

## Donante límite: criterios para su aceptación y emparejamiento donante-receptor

M. Arias, R. Escallada, J. G. Cotorruelo, A. L. M. de Francisco, P. Morales, E. Rodrigo, J. C. Ruiz, S. Sanz y J. A. Zubimendi

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

En los últimos años, la utilización de donantes límite se ha ido incrementando de manera notable lo que ha supuesto un aumento en el número de trasplantes pero que se ha acompañado de algunos inconvenientes, fundamentalmente un aumento de injertos nunca funcionantes, un aumento de la incidencia y gravedad de necrosis tubular aguda y una peor supervivencia del injerto, o una peor función del mismo, a largo plazo. Parece necesario, pues, buscar un punto de equilibrio entre las ventajas y los inconvenientes que supone la utilización de estos donantes.

El concepto de donante límite ha ido cambiando a lo largo del tiempo<sup>1</sup> y aún está sujeto a numerosas controversias sin que existan criterios definitivos que permitan definirlo exactamente; se han invocado factores como la edad, la causa de la muerte, y la masa renal funcionante (definida bien por el volumen del injerto, el porcentaje de glomerulos esclerosados o la función renal del donante), como parámetros que pueden marcar la «calidad» del donante<sup>2</sup>. En este trabajo hemos analizado estos factores, en relación con la evolución del injerto, en 829 trasplantes renales realizados en nuestro hospital, con más de un año de evolución y con ciclosporina como inmunosupresor principal.

### CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES

A lo largo de los últimos años, las características de los donantes en nuestro hospital, al igual que en la mayoría de los grupos de trasplante, han cambiado notablemente, principalmente en lo que respecta a su edad y a la causa de la muerte.

La edad media de nuestros donantes ha aumentado un promedio de 1,86 años cada año en la úl-

tima década y, lo que es más importante, con un porcentaje cada vez más alto de mayores de 60 años: mientras en los años 80 no se admitió ningún donante mayor de 60 años, al principio de los 90 hubo un porcentaje medio de un 10% para pasar a un 20% y un 25% en los dos últimos años (fig. 1).

En cuanto a la causa de muerte, hemos observado un claro aumento del porcentaje de donantes con accidente cerebrovascular (ACVA): de una media del 30% a principio de los años 90 hemos pasado a más de un 60% en los dos últimos años, en detrimento del traumatismo craneoencefálico que ha cambiado de un 65% a un 35% de media.

### INJERTOS NUNCA FUNCIONANTES

El primer punto a analizar en cuanto a la evolución del trasplante es, indudablemente, el número de injertos nunca funcionantes. En nuestra serie, hemos observado, aunque con importantes oscilaciones anuales, una tendencia a un mayor porcentaje en la última década (fig. 2).

Un hecho interesante ha sido que el aumento del número de injertos desechados en el último año se ha acompañado de una disminución significativa del

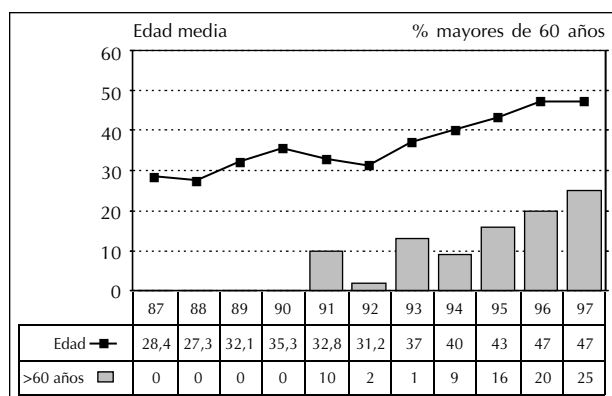


Fig. 1.—Evolución de la edad media de los donantes y porcentaje de donantes mayores de 60 años en la última década.

Correspondencia: Dr. Manuel Arias Rodríguez  
Servicio de Nefrología  
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla  
Avda. de Valdecilla, s/n  
39008 Santander

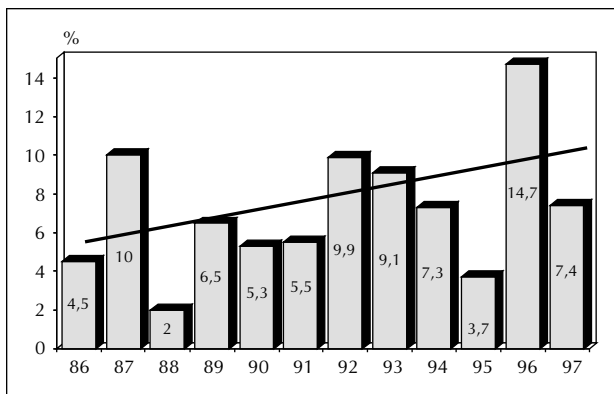


Fig. 2.—Porcentaje de injertos nunca funcionantes en los últimos 12 años.

porcentaje de riñones nunca funcionantes respecto al año anterior, como puede observarse en la figura 3.

Al analizar la causas que, en nuestra serie, han podido influir de manera significativa, hemos encontrado que únicamente la causa de muerte del donante alcanza significación estadística: en la figura 4 puede verse que casi la mitad (49%) de los injertos nunca funcionantes procedían de donantes fallecidos a causa de un ACVA frente al 34% entre los injertos que funcionaron ( $p = 0,03$ ).

### FUNCIONRETRASADA DEL INJERTO

El segundo punto a analizar es la función del injerto post-trasplante inmediato. Hemos de tener en cuenta que un trasplante con función retrasada dificulta el manejo del paciente ya que hace más difícil el diagnóstico de rechazo, obliga en muchas oca-

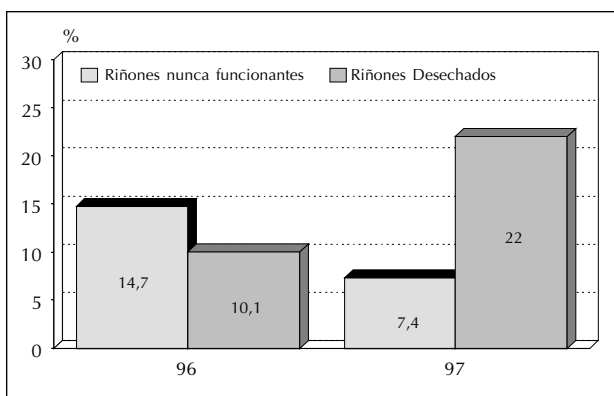


Fig. 3.—Relación entre el porcentaje de riñones desechados para trasplante e injertos nunca funcionantes en los dos últimos años.

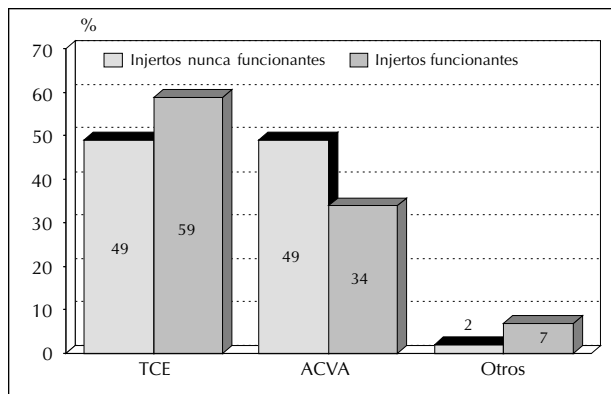


Fig. 4.—Etiología de la muerte cerebral del donante en los injertos nunca funcionantes y en los injertos con función inicial suficiente.

siones a pruebas diagnósticas invasivas, existen interferencias en la inmunosupresión y requieren más tiempo de hospitalización y por lo tanto presentan mayor morbilidad.

Datos recientes de registros de trasplantes<sup>3</sup> muestran como la supervivencia de los injertos al primer año en trasplantes entre vivos no relacionados y cónyuges es muy semejante a las obtenidas con hermanos y padres, y claramente superior a la de los donantes cadáver, lo que indica la existencia de factores fisiológicos no genéticos que influyen notablemente en la evolución precoz de los injertos. Este dato estadístico viene apoyado por el conocimiento<sup>4</sup> de que el daño isquémico, mayor en los donantes límite, se acompaña de una mayor incidencia y/o gravedad de necrosis tubular aguda (NTA) y de un aumento de la inmunogenicidad del injerto con el consiguiente aumento de la incidencia y/o gravedad de las crisis de rechazo agudo. Estas dos complicaciones, especialmente cuando se asocian, tienen una influencia negativa en la supervivencia del injerto, como ha sido recogido en la literatura y hemos confirmado en nuestra serie (fig. 5).

La utilización de donantes límite aumenta el porcentaje de pacientes con función retrasada del injerto: en nuestro hospital, la incidencia de necrosis tubular aguda fue de un 27,1% cuando el donante tenía menos de 60 años, frente a un 50,9% cuando superaba los 60 años ( $p = 0,012$ ).

En la función inicial del injerto no influyen únicamente las características propias del donante sino también otros factores, relacionados con su mantenimiento en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y con los tiempos quirúrgicos, tanto en la extracción como en el trasplante. Así, en nuestra serie hemos observado como la incidencia de NTA aumenta de forma estadísticamente significativa cuando la estancia en UCI supera

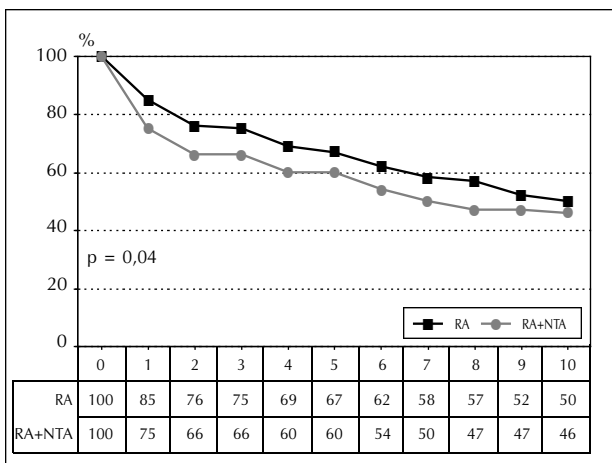
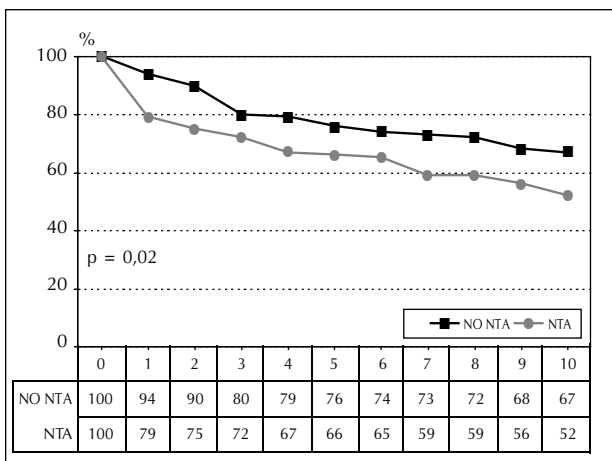
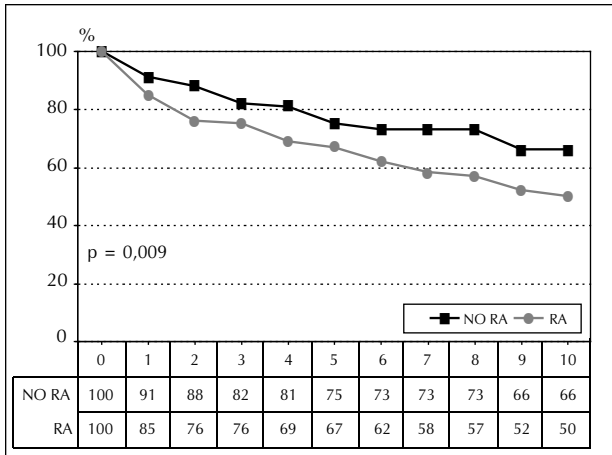


Fig. 5.—Supervivencia actuarial del injerto en pacientes con y sin rechazo agudo ( $p = 0,009$ ), con y sin necrosis tubular aguda ( $p = 0,02$ ) y con rechazo agudo asociado a necrosis tubular aguda versus rechazo agudo únicamente ( $p = 0,04$ ).

los 6 días (60% vs 34% en < 6 días,  $p < 0,05$ ) o la muerte cerebral es mayor de 33 horas (57% vs 33% en < 33 horas,  $p = 0,04$ ) y cuando se han administrado barbitúricos (52% vs 31%,  $p < 0,05$ ) o dopamina a dosis alfa (53% vs 31% con otras dosis,  $p < 0,05$ ). Respecto a los tiempos quirúrgicos, hemos de tener en cuenta que en los últimos años el porcentaje de extracciones multiorgánicas ha aumentado de manera notable, tanto en nuestra serie (fig. 6) como en general<sup>5</sup>, lo que aumenta sensiblemente el tiempo de extracción renal; en cuanto al tiempo de anastomosis, existen datos recientemente publicados<sup>7</sup> que apuntan a un aumento en el porcentaje de injertos con función retrasada a medida que aumenta este tiempo quirúrgico.

### ESTANCIAHOSPITALARIA

Un aspecto muy poco analizado pero de notable importancia, en términos de coste económico y de morbilidad, es la estancia hospitalaria del paciente trasplantado y su posible relación con el tipo de donante. Lógicamente, los días de hospitalización aumentan de manera significativa si el receptor presenta crisis de rechazo, NTA o ambas (tabla I), complicaciones para

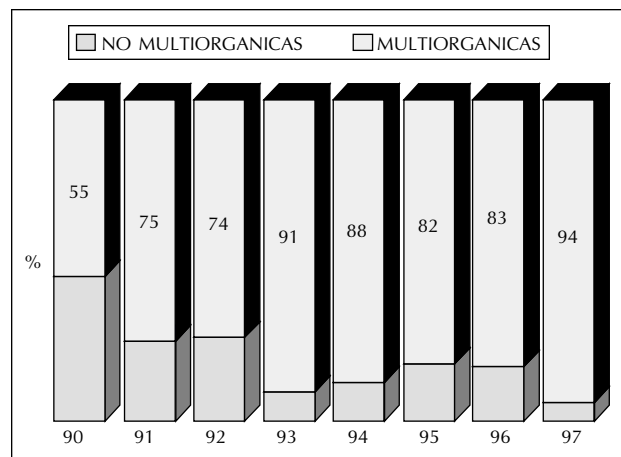


Fig. 6.—Porcentaje de extracciones multiorgánicas en los años 90.

Tabla I. Estancia media del trasplante renal (ANOVA:  $p = 0,04$ ).

	Días
No rechazo - no necrosis tubular aguda	13,2
Rechazo agudo	16,2
Necrosis tubular	24,3
Rechazo agudo + necrosis tubular aguda	25,2

las que la utilización de donantes límites es un factor de riesgo, como hemos visto anteriormente.

Muy recientemente, Whiting y cols.<sup>6</sup> han descrito un importante incremento en los costes económicos del trasplante (alrededor de 12.000 \$ de media) cuando se utilizan donantes límites; según Abouna<sup>2</sup>, este aumento de costes puede incluso llevar a determinados hospitales en Estados Unidos a rechazar donantes añosos.

En nuestra serie hemos observado una correlación directa, estadísticamente significativa ( $r = 0,32$ ,  $p = 0,001$ ), entre la edad del donante y la estancia hospitalaria del receptor (fig. 7). Si analizamos los grupos de edad del donante, vemos como la estancia media del receptor aumenta de manera significativa cuando es mayor de 60 años (fig. 8).

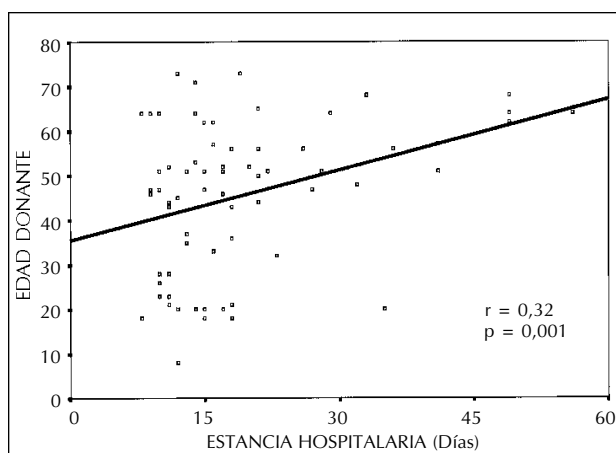


Fig. 7.—Correlación entre la edad del donante y el número de días de estancia hospitalaria en el primer ingreso.

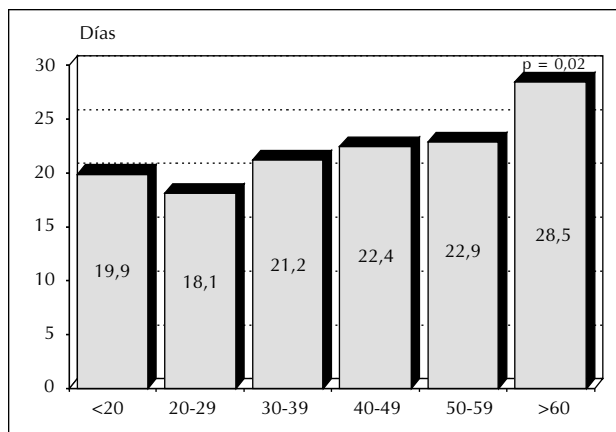


Fig. 8.—Media de estancia hospitalaria en el primer ingreso según grupos de edad del donante.

### SUPERVIVENCIA DEL INJERTO Y FUNCION RENAL A LARGO PLAZO

Como hemos descrito anteriormente, tanto la necrosis tubular aguda, más frecuente cuando se utilizan injertos procedentes de donantes límite, como el rechazo agudo tienen una influencia negativa en la supervivencia del injerto a largo plazo (fig. 5).

En lo que respecta a las características del donantes por sí mismas, aunque sí influyen en la función precoz del injerto, no hemos podido encontrar, paradójicamente, al igual que otros grupos de trasplante<sup>7</sup>, ninguna diferencia estadísticamente significativa en relación con la supervivencia del injerto a largo plazo. Donde sí hemos observado diferencias significativas ha sido en la función del injerto. En un estudio de la evolución del injerto de donantes añosos<sup>8</sup> hemos observado, con tasas de supervivencia iguales, una peor función renal cuando los donantes fueron mayores de 55 años (creatinina: 2,2 mg/dl-2,3 mg/dl a 3 y 5 años versus 1,6 mg/dl-1,7 mg/dl con donantes menores de 55 años,  $p < 0,05$ ). El grupo de injertos procedentes de donantes mayores de 60 años presentaba una función renal aún peor, con una creatinina al tercer año de 2,5 mg/dl ( $p < 0,05$ ).

También hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la función del injerto en pacientes que han recibido un riñón con una masa renal insuficiente<sup>9</sup>: a partir del tercer año post-trasplante, presentaban creatininas medias más altas (fig. 9); además, estos pacientes presentaban una incidencia de proteinuria claramente superior, estadísticamente significativa, a los que tenían una masa renal suficiente, como puede observarse en la figura 10.

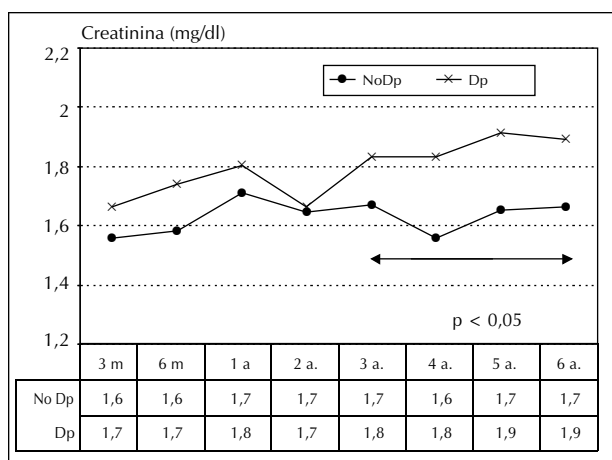


Fig. 9.—Evolución de la función del injerto en trasplantes con (Dp) y sin (NoDp) desproporción donante-receptor, en términos de masa renal.

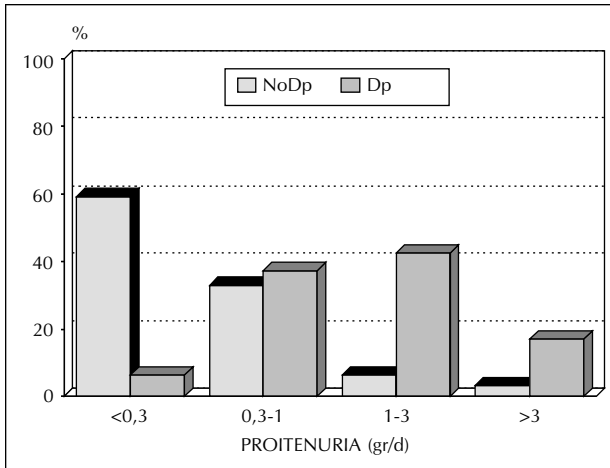


Fig. 10.—Incidencia e intensidad de la proteinuria en trasplantes con (Dp) y sin (NoDp) desproporción donante-receptor, de acuerdo con la masa renal.

De los datos de nuestra serie, expuestos en este trabajo, y de los publicados en la literatura<sup>10-12</sup>, se derivan algunas reflexiones. En primer lugar, parece claro que la utilización de donantes límite es un factor de riesgo que aumenta el número de injertos nunca funcionantes y con función inicial retrasada, por lo que es preciso buscar el punto de equilibrio que nos permita obtener el mayor número de injertos con el menor número posible de fracasos precoces. En segundo lugar, este tipo de injertos provocan una estancia hospitalaria del receptor cuyas consecuencias inmediatas son un mayor coste económico y una mayor morbilidad, que es necesario estudiar más específicamente para analizar su importancia real. En lo que respecta a la función del injerto a largo plazo, hemos observado una influencia negativa de la edad del donante y de la desproporción, en términos de masa renal, entre donante y receptor en la función renal a largo plazo aunque sin traducción en la supervivencia del injerto, salvo en el caso de aparición de rechazo agudo o necrosis tubular aguda en el post-trasplante inmediato. Asimismo, hemos visto como el mantenimiento del donante en la UCI y el manejo quirúrgico del donante y receptor tienen influencia directa en la función inicial del injerto.

En este tipo de donantes, debemos ser especialmente rigurosos con su manejo en la UCI y con la

técnica quirúrgica, disminuyendo en lo posible los tiempos de isquemia, y utilizar en la medida de lo posible protocolos de inmunosupresión que disminuyan al máximo el riesgo de nefrotoxicidad y necrosis tubular aguda.

Por último, creemos que es necesario, a la hora de valorar un posible donante, buscar la calidad, más que la cantidad, y establecer un buen emparejamiento donante-receptor basado más en la masa renal que en la edad.

## BIBLIOGRAFIA

- Cotorruelo JG: El donante subóptimo. *Nefrología* 11: 377-379, 1991.
- Abouna GM: Marginal donors: a viable solution for organ shortage. *Transplant Proc* 29: 2759-2764, 1997.
- Gjertson DW: A multi-factor analysis of kidney graft outcomes at one and five years post-transplantation: 1996 UNOS update. En *Clinical Transplants 1996*, Cecka and Terasaki eds. UCLA tissue typing laboratory, Los Angeles, California, pp. 434-360, 1997.
- Tilney NL, Guttman RD: Effects of initial ischemia/reperfusion injury on the transplanted kidney. *Transplantation* 64: 945-947, 1997.
- Whiting JM, Golconada M, Smith R, O'Brien S, First MR, Alexander JW: Economic costs of expanded criteria donors in renal transplantation. *Transplantation* 65: 204-207, 1998.
- Miranda B, Felipe C, Naya MT, Fernández M, González-Posada JM: Resumen de la actividad de donación y trasplante de órganos sólidos en España 1997. *Nefrología* 18: 114-120, 1998.
- Pfaff WW, Howard RJ, Patton PR, Adams VR, Rosen CB, Reed AI: Delayed graft function after renal transplantation. *Transplantation* 65: 219-223, 1998.
- Lloveras J, Arias M, Andrés A, Puig JM, Escallada R, Morales JM, Mir M, Cotorruelo JG, De Francisco AL, Masramon J: Five-year follow-up of 250 recipients of cadaveric kidney allografts from donors older than 55 years of age. *Transplant Proc* 37: 981-3, 1995.
- Arias M, Cotorruelo J, Escallada R, De Francisco ALM, González M, Morales P, Sanz S, Ruiz JC, Zubimendi JA: Pérdida del injerto renal a largo plazo. *Nefrología* 16 (S2): 31-38, 1996.
- Terasaki P, Cecka JM, Gjertson DW, Takemoto S, Won Cho Y, Yuge J: Risk rate and long term kidney transplant survival. En *Clinical Transplants 1996*, Cecka and Terasaki eds. UCLA tissue typing laboratory, Los Angeles, California, pp. 443-348, 1997.
- Lee CM, Scandling JD, Pavlakis M, Markezick AJ, Dafoe DC, Alfrey EJ: A review of the kidneys that nobody wanted. *Transplantation* 65: 213-219, 1998.
- Cosyns JP, Malaise J, Hanique G, Mourad M, Baldi A, goebels RM, Squifflet JP: Lesions in donor kidneys: nature, incidence and influence on graft function. *Transpl Int* 11: 22-27, 1998.