

# El tiempo de isquemia fría corto optimiza los resultados de los trasplantes renales efectuados con donantes con criterios expandidos

E. Gallego Valcarce, A. Ortega Cerrato, F. Llamas Fuentes, J. Masiá Mondéjar, G. Martínez Fernández, E. López Rubio, A. López Montes, J. Pérez Martínez, M. Martínez Villaescusa, C. Gómez Roldán

Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete

Nefrología 2009;29(5):456-463.

## RESUMEN

**Introducción:** Los resultados de los trasplantes efectuados con donantes con criterios expandidos (DCE) son inferiores a los obtenidos con donantes con criterios estándar (DCS). Para optimizar su evolución, se podría reducir su tiempo de isquemia fría (TIF) reduciendo su daño de preservación. Comparamos los resultados obtenidos al aplicar TIF <15 horas tanto a DCE como a DCS. **Material y métodos:** Realizamos un estudio unicéntrico, de cohortes, prospectivo, de casos incidentes de trasplante renal de cadáver entre junio de 2003 y diciembre de 2007. El tiempo mínimo de seguimiento fue de 12 meses. Comparamos los datos de los donantes, de los receptores y de la evolución de los trasplantes efectuados con DCE frente a los de los DCS. **Resultados:** El TIF para los DCE (N = 24) y para los DCS (N = 50) fue, respectivamente, de  $9,3 \pm 2,5$  y  $8,3 \pm 3,3$  horas ( $p = 0,18$ ). No encontramos diferencias significativas entre los receptores de DCE y DCS en cuanto a: no función primaria del injerto 4,2 vs. 4%, retardo en la función del injerto 16,7 vs. 10%, complicaciones quirúrgicas 25 vs. 16% y rechazos agudos 8,3 vs. 2%. El filtrado glomerular estimado al año para los DCS fue de  $65,8 \pm 14,9$  ml/min y para los DCE de  $49,4 \pm 12,5$  ml/min ( $p < 0,0001$ ). La supervivencia renal al año fue del 95,8% para los receptores de DCE y del 94% para los DCS ( $p = 0,75$ ). **Conclusiones:** La aplicación de TIF cortos a los DCE permite conseguir una evolución similar a la de los DCS, aunque su función renal sea en todo momento inferior.

**Palabras clave:** Donante con criterios expandidos. Tiempo de isquemia fría. Preservación en frío. Retraso en la función del injerto. Trasplante renal.

## ABSTRACT

**Introduction:** Outcome of renal transplant from expanded criteria donors (ECD) is usually inferior than those from standard criteria donors (SCD) and may be improved decreasing cold ischemia time (CIT) and minimizing preservation injury. We compare the results obtained with CIT <15 hours in kidney transplants from ECD vs. SCD. **Subjects and Methods:** Prospective, single center study of kidney transplants performed since June 2003 to December 2007. Minimum follow-up period was 12 months. Data of donors, receptors and transplant outcome from ECD and SCD are compared. **Results:** CIT (mean  $\pm$  SD) was  $9.3 \pm 2.5$  hours in transplants from ECD ( $n = 24$ ) and  $8.3 \pm 3.3$  hours in those from SCD ( $N = 50$ ),  $p = 0.18$ . We did not find significant differences among recipients of grafts from ECD and those from SCD regarding: primary non-function (4.2% vs. 2%, respectively), delayed graft function (16.7% vs. 10%), surgical complications (25% vs. 16%) or acute rejection episodes (8.3% vs. 2%). Glomerular filtration rate at one year follow-up was  $65.8 \pm 14.9$  ml/min in ECD recipients and  $49.4 \pm 12.5$  ml/min ( $p < 0.0001$ ). One year graft survival was 95.8% in ECD recipients and 94% in SCD recipients ( $p = 0.75$ ). **Conclusions:** Short CIT in kidney transplant from ECD leads to similar outcome than that obtained from SCD, although renal function is inferior in ECD grafts.

**Key words:** Expanded criteria donors. Cold ischemia time. Cold preservation. Delayed graft function. Kidney transplantation.

## INTRODUCCIÓN

Se ha definido al DCE como aquel que proporciona un riñón cuyo riesgo relativo de fracaso excede en 1,7 al de un riñón

**Correspondencia:** Eduardo Gallego Valcarce  
Servicio de Nefrología.  
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete.  
egallegov@telefonica.net

procedente de un donante ideal<sup>1</sup>. Los injertos de DCE tienen una supervivencia estimada a los tres meses, al año y a los tres años del 92,3, 84,5 y 68%, respectivamente, frente a los trasplantes efectuados con riñones de DCS, que tienen en los mismos períodos supervivencias del 94,6, 90,6 y 79,4%<sup>2</sup>.

A pesar de este peor pronóstico, el uso de los riñones de DCE está plenamente justificado desde que se demostró que la supervivencia del receptor de uno de estos injertos era mayor que si permanecía en lista de espera<sup>3</sup>. Los DCE son cada vez más habituales, y su uso se hace casi obligado si queremos mantener las actuales tasas de trasplante y así satisfacer la continua y creciente demanda de injertos.

En este contexto, deberíamos adoptar las medidas necesarias para tratar de optimizar los resultados de los trasplantes efectuados con DCE<sup>4</sup>. Para ello, se ha propuesto una correcta selección de los receptores e intentar reducir el daño en la preservación de los injertos.

En cuanto a la selección de los receptores, no se aconseja emplear estos injertos para retrasplantes ni para pacientes menores de 40 años<sup>5</sup>, pero sí para receptores con baja demanda metabólica (ancianos y pacientes con índice de masa corporal bajo) y para pacientes con escaso riesgo inmunológico (PRA bajo)<sup>6</sup>. Incluso se ha llegado a proponer emparejar a los donantes y los receptores según perfiles de supervivencia estimada<sup>7</sup>.

En cuanto a la reducción del daño de preservación, se intenta conseguir a través de dos estrategias: preservar los injertos con máquinas de perfusión<sup>8</sup> o reducir los tiempos de isquemia fría (TIF)<sup>9</sup>.

El TIF prolongado favorece el retardo en la función del injerto, y ambos condicionan un aumento en la incidencia de rechazos y del tiempo de hospitalización, una peor función renal y una disminución de la supervivencia renal a largo plazo. Incluso en los donantes menores de 50 años (DCS), se ha descrito que el TIF actúa como un factor de riesgo independiente de la supervivencia del injerto<sup>10</sup>. Por lo tanto, parece razonable intentar optimizar los resultados de los DCE utilizando TIF cortos.

En el presente trabajo, comparamos la evolución de los trasplantes efectuados con DCE y con DCS en un programa de trasplante que utiliza TIF cortos, con el objetivo de reducir tanto el retraso en la función del injerto como la incidencia de rechazos agudos y mejorar así su supervivencia y su función renal.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohortes prospectivo de casos incidentes de trasplante renal realizados a pacientes de un único

centro desde junio de 2003 hasta diciembre de 2007. Todos se realizaron con receptores y donantes adultos, y ninguno procedía de donante vivo. Se excluyeron para el estudio los trasplantes realizados con TIF >15 horas. Todos los receptores han sido seguidos durante al menos un año tras el trasplante o hasta la pérdida del injerto o hasta su fallecimiento, finalizando la recogida de datos en diciembre de 2008.

El protocolo inmunosupresor empleado fue el siguiente: hasta junio de 2005, triple terapia inmunosupresora con corticoides a dosis decrecientes, micofenolato mofetil (MFM) y tacrolimus (TAC), con niveles objetivo en el primer mes entre 10 y 15 ng/ml. Desde junio de 2005 añadimos terapia de inducción con basiliximab en los enfermos con bajo riesgo inmunológico (PARA <50%) y timoglobulina en los hiperinmunizados (PARA >50%). Al introducir la terapia de inducción, se redujeron los niveles objetivo de TAC en el primer mes postrasplante a 5-10 ng/ml. Cuando apareció intolerancia digestiva al MMF, éste fue sustituido por ácido micofenólico con cobertura entérica (EC-MPS). No se ha modificado la inmunosupresión según el tipo de donante (DCE o DCS). Ante la sospecha de rechazo agudo, se realiza biopsia renal y se inicia tratamiento empírico con bolos de 6 metilprednisolona; si no se confirma el diagnóstico histológicamente, se suspenden los corticoides. Si el rechazo es corticorresistente, se trata con timoglobulina. El rechazo humoral se trata con plasmaféresis e inmunoglobulinas. Las biopsias se clasifican según los criterios de Banff-97.

Se define al DCE como todo donante con más de 60 años o que tiene entre 50 y 59 años con al menos dos de las siguientes condiciones: historia de hipertensión, muerte por accidente cerebrovascular y creatinina previa a la extracción superior a 1,5 mg/dl<sup>1</sup>. De acuerdo con esta definición, se clasificó a los receptores en dos grupos según el tipo de donante que proporcionó el injerto: aquellos que recibían un injerto procedente de un donante con criterios estándar y aquéllos cuyo donante era un donante con criterios expandidos.

Las variables de estudio se recogieron de forma prospectiva, recopilando tanto los datos correspondientes a los donantes como a los receptores y la evolución de los trasplantes.

Con respecto a los donantes, se recogieron: edad, sexo, peso, antecedentes de hipertensión, causa de la muerte, creatinina previa a la extracción renal y filtrado glomerular estimado (FGe) por la fórmula de Cockcroft-Gault<sup>11</sup>. Además, se calculó la puntuación pronóstica del trasplante según el *score* de Nyberg<sup>12</sup>.

Con respecto a los receptores, se recogió: la edad, el sexo, la causa de la enfermedad renal crónica, el índice de masa corporal, el tipo de diálisis y su duración, el número de trasplante que recibían, el número de incompatibilidades entre donante y receptor, el PRA en el momento del trasplante y el pico máximo en los sueros históricos, considerando como hiperin-

munizados a aquéllos con PARA >50%. El TIF se ha contabilizado desde el momento del clampaje en el donante hasta el momento de desclampaje en el receptor.

La evolución inicial de los trasplantes incluyó el registro de las complicaciones quirúrgicas: trombosis arterial o venosa, hemorragia que requiera reintervención, fístulas urológicas, estenosis del uréter que condicione deterioro de la función renal y linfocelos que produzcan complicaciones secundarias por su tamaño o localización. La evolución de la función renal en el posoperatorio inmediato se clasificó en cuatro grupos: no función primaria (NFP), retardo en la función del injerto (RFI), retardo en la función del injerto sin precisar diálisis (RFI-ND) y función renal inmediata (FRI). La NFP implicó la falta de funcionamiento en todo momento, fuese por la causa que fuese. EL RFI incluyó a todos los enfermos que se dializaron durante la primera semana postrasplante. EL RFI-ND y la FRI se han definido según la tasa de reducción de creatinina<sup>13,14</sup>. Si ésta es mayor del 30%, incluimos al paciente en el grupo de FRI; y si es menor, en el de RFI-ND. Además, se recogió el número de días necesarios para que la creatinina fuese menor de 3 mg/dl y la creatinina y el FGe por la fórmula de MDRD-4<sup>15</sup> al sexto día postrasplante.

Al alta se registraron los días de ingreso, la proteinuria, la creatinina, el FGe por la fórmula MDRD-4 y los niveles de tacrolimus.

En el seguimiento, se han recogido prospectivamente los datos analíticos de todos los pacientes a los 3, 6 y 12 meses, y posteriormente con periodicidad anual. Se ha calculado la estabilidad de la función del injerto en el primer año (FGe a los 12 meses-FGe a los 6 meses) y todos los episodios de rechazo agudo. Además, se registraron las pérdidas renales y exitus durante toda la evolución.

### Análisis estadístico

Inicialmente, se realizó un análisis descriptivo de las variables de estudio comparando la normalidad de la distribución de las variables cuantitativas a través del test de Kolmogorov-Smirnov. Posteriormente, se realizó un análisis comparativo bivalente utilizando test paramétricos (T de Student y Chi cuadrado con prueba exacta de Fisher) o no paramétricos (U de Mann-Whitney), según el caso. Además, se empleó el test de *log-rank* para la comparación de curvas de supervivencia. La significación estadística se estableció para valores de  $p < 0,05$ . El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa informático SPSS versión 15.0 (SPSS Inc., Chicago IL, EE. UU.).

### RESULTADOS

De los 87 trasplantes realizados durante el período de estudio, 13 fueron excluidos por TIF de más de 15 horas (sólo

tres se realizaron con DCE): ocho procedían de otros centros (TIF de  $21,3 \pm 3,2$  horas) y otros cinco de nuestro centro (TIF  $16,8 \pm 1,2$  horas). De los 74 pacientes restantes (TIF medio de  $9,1 \pm 3,6$  horas), 50 recibieron injertos precedentes de DCS y 24 de DCE.

Los datos demográficos de los DCE y de los DCS, así como las características de los receptores de uno y otro tipo de injertos, se presentan en la tabla 1. En comparación con los DCS, los DCE eran significativamente más viejos, con más frecuencia eran hipertensos y habían fallecido en un mayor porcentaje por patología cerebrovascular. Aunque la creatinina de los DCE era menor que la de los DCS, su FGe por la fórmula de Cockcroft-Gault era significativamente menor.

Con respecto a la clasificación de Nyberg<sup>12</sup>, todos los trasplantes hechos con DCE tenían más de 20 puntos. De ellos, el 87,5% pertenecía al grupo C (entre 20 y 29 puntos) y el 12,5% al grupo D (más de 30 puntos), mientras que todos los efectuados con DCS tenían menos de 20 puntos. De ellos, el 58% pertenecía al grupo B (entre 10 y 19 puntos) y el 42% al grupo A (entre 0 y 9 puntos).

No encontramos ninguna diferencia significativa entre los receptores de los injertos procedentes de DCE y de DCS. Cabe destacar que, aunque la edad de los receptores de DCE fue mayor, no llegó a alcanzar la significación estadística ( $p = 0,052$ ).

La evolución de los dos grupos de receptores se describe en la tabla 2. No encontramos diferencias significativas en el porcentaje de complicaciones quirúrgicas. Tampoco se encontraron diferencias con respecto al porcentaje de enfermos con NFP, con RFI, con RFI-ND o con FRI entre los dos grupos.

En el primer mes postrasplante, cuatro pacientes del grupo de DCE fueron tratados por sospecha de rechazo agudo (15,4%), siendo demostrado por la biopsia renal en dos de ellos (8,3%): uno era un rechazo humoral agudo en un enfermo hiperinmunizado y otro un rechazo celular II-A de Banff-97; ambos revirtieron con tratamiento. En el grupo de DCS, seis enfermos fueron inicialmente tratados con bolos de corticoides por sospecha de rechazo agudo (12%), la biopsia descartó el diagnóstico de sospecha en cinco casos, y el otro paciente presentaba un rechazo *borderline*.

La duración de los ingresos ha sido similar en los dos grupos, siendo en ese momento la función renal de los receptores de DCS significativamente mejor que la de los receptores de DCE.

La evolución de la función renal ha sido significativamente mejor en los receptores de DCS. Desde el alta, el FGe por MDRD-4 ha sido significativamente mayor en los re-

**Tabla 1.** Características de los donantes con criterios expandidos (DCE) y con criterios estándar (DCS). Características de los receptores.

	DCE (N = 24)	DCS (N = 50)	p
<b>DONANTES</b>			
Edad (años)	62,7 ± 7,1	35,1 ± 9,1	<0,001
Mujeres N (%)	11 (45,8)	11 (22%)	0,036
Peso (kg)	75,4 ± 9,1	77,6 ± 12,7	0,405
Historia de hipertensión N (%)	12 (50)	6 (12)	<0,001
Muerte por accidente cerebrovascular N (%)	17 (70,8)	21 (42)	0,020
Creatinina (mg/dl)	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,4	0,012
Filtrado glomerular (ml/min)*	99,9 ± 21,9	122,4 ± 36,3	0,002
Puntaje de Nyberg	25,9 ± 4,3	9,7 ± 5,6	<0,001
<b>RECEPTORES</b>			
Edad (años)	54,3 ± 12,5	48,2 ± 12,4	0,052
Mujeres N (%)	11 (45,8)	17 (34)	0,326
Etiología de la enfermedad renal crónica			0,703
Glomerular N (%)	5 (20,8)	15 (30)	
Nefropatía intersticial N (%)	9 (37,5)	15 (30)	
Nefropatía diabética N (%)	6 (25)	16 (32)	
No filiada N (%)	1 (4,2)	1 (2)	
Otros N (%)	3 (12,5)	3 (6)	
IMC** (K/m <sup>2</sup> )	28,2 ± 5,3	26,3 ± 5,2	0,151
Modalidad de diálisis			0,478
Hemodiálisis N (%)	15 (62,5)	27 (54)	
Diálisis peritoneal N (%)	7 (29,2)	21 (42)	
Prediálisis N (%)	2 (8,3)	2 (4)	
Tiempo en diálisis (meses)†	14,1 ± 12,9	20,4 ± 21,6	0,130
PRA = 0% N (%)	17 (70,8)	41 (82)	0,275
PRA >50% N (%)	2 (8,3)	4 (8)	1,000
Retrasplantes N (%)	2 (8,3)	3 (6)	0,657
Incompatibilidades	4,2 ± 1,1	4,2 ± 1,2	0,907
Tiempo de isquemia fría (horas)	9,3 ± 2,5	8,3 ± 3,3	0,177
Tiempo de sutura (minutos)	51,7 ± 11,2	51,9 ± 11,7	0,935

\* Filtrado glomerular estimado por la fórmula de Cockcroft-Gault.

\*\* IMC: índice de masa corporal.

† Excluidos los enfermos trasplantados antes de iniciar diálisis.

ceptores de DCS que en los receptores de DCE, y esta diferencia se ha mantenido durante todo el seguimiento (figura 1). Sin embargo, la estabilidad de la función del injerto en el primer año ha sido similar en ambos grupos, siendo incluso entre los receptores de DCE superior a cero (lo que supone una mejoría del FGe entre los 6 y 12 meses), mientras que en los DCS fue menor de cero (lo que implica cierta pérdida de FGe).

En el grupo de DCS, dos enfermos presentaron NFP del injerto por problemas vasculares durante la cirugía y otro perdió su injerto a los tres meses del trasplante por la recidiva de una enfermedad glomerular. No se perdió nin-

gún otro trasplante ni falleció ningún enfermo, siendo la supervivencia a los 12, 24 y 36 meses del 100% para los pacientes y del 94% para los injertos. En el grupo de DCE un paciente presentó NFP, lo que se atribuyó a problemas de preservación del injerto; no se perdió ningún otro trasplante ni falleció ningún paciente, siendo la supervivencia a los 12, 24 y 36 meses del 100% para los pacientes y del 95,8% para los injertos. Por tanto, no hubo diferencias en la supervivencia renal a los 12, 24 y 36 meses (*log-rank*,  $p = 0,749$ ) entre los receptores de injertos procedentes de DCE y DCS. Tampoco hubo diferencias en la supervivencia de los pacientes de los dos grupos en los mismos períodos de tiempo.

**Tabla 2.** Evolución de los receptores de DCE y DCS

	DCE (N = 24)	DCS (N = 50)	p
Complicaciones quirúrgicas iniciales. N (%)	6 (25)	8 (16)	0,355
No FPI*. N (%)	1 (4,2)	2 (4)	1,000
RFI**. N (%)	4 (16,7)	5 (10)	0,460
RFI-ND***. N (%)	8 (33,3)	14 (28)	0,638
FRI†. N (%)	11 (45,8)	29 (58)	0,326
RFI sin complicaciones quirúrgicas. N (%)	3 (12,5)	2 (4)	0,321
Rechazos agudos demostrados por biopsia. N (%)	2 (8,3)	1(2)	0,244
Días para creatinina <3 mg/dl	9,9 ± 11,2	5,1 ± 7,4	0,069
Creatinina al sexto día (mg/dl)	2,5 ± 1,4	2,1 ± 1,4	0,247
Filtrado glomerular al sexto día†† (ml/min)	31,1 ± 13,9	46,1 ± 23,2	0,010
Creatinina al alta (mg/dl)	2,2 ± 0,9	1,5 ± 0,7	0,001
Filtrado glomerular al alta††† (ml/min)	34,8 ± 13,5	55,9 ± 19,3	<0,001
Proteinuria al alta (g/día)	0,8 ± 0,7	0,7 ± 0,6	0,532
Niveles de tacrolimus al alta (ng/ml)	9,2 ± 3,7	10,2 ± 3,7	0,294
Días de ingreso	17,3 ± 10,1	15,9 ± 11,2	0,600
Creatinina a los 3 meses (mg/dl)	1,6 ± 0,5	1,2 ± 0,3	0,002
Creatinina a los 6 meses (mg/dl)	1,5 ± 0,4	1,2 ± 0,4	0,002
Creatinina a los 12 meses (mg/dl)	1,5 ± 0,4	1,2 ± 0,4	0,007
Filtrado glomerular a los 3 meses††† (ml/min)	45,8 ± 12,7	63,9 ± 15,7	<0,001
Filtrado glomerular a los 6 meses††† (ml/min)	48,6 ± 15,3	67,8 ± 17,1	<0,001
Filtrado glomerular a los 12 meses††† (ml/min)	49,4 ± 12,5	65,8 ± 14,9	<0,001
Estabilidad del filtrado glomerular†††† (ml/min)	0,7 ± 8,5	-1,98 ± 11,5	0,269
Supervivencia de los injertos al año (%)	95,8	94	0,749

\* No FPI: no función primaria del injerto.

\*\* RFI: retardo en la función del injerto.

\*\*\* RFI-ND: retardo en la función del injerto sin diálisis.

† FRI: función renal inmediata.

†† Filtrado glomerular estimado por la fórmula de MDRD-4.

††† Estabilidad del filtrado glomerular = FGe a los 12 meses - FGe a los 6 meses.

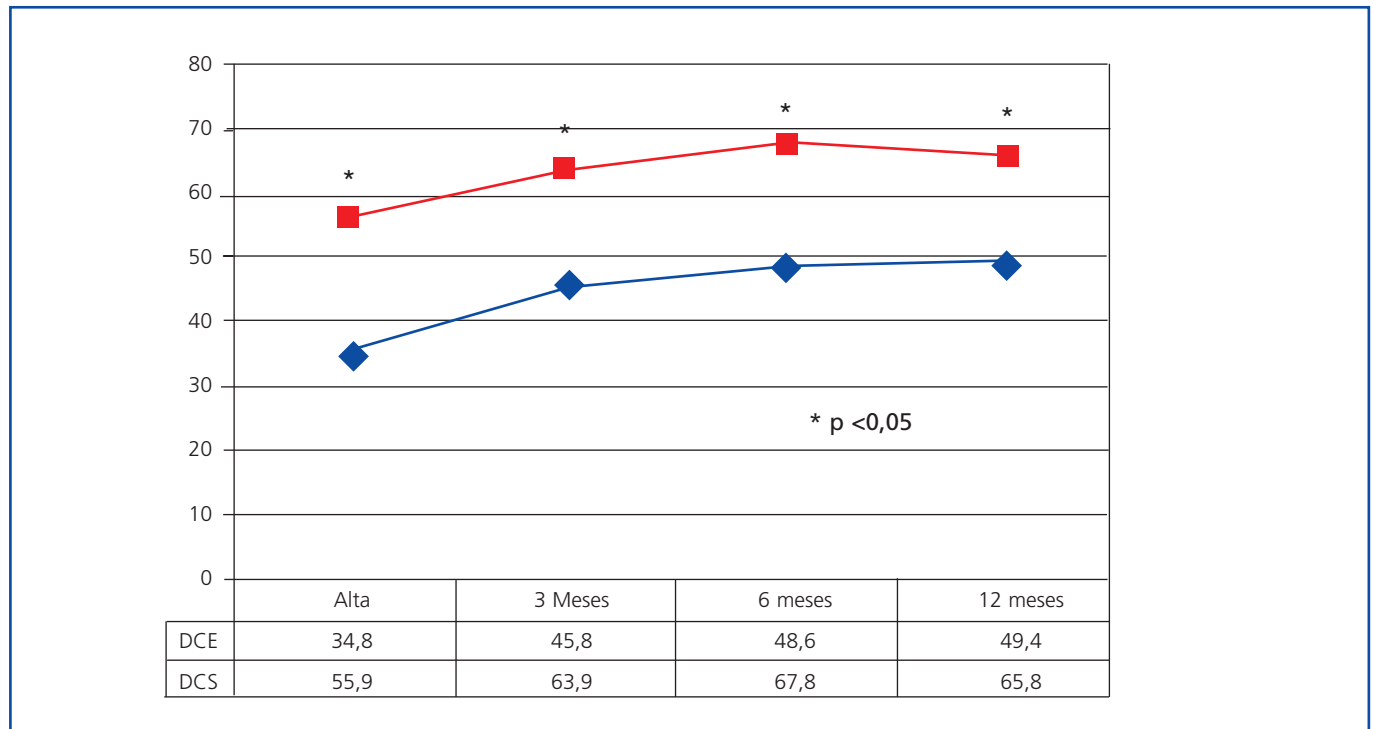
## Discusión

Nuestros resultados indican que se puede obtener excelentes resultados con los injertos procedentes de DCE cuando se utilizan TIF cortos, y que estos resultados pueden ser similares a los de los DCS con TIF también cortos. Pero según nuestra experiencia, en ningún momento se puede conseguir que la función renal de estos injertos sea como la que proporcionan los DCS. El hecho de que los dos grupos de enfermos tengan una supervivencia renal similar puede relacionarse con la estabilidad en la función renal que hemos conseguido entre los 6 meses y los 12 meses, ya que este parámetro se ha relacionado con la supervivencia de los injertos de donantes añosos<sup>16</sup>.

La isquemia fría prolongada favorece el retraso en la función del injerto<sup>17,18</sup>, y éste es a su vez un factor de riesgo para la supervivencia de los trasplantes renales<sup>19</sup>. Además, el daño is-

quémico es un determinante en la aparición de rechazos agudos<sup>20</sup>. Los modelos experimentales de trasplante renal han demostrado una estrecha relación entre la isquemia prolongada y la edad del donante con la disfunción del injerto<sup>21</sup>. Por todos estos motivos, en los últimos años hay una tendencia a tratar de disminuir los TIF de los DCE para mejorar sus resultados. En Europa, el *Eurotransplant Senior Program* aplicando el concepto de «old for old» ha reducido el TIF, consiguiendo excelentes resultados (TIF medios de 10,6 ± 3,9 horas<sup>22</sup>. En EE. UU., aplicando los criterios de la UNOS para DCE, también se ha conseguido reducir los TIF<sup>23</sup>. En nuestra serie, hemos empleado un TIF para los DCE de 9,3 ± 2,5 horas. Con ello hemos tenido un 4,2% de NFP, un 16,7% de RFI, un 25% de complicaciones quirúrgicas iniciales y un 8,3% de rechazos agudos en el primer mes. Estos resultados son similares a los obtenidos por el *Eurotransplant Senior Program*<sup>22</sup> usando TIF parecidos. Estos resultados son inferiores a los obtenidos con DCS con TIF similares (8,3 ± 3,3





**Figura 1.** Evolución del filtrado glomerular estimado (FGe) por la fórmula de MDRD-4 desde el alta hasta el primer año postrasplante en los receptores de riñones procedentes de donantes con criterios expandidos (DCE) y con riñones de donantes con criterios estándar (DCS).

horas), pero no significativamente peores: 4% de NFP, 10% de RFI, 16% de complicaciones quirúrgicas y 2% de rechazos agudos demostrados por biopsia, aunque en realidad era un sólo caso de rechazo agudo *borderline*.

La función renal que han proporcionado los DCE ha sido aceptable, aunque significativamente inferior a la que proporcionan con las mismas condiciones los DCS. Esta diferencia se manifiesta desde la primera semana postrasplante y se mantiene al año de evolución. Hay que tener en cuenta que la evolución del grupo de DCS es muy buena, con un 2% de rechazos agudos y con sólo un 4% de RFI si excluimos los pacientes con RFI debidas a complicaciones quirúrgicas, lo que creemos que ha permitido tener al año una creatinina de  $1,22 \pm 0,4$  mg/dl y un FGe por MDRD-4 de  $65,8 \pm 14,9$  ml/min. La estimación del filtrado glomerular la hemos efectuado con la fórmula del MDRD-4, que según algunos estudios es la estimación más precisa<sup>24,25</sup>. Sin embargo, usando la fórmula de Cockcroft-Gault, los DCS tienen al año postrasplante un FGe de  $76,7 \pm 17,6$  ml/min, que es superior al conseguido en el mismo período de tiempo y empleando una inmunosupresión similar en otros estudios<sup>26</sup>.

Los DCE presentaban al año de evolución una creatinina de  $1,5 \pm 0,4$  mg/dl y un FGe por MDRD-4 de  $49,4 \pm 12,5$  ml/min (por Cockcroft-Gault  $61,4 \pm 17,6$  ml/min). Esta función renal es superior a la obtenida en otros trabajos con DCE<sup>6,16,22,27</sup>. En los receptores de DCE se ha descrito una mejor función renal al año de evolución cuando el TIF es menor de 12 horas, con

respecto a cuando éste oscila entre 12 y 24 horas. Sin embargo, esta mejoría sólo se hacía apreciable cuando los DCE pertenecían al grupo C de la clasificación de Nyberg<sup>27</sup> (los que tenían un puntaje entre 20 y 29). Nuestros DCE pertenecían mayoritariamente al grupo C (87,5%), lo que probablemente explique su buena evolución al emplear TIF cortos. El concepto de DCE implica una diferenciación binaria de los donantes: o se es un DCE o se es un DCS. De esta forma, se incluye bajo la misma definición a pacientes con un amplio espectro de riesgos relativos de perder el injerto, con respecto al riesgo del donante ideal, que van desde 1,7 hasta 2,691. Esta enorme diferencia se tendría que reflejar en diferentes evoluciones y respuestas a las condiciones que imponamos a los trasplantes, y podría generar una importante disparidad en los resultados de los estudios según el tipo de DCE que se incluyan<sup>28</sup>. Por lo tanto, parece necesario desarrollar sistemas de clasificación más precisos, tal y como algunos sugieren<sup>29,30</sup>.

La supervivencia renal de los DCE al año ha sido buena, del 95,8%. Esta buena evolución podía ser esperable, ya que se ha descrito que en la población libre de rechazo, la edad del donante y el RFI son determinantes en la supervivencia de los injertos<sup>31</sup>; en nuestro grupo de DCE, la incidencia de rechazo agudo y RFI han sido relativamente bajas. Además, se ha conseguido una buena estabilidad en la función renal entre los 6 y 12 meses, incluso con cierta mejoría del FGe, lo que puede ser muy importante para la supervivencia a largo plazo de estos riñones<sup>16</sup>. Asimismo, no se debe olvidar que uno de los parámetros que mejor predicen la supervivencia de los injertos

es la creatinina al año del trasplante<sup>32</sup>, y en nuestros DCE conseguimos una creatinina al año de  $1,5 \pm 0,4$  mg/dl.

Este estudio tiene algunas limitaciones. Se trata de un estudio de cohortes, unicéntrico, con un número reducido de pacientes y aún con un corto tiempo de evolución, por lo que no se han aplicado métodos de regresión. No se han podido hacer comparaciones con un número significativo de trasplantados con TIF >15 horas debido al escaso número de pacientes de este tipo que tenemos. Sin embargo, creemos que nuestros resultados indican que se debe de hacer un esfuerzo por reducir los TIF para mejorar los resultados de los trasplantes, y que este esfuerzo debe ser máximo en el caso de los DCE, ya que de esta forma podremos optimizar los resultados de este tipo de injertos y así ofrecer a los receptores las mejores expectativas tanto en su evolución inicial como en la supervivencia de sus injertos y en su función renal.

En conclusión, el uso de tiempos de isquemia fría cortos permite realizar trasplantes renales con injertos de donantes con criterios expandidos con baja incidencia de retardo en la función del injerto y de rechazos agudos, consiguiendo además una buena supervivencia y una buena función renal a medio plazo. También permite conseguir una función renal muy estable, lo que puede condicionar una excelente supervivencia a largo plazo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, Dykstra DM, Gillespie BW, Young EW, et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation* 2002;74:1281-6.
- Rosengard BR, Feng S, Alfrey EJ, Zaroff JG, Emond JC, Henry ML, et al. Report of the Crystal City meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. *Am J Transplant* 2002;2:701-11.
- 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;12:589-97.
- Audard V, Matignon M, Dahan K, Lang P, Grimbert P. Renal transplantation from extended criteria cadaveric donors: problems and perspectives overview. *Transplant Int* 2008;21:11-7.
- Pascual J, Zamora J, Pirsch JD. A Systematic Review of Kidney Transplantation From Expanded Criteria Donors. *Am J Kidney Dis* 2008;52:553-86.
- Stratta RJ, Rohr MS, Sundberg AK, Farney AC, Hartmann EL, Moore PS, et al. Intermediate term outcomes with expanded criteria deceased donors in kidney transplantation: A spectrum or specter of quality? *Ann Surg* 2006;243:594-601.
- Baskin-Bey ES, Nyberg SL. Matching graft to recipient by predicted survival: can this be acceptable strategy to improve utilization of deceased donor kidneys? *Transplant Rew* 2008;22:167-70.
- Moers C, Smits JM, Maathuis MH, Treckmann J, van Gelder F, Napieralski BP, et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation *N Engl J Med* 2009;360:7-19.
- Carter JT, Chan S, Roberts JP, Feng S. Expanded criteria donor kidney allocation: Marked decrease in cold ischemia and delayed graft function at a single center. *Am J Transplant* 2005;5:2745-53.
- Hernández D, Estupiñán S, Pérez G, Rufino M, González-Posada JM, Luis D, et al. Impact of cold ischemia time on renal allograft outcome using kidneys from young donors. *Transplant Int* 2008;21:955-62.
- Cockcroft D, Gault M. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
- Nyberg SL, Baskin-Bey ES, Kremers W, Prieto M, Henry ML, Stegall MD. Improving the prediction of donor kidney quality: Deceased donor score and resistive indices. *Transplantation* 2005;80:925-9.
- Govani MV, Kwon O, Batiuk TD, Milgrom ML, Filo RS. Creatinine reduction ratio and 24-hour creatinine excretion on posttransplant day two: simple and objective tools to define graft function. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1645-9.
- Rodrigo E, Ruiz JC, Piñera C, Fernández-Fresnedo G, Escallada R, Palomar R, et al. Creatinine reduction ratio on post-transplant day two as criterion in defining delayed graft function. *Am J Transplant* 2004;4:1163-9.
- Levey AS, Greene T, Kusej J. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:155.
- Woo YM, Gill JS, Johnson N, Pereira BJ, Hariharan S. The advanced age deceased kidney donor: current outcomes and future opportunities. *Kidney Int* 2005;67:2407-14.
- Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, Port FK, Schumouder RL. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation* 1997;63:968-74.
- Quiroga I, McShane P, Koo DD, Gray D, Friend PJ, Fuggle S, et al. Major effects of delayed graft function and cold ischaemia time on renal allograft survival. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1689-96.
- Shoskes DA, Cecka JM. Deleterious effects of delayed graft function in cadaveric renal transplant recipients independent of acute rejection. *Transplantation* 1998;66:1697-701.
- Mikhalski D, Wissing KM, Ghisdal L, Broeders N, Touly M, Hoang AD, et al. Cold ischemia is a major determinant of acute rejection and renal graft survival in the modern era of immunosuppression. *Transplantation* 2008;85(7):S3-S9.
- Tullius SG, Reutzel-Selke A, Egermann F, Nieminen-Kelhä M, Jonas S, Bechstein WO, et al. Contribution of prolonged ischemia and donor age to chronic renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1317-24.
- Bentas W, Jones J, Karaoguz A, Tilp U, Probst M, Scheuermann E, et al. Renal transplantation in the elderly: surgical complications and outcome with special emphasis on the Eurotransplant Senior Programme. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2043-51.
- Sung RS, Guidinger MK, Lake CD, McBride MA, Greenstein SM, Delmonico FL, et al. Impact of the expanded criteria donor allocation system on the use of expanded criteria donor kidneys. *Transplantation* 2005;79:1257-61.
- Poggio ED, Wang X, Weinstein DM, Issa N, Dennis vW, Braun WE, et al. Assessing glomerular filtration rate by estimation equations in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2006;6:100-8.
- Ibrahim HN, Rogers T, Tello A, Matas A. The performance of three

- serum creatinine-based formulas in estimating GFR in former kidney donors. *Am J Transplant* 2006;6:1479-85.
26. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, et al.; ELITE-Symphony Study. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:2562-75.
27. Nyberg SL, Matas AJ, Kremers WK, Thostenson JD, Larson TS, Prieto M, et al. Improved scoring system to assess adult donors for cadaver renal transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:715-21.
28. Schold JD, Kaplan B, Baliga RS, Meier-Kriesche HU. The broad spectrum of quality in deceased donor kidneys. *Am J Transplant* 2005;5:757-65.
29. Anglicheau D, Loupy A, Lefaucheur C, Pessione F, Létourneau I, Côté I, et al. A simple clinico-histopathological composite scoring system is highly predictive of graft outcomes in marginal donors. *Am J Transplant* 2008;8:2325-34.
30. Munivenkatappa RB, Schweitzer EJ, Papadimitriou JC, Drachenberg CB, Thom KA, Perencevich EN, et al. The Maryland aggregate pathology index: a deceased donor kidney biopsy scoring system for predicting graft failure. *Am J Transplant* 2008;8:2316-24.
31. Moreso F, Serón 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.
32. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 2002;6:2311-8.