefrología* 25: 350-360, 2005.
7. United Network of Organ Sharing: disponible en <http://www.optn.org/latestData/rptData.asp>
8. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Kaplan B, Port FK: Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 12: 589-597, 2001.
9. Woo YM, Gill JS, Johnson N, Pereira BJ, Hariharan S: The advanced age deceased kidney donor: current outcomes and future opportunities. *Kidney Int* 67: 2407-2414, 2005.
10. Fabrizii V, Kovarik J, Bodingbauer M, Kramar R, Horl WH, Winkelmayer WC: Long-Term Patient and Graft Survival in the Eurotransplant Senior Program: a Single-Center Experience. *Transplantation* 80: 582-589, 2005.
11. Sánchez-Fructuoso AI, Prats D, Marqués M, Pérez-Contín MJ, Fernández-Pérez C, Contreras E, Blanco J, Barrientos A: Does renal mass exert an independent effect on the determinants of antigen-dependent injury? *Transplantation* 71: 381-386, 2001.
12. Moreso F, Seron D, Gil-Vernet S, Riera L, Fulladosa X, Ramos R, Alsina J, Grinyo JM: Donor age and delayed graft function as predictors of renal allograft survival in rejection-free patients. *Nephrol Dial Transplant* 14: 9301-9935, 1999.
13. Terasaki PI, Gjertson DW, Cecka JM, Takemoto S: Fit and match hypothesis for kidney transplantation. *Transplantation* 62: 4411-4445, 1996.
14. 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* 14: 1031-1036, 2003.
15. Andrés A, Herrero JC, González E, Morales E, Morales JM, Díaz R, Polo G, Leiva O, Rodicio JL, Praga M: Long-term results of renal transplantation in elderly cadaver donor recipients 65 years old or older. *Transplant Proc* 34: 356-357, 2002.
16. Sánchez-Fructuoso AI, Prats D, Pérez-Contín MJ, Marqués M, Torrente J, Conesa J, Grimalt J, Del Río F, Núñez JR, Barrientos A: Increasing the donor pool using en bloc pediatric kidneys for transplant. *Transplantation* 76: 1180-1184, 2003.
17. Sánchez-Fructuoso AI, Prats D, Marqués M, Pérez-Contín MJ, Fernández-Pérez C, Contreras E, Blanco J, Barrientos A: Does renal mass exert an independent effect on the determinants of antigen-dependent injury? *Transplantation* 71: 381-386, 2001.
18. Delmonico F, Sheehy E, Marks WH, Baliga P, McGowan JJ, Magee JC: Organ donation and utilization in the United States, 2004. *Am J Transplant* 5(Part 2): 862-873, 2005.
19. Sánchez-Fructuoso A, Prats D, Naranjo P, Torrente J, Pérez-Contín MJ, Fernández-Pérez C, Álvarez J, A. Barrientos Guzmán: Renal transplantation from non-heart-beating donors: a single center experience. *J Am Soc Nephrol* 11: 350-358, 2000.
20. Roodnat JJ, Zietse R, Mulder PG, Rischen-Vos J, Van Gelder T, IJzermans JN, Weimar W: The vanishing importance of age in renal transplantation. *Transplantation* 67: 576-580, 1999.
21. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Cibrik DM, Hanson JA, Leichtman AB, Magee JC, Port FK, Kaplan B: Relationship of recipient age and development of chronic allograft failure. *Transplantation* 70: 306-310, 2000.
22. Tesi RJ, Elkhammas EA, Davies EA, Henry ML, Ferguson RM: Renal transplantation in older people. *Lancet* 343: 461-464, 1994.
23. Doyle SE, Matas AJ, Gillingham K, Rosenberg ME: Predicting clinical outcome in the elderly renal transplant recipient. *Kidney Int* 57: 2144-2150, 2000.
24. Kappes U, Schanz G, Gerhardt U, Matzkies F, Suwelack B, Hohage H: Influence of age on the prognosis of renal transplant recipients. *Am J Nephrol* 21: 259-263, 2001.
25. Howard RJ, Patton PR, Reed AI, Hemming AW, Van der Werf WJ, Pfaff WW, Srinivas TR, Scornik JC: The changing causes of graft loss and death after kidney transplantation. *Transplantation* 73: 1923-1928, 2002.
26. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK: Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 57: 307-313, 2000.
27. Roodnat JJ, Zietse R, Mulder PG, Rischen-Vos J, Van Gelder T, IJzermans JN, Weimar W: The vanishing importance of age in renal transplantation. *Transplantation* 67: 576-580, 1999.
28. Cardinal H, Hebert MJ, Rahme E, Houde I, Baran D, Masse M, Boucher A, Le Lorier J: Elderly Recipients Transplant Group. Modifiable factors predicting patient survival in elderly kidney transplant recipients. *Kidney Int* 68: 345-351, 2005.
29. Meier-Kriesche HU, Vaghela M, Thambuganipalle R, Friedman G, Jacobs M, Kaplan B: The effect of body mass index on long-term renal allograft survival. *Transplantation* 68: 1294-1297, 1999.
30. Meier-Kriesche HU, Arndorfer JA, Kaplan B: The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation* 73: 701-774, 2002.