

Castillo (Hospital Reina Sofía, Córdoba); J. M. González Posada (ONT-Madrid); F. Anaya (Hospital Gregorio Marañón, Madrid); L. Orofino, R. Marcén (Hospital Ramón y Cajal, Madrid); A. Andrés, J. M. Morales (Hospital 12 de Octubre, Madrid); M. González Molina (Hospital Carlos Haya, Málaga); M. Arias (Hospital de Valdecilla, Santander) y L. Pallardó (Hospital Peset, Valencia).

Coordinación del estudio: J. M. Morales.

El estudio ha sido patrocinado por Fujisawa España.

### Presentación del documento de consenso

El documento redactado y revisado por cada participante se presenta a continuación, dividido en tres partes, tal y como ha sido elaborado: Parte I: Utilización racional de los donantes renales de cadáver mayores de 60 años; Parte II: Preparación y criterios de selección del receptor mayor (más de 60 años) y Parte III: Inmunosupresión en el receptor mayor que recibe un riñón de un donante de edad avanzada.

## PARTE I

# *Utilización racional de donantes renales de cadáver de edad avanzada (> 60 años)*

En los últimos años se ha incrementado la oferta de riñones de cadáver procedentes de donantes de edad avanzada. A finales de los años ochenta algunos equipos comenzaron a aceptar estos riñones para trasplante y durante la década de los noventa, muchos otros se han sumado a esta política que amplía la edad límite para la donación renal. Aunque los resultados publicados por distintos grupos han sido dispares<sup>1-9</sup>, en general, la mayoría coincide en que la supervivencia de estos injertos a medio y largo plazo es inferior a la descrita con donantes más jóvenes (tabla I). Además, la incidencia de no función primaria es mayor<sup>10</sup> y los niveles de creatinina sérica son más elevados<sup>6</sup>. Aunque, el hecho de que a los cinco años entre un 50% y un 65% de estos riñones trasplantados sigan manteniendo función, ha animado a seguir utilizando estos injertos añosos. Se hace, por tanto, necesario establecer las condiciones más favorables para el uso de estos riñones, con el fin de que se aproveche el máximo número de ellos y se consigan las mejores supervivencias.

De los resultados publicados en la literatura, debemos destacar la serie de la UNOS publicada por Alexander y cols.<sup>4</sup> que analiza la evolución de 30.000 trasplantes renales, de los cuales 713 son de donantes mayores de 60 años. En este estudio se aprecia que, conforme aumenta la edad del donante, empeora la supervivencia del injerto durante el primer y el segundo año de evolución. Sin embargo, en el peor de los casos,

la supervivencia de los injertos de donantes mayores de 55 años alcanza el 65% a los dos años, unos 15 puntos por debajo de la que tienen los trasplantes con donantes de edades entre 15 y 45 años. Estos datos son apoyados por otras muchas series<sup>1,2,7-9</sup>, que aprecian también una menor supervivencia del injerto a corto, medio y largo plazo. Hay un trabajo español que contrasta con estos resultados, y tiene su importancia, por el número de casos recopilados. Lloveras y cols.<sup>6</sup> recogen 250 casos de trasplantes renales de donantes mayores de 55 años en 4 hospitales españoles. La supervivencia del injerto a los 5 años alcanza el 65%, idéntica a la de un grupo control de 1.430 trasplantes con riñones de donantes menores de 55 años. Sin embargo, a los cinco años, la media de creatinina sérica de los trasplantes con los donantes mayores era de 2,3 mg% frente a 1,7 mg% en el grupo control, diferencia que es estadísticamente significativa.

Sabemos que los riñones de los donantes mayores presentan una pérdida nefronal ligada a la edad<sup>11</sup> y a patologías como la hipertensión arterial y la diabetes, que con frecuencia, inciden en estos donantes y, además de ser factores etiológicos del daño vascular cerebral que les produjo la muerte, causan lesiones estructurales renales. Las pruebas de función renal que habitualmente usamos en la clínica, como la creatinina sérica o el aclaramiento de creatinina, o los marcadores de daño glomerular como la proteinuria, no son capaces de detectar con exac-

**Tabla I.** Supervivencia del injerto y del paciente en diferentes grupos con trasplante renal de vivo y de cadáver con donantes de edad avanzada.

	Tipo donante	Edad donante	N	Supervivencia del Injerto (%) (años)					Supervivencia del paciente (%) (años)					Creatinina sérica/CCr*
				1	2	3	5	10	1	2	3	5	10	
Rao y cols. <sup>1</sup> Transplantation 1990, 49: 91-95 (Minneapolis)	Cadáver	> 50	48			55				81				40 ml/min
Pirch y cols. <sup>2</sup> Transplantation 1992, 53: 55-59 (Wisconsin)	Cadáver	> 50 > 55	49 25	93 78	73 70	60								
Sumrani y cols. <sup>3</sup> Clin Nephrol 1993, 39: 260-264 (New York)	Vivo	> 55	27	85		75								2,4±0,4 1 año 2,6±0,4 5 años
Alexander y cols. <sup>4</sup> Transplantation 1994, 57: 871-876 (Ohio)	Cadáver	> 55	713	70	62				87					
Kumar y cols. <sup>5</sup> Clin Transplantation 1994, 8: 523-526 (India)	Vivo	> 60	27	86				100						1,4 mg%
Lloveras y cols. <sup>6</sup> Transplant Proc 1995, 27: 981-983 (España)	Cadáver	> 55	250			65				90				2,3 mg%
Cecka y Terasaki <sup>7</sup> Transplant Proc 1995, 27: 801-802 (California)	Cadáver	> 60	1.740					20						
Shapiro y cols. <sup>8</sup> Transplantation 1996, 62: 1242-1246 (Pennsylvania)	Cadáver	> 60	43		40									
Kuo y cols. <sup>9</sup> Am JSurg 1996, 172: 551-557 (Maryland)	Cadáver Vivo	> 60 > 60	17 7	57 100					78 100					

\*CCr: aclaramiento de creatinina (mg%/ml/min).

titud el grado de pérdida nefronal. Valores normales de creatinina sérica no descartan totalmente la existencia de insuficiencia renal, sobre todo en pacientes con una masa muscular baja. Además, pueden aparecer alteraciones transitorias de estos parámetros, sin que existan daños renales irreversibles, simplemente por problemas funcionales relacionados con la inestabilidad hemodinámica que se produce en la muerte cerebral.

Teóricamente, si unos riñones funcionan bien en un donante, esa función debería recuperarse en los receptores tras el proceso de extracción, conservación y reperusión de los riñones. En el donante mayor, que con frecuencia tendrá una masa nefronal mermada, es un punto clave saber si tenemos suficiente parénquima para que, tras el proceso del trasplante, se recupere la función renal del injerto.

Responder a esta pregunta basándonos solo en los datos de función renal puede resultar equívoco. En una primera evaluación sobre la idoneidad de los riñones de un donante añoso, es complicado exigir algo más que una creatinina sérica normal, ya que, en las condiciones críticas en las que se encuentra al desarrollar la muerte cerebral, otras pruebas de función más complicadas, como el aclaramiento de creatinina o alguna que pretenda saber la reserva

funcional renal, no van a ser concluyentes y nos pueden llevar a engaño. A la hora de aceptar un donante mayor para trasplante renal, después de constatar la ausencia de antecedentes de nefropatía y la normalidad de la creatinina sérica, al menos al ingreso, resulta más práctico fijarnos en la morfología macro y microscópica de los riñones una vez que estén extraídos. Si su aspecto es normal con un tamaño adecuado y una superficie lisa y los vasos no tienen estenosis de origen aterosclerótico irreparables, en principio, serán valorados como válidos para trasplante. Sin embargo, antes de implantarlos es aconsejable realizar una biopsia para constatar el número de glomérulos esclerosados y el estado de los vasos y el intersticio. Con todos estos datos nos haremos una idea más exacta sobre la viabilidad de los riñones de los donantes mayores, independientemente de que tengan antecedentes de hipertensión arterial o diabetes o hayan fallecido de traumatismo craneoencefálico o hemorragia cerebral.

En un trabajo, donde se utiliza la biopsia renal como marcador de viabilidad de los riñones donados<sup>10</sup>, se constata que en el grupo de riñones con un porcentaje de esclerosis glomerular superior al 20% se acumulaba el mayor número de injertos nunca funcionantes y, además, tanto la superviven-

cia del trasplante como su función eran bastante peores que las vistas en los grupos con porcentaje de esclerosis glomerular inferior al 20%. Aunque la media de edad de los donantes de este grupo con mayor glomeruloesclerosis era la más alta, y sus causas de muerte eran principalmente accidentes cerebrovasculares, había entre ellos algunos individuos más jóvenes y alguno con muerte traumática. Por el contrario, existían donantes mayores de sesenta años y con muerte cerebrovascular en los grupos con menos esclerosis glomerular y mejor evolución. Por tanto, en este estudio, por una parte se refuerza la idea de que la edad avanzada y el fallecimiento por accidente cerebrovascular de origen arteriosclerótico se asocia con una mayor glomeruloesclerosis; y que esta esclerosis de los glomérulos está muy ligada al mal funcionamiento de los injertos renales, pero por otra parte, también se nos indica que hay casos de donantes añosos y fallecidos de hemorragia cerebral que no tienen apenas glomeruloesclerosis. En consecuencia, a la hora de decidir la utilización de los riñones de un donante añoso, tras considerar, como antes se apuntó, la función renal y el aspecto macroscópico de estos órganos, el punto decisivo será el porcentaje de glomérulos esclerosados que muestre la biopsia preimplantación. A la vista de estos datos parece prudente no utilizar por separado aquellos riñones que presenten un porcentaje de glomérulos esclerosados superior al 20%. En general, la mayoría de las experiencias hasta ahora publicadas sobre trasplante renal con riñones procedentes de donantes de edad avanzada, no han tenido en cuenta, de forma reglada, estas consideraciones histológicas, y esto puede ser una de las causas que expliquen los peores resultados de estas series.

Pero en los últimos dos años se han aportado nuevas experiencias que nos pueden permitir utilizar, también de forma segura, estos riñones con glomeruloesclerosis superiores a un 20%. Se trata de la realización de dobles implantes en un solo receptor<sup>12-14</sup>. Con esta opción, al duplicar la masa renal trasplantada (en teoría trasplantamos más unidades funcionales que al implantar un injerto único de donante ideal), se contrarrestan los riesgos antes comentados. Con esta técnica, al menos en teoría, podríamos aceptar como válidos riñones con porcentajes de esclerosis de hasta un 50 ó 60%.

Un punto clave en la utilización de los riñones de donante mayor es: en que tipo de receptor deben ser implantados. En general, siguiendo los dictados del sentido común, muchos grupos han destinado estos riñones a receptores mayores. Recientemente esta política ha sido científicamente respaldada por el análisis de los registros de la UNOS realizados

por Cecka y cols.<sup>7</sup>. En estos estudios se describe que el rechazo agudo incidiendo en estos riñones de donante mayor es un factor pronóstico negativo en la supervivencia del injerto a largo plazo. De hecho, en este trabajo se ve que, si estos riñones se implantan en receptores mayores, que tienen una menor reactividad inmunológica, y por tanto, una menor incidencia de rechazo agudo, la supervivencia del trasplante mejora. Esto queda estadísticamente demostrado cuando se analizan, a largo plazo, la curvas de supervivencia de los riñones procedentes de donante mayor, censurando la muerte del receptor como pérdida del injerto. Algo que dicta el sentido común: poner los riñones de donantes añosos a receptores añosos, tiene un claro apoyo científico. Además, considerando que estos trasplantes tienen una menor supervivencia, es lógico implantarlos en receptores mayores, que tienen una esperanza de vida más corta. Lógicamente, la mortalidad de los receptores mayores es más alta, como también lo es en diálisis o en la población general.

Algunos análisis sugieren que los tiempos de isquemia fría prolongados inciden negativamente sobre la supervivencia de los riñones de donante mayor<sup>7,15</sup>. De hecho, cuando se analizan los resultados de los trasplantes renales de donante de vivo de edad avanzada, en los que la isquemia fría es mínima, se aprecian supervivencias de los injertos sustancialmente mejores que con los donantes añosos de cadáver<sup>3,5,9</sup> (tabla I). Lógicamente, los daños isquémicos irreversibles van a alterar aún más el parénquima renal, condicionando su funcionamiento posterior. Por tanto, otro punto a tener en cuenta a la hora de utilizar estos riñones es el acortamiento, al máximo, del tiempo de isquemia fría.

El último punto a considerar, brevemente, ya que es motivo de un análisis aparte, gira sobre la inmunosupresión que se le debe pautar al receptor de un riñón de donante mayor. Hay que evitar, al máximo, la nefrotoxicidad de los fármacos inmunosupresores, con el fin de prevenir daños estructurales añadidos. Tanto la ciclosporina A como el FK506 deben pautarse a dosis bajas, e introducirse una vez que el riñón de donante mayor comienza a tener función en el receptor. Esto no es fácil, ya que debemos ser cuidadosos en no dar una excesiva inmunosupresión con globulinas antilinfocíticas.

Podemos concluir que los análisis de la literatura sobre la utilización de donantes añosos, en general, vienen a coincidir en que, aunque las supervivencias de los injertos son inferiores a las que se ven con donantes más jóvenes, estas no dejan de ser satisfactorias. Al mismo tiempo, los datos publicados hasta el momento, nos permiten conocer cuales son los factores de riesgo que inciden en los riñones de

estos donantes y son los causantes de la peor supervivencia. El primero de estos factores es la existencia de un porcentaje de glomeruloesclerosis superior al 20%, el segundo es una isquemia fría prolongada, el tercero es una alta incidencia de rechazo agudo y el cuarto es la nefrotoxicidad de los fármacos inmunosupresores. Si actuamos sobre estos cuatro puntos, podremos mejorar los resultados hasta ahora publicados sobre trasplante renal con donantes de edad avanzada.

Tras estas consideraciones, realizamos las siguientes propuestas que persiguen racionalizar la utilización de donantes renales de edad avanzada:

1. No se deben establecer límites de edad para la donación renal.
2. Aunque los antecedentes de hipertensión arterial y diabetes hay que tenerlos en cuenta en la valoración global de un donante, por sí solos, no deben ser motivo de exclusión para la donación renal, a no ser que hayan producido insuficiencia renal crónica.
3. La proteinuria medida en el momento de la muerte cerebral, puede estar artefactada, por lo que su presencia debe relativizarse y valorarse en el contexto de los antecedentes y otras analíticas del donante.
4. La creatinina sérica del donante en el momento del ingreso es el marcador más práctico a la hora de evaluar la función renal.

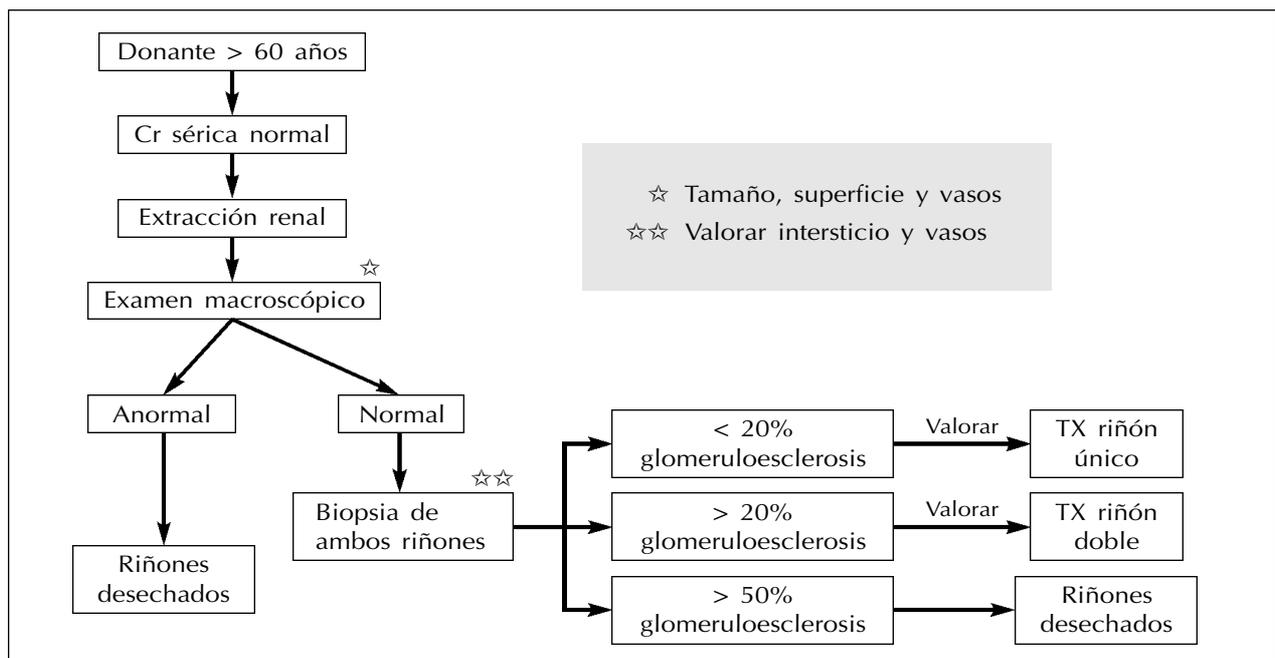
5. Si esta creatinina sérica es normal (teniendo en cuenta la masa muscular del donante), aunque haya antecedentes de hipertensión arterial y/o diabetes, o la edad del donante sea muy avanzada, puede realizarse la extracción renal.

6. La viabilidad de esos riñones extraídos se establecerá analizando su aspecto macroscópico: tamaño, superficie y vasos, y el aspecto microscópico, fundamentalmente fijándonos en el porcentaje de glomérulos esclerosados. Si este porcentaje supera el 20%, se valorará la no implantación por separado. Los cambios intersticiales y vasculares deberán tenerse también en cuenta dentro del contexto clínico-patológico (Algoritmo 1).

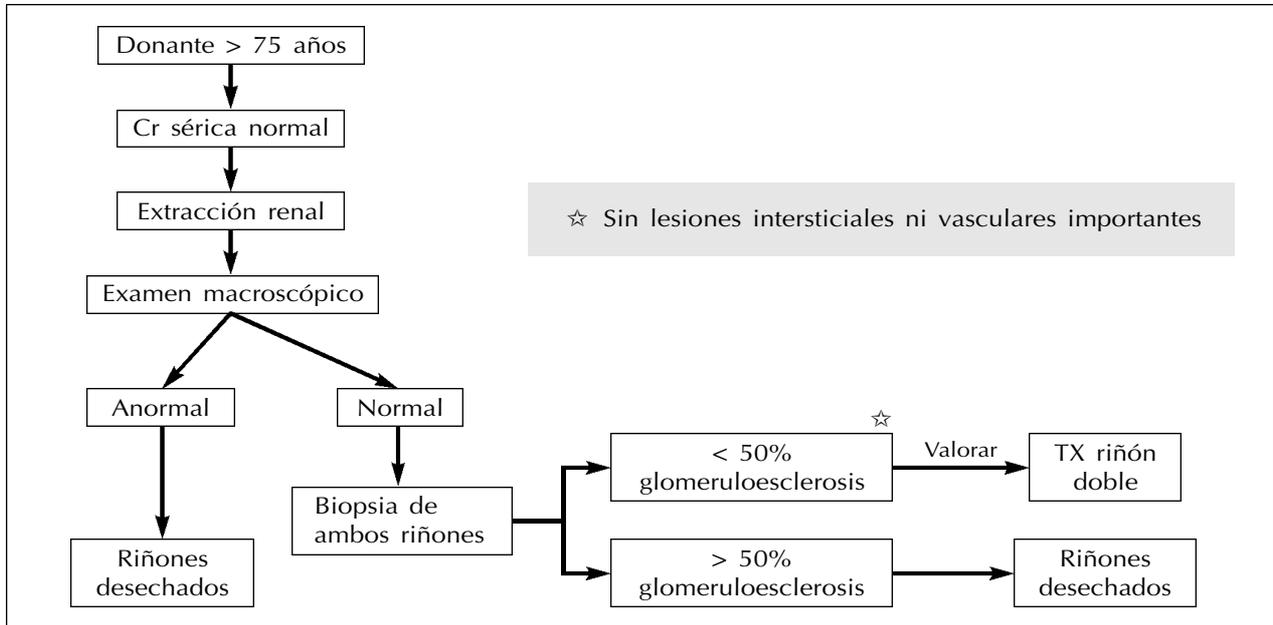
7. Si la edad del donante es superior a 75 años y/o el porcentaje de glomérulos esclerosados es mayor de un 20% en ambos riñones, se valora la implantación doble de estos riñones en un solo receptor (Algoritmo 2).

8. El tiempo de isquemia fría se reducirá al máximo, para lo cual, es ideal hacer el tipaje HLA del donante y seleccionar a los receptores antes de la extracción, demorando el implante sólo el tiempo que tarde la prueba cruzada.

9. El receptor de estos riñones debe tener una edad superior a 50 años, incluso a 60 años, dependiendo de la edad del donante añoso. Si es posible, se cuidará la compatibilidad HLA, sin que esto se supedite al alargamiento de la isquemia fría.



Algoritmo 1.—Propuestas con los donantes > 60 años.



Algoritmo 2.—Propuestas con los donantes > 75 años.

10. El protocolo inmunosupresión debe evitar la ciclosporina A y el FK506 hasta que no se haya iniciado la recuperación de la función renal del injerto en el receptor. Posteriormente, se utilizarán a bajas dosis, con niveles en sangre en los límites bajos de la normalidad, para evitar su nefrotoxicidad.

## BIBLIOGRAFIA

- Rao KV, Kasiske BL, Odlund AD, Ney AL, Andersen RC: Influence of cadaver donor age on post-transplant renal function and graft outcome. *Transplantation* 49: 91-95, 1990.
- Pirsch JD, De Alessandro AM, Sollinger HW, Hoffman RM, Roecker E, Voss BJ, Lorentzen D, Knechtle AT, Redd A, Kalayoglu M, Belzer FO: The effect of donor age, recipient age, and HLA match on immunologic graft survival in cadaver renal transplantation recipients. *Transplantation* 53: 55-59, 1992.
- Sumrani N, Daskalakis P, Miles AM, Hong JH, Sommer BG: The influence of donors age on function of renal allografts from live related donors. *Clinical Nephrology* 39: 260-264, 1993.
- Alexander JW, Bennett LE, Breen TJ: Effects of donor age on outcome of kidney transplantation. *Transplantation* 57: 871-876, 1994.
- Kumar A, Kumar RV, Srinadh ES, Bhandari M, Sharma RK, Gupta A, Kher V: Should elderly donors be accepted in a live related renal transplant program? *Clin Transplant* 8: 523-526, 1994.
- Lloveras J, Arias M, Andrés A, Puig JM, Escallada R, Morales JM, Mir M, Cotorruelo JG, De Francisco ALM, Masramon J, Oppenheimer F, Campistol JM, Vilardell J: Five-year follow-up of 250 recipients of cadaveric kidney allografts from donors older than 55 years of age. *Transplant Proc* 27: 981-983, 1995.
- Cecka JM, Terasaki PI: Optimal use for older donor kidneys: older recipients. *Transplant Proc* 27: 801-802, 1995.
- Shapiro R, Vivas C, Scantlebury P, Jordan ML, Gritsch HA, Neugarten J, McCauley J, Randhawa P, Irish W, Fung JJ, Hakala T, Simmons RL, Starzl TE: Suboptimal kidney donors. *Transplantation* 62: 1242-1246, 1996.
- Kuo PC, Johnson LB, Schweitzer EJ, Alfrey EJ, Waskerwitz J, Bartlett ST: Utilization of the older donor for renal transplantation. *Am J Surgery* 172: 551-557, 1996.
- Gaber LW, Moore LW, Alloway RR, Amiri MH, Vera SR, Gaber AO: Glomerulosclerosis as a determinant of post-transplant function of older donor renal allografts. *Transplantation* 60: 334-339, 1995.
- Kaplan C, Paternack B, Shah H, Gallo G: Age-related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys. *Am J Pathol* 80: 227, 1975.
- Johnson LB, Kuo PC, Dofoe DC, Drachenberg CB, Schweitzer EJ, Alfrey EJ, Ridge LA, Salvatierra P, Papadimitriov JC, Mergner WJ, Bartlett S: The use of bilateral adult renal allografts—a method to optimize function from donor kidney with suboptimal nephron mass. *Transplantation* 61: 1261, 1996.
- Johnson LB, Kuo PC, Schweitzer EJ, Ratner LE, Klassen DK, Hoehn-Saric EW, De la Torre A, Weirn MR, Strange J, Bartlett ST: Double renal allografts successfully increase utilization of kidneys from older donors within a single organ. *Procurement Organization Transplantation* 62: 1581-1583, 1996.
- Andrés A, Morales JM, Praga M, Ortuño T, Hernández E, Rodicio JL, Díaz R, Rolo G, Leiva O: Doble trasplante renal con donantes de edad muy avanzada. *Neftología* 1996 (abstract) (en prensa).
- Preuschhof L, Lobo C, Offermann G: Role of cold ischemia time and vascular rejection in renal grafts from elderly donors. *Transplant Proc* 23: 1300, 1991.