



ORGANIZACIÓN NACIONAL DE TRASPLANTES

**RED / CONSEJO IBEROAMERICANO
DE DONACION Y TRASPLANTE**

**MASTER INTERNACIONAL EN DONACION Y
TRASPLANTE DE ORGANOS, TEJIDOS Y CELULAS –
EDICIÓN 2015**

**GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT**

**HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE
COORDINACION DE TRASPLANTES**

**“DONADOR DE LA TERCERA EDAD. ANÁLISIS DE
SUPERVIVENCIA DE PACIENTES E INJERTO RENAL
TRASPLANTADOS EN EL HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARIO DE ALICANTE DURANTE EL PERIODO
DE 2008-2010”**

**AUTOR
DR. ANTONIO ALDACO TORRES**

**TUTOR
D. DR. CARLOS SANTIAGO GUERVOS**

ALICANTE, ESPAÑA

MARZO DE 2015



Coordinacion de trasplantes
Hospital General Universitario de Alicante
y Centro de Especialidades de Babel

Agradecimientos

A mis padres, hermanos, amigos y compañeros de trabajo en el Consejo Estatal de Trasplantes de Órganos y Tejidos, quienes hicieron posible el viaje hacia una oportunidad de aprendizaje en favor de los Jaliscienses.

A mi tutor y asesor D. Dr. Carlos de Santiago Guervos, quien desde el principio me apoyo incondicionalmente, abriéndome puertas hacia el conocimiento día a día y permitiendo con ello la culminación de mi tesina.

A mis compañeros, amigos y nueva familia que conocí durante el tiempo en el Hospital General Universitario de Alicante, quienes favorecieron y acompañaron en la nueva aventura hacia el aprendizaje de nuevas habilidades y conocimientos en donación y trasplante de órganos.

Índice	Página
1. Introducción	4
2. Antecedentes	5-7
3. Objetivos	8
4. Material y Métodos	9-10
5. Resultados	11-16
6. Discusión	17-18
7. Conclusión	19
8. Bibliografía	20-23

Introducción.

La enfermedad renal crónica (ERC) es considerada a nivel mundial como uno de los problemas de salud más prevalentes y con altos costes al sistema sanitario. Un gran porcentaje de personas mayores de 65 años poseen una disminución de la función renal, debido, en gran parte a la edad, además por enfermedades crónicas adyacentes como lo son la hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus. El tratamiento definitivo de la ERC actualmente es el trasplante renal.

El trasplante renal de donador vivo ofrece una mejor opción en cuanto a la supervivencia del implante en comparación con donante cadavérico. Los criterios de selección del donante renal cadavérico son diversos dependiendo del centro hospitalario y equipo trasplantador. La edad del donante es un factor primordial para la discriminación de riñones, por lo que al tener un donador mayor de 60 años se incluyen más pruebas de escrutinio.

En la literatura actual el porcentaje de supervivencia global del paciente y del implante renal se ha incrementado considerablemente debido a la correcta selección y valoración de características del donador y receptor, así como del uso de máquinas de perfusión. En base a la información disponible se analiza la supervivencia del paciente e implante renal de donadores mayores de 65 años. Los resultados permitirán aportar un sustento para ampliar los criterios de selección del donador renal cadavérico. Esta investigación se llevó a cabo en las instalaciones del Hospital General Universitario de Alicante, con el apoyo del servicio de Nefrología, Urología y la Coordinación de Trasplantes.

Antecedentes.

A partir de la quinta década de la vida se produce una disminución del peso renal, que puede llegar hasta un 20% a los 90 años. La pérdida de masa renal se produce, fundamentalmente, a expensas de la cortical. El número de glomérulos disminuye con la edad y se visualizan ocupados por sustancia hialina, lo que distingue la glomeruloesclerosis que acompaña al envejecimiento. Las membranas basales glomerulares y tubulares se engruesan y se vuelven tortuosas. Los vasos arteriales reducen su calibre, con engrosamiento de la íntima y atrofia de la media. A partir de los 50 años no existe una arteria de pequeño tamaño que sea normal y en el intersticio aparece fibrosis por encima de los 70 años. La función tubular disminuye con el transcurso de los años. El defecto funcional más importante que acompaña al envejecimiento es la disminución del índice de filtrado glomerular. A partir de la cuarta década de la vida se produce una disminución lineal de 8 ml/min/1,73m² de superficie corporal por década.¹

La enfermedad renal crónica (ERC) supone una amplia entidad de manifestaciones clínicas causadas principalmente por el deterioro paulatino de la función renal, íntimamente secundarios a la hipertensión arterial, la diabetes, la enfermedad vascular, envejecimiento propio, entre otros. La insuficiencia renal crónica (IRC) es definida como la pérdida permanente y progresiva de la tasa de filtración glomerular a lo largo de 3 meses o más, la cual se expresa por una reducción del aclaramiento de creatinina estimado <60 ml/min/1.73m².² La prevalencia de ERC en población general relativamente elevada, en especial en los individuos de edad avanzada. En España, según la Kidney

Disease Outcomes Quality Initiative, la ERC en estadios 3-5, fue del 6,8%; 3,3% para edades entre 40-64 años y 21,4% para edades >64 años.³

El tratamiento definitivo actual de la ERC es el trasplante renal, ya que este tratamiento es superior a la diálisis en términos de calidad de vida, mortalidad y gasto económico.^{4,5}

En octubre de 2002, la Organ Procurement and Transplantation Network / United Network for Organ Sharing (OPTN/UNOS) definió un Donante con Criterios Ampliados (DCA) para trasplante renal como un donante fallecido en muerte encefálica y edad mayor o igual a 60 años o una edad entre 51 y 59 años y al menos dos de los siguientes criterios: historia de hipertensión arterial, niveles de creatinina sérica mayor o igual de 1,5 mg/dl (132.6 µmol/L) o enfermedad cerebrovascular como causa de muerte.⁶

El envejecimiento de la población con ERC está llevando a un aumento de la demanda para el trasplante renal por los adultos mayores. La proporción de pacientes recién trasplantados más de 65 años se ha duplicado en la última década y se espera que continúe creciendo. En receptores correctamente seleccionados, la supervivencia del paciente e injerto son aceptables.⁷

Factores como la edad del donante, edad del paciente, el grado de histocompatibilidad, tratamiento inmunosupresor, tiempo en diálisis pretrasplante, tiempo de isquemia fría, número de glomérulos esclerosados en biopsias pretrasplante y el uso de máquinas de perfusión renal han influenciado en la sobrevida del paciente e injerto a corto, mediano y largo plazo.⁸⁻¹¹



La creciente utilización de riñones de DCA en comparación con Donadores con Criterios Estándar (DCE) va en aumento, con resultados favorables en la sobrevida del paciente e injerto. Dichos resultados son propiciados por las estrategias actuales en la combinación y creación de nuevos tratamientos inmunosupresores. ¹²

Objetivos.

1. Analizar la supervivencia de pacientes trasplantados renales de donantes cadavéricos mayores de 65 años.
2. Estudiar la viabilidad del implante renal de donantes cadavéricos mayores de 65 años.



Material y Métodos.

La presente tesina es un estudio analítico, observacional, tipo cohorte retrospectiva de 41 pacientes con ERC que recibieron trasplante renal en el Hospital General Universitario de Alicante, España, en el periodo comprendido desde enero de 2008 hasta marzo de 2010. Se consideró a cada paciente como un caso que cumplieron con los siguientes criterios:

Criterios de inclusión.

1. Pacientes que recibieron trasplante renal en el hospital de donante cadavérico mayor de 65 años.
2. Llevaron seguimiento en el hospital.

Criterios de exclusión.

1. Pacientes trasplantados menores de 65 años.

Variables para evaluar la supervivencia del paciente y del implante.

- Edad del donante.
- Edad del receptor.
- Tiempo de isquemia fría.
- Biopsia renal: número de glomérulos y porcentaje de nefroesclerosis.
- HLA-DR: número de haplotipos compatibles.
- Proceder dialítico: si se encontraba en diálisis al momento del implante.

Inmunosupresión utilizada

Todos los pacientes recibieron inmunoterapia cuádruple, en 38 pacientes se utilizó Anti-CD25 + Micofenolato (MIC) + Ciclosporina-A (CYA) + Prednisona (PD). Uno de ellos Anti-CD25 + MIC + CYA + PD + Everolimus, otro Timoglobulina + Tacrolimus + MIC + PD, uno más Daclizumab + MIC + CYA + PD y otro más Basiliximab + MIC + CYA + PD.

Fuentes de información

La información se obtuvo a partir del expediente clínico, de las notas clínicas de seguimiento y a través de los programas informáticos hospitalarios MIZAR y ABUCASIS.

Recogida y procesamiento de los datos

Se utilizó un modelo de recogida de datos primarios del comportamiento de los factores y variables a evaluar en Excel de Microsoft Office 2013. El procesamiento de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS versión 21 sobre Windows 7. Se emplearon medidas descriptivas de resumen (media, desviación estándar) para variables cuantitativas y porcentajes para variables cualitativas. El análisis de la supervivencia se realizó utilizando el método de Kaplan-Meier; las comparaciones entre los diferentes niveles de una variable se hicieron mediante el test Log Rank (Mantel-Cox). Se consideró un nivel de significación de $p < 0.05$.

Resultados.

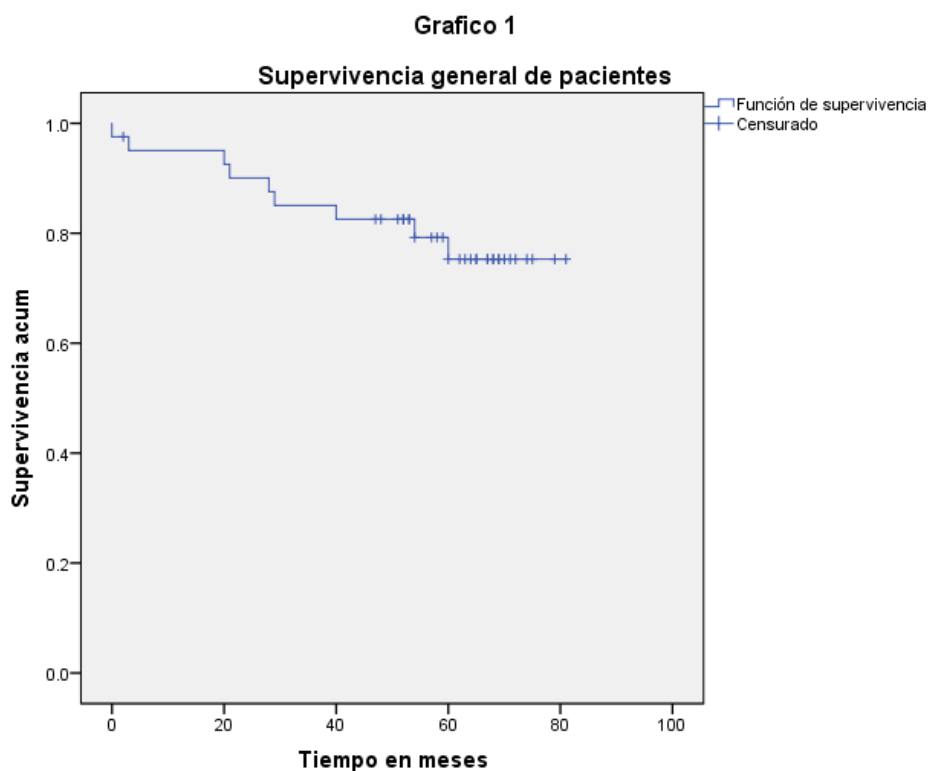
Se trasplantaron un total de 41 pacientes durante el tiempo del estudio. El mayor porcentaje de donadores (82%) corresponden a donadores mayores de 65 años y el menor (12%) de donadores mayores de 70 años. Con una media de 64 ± 5.8 años. Así mismo la edad media de los donantes fue de $67 \pm$ años (Tabla 1).

Tabla 1. Datos demográficos de donadores y receptores

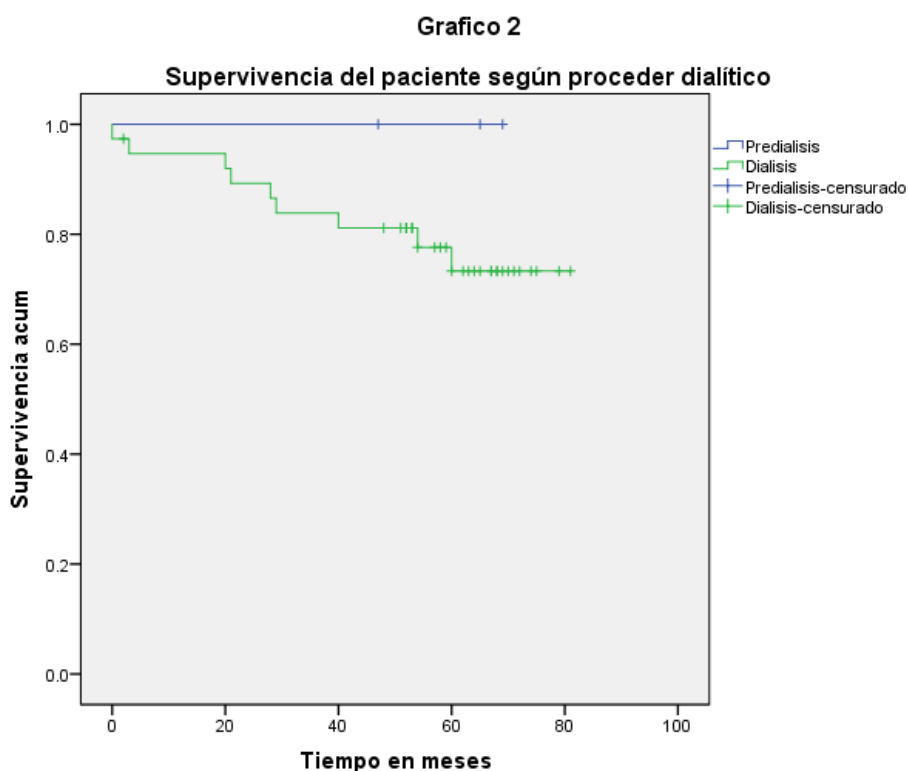
Edad en años		
	Receptores	Donantes
Media	64 ± 5.8	67 ± 2.7
Rango	51-74	65-74

Supervivencia de los pacientes

La supervivencia general de los pacientes trasplantados renales fue de un 95% al año, 85% a los tres años y 77% a los cinco años, con una media de la supervivencia de 5.5 años en todo el periodo estudiado (IC: 5.02-6.28) (Grafico 1).



La supervivencia de pacientes sin tratamiento dialítico en el momento del trasplante fue del 100% durante todo el periodo analizado, cifra superior pero no significativa estadísticamente con respecto a los que habían iniciado con diálisis previa al trasplante, en los cuales se observó una supervivencia del 94.5% en el uno, 84% en el año tres y un 73.5% en el año cinco ($p=0.366$) (Grafico 2).



La supervivencia del paciente en función de la edad del donante y la edad del receptor se muestra en la tabla 2 y grafico 3 y 4.

Tabla 2. Supervivencia del paciente en función de la edad del donante y receptor

Supervivencia del paciente												
	<i>Edad del donante</i>						<i>Edad del receptor</i>					
	<i>Más de 65 años</i>			<i>Más de 70 años</i>			<i>Menos de 60 años</i>			<i>Más de 60 años</i>		
Años	1	3	5	1	3	5	1	3	5	1	3	5
%	97	87	78.8	89	77.7	62.3	100	100	100	94.3	82.5	70.85
	$p= 0.357$						$p= 0.173$					

Grafico 3

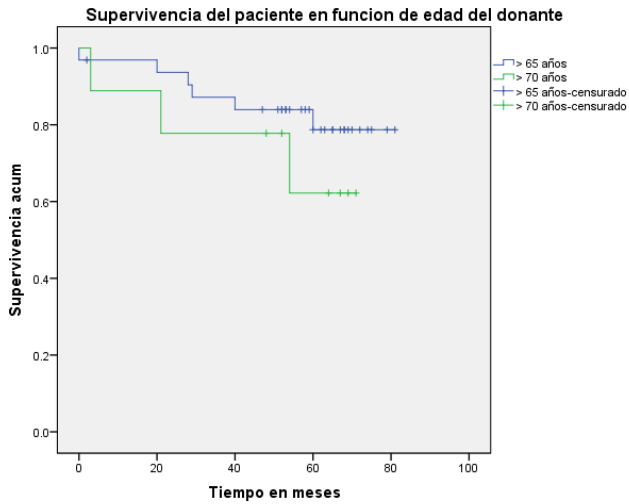
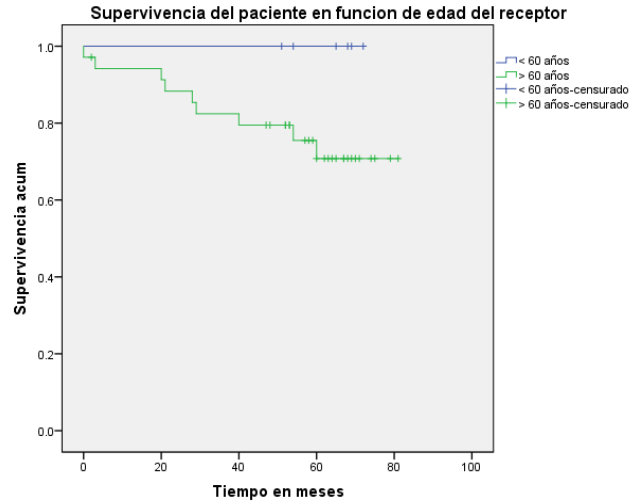


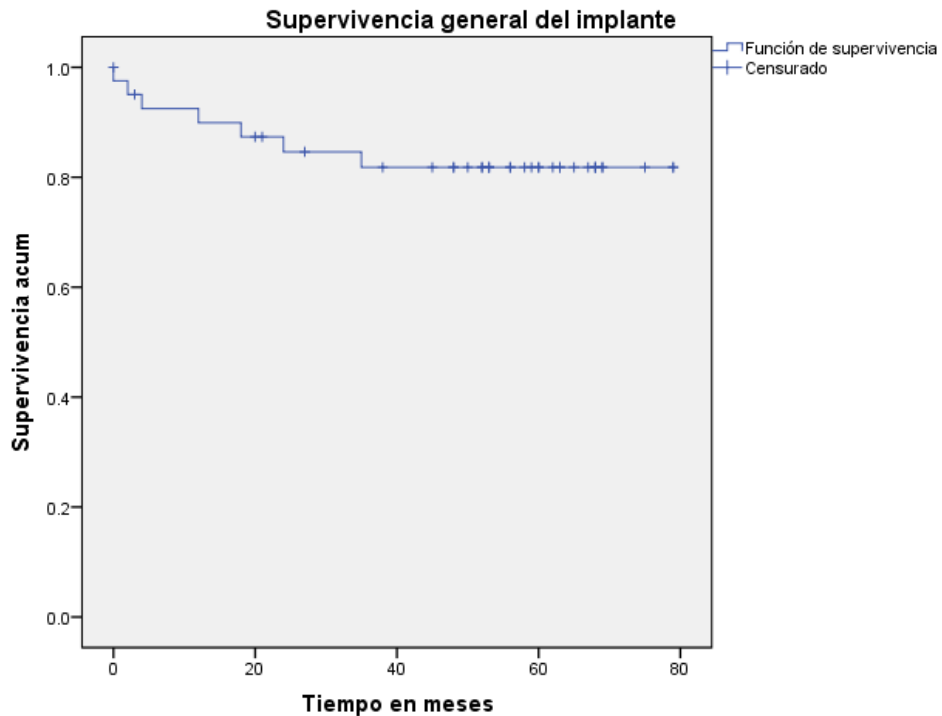
Grafico 4



Supervivencia del implante

La supervivencia general del implante fue del 92.5% al año, 82% a los tres y cinco años, con una media de la supervivencia de 5.6 años en todo el periodo estudiado (IC: 5-6.2) (Grafico 5).

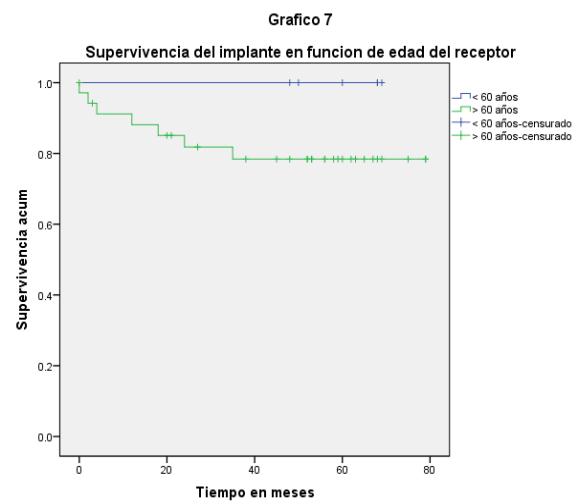
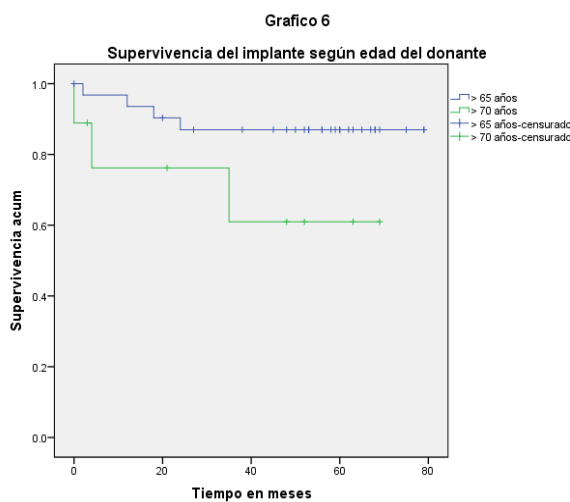
Grafico 5



La supervivencia del implante dependiendo de la edad del donante y receptor, se muestra en la tabla 3 y gráficos 6 y 7.

Tabla 3. Supervivencia del implante en función de la edad del donante y receptor

Supervivencia del implante												
	Edad del donante						Edad del receptor					
	Más de 65 años			Más de 70 años			Menos de 60 años			Más de 60 años		
Años	1	3	5	1	3	5	1	3	5	1	3	5
%	93.5	87	87	76.5	61	61	100	100	100	91.3	78.3	78.3
	p=0.091						p=0.231					



La supervivencia del implante de acuerdo al número de haplotípos compatibles, (menos de tres y más de tres) fue estadísticamente significativa ($p < 0.024$) con un 96.7% y 90% y un 70.6% y 56.5% a los 12, 36 y 60 meses respectivamente (Grafico 8).

Así mismo, la supervivencia del implante con una isquemia fría menor a 20 horas fue de 92.6% y 84%, y mayor a 20 horas de 92.6%, 80.5% al primer, tercer y quinto año respectivamente ($p = .696$) (Grafico 9).

Grafico 8

Supervivencia del implante de acuerdo al numero de haplotipos compatibles

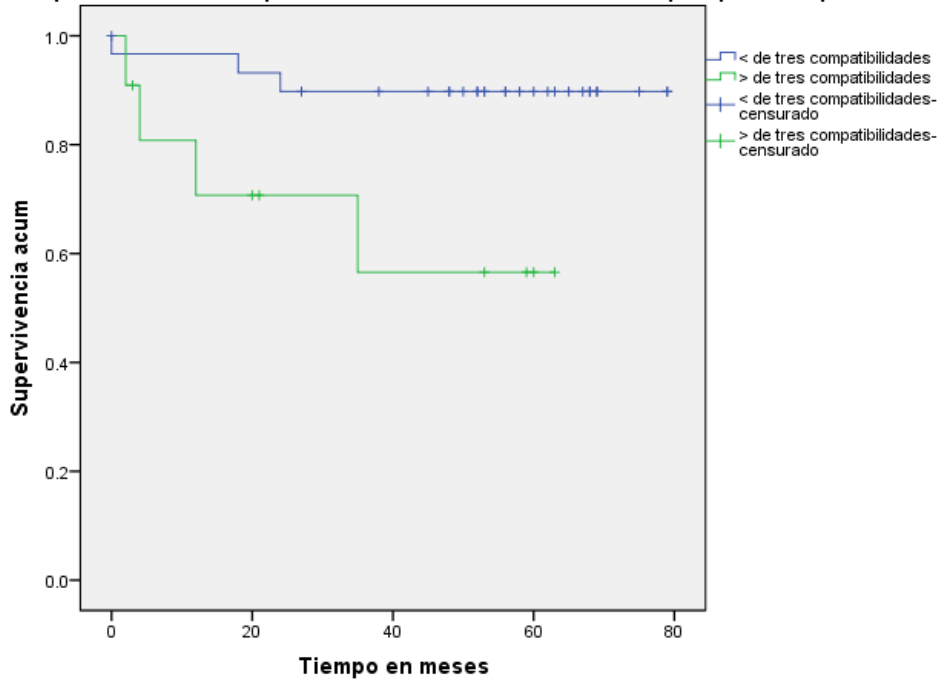
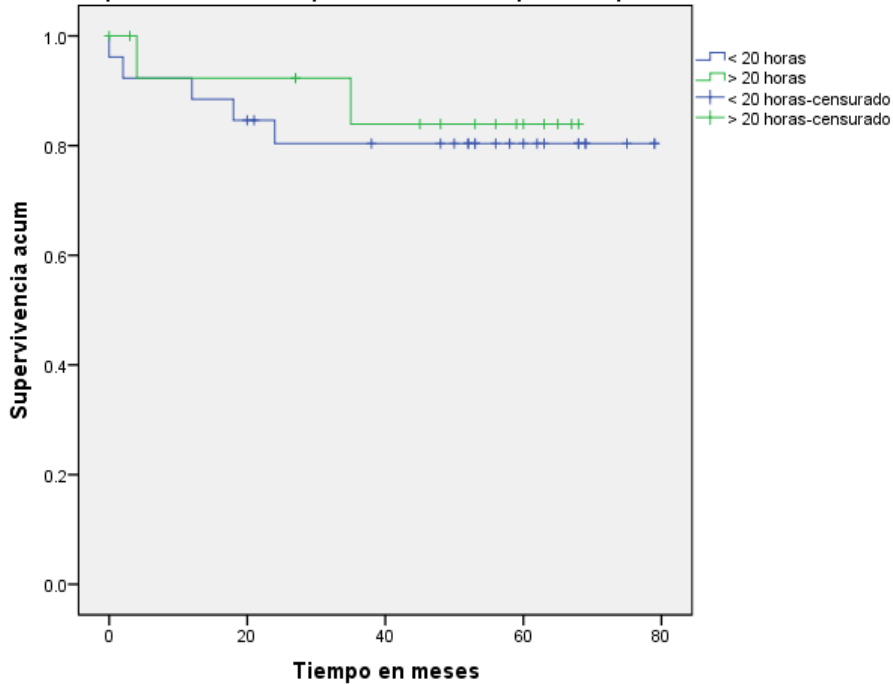


Grafico 9

Supervivencia del implante contra tiempo de isquemia fria



El número de biopsias con más de 25 glomérulos visibles fue de 21 (51 %). Su correlación con de la supervivencia del implante fue del 94.9% durante todo el tiempo para las de más de 25 y 90% al primer año, y 72% al tercer año y quinto

año para las menores de 25 ($p=0.193$) (Grafico 10). Sin embargo el porcentaje de esclerosis no tiene una semejanza en proporción a la evolución renal (Grafico 11).

Grafico 10

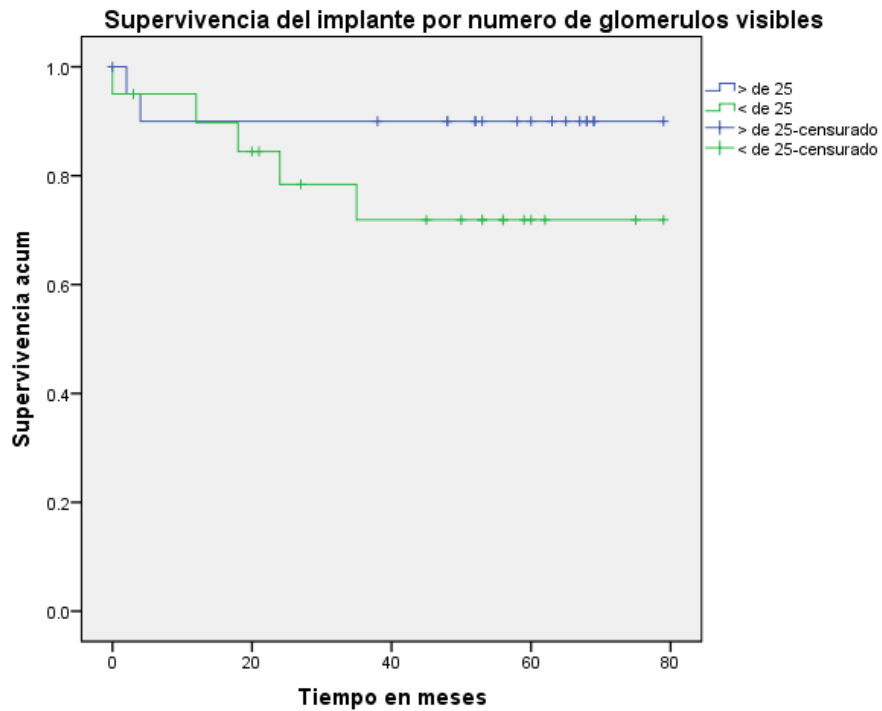
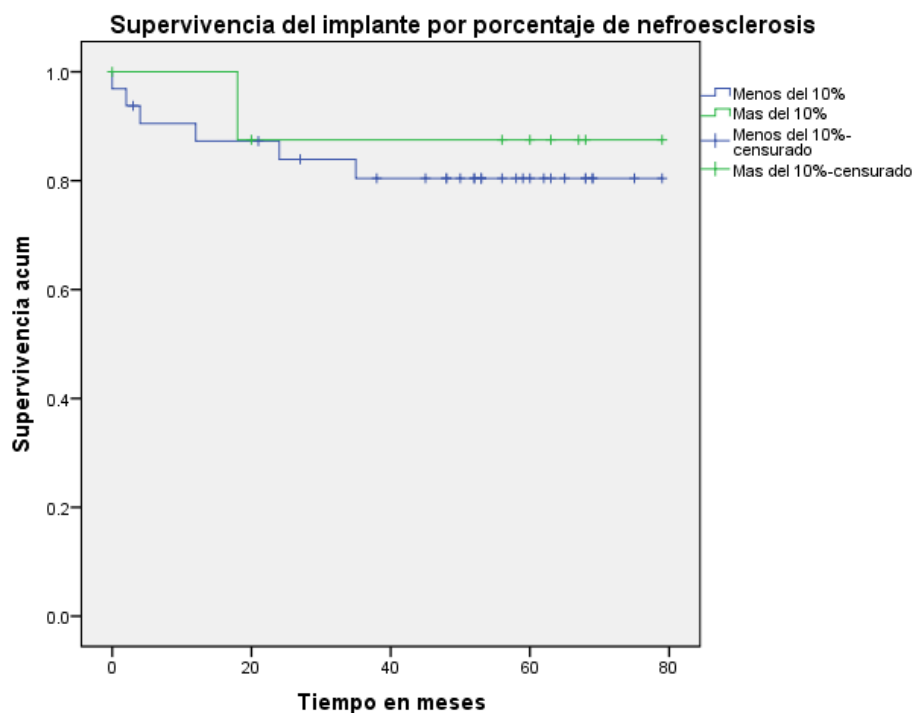


Grafico 11



Discusión.

Debido a la disminución de donantes cadavéricos en muerte encefálica por accidentes de tráfico y al aumento de pacientes de la tercera edad en las listas de espera de trasplante renal, existe una imperiosa necesidad de aumentar la edad del donador. La supervivencia del receptor e injerto renal en los últimos dos décadas han incrementado considerablemente.^{13,14}

Comparativamente la supervivencia general de nuestros pacientes fue del 95%, 85 y 77% al primer, tercer y quinto año postrasplante, así mismo la supervivencia global del injerto renal fue de 92.5 y 82% al año, 3 y 5 respectivamente, por lo tanto la supervivencia global de los pacientes estudiados e injerto fue similar y en algunos superior, comparativamente con estudios previos recientes.^{15,16} Olaverriu J. G. y cols. evaluaron la supervivencia de pacientes e implante renal de donadores mayores de 65 años vs menores de 65 años; observaron al tercer año que la supervivencia del receptor supuso un 84.8 % vs 97.5% en ambos grupos y que la supervivencia del implante renal se comportó similar en un 89.1% vs 88.6%.¹⁷ J. Barba Abad y cols. realizaron un análisis invariado entre 2000 y 2008 de la supervivencia del injerto en un grupo de donantes mayores de 60 años, en donde la supervivencia al año 1 y al año 5 fue de 79% y 71% respectivamente.¹⁸

La mayoría de las variables estudiadas (edad del donante, edad del receptor, tiempo de isquemia fría, biopsia y proceder dialítico) se comportaron con diferencias mínimas y no significativas estadísticamente. Sin embargo la única que la tuvo ($p < 0.024$) con respecto a la supervivencia del injerto fueron el

número de haplotipos compatibles entre receptor y donador (menos de 3 y más de 3) con un con un 96.7% y 90% y un 70.6% y 56.5% a los 12, 36 y 60 meses respectivamente. Datos reportados de la UNOS y en consonancia con Opelz G. y cols. sugieren el efecto de la compatibilidad HLA sobre la supervivencia del injerto renal de donante fallecido, la cual mientras más sea el número de incompatibilidades, mayor es el riesgo relativo de pérdida del injerto.^{19,20}

Actualmente la incursión de nuevas tecnologías ha permitido el aprovechamiento de riñones que en décadas pasadas habrían terminado por descartarse al ser un donador con criterios extendidos. El transportador renal de flujo pulsátil LifePort®, ha demostrado reducir significativamente el riesgo de la función retardada del injerto.²¹ Gallinat A. y cols. incluyeron a 85 donadores mayores de 65 años del Programa Superior Eurotrasplante, de cada par de riñones extraídos, aleatoriamente uno fue sometido a la máquina de perfusión hipotérmica (MP) y el otro solo a almacenamiento frío (CS). La supervivencia del injerto al año fue significativamente mayor en los riñones sometidos a MP comparativamente a los CS (84% MP vs 48% CS, $p=0.01$).²²

La terapia inmunosupresora empleada en el 92% de los pacientes fue a través Anti-CD25 + Micofenolato + Ciclosporina-A + Prednisona. El rol actual de los fármacos inmunosupresores específicos o combinaciones de los medicamentos a largo plazo en donadores con criterios expandidos probablemente sea mínimo, aunque datos fiables relativos a este tema actualmente no están disponibles.^{23,24}

Conclusiones.

- La supervivencia de pacientes con ERC trasplantados e injerto renal de donadores mayores de 65 años actualmente son aceptables y la calidad de vida con respecto a pacientes con o sin hemodiálisis es mayor en cuando a costo/beneficio.
- Una valoración renal pretrasplante, una correcta selección donante-receptor y la implementación de máquinas de perfusión permite resultados satisfactorios postrasplante.
- Las terapias inmunosupresoras actuales y sus posibles combinaciones, mantienen un rol importante en el rechazo agudo del injerto, sin embargo, a largo plazo suponen una influencia mínima en la supervivencia del injerto renal.
- Los adultos mayores de 65 años como donantes renales son una estrategia válida y real para intentar disminuir la desproporción entre candidatos a trasplantes y donantes reales.
- La modificación y unificación de directrices de donadores con criterios ampliados se debe considerar, debido al alto índice de donadores mayores de 65 años y su viabilidad multiorgánica.

Bibliografía.

1. Ruiz D FD. Donante de órganos de edad avanzada. In: Ibérica S-V, ed. *El donante de órganos y tejidos. Evaluación y manejo*. Barcelona: López-Navidad A, Kulisevsky J, Caballero F.; 2008:333-343.
2. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney international*. Jun 2005;67(6):2089-2100.
3. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, Garcia F, Group ES. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrología : publicación oficial de la Sociedad Española Nefrología*. 2010;30(1):78-86.
4. E. Cao MP. Indicaciones y técnicas quirúrgicas del trasplante renal In: Pascual Parrilla PR, Antonio Rios., ed. *Manual sobre donación y trasplante de órganos*. España2008:276-284.
5. Steinman TI, Becker BN, Frost AE, et al. Guidelines for the referral and management of patients eligible for solid organ transplantation. *Transplantation*. May 15 2001;71(9):1189-1204.
6. Cecka JM. The OPTN/UNOS Renal Transplant Registry 2003. *Clinical transplants*. 2003:1-12.
7. Morrissey PE, Yango AF. Renal transplantation: older recipients and donors. *Clinics in geriatric medicine*. Aug 2006;22(3):687-707.
8. F. Oppenheimer FC. Resultados y calidad de vida en el trasplante renal. In: Pascual Parrilla PR, Antonio Rios., ed. *Manual sobre donación y trasplante de órganos*2008:313-322.



9. G. Karam (chair) TK, A. Alcaraz, F.T. Aki, K. Budde, U. Humke, F. Kleinclauss, G. Nicita, J.O. Olsburgh, C. Süsal. Guidelines on Renal Transplantation. *Graft and patient survival* 2014; <http://uroweb.org/guideline/renal-transplantation/>. Accessed February, 2015.
10. Hwang JK, Park SC, Kwon KH, et al. Long-term outcomes of kidney transplantation from expanded criteria deceased donors at a single center: comparison with standard criteria deceased donors. *Transplantation proceedings*. 2014;46(2):431-436.
11. Sung RS, Christensen LL, Leichtman AB, et al. Determinants of discard of expanded criteria donor kidneys: impact of biopsy and machine perfusion. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. Apr 2008;8(4):783-792.
12. Furian L, Baldan N, Margani G, et al. Calcineurin inhibitor-free immunosuppression in dual kidney transplantation from elderly donors. *Clinical transplantation*. Jan-Feb 2007;21(1):57-62.
13. Barrio MC, Armengol NE, Brulles MJR, Salinas. FO. Resultados a largo plazo del trasplante renal de donante vivo: supervivencia de injerto y receptor. *Arch. Esp. Urol*. 2005;58(6):537-542.
14. Arencibia JV, Gutiérrez CG, Felipe DM, Almora ED, Ramírez JT, Maderos IF. Survival in patients with kidney transplant. Prognostic factors. *InvestMedicoquir*. 2013;5(2):253-275.

15. Galeano C, Marcen R, Jimenez S, et al. Utilization of elderly kidney donors (>70 years) does not affect graft survival in the medium term. *Transplantation proceedings*. Dec 2010;42(10):3935-3937.
16. Lloveras J, Arcos E, Comas J, Crespo M, Pascual J. A Paired Survival Analysis Comparing Hemodialysis and Kidney Transplantation From Deceased Elderly Donors Older Than 65 Years. *Transplantation*. Oct 21 2014.
17. Olaverri JG, Mora Christian J, Elorrieta P, et al. Utilization of advanced-age donors in renal transplantation. *Transplantation proceedings*. Nov 2011;43(9):3340-3343.
18. Abad JB, Eizaguirre ET, Mayans ARn, et al. Influence of donor age on graft survival. *Actas Urol. Esp.* 2010;34(8):719-725.
19. Opelz G, Dohler B. Effect of human leukocyte antigen compatibility on kidney graft survival: comparative analysis of two decades. *Transplantation*. Jul 27 2007;84(2):137-143.
20. UNOS. United Network for Organ Sharing. <http://www.unos.org/>. Accessed Marzo, 2015.
21. Moers C, Pirenne J, Paul A, Ploeg RJ, Machine Preservation Trial Study G. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *The New England journal of medicine*. Feb 23 2012;366(8):770-771.
22. Gallinat A, Moers C, Treckmann J, et al. Machine perfusion versus cold storage for the preservation of kidneys from donors \geq 65 years allocated in the Eurotransplant Senior Programme. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and*

Transplant Association - European Renal Association. Dec 2012;27(12):4458-4463.

23. Legendre C, Canaud G, Martinez F. Factors influencing long-term outcome after kidney transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation.* Jan 2014;27(1):19-27.
24. Luke PP, Nguan CY, Horovitz D, Gregor L, Warren J, House AA. Immunosuppression without calcineurin inhibition: optimization of renal function in expanded criteria donor renal transplantation. *Clinical transplantation.* Jan-Feb 2009;23(1):9-15.