

ver artículo original en página 287

Estrategias inmunosupresoras en receptores añosos

A. M.^a Fernández Rodríguez y R. Marcén Letosa

Hospital Ramón y Cajal.

Nefrología 2008; 28 (3) 251-252

En los últimos años quince años, coincidiendo con el aumento de la actividad trasplantadora y del aprovechamiento de órganos en nuestro país, se ha producido un incremento notable de la edad media del donante, que ha pasado a ser de 34,5 años en 1992 a algo más de 50 en el año 2006. Lógicamente, en este contexto se ha incrementado el porcentaje de donantes mayores de 60 años. Estos donantes que en el año 1992 apenas suponían el 10%, en el 2006 constituyen el de 38,6% del total^{1,2}.

Los órganos de donantes añosos se utilizan mayoritariamente en receptores mayores de 65 años por lo que la población trasplantada añosa constituye en este momento un porcentaje no despreciable de pacientes³⁻⁴.

Se ha descrito que los trasplantados añosos tienen mayor riesgo de desarrollar necrosis tubular aguda, mayor probabilidad de nefropatía crónica del injerto, mayor riesgo de muerte de causa infecciosa y cardiovascular y algunos estudios sugieren además que pueden tener mayor incidencia de rechazo agudo⁵⁻⁷.

Tal como se ha comentado, el riesgo de NTA es mayor en los donantes que reciben órganos añosos. En este sentido, se ha publicado con datos obtenidos del registro UNOS, que el riesgo de NTA se incrementa de manera lineal con una edad de los donantes superior a 13 años y una OR de 0,17 por cada diez años de aumento en la edad del donante. Además, se ha descrito que la NTA es factor de riesgo independiente para la supervivencia del paciente y del in-

jerito y para la aparición de rechazo agudo por lo que es importante tomar medidas para disminuir su incidencia especialmente en la población añosa^{4,5}.

Además, la función final del injerto viene determinada por las características de los órganos utilizados. De nuevo, son de gran utilidad los datos procedentes del registro UNOS, esta vez comunicados por Woo YM y cols., que muestran que los receptores de riñones procedentes de donantes mayores de 55 años tienen peor función renal a los seis meses y al año que los que proceden de órganos de donantes más jóvenes. Además, en otros estudios realizados con biopsias del donante se ha descrito que existe relación directa entre el porcentaje de glomeruloesclerosis y la edad de los donantes y entre el porcentaje de glomerulosclerosis de los riñones trasplantados y el filtrado glomerular alcanzado por el injerto al año del trasplante⁸⁻¹⁰.

De forma experimental, se ha constatado que los riñones añosos son más inmunogénicos que los riñones jóvenes y aunque no siempre se ha observado un aumento de la tasa de rechazo agudo en receptores añosos, los datos publicados del registro UNOS nos muestran que en población de raza blanca el riesgo de nefropatía crónica del injerto es 29% superior en los donantes de 50-65 años y 69% en los de mayor edad, comparados con el grupo de edad entre 18 y 49 años⁶⁻¹¹.

Con estos antecedentes es fácil comprender que el desarrollo de estrategias inmunosupresoras específicas para donantes y receptores añosos es de gran interés clínico.

Sin embargo, la mayoría de los ensayos clínicos excluyen a los receptores mayores de 65 años y los datos disponibles sobre inmunosupresión en la po-

blación añosa se basan generalmente en series cortas no controladas o en pequeños estudios aleatorizados¹²⁻¹⁶.

Para abordar el problema de la inmunosupresión en riñones añosos, se han propuesto básicamente dos estrategias.

Unos grupos sugieren un beneficio del uso de terapias de inducción con anticuerpos contra el receptor de IL2 y dosis bajas de anticalcineurínicos, mientras que otros sugieren protocolos libres de anticalcineurínicos bien asociando inhibidores de la señal de proliferación y MMF o bien con el uso independiente de cada uno de estos inmunosupresores¹²⁻¹⁶.

Recientemente se han publicado los datos del estudio Symphony que se ha realizado en 1.645 pacientes entre 18 y 75 años y ha permitido obtener importantes conclusiones en lo referente a la inmunosupresión en la población trasplantada¹⁷.

En este estudio se han comparado tres ramas de inmunosupresión con inducción con daclizumab (dos de las cuales tenían dosis bajas de anticalcineurínicos y la tercera prescindía de ellos) con una cuarta rama de inmunosupresión standard entendida como tal la que tiene dosis elevadas de ciclosporina asociada a MMF y esteroides.

Los mejores resultados se obtuvieron en los pacientes tratados con inducción con basiliximab, tacrolimus a dosis bajas y MMF en los que el índice de rechazo fue del 12,3%.

En la rama sin anticalcineurínicos que incluía rapamicina con niveles entre 4 y 8 ng/mL asociada a MMF y esteroides, el índice de rechazo agudo fue mayor y llamativamente también fue peor la función renal de los injertos al año de trasplante.

En un análisis posterior de este estudio seleccionando únicamente a 296 pacientes mayores de 60 años, que teóricamente se beneficiarían a corto plazo de una inmunosupresión sin nefrotoxicidad, se repiten estos mismos resultados con un índice de rechazo agudo en la rama de inducción con basiliximab, tacrolimus a dosis bajas y MMF del 13,6% y una función renal al año de trasplante medida por Cockcroft-Gault de 50,9 ml/min¹⁸.

En el estudio Niza realizado en varios centros de nuestro país, no hubo diferencias en cuanto a la incidencia de rechazo agudo en el grupo de introducción tardía de anticalcineurínicos¹⁹.

Correspondencia: A. Fernández Rodríguez
Hospital Ramón y Cajal
Madrid
afernandezr.hrc@salud.madrid.org

CONCEPTOS CLAVE

1. En los últimos años se está incrementando la edad de los donantes y receptores de trasplante renal.
2. Los receptores de mayor edad tienen alto riesgo de complicaciones inmunológicas y no inmunológicas.
3. Los receptores añosos tienen peor supervivencia del injerto y más mortalidad infecciosa y cardiovascular.
4. Las estrategias inmunosupresoras en los receptores añosos están aun por definir porque habitualmente se excluye de los ensayos clínicos a este grupo de pacientes.

5. En el subestudio de receptores de edad superior a 60 años del estudio Symphony se observa que una estrategia inmunosupresora basada en inducción con daclizumab, MMF y tacrolimus en dosis bajas tiene la mejor tasa de rechazo.
6. Los datos publicados por Gentil y colaboradores en este número muestran que con introducción tardía de tacrolimus la tasa de rechazo agudo y el índice de complicaciones es similar a los datos del estudio Symphony.

En el estudio multicéntrico que se publica en este número, el grupo de estudio español del trasplante renal de donante añooso evalúa los resultados de un protocolo inmunosupresor con introducción tardía de tacrolimus en un importante número de receptores mayores de 50 años a los que se ha seguido minuciosamente durante un año y que recibieron injertos de donantes mayores de 55 años²⁰.

El régimen inmunosupresor utilizado fue: Daclizumab 1 mg/kg en los días 0 y 14 postraplante, micofenolato 2 g/24 horas hasta el día 45 postraplante con reducción posterior y tacrolimus comenzando entre los días 5 y 7 postraplante con el objetivo de conseguir niveles entre 4-8 ng/mL.

Con este protocolo inmunosupresor el índice de rechazo agudo fue del 13,5% que es prácticamente idéntico al de la rama con mejores resultados del estudio Symphony alcanzando los pacientes una función renal aceptable al año de seguimiento, sin importantes complicaciones infecciosas asociadas.

Con estos resultados se puede considerar que la introducción tardía de tacrolimus con niveles posteriores bajos tiene una tasa aceptable de rechazo agudo y tal como concluyen los autores del estudio se podría considerar una buena opción terapéutica para receptores añosos de bajo riesgo inmunológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Valentín MO, Garrido G, Martín Escobar E, De la Rosa G, Mahillo B, Domínguez GIL B, Matesanz R. Actividad de donación y trasplante renal en España 2006. *Nefrología* 2007; 27 (4): 434-8.
2. Sánchez Fructuoso A. Cambios en las características del donante y receptor. *Nefrología* 2006; 26 (2): 9-11.
3. Morales JM. Documento de consenso. Utilización racional de donantes renales de cadáver de edad avanzada (> 60 años). *Nefrología* 1998; 18 (2): 44-7.
4. Frei U, Noeldeke J, Machold-Fabrizii V, Arbogast H, Margreiter R, Fricke L, Voiculescu A, Kliem V, Ebel H, Albert U, Lopau K, Schnuelle P, Nonnast-Daniel B, Pietruck F, Offermann R, Persijn G, Bernasconi C. Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients — a 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Program. *Am J Transplant* 2008; 8 (1): 50-7.
5. Irish WD, McCollum DA, Tesi RJ, Owen AB, Brennan D, Bailly JE, Schnitzler MA. Normogram for predicting the likelihood of delayed graft function in adult cadaveric renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2967-74.
6. Reutzel-Selke A, Jurisch A, Denecke C, Pascher A, Martins PN, Kessler H, Tamura A, Utku N, Pratschke J, Neuhaus P, Tullius SG. Donor age intensifies the early immune response after transplantation. *Kidney Int* 2007; 71(7): 629-36.
7. Meier Kriesche HU, Ojo A, Hanson J, Cibrik D, Lake K, Agodoa LY, Leichtman A, Kaplan B. Increased immunosuppressive vulnerability in elderly renal transplant recipients. *Transplantation* 2000; 15; 69 (5): 885-9.
8. Woo GM, Gill JS, Johnson N, Pereira BJ, Hariharan S. The advanced age deceased kidney donor: current outcomes and future opportunities. *Kidney Int* 2005; 67 (6): 240.
9. Verran DJ, De León C, Chui AK, Chapman JR. Factors in older cadaveric organ donors impacting on renal allograft outcome. *Clin Transplant* 2001; 15 (1): 1-5 10.
10. Ortiz F, Paavonen T, Törnroth T, Koskinen P, Finne P, Salmela K, Kyllönen L, Grönhagen-Riska C, Honkanen E. Predictors of renal allograft histologic damage progression. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (3): 817-24.
11. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Arndofer JA, Porrt FK, Magee JC, Leichtman AB, Punch JD, Kaplan B. Recipient age as an independent risk factor for chronic renal allograft failure. *Transplantation Proceedings* 2000; 33: 1113-4.
12. Pallet N, Anglicheau D, Martínez F, Mamer MF, Legendre C, Thervet E. Comparison of sequential protocol using basiliximab versus antithymocyte globulin with high-dose mycophenolate mofetil in recipients of a kidney graft from an expanded-criteria donor. *Transplantation* 2006; 81 (6): 949-52.
13. Shaffer D, Langone A, Nylander WA, Goral S, Kizilisk AT, Helderman JH. A pilot protocol of a calcineurin-inhibitor free regimen for kidney transplant recipients of marginal donor kidneys or with delayed graft function. *Clin Transplant* 2003; 17 (9): 31-4.
14. Chang GJ, Mahanty HD, Vincenti F, Freise CE, Roberts JP, Ascher NL, Stock PG, Hirose RA. Calcineurin inhibitor-sparing regimen with sirolimus, mycophenolate mofetil, and anti-CD25 mAb provides effective immunosuppression in kidney transplant recipients with delayed or impaired graft function. *Clin Transplant* 2000; 14 (6): 550-4.
15. Webster AC, Pankhurst T, Rinaldi F, Chapman JR, Craig JC. Monoclonal and polyclonal antibody therapy for treating acute rejection in kidney transplant recipients: a systematic review of randomized trial data. *Transplantation* 2006; 81 (7): 953-65.
16. Griño JM, Gil-Vernet S, Cruzado JM, Caldes A, Riera L, Seron D, Rama I, Torras J. Calcineurin inhibitor free immunosuppression based on antithymocyte globulin and mycophenolate mofetil in cadaveric kidney transplantation: results after 5 years. *Transpl Int* 2003; 16: 820-7.
17. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkam A, Margreiter R, Hugo C, Griño JM, Frei U, Vanrenterghem Y, Daloz P, Halloran P, for the ELITE-Symphony Study. *New Eng J Med* 2007; 357 (25): 3562-75.
18. Andrés A, Marcén R, Sánchez-Plumed J, Valdés F, Errasti P, Lauzurica P, Sola R, Pallardo L por el grupo de estudio Niza. *Nefrología* 2000; XXIV (5): 84.
19. Hugo C, Frei U, Margreiter R, Peeters P, Ok E, Viebahn R, Pietruck F, Ekberg H. Elderly kidney transplant recipients are a high-risk group for death, infections and post-transplant diabetes: Evidence from the Symphony study. 13th Congress ESOT&15th Congress ETCO. Abstract Number 850289. Praga 2007.
20. Gentil MA, Osuna A, Capdevilla L, Cantarell C, Pereira P, Mazuecos A, González Molina M. Grupo de estudio español del trasplante renal de donante añooso. Daclizumab en combinación con micofenolato mofetil e introducción tardía de tacrolimus a dosis bajas, como opción terapéutica en la pareja donante-receptor añooso en trasplante renal. *Nefrología* 2008; 28 (3): 287-292.