

Efecto de la edad del donante sobre la función y supervivencia del trasplante renal

F. Valdés

Servicio de Nefrología. Hospital Juan Canalejo. La Coruña.

Introducción

La década de los ochenta ha dejado establecido que el trasplante renal de donante cadáver constituye una terapéutica con éxito para el tratamiento de la insuficiencia renal terminal a medio plazo. A ello han contribuido, por una parte, la profundización y extensión en el conocimiento y manipulación de la respuesta inmune, y de otra, la destreza y habilidad adquirida por los clínicos en el complicado manejo de estos pacientes. De todas formas, y aun a riesgo de simplificar, se podría decir que en la situación actual, tras haber conseguido excelentes supervivencias de los injertos a corto plazo con escasas complicaciones inmediatas, y precisamente por ello, se hace preciso un cambio de enfoque hacia el medio-largo plazo en el sentido de actuar sobre el rechazo crónico, puesto que a partir del primer año del trasplante continúan perdiéndose injertos a un ritmo similar al anterior al uso de ciclosporina y también hacia una creciente población de receptores de uno o más trasplantes sometidos a una larga y a menudo agresiva inmunosupresión, en la cual se harán prevalentes complicaciones tardías de diversa índole relacionadas directa o indirectamente con el trasplante renal.

En cualquier caso, los resultados actuales incrementan la demanda de los pacientes para ser trasplantados, lo cual obligará a una mayor flexibilización de los criterios actuales para trasplante, que en un contexto de escasez de órganos tendrá como corolario inmediato la consiguiente flexibilización y expansión de los límites en los criterios de aceptación de donantes.

Precisamente de entre los criterios que definen a los denominados «donantes marginales», la edad en sus extremos —donantes muy jóvenes o de edad avanzada— es uno de los que exigen una evidente revisión, entre otras cosas por el previsible cambio en la epidemiología de la mortalidad en nuestro país, que disminuirá la oferta de donantes jóvenes fallecidos por traumatismo craneoencefálico.

Con el fin de valorar la eficacia y utilidad de riñones de pacientes de cinco o menos años de edad o de más

de 59 años, hemos revisado retrospectivamente nuestra experiencia con este grupo de donantes utilizados en receptores tratados con ciclosporina, valorando la supervivencia y función de los injertos, así como las posibles causas y factores de riesgo específicos implicados en su pérdida o disfunción, para lo cual los hemos comparado con un grupo control de «donantes óptimos» de edad entre 18 y 49 años.

Material y métodos

De febrero de 1987 a julio de 1992 se efectuaron un total de 346 trasplantes de donante cadáver, todos ellos tratados con ciclosporina: 119 con prednisona y 227 con azatioprina y prednisona. De entre los receptores se segregaron tres grupos según la edad del donante: grupo I (21 pacientes), con edad del donante igual o superior a 60 años; grupo II (19 pacientes, cinco de los cuales recibieron dos injertos simultáneamente), con edad del donante igual o inferior a cinco años, y un grupo control (192 pacientes), constituido por receptores de donantes entre 18 y 49 años de edad que compartían similares características en cuanto a fecha de trasplante, edad de los receptores, tasa de hipersensibilizados, trasplantes previos y protocolo inmunosupresor.

Se estudió la supervivencia de los injertos mediante el test de Kaplan Maier para variables independientes y el test de Cox de riesgos proporcionales para análisis multivariado. La comparación entre las curvas se hizo mediante el test Log-Rank. Se censaron todas las pérdidas, incluidas las derivadas del fallecimiento del paciente con injerto funcionando. Para el análisis de proporciones, de variables numéricas y entre numéricas y nominales se utilizaron los estadísticos chi-cuadrado, Ttest, regresión y ANOVA, aceptándose como significativo para rechazar la hipótesis nula un valor de p menor de 0,05.

Resultados

Demografía

No hubo diferencias de sexo, tiempo de isquemia e incompatibilidad HLA. En el grupo de donantes pediátricos, el porcentaje de extracciones multiorgánicas y la perfu-

Correspondencia: Dr. F. Valdés
Servicio de Nefrología
Hospital Juan Canalejo
La Coruña

Tabla I

Donantes	Grupo I (n = 21)	Grupo II (n = 19)	Control (n = 192)
Edad	63,14 ± 3,77	2,38 ± 1,63	30,03 ± 9,27
♂/♀	17/4	14/5	147/45
Isquemia	22,25 ± 6,76	21,2 ± 5,50	19,62 ± 6,60
Incomp. HLA	2,88 ± 1,61	3,0 ± 1,17	2,59 ± 1,14
Receptores			
Edad	38,80 ± 12,2	44,35 ± 9,75	39,19 ± 13,2
♂/♀	10/11	12/7	121/71
Hipersens.	10 %	19 %	13 %
Trasplantes	1,23 ± 0,43	1,10 ± 0,31	1,16 ± 0,38
CsA + Pred.	48 %	21 %	45 %
CsA + AZA + Pred	52 %	79 %*	55 %
Dos. CsA 14 d	9.330 ± 2.095	8.378 ± 1.806	8.739 ± 2.296

* p < 0,05.

sión con líquido de Beltzer fue mayor. Tampoco se encontraron diferencias en la edad, sexo, tasa de hipersensibilizados o número de trasplantes entre los receptores, aunque un número significativamente mayor de pacientes en el grupo I fue tratado con triple terapia: 79 % frente a 55 % del grupo control o 52 % del grupo II (p < 0,05). En ese mismo grupo de pacientes hubo una dosificación menor de CsA durante las dos primeras semanas, si bien la diferencia no fue significativa ni respecto al grupo II ni al grupo control (8.377 ± 1.806, 9.336 ± 2.028, 8.734 ± 2.296, respectivamente).

Función renal

El riesgo de necrosis tisular aguda (NTA) fue ligeramente superior en los receptores del grupo I y II sobre el control (1,3 y 1,2) para unas frecuencias del 33 % (grupo I), 26 % (grupo II) y 24 % (grupo control), sin diferencias significativas entre ellos. La creatinina plasmática al año fue ligeramente inferior en los receptores de donantes pediátricos (1,61 ± 0,11) que en el grupo control (1,84 ± 1,49), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. En los receptores de edad avanzada, la creatinina plasmática a 3, 6 y 12 meses fue claramente superior al grupo control (2,34 ± 0,69 vs 1,63 ± 1,13,

Tabla II

Receptores	Grupo I (n = 21)	Grupo II (n = 19)	Control (n = 192)
NTA	33 %	27 %	24 %
Riesgo NTA	0,33 (1,38)*	0,27 (1,12)*	0,24
Creat. 3 meses	2,34 ± 0,99**	1,96 ± 0,62	1,63 ± 1,13
Creat. 6 meses	2,42 ± 1,02**	1,61 ± 0,24	1,62 ± 0,85
Creat. 12 meses	2,62 ± 1,01**	1,61 ± 0,11	1,84 ± 1,49

* Riesgo sobre grupo control (NS).

** p < 0,05.

Tabla III

Edad	Injerto	Pérdida	Causa	Seguimiento
< 1 año	Bloque	No		3 meses
< 1 año	Bloque	No		5 meses
< 1 año	Bloque	No		3 meses
< 1 año	Bloque	Sí	Tromb. venosa	
< 1 año	Bloque	Sí	Tromb. venosa	
1 año	Unico	No		6 meses
1 año	Unico	No		12 meses
2 años	Unico	No		25 meses
2 años	Unico	No		40 meses
2 años	Unico	Sí	Tromb. venosa	
2 años	Unico	Sí	Tromb. venosa	
3 años	Unico	No		14 meses
3 años	Unico	No		14 meses
3 años	Unico	No		25 meses
3 años	Unico	Sí	Rech. agudo	3 meses
5 años	Unico	No		26 meses
5 años	Unico	No		26 meses
5 años	Unico	Sí	Exitus	2 meses
5 años	Unico	Sí	Rech. crónico	30 meses

2,42 ± 1,02 vs 1,62 ± 0,85 y 2,62 ± 1,01 vs 1,84 ± 1,49). Tanto en el grupo I como en el II se encontró una asociación positiva entre necrosis tubular aguda y creatinina plasmática al año (p = 0,02 y 0,04 respectivamente), pero no con el tiempo de isquemia, incompatibilidad HLA o número de episodios de rechazo.

Supervivencia

La supervivencia a 3, 6 y 12 meses fue de 86, 86 y 86 % para el grupo I frente al 87, 84 y 82 % en el grupo control. Las pérdidas de injertos fueron en tres ocasiones por rechazos y en una por trombosis venosa. El estudio de riesgos proporcionales confirmó la existencia de una contribución del número de episodios de rechazo a la disminución de la supervivencia en el «pool» de receptores del grupo I y control (T = 2,8, p < 0,05), pero no de los episodios de necrosis tubular, isquémica o incompatibilidad HLA (fig. 1).

La supervivencia de los injertos del grupo II a 3, 6 y 12 meses fue claramente inferior (78, 65 y 65 %), aunque no estadísticamente significativa respecto al grupo control. Las pérdidas de injertos fueron precoces en este grupo y se asociaron con frecuencia a trombosis venosa del injerto, sobre todo en los donantes por debajo de los dos años de edad (cuatro casos). El resto fueron pérdidas inmunológicas (dos) y un exitus en un paciente con un injerto funcionando dos meses después del trasplante.

Discusión

Los riñones en los extremos de edad para la donación podrían compartir como característica común una dismi-

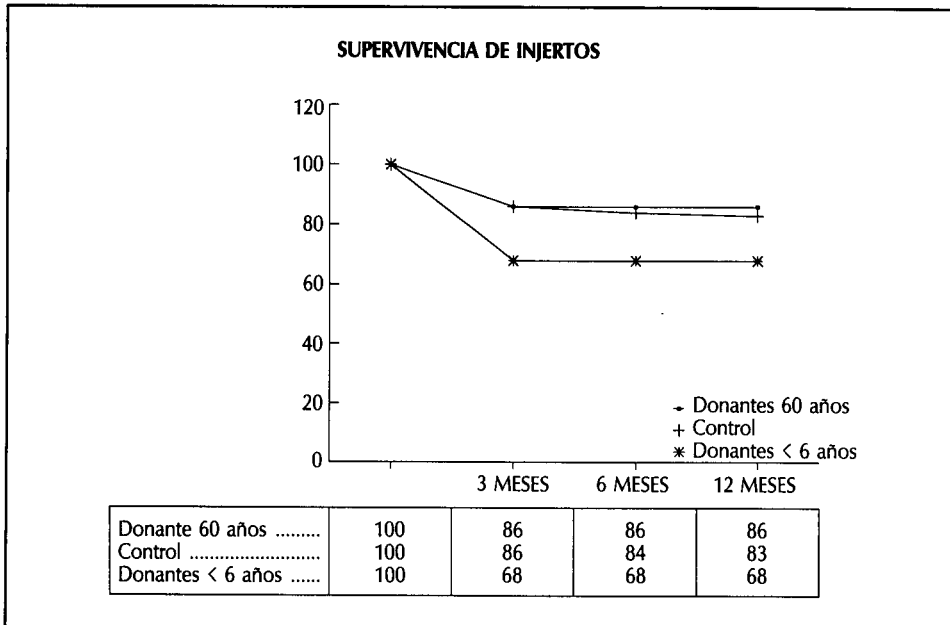


Fig. 1.

nución en la reserva funcional. La tasa de filtrado glomerular/173 m² no alcanza los niveles de los adultos hasta los dos años de edad y, por otra parte, hay una pérdida de la misma desde los 30 años a un ritmo que se ha estimado en 0,8 ml/min por año en la misma medida en que disminuye la masa renal preferentemente cortical y aumenta el número de glomérulos esclerosados desde un 1-2% a los 30 años a 10-12% a los 70 años, todo ello acompañado de una disminución del flujo plasmático renal y de un incremento de la resistencia arteriolar¹. Estas alteraciones no serían visibles en los donantes, puesto que la creatinina plasmática no las reflejará al ajustarse la tasa de filtración glomerular a la masa muscular en esas situaciones. Esta disminución de la reserva funcional renal podría hacerse explícita en el caso de los receptores de órganos de edad avanzada cuando tienen una masa muscular mayor que la de los donantes, como podría ser el caso de nuestra serie, en la cual la edad de los receptores osciló alrededor de 40 años, y explicar así el mayor nivel en la creatinina plasmática desde el trasplante hasta el primer año de funcionamiento, que, al igual que otros, hemos observado en nuestra serie². En el caso de los órganos de donantes por debajo de los dos años de edad es de esperar una recuperación de la reserva funcional con el tiempo, a la vista de los valores de creatinina plasmática encontrados en nuestra serie a los 12 meses. En cualquier caso, esa menor reserva funcional podría hacerles más vulnerables a las distintas lesiones que pueden sufrir en el curso del trasplante. Takemoto y Terasaki han señalado que la supervivencia de injertos de edad superior a 65 años es un 23% menor que la supervivencia de los donantes de 16 años y que esta diferencia es más marcada desde 1985³ probablemente por el uso de ciclosporina,

lo cual no sería sorprendente, dado el incremento de las resistencias arteriolas que existen en estos órganos. En nuestro caso, todos los receptores fueron tratados con ciclosporina, si bien es cierto que entre los receptores de donantes pediátricos hubo más tratados con triple asociación y probablemente con menor dosificación de ciclosporina. No hemos encontrado una relación entre la función de estos injertos y el tiempo de isquemia, como han hecho otros², probablemente porque en nuestro caso no fueron excesivamente elevados. Sin embargo, sí hemos confirmado una asociación entre una peor función renal al año y el haber padecido un episodio de necrosis tubular en el postrasplante inmediato.

En el caso de los riñones pediátricos habría que distinguir entre los menores de dos años y el resto, como hacen otros grupos⁴, merced a los datos sobre maduración y desarrollo de la función renal ya mencionados y que parece corresponderse bien con la evidencia clínica de una mayor pérdida de injertos en este grupo de edad. La circunstancia de que órganos de la misma edad funcionen mejor en otros tipos de trasplantes⁵ y la frecuencia de la trombosis inmediata de los injertos podría sugerir la existencia de problemas técnicos o intrínsecos específicos de estos órganos. En este sentido es interesante constatar la existencia de circunstancias en el entorno del trasplante similares a las que se dan en los casos de trombosis de venas renales de neonatos e infantes, tales como hiperosmolaridad, imbalance prostaglandina-tromboxano, disminución del tiempo de circulación intrarrenal, entre otros⁶. También en estos casos, y durante el tiempo en que no haya una recuperación funcional completa, existirá probablemente una mayor vulnerabilidad de estos órganos a las distintas injurias, como parece demostrar el

hecho de que funcionen peor en pacientes hipersensibilizados, con incompatibilidad HLA o en receptores pediátricos y, por tanto, posiblemente más respondedores inmunológicamente⁷.

En conclusión, y a la vista de nuestros resultados, no creemos que la edad sea un factor excluyente en sí mismo para el uso de órganos para trasplante renal. El menor grado de función observado en los injertos de edad avanzada quizás exprese la disminución normal de la función renal ajustada para la edad. En el caso de los riñones pediátricos, probablemente sea oportuno separar un grupo por debajo de los dos años de edad que podría plantear problemas específicos, algunos de índole técnico y otros aún no bien conocidos. En cualquier caso, parece oportuno seleccionar como receptores para estos injertos a pacientes poco respondedores inmunológicamente, con menor masa muscular y posiblemente en protocolos con baja dosificación de ciclosporina.

Bibliografía

1. Levin M, Rowe J: Aging and the kidney. En Schrier RW and Gottscholt CW (eds.). *Diseases of the Kidney*. Little Brown, Boston, 4.ª ed., 2657-2679, 1988.
2. Vivas CA, O'Donovan RM, Jordan ML, Hickey DP, Hrebinko R, Shapiro R, Starzl TE, Hakala TR: Cadaveric renal transplantation using kidneys from donors greater than 60 years old. *Clinical Transplantation*, 6:77-80, 1992.
3. Takemoto S, Terasaki PI: Donor and recipient age. *Clinical Transplants*, 1988. UCLA, pp. 345, Los Angeles, 1989.
4. Tellis VA, Greenstein JM, Schechner RS, Glickich: Pediatric donors: Still successful in adults. *Transplantation Proceedings*, 22 (2):363-364, 1990.
5. Alexander JW, Vaughn WK, Carey MA: The use of marginal donors for organ transplantation: the older and younger donors. *Transplantation Proceedings*, 23 (1):905-909, 1991.
6. Ameil GC, Beatle JT: Renal Venous Obstruction. En Edelman CH Jr. (ed.). *Pediatric Kidney Disease*, 2.ª ed. Little Brown and Company. Boston, 1905-1914, 1992.
7. Yuge J, Cecka JM: Sex and age effects in renal transplantation. *Clinical Transplants*, 1991, UCLA pp. 257, Los Angeles, 1992.