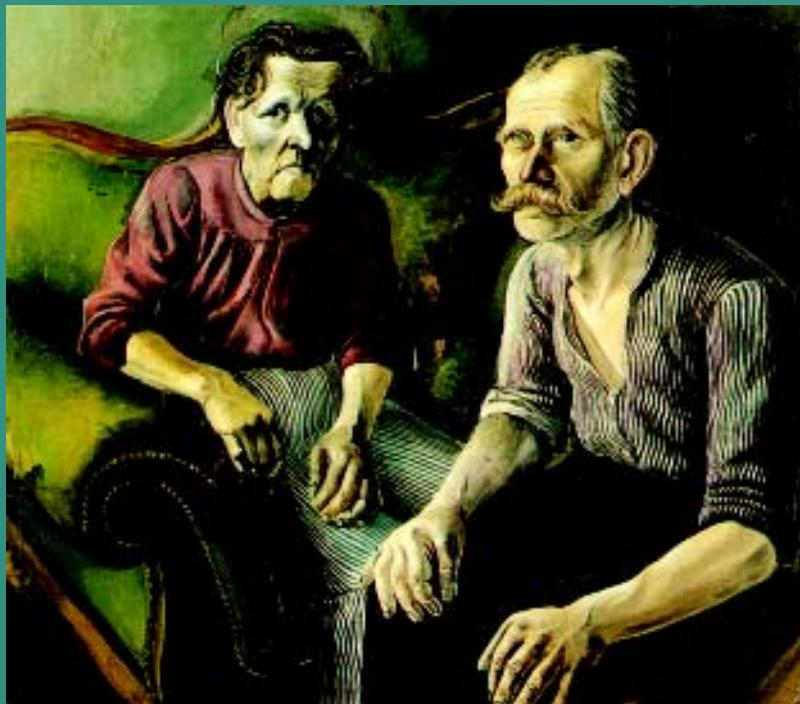


Colección

Acontecimientos Terapéuticos

Serie

Trasplante Renal



Otto Dix, Los padres del artista, óleo sobre tela, 101 x 105 cm, 1921.

Resultados del Trasplante Renal en Relación con la Edad del Donante

Unidad de Trasplante Renal, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona; Hospital Reina Sofía, Córdoba; Hospital Virgen de las Nieves, Granada; España. *Pág. 3*

Evaluación de los Efectos Adversos Gastrointestinales del Mofetil Micofenolato y del Micofenolato Sódico con Cubierta Entérica

University Colorado Health Sciences Center, Denver, EE.UU.; St. Barnabas Medical Center, Livingston, EE.UU.; Royal Melbourne Hospital, Parkville, Australia. *Pág. 5*

Beneficios del Trasplante Temprano en Pacientes de Edad Avanzada con Nefropatía Terminal

Department of Medicine and Health Services Research, Management and Policy, University of Florida, Gainesville, EE.UU. *Pág. 8*

Eficacia del Everolimus en el Esquema Inmunosupresor para el Trasplante Renal de Donante y Receptor Ancianos

Servicio de Nefrología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España. *Pág. 10*

Trasplante Renal entre Donante y Receptor Ancianos: Estudio Comparativo entre los EE.UU. y el Programa de la Región de Eurotrasplante

UCLA Immunogenetics Center, Department of Pathology, University of California at Los Angeles, Los Angeles, EE.UU.; Eurotransplant Foundation, Leiden, Países Bajos; United Network for Organ Sharing, Richmond, EE.UU. *Pág. 12*



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Resultados del Trasplante Renal en Relación con la Edad del Donante

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIC en base al artículo

The Impact of Donor Age on the Results of Renal Transplantation

de los autores

Oppenheimer F, Aljama P, Asensio Peinado C

integrantes del

Unidad de Trasplante Renal, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona; Hospital Reina Sofía, Córdoba; Hospital Virgen de las Nieves, Granada; España

El artículo original, compuesto por 5 páginas, fue editado por

Nephrology Dialysis Transplantation

19(Supl. 3):11-15, Jun 2004

La edad del donante fue un factor pronóstico significativo de nefropatía crónica del injerto, de menor supervivencia del injerto y del paciente y de riesgo de muerte por causa cardiovascular.

El empleo cada vez más frecuente de donantes ancianos para el trasplante renal se asocia con mayor incidencia de nefropatía crónica del injerto aloténico (NCI), retraso de la funcionalidad del trasplante, mayor tendencia a nefrotoxicidad provocada por los fármacos anticalcineurínicos, hipertensión arterial y pérdida de la reserva funcional renal. También se ha descrito mayor riesgo de rechazo agudo, cuya causa podría ser la mayor inmunogenicidad de los riñones de los donantes ancianos; el mal funcionamiento del injerto renal como factor de riesgo de complicaciones cardiovasculares y de muerte; y la edad avanzada del donante asociada con mayor mortalidad.

En el presente estudio se analizó la influencia de la edad avanzada del donante como factor de riesgo independiente de la función renal a largo plazo, la supervivencia del injerto y del paciente y la mortalidad por causas cardiovasculares.

Personas y métodos

Se incluyó en el estudio un total de 3 365 pacientes adultos sometidos a trasplante renal en 1990 (n = 824), 1994 (n = 1 075) y 1998 (n = 1 446) con el injerto funcionando después del primer año posttrasplante. La edad del donante y del receptor se dividió en dos categorías: jóvenes (menores de 60 años) y ancianos (mayores de 60 años). La distribución según las características clínicas del donante y receptor se efectuó a partir de la categoría de edad del donante y el año del trasplante, y se clasificó por edad del donante y del receptor, sexo, peso, serologías del virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de la hepatitis B (VHB), estatura del receptor, índice de masa corporal (IMC), etiología de la enfermedad renal, primer o segundo trasplante, anticuerpos contra el HLA (antígenos leucocitarios humanos), discordancias en el HLA, tabaquismo, tipo de diálisis (hemo-diálisis o diálisis peritoneal) y tiempo de diálisis, causa de la muerte del donante, origen del órgano (donante vivo o cadavérico), donantes con corazón no batiente, causa de muerte cerebral (trauma o accidente cerebrovascular).

La NCI se definió según criterios histológicos (atrofia tubular, fibrosis intersticial, engrosamiento fibroso de la íntima de las arterias y una amplia variedad de lesiones

glomerulares), o criterios clínicos (disfunción del injerto lentamente progresiva que produce insuficiencia renal crónica en ausencia de una razón particular). Cuando se analizó la supervivencia del injerto y de los pacientes, el rechazo agudo y la mortalidad por causa cardiovascular la edad del donante se categorizó de la siguiente manera: < 20; 20-30; 30-40; 40-50; 50-60; 60-70, y > 70 años.

Se utilizaron las pruebas de Kruskal Wallis y de χ^2 para la comparación de los diferentes criterios de valoración entre los grupos de edad del donante. Se empleó el método de regresión proporcional de Cox para analizar la supervivencia del injerto y del paciente y el tiempo hasta el primer rechazo agudo. Se usó análisis de regresión lineal simple para evaluar los factores predictivos de la creatinina al primer año, sin variables de seguimiento.

Resultados

Los donantes fueron mayores de 60 años en 478 (14.8%) de los 3 365 trasplantes analizados. La prevalencia de donantes de edad avanzada aumentó progresivamente en los tres períodos analizados: 4.8% en 1990, 14.1% en 1994 y 20.8% en 1998. Los donantes ancianos en comparación con los más jóvenes fueron con menor frecuencia hombres (57.5% y 67.2%, respectivamente; $p < 0.001$), presentaron mayor frecuencia de accidente cerebrovascular como causa de muerte (78.1% y 4.1%; $p < 0.001$), los receptores tuvieron mayor promedio de edad (53.7 ± 12.3 años y 44.4 ± 12.5 años; $p = 0.0223$) y en menor proporción fueron hombres (58.8% y 63.8%; $p = 0.0369$), y tuvieron menor porcentaje de necesidad de nuevos trasplantes (9% y 13.2%; $p = 0.011$).

Otras características clínicas del donante, tales como el origen del órgano (donante vivo o cadavérico), donantes con corazón no batiente, estado serológico de VHB y VHC o peso no mostraron diferencias significativas con relación al grupo de edad de los donantes. Tampoco hubo diferencias significativas entre los donantes jóvenes y ancianos con respecto a las características de los receptores, como peso y estatura, panel de anticuerpos reactivos, serologías de VHB y VHC, hábito de fumar o tiempo bajo diálisis previa.

Entre donantes jóvenes y ancianos, el tiempo de isquemia fría (19.7 *versus* 19.5 horas) y el número de discordancia de HLA (3.1 vs. 3) fue similar. No se observaron diferencias entre el tipo de drogas inmunosupresoras utilizadas y la edad del donante.

La incidencia de retraso en el funcionamiento del injerto disminuyó durante los tres períodos estudiados, pero fue más frecuente en los casos de donantes ancianos (38.9% en los mayores de 60 años y 28.8% en los menores de 60 años; $p < 0.0001$). Por el contrario, la edad del donante no afectó el riesgo de rechazo agudo o su gravedad. No fue posible observar una influencia directa de la mayor edad sobre la tasa de infección por citomegalovirus o la aparición de complicaciones quirúrgicas.

Cuando se analizaron las causas de fracaso del trasplante, se observó que la NCI fue la causa principal en ambos grupos de edad (56.8% en los donantes ancianos, 46.2% en los jóvenes), sin diferencias significativas entre ambos grupos durante los tres períodos estudiados. La segunda causa de fracaso del trasplante fue la muerte del paciente con el injerto funcionando (31.8% con los donantes de edad avanzada y 33.3% con los donantes jóvenes). Las complicaciones cardiovasculares fueron la causa principal de muerte con los donantes ancianos (32.5%) y jóvenes (28.4%).

Se hallaron niveles significativamente más altos de creatinina y proteinuria a los 3 meses y al año postrasplante durante los tres períodos analizados en el grupo de donantes de edad avanzada en comparación con los menores de 60 años ($p < 0.0001$), aunque la función renal permaneció estable entre 3 meses y 1 año. Los siguientes factores se asociaron con incremento de las concentraciones séricas de creatinina: sexo del receptor del órgano (hombres), edad del receptor (< 60 años), sexo del donante (femenino), edad del donante (> 60 años) y causa de la muerte del donante (accidente cerebrovascular). Un análisis más detallado del impacto de la edad del donante, de acuerdo con el aumento progresivo por década, también mostró una relación entre la edad del donante y la media del incremento en los niveles séricos de creatinina.

La edad avanzada del donante tuvo efecto significativo sobre la supervivencia del paciente y del trasplante (fueron menores), pero no sobre el riesgo de rechazo agudo. La edad del donante fue un factor pronóstico significativo de muerte por causa cardiovascular. Si bien la influencia de la edad del donante sobre la mortalidad cardiovascular fue más elevada en los receptores mayores de 60 años con respecto a los menores de 60 años, no se hallaron diferencias significativas. Se observó un incremento lineal del riesgo de pérdida del injerto, muerte del paciente o mortalidad cardiovascular cuando la edad del donante se dividió en subgrupos de 10 años de aumento.

Discusión y conclusión

En el presente estudio se observó que la edad del donante para el trasplante renal aumentó significativamente a lo largo del tiempo; en 1998, más del 20% de los trasplantes provino de donantes mayores de 60 años. El incremento de la edad de los donantes fue paralelo al de la edad de los receptores y al predominio de accidente cerebrovascular en comparación con trauma craneoencefálico como causa de muerte cerebral. La NCI fue la causa principal de fracaso del trasplante en los grupos de donantes jóvenes y ancianos. El retraso del funcionamiento del injerto fue más frecuente en los donantes de edad avanzada, lo que resulta importante, dado que el retraso es un factor pronóstico negativo de supervivencia del órgano. Además, los niveles séricos de creatinina fueron significativamente más elevados en el grupo de donantes ancianos en los tres períodos analizados, aunque la función renal permaneció estable entre los 3 meses y 1 año. La incidencia y gravedad de rechazo agudo con los donantes ancianos fueron similares a las observadas con los donantes jóvenes. Ambos grupos fueron tratados con los mismos agentes inmunosupresores y no presentaron diferencias en la discordancia del HLA.

Algunos autores han sugerido que los riñones de los donantes ancianos son más inmunogénicos y que es un error utilizar regímenes inmunosupresores de menor potencia, aunque la capacidad de respuesta inmunológica de los pacientes de edad avanzada a los que generalmente se trasplantan estos riñones sea menor. La edad del donante tuvo un valor pronóstico negativo significativo sobre la supervivencia del injerto a largo plazo; cuando ésta se subdividió en grupos por aumento de 10 años, el incremento del riesgo fue lineal. La edad del donante también influyó sobre la mortalidad del paciente a largo plazo. La mayor mortalidad asociada con la edad del donante fue independiente de la edad del receptor, probablemente debido al incremento de la mortalidad por causa cardiovascular relacionada con la edad del donante. El aumento del riesgo también fue lineal cuando el incremento de la edad del donante se dividió en subgrupos de 10 años. El riesgo de mortalidad cardiovascular también afectó al grupo de pacientes jóvenes.

En conclusión, señalan los autores, la edad del donante constituyó una influencia clara sobre la aparición de NCI, de supervivencia del injerto, de supervivencia del paciente y de riesgo de mortalidad por causa cardiovascular. Estos datos demuestran la necesidad de buscar nuevas alternativas para el enfoque clínico de los donantes ancianos; es decir, reducción del tiempo de isquemia, uso de drogas con suficiente potencia inmunosupresora a pesar de los efectos nefrotóxicos y estrategias de prevención primaria de los factores de riesgo cardiovascular, entre otras.

Evaluación de los Efectos Adversos Gastrointestinales del Mofetil Micofenolato y del Micofenolato Sódico con Cubierta Entérica

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIIC en base al artículo

Patient-Reported Gastrointestinal Symptom Burden and Health-Related Quality of Life Following Conversion from Mycophenolate Mofetil to Enteric-Coated Mycophenolate Sodium

de los autores

Chan L, Mulgaonkar S, Walker R y colaboradores

integrantes del

University Colorado Health Sciences Center, Denver, EE.UU.; St. Barnabas Medical Center, Livingston, EE.UU.; Royal Melbourne Hospital, Parkville, Australia

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por

Transplantation

81(9):1290-1297, May 2006

El cambio a micofenolato sódico con cubierta entérica mejoró significativamente los síntomas gastrointestinales y el funcionamiento y bienestar de los pacientes con trasplante renal que presentaban efectos adversos gastrointestinales leves a graves secundarios al mofetil micofenolato.

El ácido micofenólico (AMF) administrado como mofetil micofenolato (MFM) es muy utilizado como agente antiproliferativo en regímenes combinados luego del trasplante renal, con beneficios clínicos a corto plazo y largo plazo. Sin embargo, el perfil de efectos adversos del MFM, principalmente complicaciones gastrointestinales, puede limitar los beneficios clínicos. Las complicaciones gastrointestinales con frecuencia requieren la reducción de las dosis o la suspensión del tratamiento, lo que produce riesgo de rechazo agudo o la pérdida del injerto y el incremento de los gastos asociados de salud. La formulación de micofenolato sódico con cubierta entérica (MFS-CE) se diseñó específicamente para reducir los efectos adversos gastrointestinales relacionados con el AMF. Las preparaciones de MFS-CE y MFM han mostrado eficacia y seguridad equivalentes.

Los efectos de la terapia con AMF en general y del MFS-CE en particular sobre los síntomas gastrointestinales (GI) comunicados por los pacientes y la calidad de vida relacionada con la salud (CV-RS) no han sido evaluados. Los objetivos de este estudio fueron determinar la mejoría de los síntomas GI y de la CV-RS en los pacientes en los que se cambió el tratamiento con MFM por MFS-CE y evaluar el impacto de los síntomas GI sobre la percepción de la gravedad de éstos que tuvieron los pacientes, la CV-RS específica para los síntomas GI y la CV-RS general.

Materiales y métodos

En este estudio, abierto, longitudinal, multicéntrico, internacional y prospectivo, participaron pacientes de 18 años o más receptores de trasplante renal efectuado al menos 1 mes antes, bajo tratamiento con un régimen inmunosupresor que incluyera MFM por 2 semanas o más al momento de la incorporación al ensayo. Los médicos utilizaron su criterio clínico para identificar a los pacientes con complicaciones gastrointestinales que pudieran cambiar de MFM a MFS-CE y evaluaron la gravedad de estos síntomas. Los

participantes fueron distribuidos en dos cohortes: la cohorte A (personas con síntomas GI que cambiaron a la terapia con MFS-CE a dosis equimolares) y la cohorte B (pacientes sin síntomas GI que continuaron el tratamiento con MFM). En ambas se continuó con la terapia inmunosupresora concomitante. Las dosis de MFS-CE de 360 mg, 720 mg, 1 080 mg, 1 440 mg y 2 160 mg correspondieron a las dosis de MFM de 500 mg, 1 000 mg, 1 500 mg, 2 000 mg y 3 000 mg.

Los pacientes fueron evaluados al inicio del ensayo y en una segunda visita, que tuvo lugar 4-6 semanas después del comienzo del estudio. Al inicio, los participantes completaron los cuestionarios de la escala de puntuación de los síntomas gastrointestinales (GSRS [*Gastrointestinal Symptom Rating Scale*]), del índice de calidad de vida específico para los síntomas gastrointestinales (GIQLI [*Gastrointestinal Quality of Life Index*]) y del índice de bienestar general psicológico (PGWBI [*Psychological General Well-being Index*]), antes de la consulta con el médico y antes de que el profesional categorizara la gravedad de los síntomas (ninguno, leves, moderados, graves).

Los pacientes con síntomas GI leves, moderados o graves fueron asignados a la cohorte A y se cambió al tratamiento con MFS-CE; mientras que los restantes formaron parte de la cohorte B y continuaron con la terapia con MFM. En la segunda visita, todos los participantes completaron nuevamente los cuestionarios GSRS, GIQLI y PGWBI más el cuestionario para la evaluación general del tratamiento OTE (*Overall Treatment Effect*) sobre los síntomas GI y la CV-RS. Los médicos sólo completaron el cuestionario OTE para síntomas GI en la segunda consulta. Durante todo el estudio, se reunió información sobre las terapias inmunosupresoras, la medicación gastrointestinal concomitante y las reacciones adversas. Todos los datos fueron recogidos por los investigadores y se transfirieron a una base electrónica para el análisis.

El análisis de seguridad se efectuó por intención de tratar e incluyó a todos los participantes reclutados que completaron la consulta inicial y recibieron una dosis o más de MFS-CE o MFM. La población por protocolo consistió en aquellos participantes que completaron el estudio. El análisis de los efectos adversos se llevó a cabo en la población según la intención de tratar; mientras que los resultados clínicos e informados por los pacientes se analizaron en la población por protocolo. Se calculó la diferencia importante mínima (DIM) para los cuestionarios GSRS y GIQLI a partir del cuestionario OTE realizado por los pacientes y los médicos. Todos los informes de los pacientes se representaron como media \pm desvío estándar (SD). Los análisis principales se realizaron en la cohorte A y comprendieron los cambios en los puntajes de los cuestionarios GSRS, GIQLI y PGWBI entre el nivel inicial y la segunda visita.

Se utilizaron las pruebas de la *t* pareada, de Wilcoxon y los análisis de variancia (ANOVA) y covariancia (ANCOVA) para examinar las diferencias a lo largo del estudio en cada cohorte para las variables continuas. Para las variables categóricas se emplearon las pruebas exacta de Fisher y de χ^2 cuadrado. El tiempo transcurrido desde el momento del trasplante, el país, el tipo de régimen inmunosupresor y el uso de medicación para los síntomas GI fueron covariables en el análisis ANCOVA. Todas las pruebas estadísticas fueron de dos colas y el nivel de significación se estableció en 0.05.

Resultados

Participaron 27 centros, de Argentina (4, 44 pacientes), Australia (9, 90 pacientes), Chile (1, 18 pacientes), Alemania (6, 52 pacientes), Suiza (2, 12 pacientes) y EE.UU. (5, 112 pacientes). En total fueron reclutados 328 individuos –215 asignados a la cohorte A y 113 a la cohorte B– que comprendieron la población para el análisis de seguridad por intención de tratar.

No fueron incluidos en el análisis por protocolo 50 individuos, 38 por incumplimiento del protocolo, 2 por abandono prematuro del estudio y 10 por ambas razones. La población por protocolo consistió en 278 pacientes (177 en la cohorte A y 101 en la B). Más de la mitad de los participantes eran de sexo masculino, de raza blanca y recibieron el trasplante de un donante cadavérico. No se encontraron diferencias significativas entre las características demográficas, iniciales, familiares y el nivel de educación entre ambas cohortes.

Los síntomas GI informados con mayor frecuencia en la cohorte A fueron dolor abdominal, distensión o sensación de plenitud ($n = 120$ [67.8%]), seguidos por diarrea ($n = 112$ [63.3%]); mientras que la hemorragia gastrointestinal fue menos frecuente ($n = 4$ [2.3%]). Según la clasificación de los médicos, 50 pacientes (28.2%) presentaron síntomas GI leves, 103 (58.2%) moderados y 24 (13.6%) graves. A nivel inicial, 72 participantes (40.7%) de la cohorte A y 61 (60.4%) de la cohorte B recibieron ciclosporina; respectivamente, 80 (45.2%) y 29 (28.7%) recibieron tacrolimus ($p = 0.0074$), 12 (6.8%) y 3 (3%) fueron tratados con sirolimus, y 13 (7.3%) y 7 (6.9%) recibieron monoterapia con MFM. Se administraron corticoides a 142 personas (80.2%) de la cohorte A y a 87 (86.1%) de la B.

La dosis media diaria de MFM al inicio fue significativamente más baja en la cohorte A que en la B ($1\ 453 \pm 497$ mg y $1\ 631 \pm 463$ mg; $p = 0.0034$); esta diferencia siguió siendo significativa cuando se incluyeron sólo los pacientes que recibieron ciclosporina ($1\ 531 \pm 486$ mg y $1\ 738 \pm 386$ mg, respectivamente; $p = 0.0113$). Durante el curso del estudio, la dosis media diaria de MFS-CE en la cohorte A fue de $1\ 024.8 \pm 351.6$ mg (71.2% de la dosis nominal). Cien individuos (56.5%) de la cohorte A y 51 (50.5%) de la cohorte B recibieron medicación para el tratamiento o prevención de las complicaciones gastrointestinales.

Treinta y seis pacientes (16.7%) en la cohorte A y 15 (13.3%) en la B presentaron efectos adversos no relacionados con síntomas GI, principalmente infecciones. Treinta y ocho participantes (17.7%) de la cohorte A y 15 (13.3%) de la B comunicaron efectos adversos gastrointestinales (leves: 7.9% y 8.8%, respectivamente; moderados: 7% y 3.5%; y graves: 2.8% y 0.9%). En ambas cohortes el efecto adverso gastrointestinal más frecuente fue la diarrea (7.4% en la cohorte A y 7.1% en la B). Tres participantes presentaron reacciones adversas gastrointestinales graves a las que estuvieron relacionadas con el MFS-CE; se consideró que ninguna estuvo asociada con el MFM. No se informaron episodios de rechazo agudo del trasplante en la cohorte A, pero sí se comunicaron 2 casos en la cohorte B. No hubo defunciones o pérdida del injerto durante el estudio.

Al inicio, todos los integrantes de la cohorte A tuvieron puntajes significativamente más altos en el cuestionario GSRS y puntajes más bajos en los cuestionarios GIQLI y PGWBI en comparación con los de la cohorte B ($p < 0.0001$). Estas diferencias indicaron en la cohorte A peores síntomas y mayor deterioro de la CV-RS específica para los síntomas GI y en la CV-RS general. Todas las diferencias entre las cohortes siguieron siendo significativas después del ajuste por las características demográficas y clínicas. Se observaron mejorías significativas en los participantes de la cohorte A entre el nivel inicial y la segunda visita (después del cambio a MFS-CE) en los cuestionarios GSRS, GIQLI y PGWBI ($p < 0.0001$). El mayor cambio en el puntaje del cuestionario GSRS se comprobó en las subescalas referidas a la diarrea y a la indigestión. Las mejorías promedio en las subescalas del cuestionario GSRS y en la mayoría de las subescalas del cuestionario GIQLI excedieron la DIM calculada. En la cohorte B, los puntajes en los cuestionarios GSRS, GIQLI y PGWBI permanecieron estables entre el nivel inicial y la segunda visita.

En cuanto a la escala OTE, en la segunda visita, 117 (66%) de los pacientes de la cohorte A informaron una mejoría global en los síntomas GI en comparación con la evaluación inicial; mientras que solo 8 (8%) de la cohorte B comunicaron mejoría de los síntomas. Con respecto al cambio en la CV-RS global, en la cohorte A 91 pacientes (51%) informaron mejoría en comparación con solo 9 (9%) en la cohorte B. Los médicos evaluaron que los síntomas mejoraron en 138 (78%) pacientes de la cohorte A y en 1 (1%) de la cohorte B; permanecieron sin cambios 33 (19%) y 94 (93%) o empeoraron 5 (3%) y 6 (6%), respectivamente.

Discusión y conclusión

Los resultados del presente estudio demostraron que hubo una mejoría significativa en los síntomas GI y en el

funcionamiento y bienestar de los pacientes con trasplante renal, con efectos adversos gastrointestinales leves a graves secundarios al MFM dentro de las 4-6 semanas posteriores al cambio a MFS-CE. Estos hallazgos confirman el efecto

deletéreo significativo que ejercen los síntomas GI sobre el funcionamiento y el bienestar general. Son necesarias otras investigaciones para confirmar el efecto beneficioso a largo plazo del MFS-CE sobre los síntomas GI secundarios al MFM.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2006
www.sicialud.com

Beneficios del Trasplante Temprano en Pacientes de Edad Avanzada con Nefropatía Terminal

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Which Renal Transplant Candidates Should Accept Marginal Kidneys in Exchange for a Shorter Waiting Time on Dialysis?

de los autores

Schold J, Meier-Kriesche H

integrantes del

Department of Medicine and Health Services Research, Management and Policy, University of Florida, Gainesville, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por

Clinical Journal of the American Society of Nephrology

1(3):532-538, May 2006

La posibilidad de trasplante renal de donantes cadavéricos ancianos o de individuos con factores de riesgo reduce el tiempo de espera en pacientes de edad avanzada o con diabetes que no pueden prolongar la diálisis hasta conseguir un riñón de donante estándar.

El trasplante renal es un procedimiento que permite prolongar la vida de pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) aptos para un procedimiento quirúrgico. Los efectos beneficiosos del trasplante también se han observado en subgrupos de alto riesgo, como individuos obesos y ancianos. Las investigaciones sugieren que aun pacientes mayores de 70 años pueden tener mejor expectativa de vida. La diálisis promueve la aparición de enfermedades cardiovasculares, osteodistrofia y anemia, entre otros efectos deletéreos potenciales a largo plazo. Además, su duración ha tenido un impacto significativo sobre los resultados del trasplante; por el contrario, este último puede detener la evolución de alteraciones cardiovasculares relacionadas con la diálisis. La evidencia acumulada sugiere que los pacientes con ERT deben recibir la recomendación de trasplante tan pronto como sea posible; las ventajas de esta conducta se conocieron a partir de estudios poblacionales. Sin embargo, muchas circunstancias influyen sobre el paciente al momento de enfrentarse con la necesidad de concretar el procedimiento, como aspectos formales y factores del dador y del receptor, que muchas veces interfieren en la ejecución del trasplante.

Uno de los factores predictivos de supervivencia del paciente y del injerto en caso de trasplante renal de donante cadavérico es la calidad del órgano, en particular su edad. Esto define el funcionamiento del injerto y la consiguiente expectativa de vida del paciente operado. Al paciente que ya se encuentra en situación de presentar ERT, se le plantean dos opciones: buscar un donante vivo o aceptar su inclusión en lista de espera para donante cadavérico y aceptar un órgano de menor calidad. Por convención, se denominan riñones marginales a aquellos cuyo donante es mayor de 60 años o bien mayor de 50 pero con 2 factores de riesgo adicionales –por ejemplo, hipertensión arterial, niveles de creatinina elevados y muerte por causa cerebrovascular–. En estos casos, el riesgo de perder el injerto es 70% mayor respecto del órgano ideal. Los riñones de este tipo provie-

nen de los denominados donantes con criterio expandido (DCE), por contraposición a los donantes estándar (DE). La decisión de agregarse a una lista de trasplante de riñón proveniente de DCE suele surgir de los médicos del equipo de trasplantes o por consejo de otro paciente. La opción entre un riñón cadavérico de DCE y un órgano de DE pero con mantenimiento de diálisis hasta el momento oportuno es un problema difícil de resolver. La investigación sugiere que los años de vida ajustados por calidad (AVAC) pueden estar por debajo del nivel óptimo para muchos pacientes que aceptan un riñón de DCE en una etapa temprana de la ERT. Mediante la aplicación del modelo de decisión de Markov, los autores concluyeron en que el punto para que los pacientes alcancen AVAC equivalente cuando aceptan riñones de DCE a cambio de menor tiempo de espera en diálisis varía según la población analizada. Por ello, decidieron evaluar si determinados grupos de pacientes pueden beneficiarse si retrasan el trasplante de un riñón de DE en los comienzos de la ERT y en su lugar aceptan un riñón de DCE luego de un tiempo adicional de diálisis, a cambio de una mejor expectativa de vida.

Metodología

Se examinaron las tasas de supervivencia de pacientes adultos en lista de espera para trasplante renal mientras se les realiza diálisis y la de pacientes que recibieron trasplante entre 1995 y 2004. El objetivo consistió en evaluar el impacto de la calidad del órgano sobre la tasa de supervivencia. Debido a que el pronóstico de los pacientes diabéticos y afroamericanos suele variar significativamente, en éstos se estudió por separado el impacto de la calidad del órgano y el tiempo de espera en relación con los resultados del trasplante.

Resultados

Los pacientes más jóvenes, de entre 18 y 39 años, tuvieron una expectativa de vida más prolongada con riñón de do-

nante vivo o de DE después de 4 años de diálisis, en comparación con los que recibieron el órgano de DCE luego de 2 años de diálisis. En pacientes mayores de 65 años, la expectativa de vida con un riñón de DCE después de 2 años de diálisis fue similar a la del DE o donante vivo después de 4 años de diálisis. Otros grupos de edad tuvieron expectativas de vida similares con riñón de DCE 2 años después del comienzo de la ERT que con un riñón de DE a los 4 años. Las expectativas se redujeron en los pacientes diabéticos. El tiempo de diálisis al momento del trasplante fue similar en los grupos de jóvenes y en los de sujetos mayores.

El 47% de los candidatos a trasplante fue incorporado a la lista de DCE. En este grupo, las razones principales para que esto sucediera fueron mayor edad, raza negra, presencia de anticuerpos reactivos, diabetes e hipertensión. Los participantes mayores de 65 años, las personas de raza negra, los niveles elevados de anticuerpos, los pacientes diabéticos y aquellos con hipertensión fueron quienes con mayor probabilidad integraron la lista de espera para recibir este tipo de riñones.

Discusión

El hallazgo principal de los autores señala que los pacientes diabéticos y las personas de edad avanzada son quienes deberían recibir tempranamente el trasplante. Si bien lo más adecuado es que el órgano provenga de un DE, los beneficios de obtener un órgano de buena calidad contrastan con más años de diálisis, con la consiguiente mayor mortalidad y menores probabilidades de supervivencia. En cambio, los pacientes más jóvenes tienen la oportunidad de permanecer en diálisis todo el tiempo necesario hasta conseguir un riñón de DE en lugar de aceptar un órgano de DCE.

Desde la perspectiva de la asignación parece razonable entregar riñones de DE a personas más jóvenes y sanas, aunque fuera con mayor demora, y a los de mayor edad ofrecerles los de DCE, en parte debido a la menor expecta-

tiva de vida en este último grupo y a la mayor capacidad de sobrellevar los efectos adversos de la diálisis en los más jóvenes. Sin embargo, se observa que mientras progresa la lista de espera para recibir trasplante de DCE, también se acerca la posibilidad de recibir un riñón de DE, por lo que a veces la diferencia de tiempo no suele ser significativa.

Otro hallazgo de este estudio refiere que el trasplante temprano debe realizarse en pacientes diabéticos, cualquiera sea su edad, y en individuos de raza negra. Estos últimos, si bien la mortalidad durante la diálisis ha disminuido, experimentan resultados directamente relacionados con la calidad del riñón injertado.

Aunque en la mayoría de los pacientes que reciben trasplante la calidad de vida mejora, en otros individuos ésta empeora debido a complicaciones. Dada la alta y creciente morbilidad de pacientes ancianos mientras se encuentran en lista de espera, la probabilidad de recibir un trasplante necesariamente disminuye con el tiempo, en particular cuando se elige un riñón de DE, lo que induce a ofrecerles un órgano de un donante alternativo para llevar a cabo antes la operación.

Conclusiones

El pronóstico de los pacientes en diálisis debe correlacionarse necesariamente con la elección del tratamiento en la etapa terminal de la insuficiencia renal; por lo general, los pacientes de alto riesgo presentan perspectivas más desfavorables mientras mayor es el tiempo que transcurre hasta la espera de un órgano de DE. Por el contrario, los individuos con mejor estado de salud se benefician con una espera mayor, la cual es compensada al recibir un riñón de mejor calidad, aunque para ello necesiten prolongar la diálisis. Estas consideraciones, concluyen los autores, son razonables debido a la falta de órganos y a la consecuente prolongación del tiempo de espera, pero no tendrían lugar si se ofreciera la posibilidad de un donante vivo, que es la mejor elección.

Eficacia del Everolimus en el Esquema Inmunosupresor para el Trasplante Renal de Donante y Receptor Ancianos

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Clinical Experience with Everolimus (Certican) in Elderly Recipients: the «Old-for-Old» Concept

de los autores

Pascual J, Marcén R, Ortuño J

integrantes del

Servicio de Nefrología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

El artículo original, compuesto por 4 páginas, fue editado por

Transplantation

79(Supl. 3):85-88, May 2005

El everolimus es eficaz y bien tolerado en el trasplante renal entre donantes y receptores ancianos, dado que reduce el riesgo de nefrotoxicidad al permitir la reducción de la dosis de ciclosporina o incluso su interrupción.

El trasplante renal incrementa la probabilidad de supervivencia de pacientes con enfermedad renal terminal. Muchos de los pacientes en lista de espera son ancianos, y el número de órganos disponibles para trasplante provenientes de donantes de edad avanzada se encuentra en aumento. No obstante, los médicos suelen tener reservas acerca de la realización de trasplantes en pacientes ancianos con menor expectativa de vida y sobre el empleo de órganos de donantes ancianos, dado que los injertos tienen menor tiempo de supervivencia y menor tasa de filtrado glomerular.

Un estudio reciente mostró que los niveles promedio de creatinina luego de 1 año de efectuado el trasplante duplicaron a los registrados en pacientes que recibieron riñones de donantes mayores de 60 años. Muchas unidades emplean un programa de trasplante (*Old-for-old*) por el cual se emplean riñones de donantes ancianos para receptores ancianos. De este modo, se incrementa la reserva de donantes para pacientes ancianos y se utiliza el creciente número de riñones de donantes de este grupo poblacional. La compatibilidad por edad es tan efectiva como la compatibilidad por HLA; además, este programa reserva los riñones provenientes de donantes jóvenes para receptores jóvenes, en quienes la supervivencia a largo plazo del injerto tiene aspectos más críticos. Los resultados del *Eurotransplant Senior Program* (ESP) para pacientes mayores de 65 años con órganos de donantes ancianos fueron exitosos.

En el Hospital Ramón y Cajal de España, en los últimos 25 años se ha observado un incremento del número de receptores de trasplante renal mayores de 60 años junto con el aumento de la edad de los donantes. Los pacientes ancianos y los injertos de donantes de esta franja de edad son más vulnerables a la nefrotoxicidad inducida por el inhibidor de la calcineurina (ICN). Por ello, en el programa *Old-for-old* se considera necesaria una reducción de la dosis del ICN.

A continuación se describen 2 casos del Hospital Ramón y Cajal en quienes la indicación de everolimus –un inhibidor de la señal de proliferación– permitió minimizar la dosis de ICN.

Métodos y resultados

Los pacientes formaban parte de un estudio de fase III de everolimus (estudio A2306), multicéntrico, aleatorizado, abierto, de grupos paralelos y de 1 año de duración. Los participantes recibieron everolimus en dosis de 1.5 mg/d (n = 112) o 3 mg/d (n = 125) en combinación con menor exposición a ciclosporina y corticoides.

Caso 1

Una mujer de 65 años con insuficiencia renal crónica secundaria a enfermedad poliquística recibió un trasplante renal no compatibilizado por HLA en junio de 2002 cuyo donante fue una mujer de 66 años fallecida por hemorragia cerebral. La paciente presentaba hipertensión arterial, hipercolesterolemia, con índice de masa corporal (IMC) normal y glucemia normal. El riñón funcionó inmediatamente luego de ser trasplantado. La paciente recibió 4 mg/kg/12 hs. de ciclosporina, 0.75 mg 2 veces por día de everolimus (1.5 mg/d) y corticoides. La concentración mínima de everolimus se mantuvo entre 4 y 6 ng/ml, por lo que no hubo modificación de dosis durante los 2 años de seguimiento. A la semana, la concentración mínima de everolimus en sangre fue de 5.3 ng/ml; al tercer mes, de 3.3 ng/ml y al sexto mes, de 4.8 ng/ml. Durante los 2 años posteriores al trasplante, los niveles plasmáticos de ciclosporina se mantuvieron dentro del intervalo esperado (medición dentro de las 2 horas posteriores a la administración de la dosis). A partir del primer mes, los niveles de ciclosporina en sangre a las 2 horas de la administración se redujeron hasta alcanzar 400 ng/ml luego de 4 meses. La concentración mínima de ciclosporina en sangre se mantuvo en aproximadamente 60 ng/ml a partir del sexto mes posterior al trasplante.

El nivel sérico de creatinina fue de 1.8 mg/dl a los 3 meses y se estabilizó entre 1.6 y 1.7 mg/dl a los 2 años posteriores al trasplante. La depuración de creatinina fue de 35 ml/min durante el período de seguimiento y la paciente no presentó episodios de rechazo agudo. La hipercolesterolemia e hipertensión arterial de la paciente recibieron tratamiento luego del trasplante. La hipercolesterolemia e hipertriglicé-

ceridemia fueron fácilmente controladas con bajas dosis de atorvastatina (10 mg/d) y la hipertensión fue tratada con 30 mg/d de nifedipina. La paciente no presentó trastornos de cicatrización de la herida, linfocele o proteinuria.

Esta receptora, de 65 años, presentó buena función del injerto, sin rechazo tras recibir el riñón de un donante de 66 años. Los datos obtenidos de pacientes españoles que recibieron trasplante renal de donantes mayores de 60 años han referido niveles séricos de creatinina de 2.06 mg/dl, aproximadamente. Por lo tanto, el valor de 1.7 mg/dl de esta paciente sugiere buen pronóstico. Los hallazgos señalan que la combinación de everolimus con menor exposición a ciclosporina puede constituir un esquema inmunosupresor efectivo en pacientes ancianos con factores de riesgo cardiovascular que reciben riñones de donantes de la misma franja de edad. Los niveles de ciclosporina (medidos luego de 2 horas) deberían mantenerse < 400 ng/ml para optimizar el funcionamiento del injerto. Con este esquema, la paciente experimentó escasos efectos adversos.

Caso 2

Un hombre de 65 años con insuficiencia renal crónica secundaria a enfermedad poliquística recibió un trasplante renal en junio de 2002 proveniente de una mujer de 66 años que falleció luego de una hemorragia cerebral. El paciente presentaba hipertensión arterial antes del trasplante. Luego de la intervención recibió un esquema inmunosupresor triple de 4 mg/kg/12 hs. de ciclosporina, 1.5 mg 2 veces por día de everolimus (3 mg/d) y corticoides. En los primeros 4 días posteriores al trasplante el injerto no funcionaba, pero los niveles séricos de creatinina mejoraron posteriormente sin necesidad de diálisis.

Las concentraciones mínimas de everolimus fueron de 5.3 ng/ml a la semana y de 8.1 ng/ml a las 2 semanas. En un análisis de seguimiento de rutina en el día 24 luego del trasplante se observó leucopenia moderada ($3.07 \times 10^9/l$) y trombocitopenia (53 000/ml). Al reducirse la dosis de everolimus a 1.5 mg/d, 4 días más tarde su concentración mínima descendió a 4.5 ng/ml y el funcionamiento del injerto mejoró; la creatinina sérica fue de 2.3 mg/dl y la depuración de creatinina, de 30 ml/min. En las semanas siguientes, el recuento de leucocitos y plaquetas mejoró con la dosis de everolimus de 1.5 mg/d.

En los 2 meses posteriores al trasplante los niveles de ciclosporina (medidos a las 2 horas de administrada la dosis) fueron inferiores para compensar el retraso del funcionamiento del injerto y la baja depuración de creatinina. En el período de 6 meses posteriores al trasplante la concentración mínima de everolimus en sangre aumentó gradualmente hasta 6.7 ng/ml y la función del injerto empeoró lentamente a pesar de la reducción de la dosis de ciclosporina. Los recuentos de leucocitos y plaquetas se mantuvieron alrededor de $4 \times 10^9/l$ y 100 000/ml, respectivamente.

Al noveno mes, el paciente presentó extrasístoles ventriculares frecuentes, por lo que recibió verapamilo. Este fármaco bloquea la degradación de drogas metabolizadas por el sistema enzimático del citocromo P450, de modo

que la concentración mínima de everolimus en sangre ascendió a 10.4 ng/ml. En ese momento, la administración de ciclosporina había sido reducida a 1 mg/kg/d y se había resuelto reducirla aun a 0.75 mg/kg/d y aumentar la dosis de everolimus a 2.5 mg/d.

La concentración sanguínea mínima de everolimus aumentó a 12.8 ng/ml, por lo que se discontinuó la administración de ciclosporina en el mes 13. En ese momento, los niveles séricos de creatinina eran de 3.8 mg/dl y la depuración de creatinina, de 24 ml/min; transcurridos 2 años post-trasplante, estos valores mejoraron a 2.5 mg/dl y 28 ml/min, respectivamente.

Si bien el colesterol total era de 260 mg/dl al primer mes, estos niveles se normalizaron a los 2 años del trasplante. Los niveles de triglicéridos eran normales, por lo que no se requirió el empleo de estatinas. La función del injerto no siempre es óptima luego del trasplante renal entre donantes y receptores ancianos. En este caso clínico, la función se estabilizó luego de un retraso inicial; en el primer mes, la menor concentración sérica de creatinina fue de 2.3 mg/dl. A pesar de la reducción de la dosis de ciclosporina y de la modificación de la dosis de everolimus, se produjo deterioro de la función del injerto. Por último, se discontinuó la administración de ciclosporina.

Este caso demuestra la susceptibilidad de los órganos y pacientes de mayor edad a la nefrotoxicidad inducida por ciclosporina. La administración concomitante de everolimus y de esteroides en dosis bajas permitió la reducción de la dosis de ciclosporina y la interrupción de su administración. En estos casos, la concentración mínima sanguínea de everolimus debería establecerse entre 10 y 15 ng/ml en lugar de 3 a 8 ng/ml (adecuado para el uso conjunto con ciclosporina). El paciente no sufrió episodios de rechazo agudo, proteinuria o complicaciones de la herida.

Discusión y conclusión

Los resultados de los trasplantes en el hospital madrileño Ramón y Cajal demuestran que el trasplante renal entre pacientes ancianos puede ser exitoso con un esquema inmunosupresor que incluya everolimus. No obstante, los pacientes y órganos pueden presentar mayor tendencia a nefrotoxicidad, por lo que es razonable el empleo de esquemas con menor exposición a la ciclosporina. Ambos casos clínicos demuestran que la inclusión de everolimus permite reducir la dosis de ciclosporina (niveles a las 2 hs. < 400 ng/ml) y su interrupción en caso necesario. Las dosis de everolimus también requieren optimización para mantener la concentración mínima dentro de los niveles esperados. No se justifica la discontinuación de ciclosporina, salvo que se produzca toxicidad que no se resuelva con la reducción de la dosis.

La experiencia clínica inicial sugiere que everolimus es eficaz y bien tolerado en el contexto del trasplante renal entre donantes y receptores ancianos, dado que permite menor exposición al ICN en una población que puede presentar efectos colaterales nefrotóxicos.

Trasplante Renal entre Donante y Receptor Ancianos: Estudio Comparativo entre los EE.UU. y el Programa de la Región de Eurotrasplante

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIIC en base al artículo

Could More Effective Use of Kidneys Recovered from Older Deceased Donors Result in More Kidney Transplants for Older Patients?

de los autores

Cecka JM, Cohen B, Rosendale J, Smith M

integrantes del

UCLA Immunogenetics Center, Department of Pathology, University of California at Los Angeles, Los Angeles, EE.UU.; Eurotransplant Foundation, Leiden, Países Bajos; United Network for Organ Sharing, Richmond, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 5 páginas, fue editado por

Transplantation

81(7):966-970, Abr 2006

El programa de Eurotrasplante asigna mayor cantidad de riñones provenientes de donantes ancianos para trasplante a receptores del mismo grupo de edad. La causa principal de descarte de riñones en los EE.UU. son los resultados de la biopsia.

La escasez de riñones de personas fallecidas para trasplante de riñones y el incremento de la demanda ha hecho necesario elevar las tasas de donación, determinar los números reales de potenciales donantes y evaluar nuevas fuentes para el trasplante. En los EE.UU., el número de riñones disponibles para trasplante no cubre la demanda. Si bien durante la última década el empleo de riñones pertenecientes a donantes ancianos ha aumentado el número de trasplantes, entre 2000 y 2003 en los EE.UU. se excluyó el 37% de los riñones recuperados de donantes en edades de 61 a 65 años y el 54% de los provenientes de mayores de 65 años. Mientras tanto, cada año aumentan las listas de pacientes en espera de trasplante.

Los datos de la *United Network for Organ Sharing* (UNOS) refieren que durante el año 2003 en los EE.UU. se agregaron 23 805 pacientes a una lista de espera que ya contaba con 50 000 y que sólo se efectuó trasplante de 8 664 riñones pertenecientes a donantes muertos. Cabe señalar que un elevado porcentaje de estos candidatos nuevos (12%) era mayor de 65 años; esto tiene particular importancia, dado que la espera prolongada para recibir trasplante de un donante muerto puede significar la muerte antes de la cirugía o que ésta no pueda realizarse por la edad demasiado avanzada del receptor. En 2003 fallecieron aproximadamente 10 pacientes por día mientras aguardaban trasplante renal.

Los autores realizaron un estudio en el que evaluaron la proporción de riñones excluidos en los EE.UU. y las causas asociadas. Luego compararon los resultados obtenidos con los informados en la región del programa Eurotrasplante, donde ha resultado eficaz la aplicación de un programa para asignar donantes de órganos ancianos a destinatarios también ancianos.

Fuentes de datos

Los autores compararon la obtención, el trasplante y la exclusión de riñones de donantes muertos entre 2000 y 2003 en los EE.UU. y en la región de Eurotrasplante, correspondiente a los países Austria, Bélgica, Alemania, Luxemburgo, Holanda y Eslovenia.

Los datos provenientes de los de EE.UU. fueron comunicados al *Organ Procurement and Transplantation Network/UNOS* en noviembre de 2003; los del Eurotrasplante fueron remitidos en el mismo período. Los autores evaluaron el empleo de riñones de donantes muertos trasplantados durante este lapso en los EE.UU. para determinar la prevalencia de la biopsia de riñón previa al trasplante.

Diferencias de empleo entre EE.UU. y el programa Eurotrasplante

Entre 2000 y 2003, en los EE.UU. se obtuvieron 38 275 riñones de donantes muertos para trasplante —es decir, aproximadamente 19 donantes por cada millón de habitantes—, de los que fueron trasplantados 32 809 y excluidos 5 466 (14%). Durante el mismo período, en la región de Eurotrasplante se obtuvieron 11 630 riñones de donantes muertos, aproximadamente 14 donantes por millón de personas por año, de los que 11 033 fueron trasplantados y 597, descartados (5%). El programa Eurotrasplante obtuvo un mayor porcentaje de riñones de donantes ancianos en comparación con los EE.UU. El 40% de los riñones obtenidos en la región de este programa pertenecía a donantes mayores de 50 años, y cada uno de los grupos de edad de 50 a 55 años, 56 a 60 años, 61 a 65 años y mayores de 65 años recibió el 10% del total. En contraste, sólo el 27% de todos los riñones de donantes cadavéricos de los EE.UU. se obtuvo de individuos mayores de 50 años y el 6%, de mayores de 65 años (frente al 11% del Eurotrasplante).

El porcentaje de riñones excluidos estuvo relacionado con el aumento de la edad del donante. Para cada categoría de edad por encima de los 18 años, las tasas de descarte fueron significativamente inferiores para Eurotrasplante en comparación con los EE.UU. En este país se excluyó a más de un tercio de 2 042 riñones de donantes mayores de 60 años y a más del 50% de 1 286 riñones de donantes mayores de 65 años en comparación con 8% y 12%, respectivamente, de la región de Eurotrasplante. Se obtuvieron 2 riñones para trasplante de 19 206 donantes estadounidenses, en tanto que en 1 120 casos se excluyó un riñón y en 2 158 casos, ambos. En el programa Eurotrasplante, se obtuvieron 2 riñones de 4 104 donantes, habiéndose descartado 1 de 235 donantes y ambos de 163. La tasa de exclusión de riñón único de todos los obtenidos en los EE.UU. y Eurotrasplante fue la misma, del 6%, y siguió siendo similar tras el ajuste por la edad del donante. No obstante, en los EE.UU. el porcentaje de donantes de los que se descartaron ambos riñones fue significativamente mayor para cada grupo de edad por encima de los 18 años en los EE.UU. (11%) respecto del programa Eurotrasplante (4%). El aumento de este porcentaje en forma paralela a la edad del donante fue mucho mayor en los EE.UU. que en la región de Eurotrasplante.

Causas de exclusión

La proporción de riñones recuperados para trasplante que fueron luego descartados difirió considerablemente entre los EE.UU. y Eurotrasplante. En el primer caso, a pesar de la elevada tasa de obtención, las altas proporciones de riñones descartados de donantes ancianos podrían reflejar una búsqueda más intensiva de donantes cuyos riñones finalmente resultan inadecuados para trasplante, aunque su hígado sí pueda utilizarse. La gran diferencia entre los EE.UU. y Eurotrasplante en los casos en que ambos riñones fueron excluidos podría apoyar esta posibilidad. Una situación similar a la de los EE.UU. se observa en España, donde a pesar de la mayor tasa de obtención se descarta un elevado porcentaje de órganos.

Confiabilidad de los resultados de la biopsia

A diferencia de Eurotrasplante, durante 2000-2003 en los EE.UU. se realizaron biopsias de los riñones a trasplantar. El porcentaje de riñones en los que se efectuó biopsia varió entre 35% en los donantes de edades entre los 46 y 50 años y 85% en aquellos mayores de 65 años. Los resultados de la biopsia constituyeron la causa principal de exclusión en los EE.UU.: el 36% del total y el 43% de los donantes mayores de 50 años. Otros motivos incluyeron función deficiente en el 10% de los casos, alteraciones anatómicas en el 6% y preocupación debido a los antecedentes clínicos del donante en el 3%.

Se rechazó sin motivo aparente el 16% de 1 286 riñones de donantes de todas las edades y el 14% de donantes mayores de 65 años. Sólo < 1% de los riñones fueron excluidos por daño del órgano durante la obtención y el transporte. En cuanto a la confiabilidad de los resultados de la biopsia de riñones de donantes muertos, aún no está claro si las muestras provenientes del área subcapsular son representativas de todo el riñón.

Donantes vivos

El empleo de donantes ancianos en la región de Eurotrasplante podría deberse a una mayor necesidad. En efecto, entre 2000 y 2003 el porcentaje de trasplantes de donantes vivos fue del 42% en los EE.UU. y del 18% en la región de Eurotrasplante. La falta de esta fuente alternativa para el trasplante puede conducir a que los centros acepten donantes de mayor edad, a pesar de las tasas tempranas de disfunción y la menor supervivencia a largo plazo.

Selección de receptores apropiados para riñones más ancianos

En 1999, para incrementar la utilización de donantes de riñones de mayor edad, Eurotrasplante instituyó el *Eurotransplant Seniors Program* (ESP), que prioriza la asignación de riñones de donantes mayores de 65 años a candidatos a un primer trasplante renal del mismo grupo de edad. El ESP ofrece riñones a receptores compatibles de acuerdo con una lista de espera. La aplicación de este programa ha logrado el trasplante de más de dos tercios de riñones de donantes mayores de 65 años a receptores de edades similares, con tasas de supervivencia del injerto entre el 64% y 67%. Este resultado es similar al observado en riñones provenientes de donantes mayores de alto riesgo en los EE.UU. (65%); es decir que Eurotrasplante, a pesar de carecer de información de biopsias y con la aplicación preferencial de trasplante a pacientes mayores, logró tasas de eficacia comparables con las de los EE.UU.

Durante la mayor parte del estudio, en los EE.UU. los riñones de donantes de mayor edad fueron asignados independientemente de la edad del donante y del receptor. En noviembre de 2002 se extendieron los criterios respecto de los riñones de los donantes, con la inclusión de órganos pertenecientes a donantes fallecidos mayores de 50 a 60 años con al menos 2 factores de riesgo adicionales, que abarcaban antecedentes de hipertensión, ictus como causa de muerte o creatininemia elevada. Estos riñones pueden ofrecerse a receptores que aceptan el riesgo adicional y no se limitan a pacientes mayores de 65 años.

Conclusiones

En comparación con los EE.UU., Eurotrasplante asigna mayor cantidad de riñones obtenidos de donantes de mayor edad a pacientes en espera de trasplante, procedimiento que lleva a cabo sin la realización de biopsias y mediante el trasplante selectivo de riñones más ancianos a pacientes mayores de 65 años y la centralización de ofertas de órganos. No obstante, en los EE.UU. —a pesar de la introducción del nuevo sistema de asignación de donantes— se emplea menor número de riñones de donantes ancianos y aún se excluye una gran cantidad de órganos de este tipo. Esto se debe a que los receptores presentan mayor probabilidad de función temprana reducida, con requerimiento de recursos hospitalarios y costos adicionales. Además, las biopsias requieren el empleo de tiempo adicional, se cuenta con escasa información confiable y el retraso en la asignación prolonga la isquemia.

La mayor tasa aparente de utilización de riñones de donantes de mayor edad en la región de Eurotrasplante que en los EE.UU. sugiere que una revisión de las prácti-

cas realizadas en este último país podría reducir el número de riñones excluidos. Un aspecto clave es la confiabilidad de la biopsia para predecir la función futura del riñón a trasplantar. Los autores señalan que debería revaluarse la práctica de rechazar riñones con más del 20% de esclerosis glomerular. De esta manera, agregan, el nú-

mero de riñones descartados provenientes de donantes más ancianos podría reducirse si fuesen trasplantados a pacientes de mayor edad y si se asignaran riñones más jóvenes con mayor tiempo de supervivencia a pacientes de menor edad, que podrían necesitarlos durante un tiempo más prolongado.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2006
www.siicsalud.com



Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Directora PEMC-SIIC
Rosa María Hermitte

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer, Avda. Belgrano
430 (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
admiedit@siicsalud.com
www.siicsalud.com

Los textos de Acontecimientos Terapéuticos (AT) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Laboratorio Novartis Argentina S.A.

Los artículos de AT fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AT es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, octubre de 2006.

Colección Acontecimientos Terapéuticos (AT), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.