

Ver original en página 446

Importancia del donante añoso como fuente de órganos válidos para el trasplante renal: ¿dónde está el límite?

Ana Fernández-Rodríguez, Cristina Galeano-Álvarez, Roberto Marcén-Letosa

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Nefrología 2012;32(4):427-31

doi:10.3265/Nefrologia.pre2012.Jun.11571

En el número actual de la revista NEFROLOGÍA, el Dr. González Roncero et al.¹, todos ellos miembros de un grupo de estudio constituido por trece hospitales trasplantadores, presentan los resultados a largo plazo de la evolución de 133 injertos renales procedentes de donantes con criterios expandidos.

En el estudio se utiliza inmunosupresión con dos dosis de daclizumab, micofenolato de mofetilo, dosis habituales de esteroides e introducción tardía de tacrolimus. Presenta la evolución a cinco años de los pacientes que alcanzaron un año de supervivencia del injerto en un estudio de diseño inicialmente prospectivo cuyos resultados fueron publicados en 2008 en esta misma revista. La continuación del seguimiento resulta de gran interés porque el estudio es multicéntrico con diseño originariamente prospectivo y presenta los resultados a 5 años, datos que no se encuentran habitualmente en la literatura en este tipo de donantes.

Además, es de especial aplicación en nuestro país, donde el incremento en la edad y la comorbilidad de los donantes se ha modificado sustancialmente en las dos últimas décadas, pasando la edad media del donante de 34 años en 1992 a 57 años en 2010. En el momento actual, más del 50% de los donantes son mayores de 60 años y un porcentaje no despreciable presenta comorbilidad asociada, como diabetes o hipertensión arterial².

Como consecuencia de estos cambios en las características de los donantes, el escenario en el trasplante renal se ha modificado notablemente en las últimas décadas.

A finales de los noventa y a principios de la década de 2000 los estudios publicados se centraron fundamentalmente en dos aspectos: la indicación del trasplante en receptores añosos y la evolución de los injertos en los receptores añosos independientemente de la edad del donante.

La indicación del trasplante en pacientes añosos con insuficiencia renal en diálisis quedó establecida, entre otros estudios, en el publicado por Wolfe et al.³, en el que comparó la mortalidad de los pacientes trasplantados con órganos estándares, la de los trasplantados con órganos marginales y la de los pacientes que permanecían en lista de espera. En su análisis estadístico concluye que el promedio esperado de supervivencia es 5 años superior en los trasplantados en relación con los que permanecen en lista de espera³⁻⁵.

En el análisis de la evolución de los injertos en receptores añosos independientemente del tipo de donante es de especial interés el artículo publicado por Waiser et al. en el que se evaluó la supervivencia a 8 años de 1269 trasplantes renales. De ellos, 176 procedían de donantes mayores de 55 años (132 se pusieron a receptores añosos y 44 a receptores jóvenes). El riesgo relativo de pérdida de injerto a los 8 años fue 1,97 veces mayor en los receptores jóvenes que en los receptores mayores de 55 años⁶. La causa de pérdida de injerto en jóvenes fue fundamentalmente rechazo agudo (33,7%) y crónico (24%).

Una vez establecida la seguridad y la eficacia del trasplante en los receptores añosos, y habiéndose conocido que en estos pacientes la principal causa de pérdida de injerto es la muerte con injerto funcional, la mayoría de los equipos de trasplante han ampliado sus criterios de aceptación de órganos estableciéndose la política *old for old*, en la que receptores añosos reciben órganos de criterios expandidos. Esta política es razonable, puesto que en los receptores añosos la supervivencia del órgano no es tan importante como en receptores jóvenes⁷⁻¹².

Correspondencia: Ana Fernández Rodríguez

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Ramón y Cajal.

Cta. Colmenar, Km 9,3. 28034 Madrid.

Afernandezr.hrc@salud.madrid.org

Las razones para una peor supervivencia del injerto en riñones de criterios expandidos están básicamente relacionadas con los cambios estructurales renales asociados a la edad. Este tipo de órganos tiene cambios asociados que incluyen glomerulosclerosis, fibrosis intersticial, atrofia tubular y afectación vascular, lo que hace que estos órganos sean más sensibles a las lesiones de isquemia y reperfusión, presenten una mayor tasa de necrosis tubular aguda (NTA) que en los donantes jóvenes y mayor sensibilidad a la nefrotoxicidad inducida por anticalcineurínicos. Además tienen peor función renal al mes de trasplante, siendo la edad del donante el principal factor de riesgo para el descenso en el filtrado glomerular¹⁰⁻¹².

Estudios experimentales realizados en ratas han sugerido una mayor tendencia a la presentación de rechazo agudo en los injertos añosos; sin embargo, estos datos experimentales han dado resultados contradictorios en los estudios en humanos¹³⁻¹⁵.

Otras características de los receptores añosos incluyen cambios metabólicos que pueden inducir diferencias en la farmacocinética de los inmunosupresores y en otros fármacos, mayor número de factores de riesgo cardiovascular y alteraciones en el sistema inmune que los hacen más susceptibles a la aparición de infecciones y tumores^{16,17}. De hecho, en el estudio de González-Roncero et al.¹ que estamos comentando siete de las diez muertes que se produjeron fueron debidas a tumores.

Todos estos cambios fisiológicos de donantes y receptores añosos han provocado un gran interés con respecto a la inmunosupresión óptima en los órganos procedentes de donantes añosos en los distintos grupos trasplantadores.

En la mayoría de los estudios se utiliza inducción, con introducción precoz de anticalcineurínicos a dosis inferiores a las utilizadas en donantes estándar o, como en el caso que nos ocupa, con inicio del anticalcineurínico pasados los primeros días postrasplante^{1,15,18-26}.

Otros grupos han optado por evitar la utilización de anticalcineurínicos usando desde el postrasplante inmediato dosis altas de inducción bien asociadas a inhibidores de la señal de proliferación o a micofenolato de mofetilo²⁷⁻²⁸.

Desafortunadamente, carecemos de estudios prospectivos y aleatorizados en los que se pueda establecer la pauta de inmunosupresión óptima en este grupo de donantes/receptores en los que el equilibrio entre inmunosupresión/inmunocompetencia es tan delicado. Esto es debido a que en la mayoría de los ensayos clínicos se excluyen los receptores añosos con el objeto de evitar los efectos secundarios relacionados con las peculiaridades de estos receptores.

Los protocolos libres de anticalcineurínicos como los realizados por Abrogast y Guba^{27,28} suelen tener una tasa excesiva

de rechazo agudo, que llega a ser superior al 50%. Este último estudio se diseñó con una alta dosis de inducción inicial con timoglobulina, 4 mg/kg/día en el día cero y dos dosis de baxiliximab seguidas de dosis altas de esteroides y micofenolato, sin que ello se acompañe de una disminución en la tasa de NTA, ni aporte beneficios en la supervivencia de injerto o de paciente a medio plazo²⁸.

En los protocolos de introducción tardía del anticalcineurínico (que oscilan entre los 3 y 7 días), la tasa de rechazo agudo es aceptable, y la supervivencia de injerto y paciente, adecuada^{19,20,22,25}. En el estudio que se publica en este número¹, la tasa de rechazo agudo fue del 13% y la supervivencia de paciente e injerto censurada a muerte al año de seguimiento fue del 97,7 y 96,1% respectivamente, unas de las más altas publicadas en la literatura²⁰.

Un dato de especial interés de este estudio es la demostración de una baja tasa de rechazo agudo con la utilización de dos dosis de daclizumab, fármaco que inicialmente fue diseñado para utilizarse en cinco dosis, lo que sin duda ha disminuido notablemente los costes iniciales del tratamiento sin elevación en la tasa de rechazo agudo.

En este estudio los resultados a los 5 años también son buenos, con una supervivencia del paciente del 93,3% y del injerto del 93,8% (censurada a muerte). Ello puede deberse al cuidadoso seguimiento de los pacientes en esta serie, con un riguroso control de los factores de riesgo cardiovascular, ya que al final del seguimiento un 92% de pacientes reciben antihipertensivos, un 63% reciben estatinas, un 18,4% de pacientes están tratados con eritropoyetina y un 15% tratados con antidiabéticos orales o insulina. Este riguroso control clínico, junto a unas dosis bajas y niveles bajos de tacrolimus a lo largo de los 5 años de seguimiento, sin duda ha contribuido a los buenos resultados obtenidos.

En nuestro centro usamos inducción con baxiliximab en dos dosis, asociado a una pauta de introducción precoz del anticalcineurínico (día + uno postrasplante) a mitad de dosis de la habitual y con unos niveles diana bajos. Hemos analizado la supervivencia de injerto y de paciente en donantes especialmente añosos (mayores de 70 años). Estos datos han sido publicados por Galeano et al.²⁶ y en ellos observamos que la tasa de rechazo agudo es del 8,5% y la NTA del 38,5%. Comparados con los donantes de entre 50 y 70 años, los receptores de donantes muy añosos no tienen mayor tasa de rechazo agudo ni de NTA. La supervivencia del injerto sin censurar a muerte es superponible en los receptores de donantes de entre 50 y 70 años y en los receptores de donantes mayores de 70, con una mortalidad evidentemente superior en el grupo de receptores más añosos²⁶.

En la tabla 1 se resume la inmunosupresión inicial, la edad del donante y del receptor, la incidencia de NTA, de rechazo agudo y la supervivencia del paciente y del injerto al año y a

Tabla 1. Inmunosupresión y evolución de los injertos de donantes añosos

Autor Año, referencia	N Edad D/R	IS	Ac	IT	RA (%)	NTA (%)	SP 1 año (%)	SI 1 año (%)	SP 5 años (%)	SI 5 años (%)
Arbogast 2005 ²⁷	30 66,8 63,8	ATG MMF Esteroides	No		23,6				69,8	87,9 ^a
Emparan C 2004 ¹⁹	15 72 67	Basiliximab Cs	Sí	Cr < 3	6		100	100		
Gentil MA 2008 ²⁰	133 61,3 64,4	Daclizumab MMF Tacrolimus	Sí	Sí 5-7 días	13	42,9	97,7	96 ^a		
Smits 2002 ²¹	227 70 -	Variable	-	-	40	41	86	79		50
Frei 2008 ²⁹	1406 70,2 -	Variable	-	-	37	29,7	86	79	60	
Palomar 2002 ³⁰	88 - > 60		Sí		33,4	29	96	78		
Fritsche 2003 ⁹	69 67,9 71,2	ATG (71%) Cs/Tacrolimus Aza/MMF	93%	No	43		85	83		
Stratta 2006 ²²	37 DCE 65	Timoglobulina o alentuzumab Tacrolimus MMF	Sí	Sí			89 ^b	84 ^b		
Bodingbauer 2006 ¹⁵	56 DCE	Timoglobulina o basiliximab MMF Esteroides	Sí						71	52
Guba 2008 ²⁸	56 DCE	ATG 4 mg/kg día 0 Basiliximab días 0 y 4 MMF Esteroides	No		53,6	44,6	89,3	85,4		
Foss 2009 ²³	54 77,5 70,1	Baxiliximab Tacrolimus MMF Esteroides	Sí	No		57,9	81	87 ^c	59	83 ^c
Collini 2009 ²⁴	38 > 75 22 tx dobles	Baxiliximab Ac + MMF o sirolimus	Sí	No			81,2	73,7		
Favi 2010 ²⁵	20 >75	Baxiliximab + Timoglobulina 200 + Ac ^a Esteroides	Sí	Sí Día 4	0		95 ^d	95 ^d		
Galeano 2010 ²⁶	70 > 70 65,7	Baxiliximab Tacrolimus MMF Esteroides	Sí	No	8,5	38,5	90	81	86	70

Ac: anticalcineurínicos; Aza: azatioprina; Cr: creatinina (mg/dl); Cs: ciclosporina; D: donante; DCE: donante de criterios expandidos; IS: inmunosupresión; IT: introducción tardía; MMF: micofenolato de mofetilo; N: número; NTA: necrosis tubular aguda; R: receptor; RA: rechazo agudo; SI: supervivencia del injerto; SP: supervivencia del paciente; tx: trasplantes.

^aCensurada para muerte; ^bSupervivencia a 6 años; ^cSupervivencia a tres años; ^dSupervivencia a 6 meses.

los 5 años en receptores añosos de algunos artículos seleccionados. Como puede observarse, en los artículos publicados en los últimos años, la edad del donante y del receptor es muy avanzada y notablemente superior a la del artículo que se publica en este número¹.

En los trabajos de Foss, Collini, Favi y Galeano²³⁻²⁶, teniendo en cuenta lo avanzado de la edad de donantes y de los receptores, se puede considerar que la supervivencia de pacientes e injertos es adecuada y que, en comparación con los artículos publicados a principios de 2000, seguimos aumentando la edad de donantes y de receptores sin que aún hayamos llegado a establecer un límite de edad ni para donantes ni para receptores.

Recientemente se han publicado los datos a tres años del estudio BENEFIT EXT³¹, en el que la utilización de belatacept asociado a ciclosporina y micofenolato de mofetilo ha resultado especialmente beneficiosa en la mejoría del filtrado glomerular en un grupo de receptores de donantes añosos, sin que se produjesen diferencias significativas en el índice de rechazo agudo con respecto a la rama control que incluía ciclosporina, micofenolato y esteroides.

Sin duda, los órganos de donantes añosos requieren un tratamiento exquisito, en el postrasplante inmediato, intentando alcanzar el menor tiempo de isquemia fría, adecuando la inmunosupresión a la situación de donante y receptor, procurando el mayor número de compatibilidades HLA y minimizando anticalcineurínicos. Este estudio muestra la importancia vital de continuar ese tratamiento óptimo a lo largo del tiempo, minimizando anticalcineurínicos y tratando adecuadamente los factores de riesgo cardiovascular. Quedan por establecer los efectos beneficiosos a largo plazo de la utilización de belatacept en este grupo de pacientes.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- González-Roncero FM, Gentil-Govantes MA, González-Molina M, Rivero M, Cantarell C, Alarcón A, et al. Evolución tardía del trasplante renal de donante y receptor añosos con una inmunosupresión inicial con daclizumab, mofetil-micofenolato e introducción retrasada de tacrolimus. *Nefrología* 2012;32(4):446-54.
- Organización Nacional de Trasplantes. Memorias - Datos de donación y trasplante renal de la ONT [varios años]. Available at: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/Memorias.aspx>
- Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341:1725-30.
- Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidney compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:589-97.
- McDonald S, Russ G. Survival of recipients of cadaveric kidney transplant with those receiving dialysis treatment in Austria and New Zealand, 1991-2001. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:2212-9.
- Waiser J, Schreiber M, Budde K, Fritsche L, Böhrer T, Hauser I, et al. Age-matching in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:696-700.
- Cohen B, Smits JM, Hase B, Persijn G, Vanrenterghem Y, Frei U. Expanding the donor pool to increase renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:34-41.
- Beckurts UTA, Stippel D, Pollok M, Arns W, Weber M, Hölscher AH. Single center experience with the old for old program for renal transplantation. *Transplant Proc* 2001;33:3779-80.
- Fritsche L, Hörstrup J, Budde K, Reinke P, Giessing M, Tullius S, et al. Old for old kidney allocation allows successful expansion of the donor and recipients pool. *Am J Transplant* 2003;3:1434-9.
- Zhou XJ, Rakheja D, Yu X, Saxena R, Vaziri ND, Silva FG. Te ageing kidney. *Kidney Int* 2008;74:710-20.
- Feinfeld DA, Guzik H, Cavournis C, Lynn RI, Somer B, Aronson MK, et al. Sequential changes in renal function tests on the old: results from the Bronx Longitudinal Aging Study. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:412-4.
- Siddidi N, McBride MA, Hariharan S. Similar risk profiles for post-transplant dysfunction and long term graft failure: UNOS/OPTN database analysis. *Kidney Int* 2004;65:1906-13.
- Reutzel-Selke A, Filatenov A, Jurische A, Denecke C, Martins PN, Pascher A, et al. Grafts from elderly donors elicit a stronger immune response in the early period posttransplantation. A study in a rat model. *Transplant Proc* 2005;37(1):382-3.
- Lim WH, Ghang S, Chadban S, Campbell S, Dent H, Russ GR, et al. Donor-recipient age matching improves years of graft function in deceased donor kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(9):3082-9.
- Bodingbauer M, Pakrah B, Steininger R, Berlakovich G, Rockenschaub S, Wekerle T, et al. The advantage of allocating kidney from old cadaveric donors to old recipients. A single center experience. *Clin Transplant* 2006;20:471-5.
- Meier-Kriesche HU, Ojo A, Hanson J, Cibrik D, Lake K, Agodoa LY, et al. Increased immunosuppressive vulnerability in the elderly renal transplant recipients. *Transplantation* 2000;69:885-9.
- Trouillet I, Benito N, Cervera C, Rivas P, Cofán F, Almela M, et al. Influence of age in renal transplant infections. Cases and control study. *Transplantation* 2005;80:989-92.
- Daniovicht GM, Gill J, Bunnapradist S. Immunosuppression of the elderly kidney transplant recipient. *Transplantation* 2007;84(3):285-91.
- Empan C, Wolters H, Laukottter M, Senninger N. Long term results of calcineurin free protocols with basiliximab induction in old to old programs. *Transplant Proc* 2004;36:2646-8.
- Gentil MA, Osuna A, Capdevilla L, Cantarell C, Pereira P, Mazuecos A, et al. Daclizumab en combinación con micofenolato mofetilo e introducción tardía de tacrolimus a dosis bajas, como opción terapéutica en la pareja donante-receptor añoso en trasplante renal. *Nefrología* 2008;28(3):287-92.

21. Smits JM, Persijn GG, Van Houwelingen HC, Claas FH, Frei U. Evaluation of the Eurotransplant Senior Program. The results of the first year. *Am J Transplant* 2002;2:664-70.
22. Stratta RJ, Sudberg AK, Rohr R, Farney AC, Hartmann EL, Roskopf JA, et al. Optimal use the old donors and recipients in kidney transplantation. *Surgery* 2006;139:324-33.
23. Foss A, Heldal K, Scott H, Foss S, Leivestad T, Jørgensen PF, et al. Kidneys from deceased donors more than 75 years perform acceptably after transplantation. *Transplantation* 2009;87:1437-41.
24. Collini A, Kalmar P, Damo A, Ruggieri G, Carmellini M. Renal transplantation from very old donors. How far can we go? *Transplantation* 2009;87:1437-41.
25. Favi E, Gargiulo A, Spagnoletti G, Salerno MP, Silvestrini N, Valente I, et al. Induction with basiliximab plus thymoglobulin is effective and safe in old for old renal transplantation: Six months results of a prospective clinical study. *Transplant Proc* 2010;42(4):1114-7.
26. Galeano C, Marcén R, Jimenez S, Fernández Rodríguez A, Sosa H, Villafruela JJ, et al. Utilization of elderly kidney donors (>70 years) does not affect graft survival in medium term. *Transplant Proc* 2010;42:3935-7.
27. Arbogast H, Huckelheim H, Shneeberger H, Illner WD, Tarabichi A, Fertmann J, et al. A calcineurin antagonist free induction/maintenance strategy for immunosupresión in elderly recipients of renal allograft from elderly cadaver donors. *Clin Transplant* 2005;19:309-15.
28. Guba M, Rentsch M, Wimmer CD, Uemueksuez A, Illner WD, Schönermarck U, et al. Calcineurin inhibitor avoidance in elderly renal allograft recipients using ATG y basiliximab combined with mycophenolate mofetil. *Transpl Int* 2008;21:637-45.
29. Frei U, Noeldeke J, Machold-Fabrizzi V, Arbogast H, Margreiter R, Fricke L, et al. Prospective age matching in elderly kidney transplant recipients. A 5 years analysis of the Eurotransplant Senior Program. *Am J Transplant* 2008;8:50-7.
30. Palomar R, Ruiz JC, Zubimendi JA, Cotorruelo JG, de Francisco AL, Rodrigo E, et al. Acute rejection in the early recipient: Influence of age in the outcome of kidney transplantation. *Int Urol Nephrol* 2002;33:145-8.
31. Pestana JO, Griñó JM, Varenterghem Y, Becker T, Campistol JM, Florman S, et al. Three-year outcomes from Benefit-ext: a phase III study of belatacept versus cyclosporine in recipients of extended criteria donor kidneys. *Am J Transplant* 2012;12(3):630-9.