

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

**FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina**



**TRASPLANTE RENAL CON RIÑONES PROCEDENTES
DE DONANTES DE EDAD AVANZADA:
REALIZACIÓN DE TRASPLANTE RENAL DOBLE O
SIMPLE EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Juan Carlos Herrero Berrón

Bajo la dirección de los doctores:
Amado Andrés Belmonte y José Luís Rodicio Díaz

Madrid, 2006

- **ISBN: 978-84-669-2945-5**

TESIS DOCTORAL

**Trasplante renal con riñones procedentes de donantes
de edad avanzada.**

**Realización de trasplante renal doble o simple en
pacientes de edad avanzada.**

Memoria científica para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía
presentada por **Juan Carlos Herrero Berrón.**

**Directores de la Tesis: Dr. Amado Andrés Belmonte
Prof. Dr. José Luís Rodicio Díaz**

**“La vejez es honorable si se defiende a si misma
reteniendo sus derechos, manteniendo su independencia,
gobernando sobre sus dominios
hasta el último suspiro”**

De la vejez, XI, 38.

Marco Tulio Cicerón (Pensador Romano)

“Un largo viaje se inicia con el primer paso”

Lao – Tse (Filósofo Chino)

**“Investigar es una actividad que siempre resulta
seductora, pero ponerse a escribir requiere mucho trabajo”**

Bárbara W. Tuchman (Escritora Norteamericana)

DEDICATORIA

A mi esposa, Ana, por su cariño, paciencia y apoyo durante el largo tiempo de realización de esta tesis.

A nuestras hijas, Cristina y Eva, por representar el futuro.

A mi familia, sobre todo mi hermano José Miguel, por confiar en mí y animarme en mis proyectos.

A mis padres, Jerónimo y Adelina, in memoriam.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Amado Andrés, director de esta tesis, por su ayuda y paciencia, y por dedicar parte del escaso tiempo libre que le deja su actividad diaria en la Coordinación de Trasplantes del Hospital 12 de Octubre, para inspirar y dirigir este trabajo de investigación.

Al Profesor Dr. José Luís Rodicio, codirector de esta tesis, por las opiniones que han colaborado a desarrollar el presente trabajo.

Al Equipo de Trasplante Renal del Hospital 12 de Octubre, tanto médicos como enfermeras, por el entusiasmo que demuestran para poder realizar la ingrata tarea de solicitar una donación, y la grata misión de seleccionar un futuro receptor de trasplante.

A todo el personal de la Consulta de Trasplante Renal del Hospital 12 de Octubre, tanto médico, enfermera, auxiliar de enfermería y secretaria, que han tenido mucha paciencia conmigo cuando les pedía las múltiples historias clínicas que he precisado revisar.

A todos los médicos, adjuntos y residentes, y personal de enfermería del Servicio de Nefrología del Hospital 12 de Octubre, porque con su trabajo diario han permitido la buena evolución de los trasplantes renales realizados, base de la presente tesis.

INDICE

A.- INTRODUCCIÓN.....	9-27
A.1.- Insuficiencia Renal Crónica Terminal	10-13
A.1.1.- Definición.....	10
A.1.2.- Datos epidemiológicos.....	10-12
A.1.3.- Datos comparativos y perspectivas futuras.....	12-13
A. 2.- Envejecimiento de la población.....	13-14
A.2.1.- Diálisis en el anciano.....	13
A.2.2.- Dilema actual.....	13-14
A. 3.- Situación del Trasplante Renal en España.....	14-19
A.3.1.- Actividad global.....	14-15
A.3.2.- Actividad del Trasplante renal.....	16-17
A.3.3.- Trasplante renal en la actualidad.....	17-18
A.3.4.- El donante marginal en el trasplante renal.....	18-19
A. 4.- Trasplante renal usando donantes de edad avanzada.....	19-24
A.4.1.- Potencial de donación.....	20-21
A.4.2.- Utilización de estos donantes.....	21-22
A.4.3.- Supervivencia del injerto procedente de donantes añosos.....	22
A.4.4.- Criterios de selección de los receptores de estos donantes.....	22-24
A. 5.- Doble trasplante renal simultáneo.....	24-26
A.5.1.- Antecedentes históricos.....	24-25
A.5.2.- Experiencias con dobles trasplantes.....	25-26
A.6.- Experiencia en el Hospital Universitario 12 de Octubre usando riñones procedentes de donantes añosos.....	26-27
B.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO. HIPÓTESIS.....	28-30
B. 1.- Justificación del estudio.....	29
B. 2.- Hipótesis.....	30
C.- OBJETIVOS.....	31-32
D.- PACIENTES Y METODOS.....	33-42
D. 1.- Descripción del protocolo.....	34-35
D. 2.- Grupos.....	35
D. 3.- Selección de los receptores.....	36

D. 4.- Tratamiento inmunosupresor.....	36-37
D. 5.- Técnica quirúrgica del doble trasplante renal.....	37-38
D. 6.- Definiciones de las diversas variables evolutivas del trasplante renal.....	38-39
D. 7.- Variables analizadas.....	39-41
D. 8.- Análisis estadístico.....	41-42
E.- RESULTADOS.....	43-66
E. 1.- Características del Receptor.....	45-47
E. 2.- Características del Donante.....	48
E. 3.- Tratamiento inmunosupresor.....	49-50
E.4.- Compatibilidad HLA, isquemia fría, evolución inmediata post-trasplante y rechazo agudo.....	50-51
E. 5.- Complicaciones en el post-trasplante.....	51-55
E. 6.- Supervivencia del Receptor y del Injerto. No Función Primaria.....	55-57
E. 7.- Curvas de Supervivencia.....	58
E. 8.- Evolución de la Creatinina sérica y la Proteinuria.....	59
E. 9.- Morbilidad. Ingresos hospitalarios.....	60
E. 10.- Evolución de la Presión Arterial.....	60-62
E. 11.- Evolución del peso e índice de masa corporal.....	62
E. 12.- Análisis univariante y multivariante.....	63-66
F.- DISCUSIÓN.....	67-138
F. 1.- Trasplante Renal Doble con Donantes añosos.....	68-71
F. 2.- Trasplante Renal Simple con Donantes añosos.....	71-76
F. 3.- Análisis multivariante.....	76-92
F. 4.- Pérdida de la función del injerto.....	92-96
F. 5.- Complicaciones urológicas.....	97-101
F. 6.- Complicaciones infecciosas.....	101-105
F. 7.- Complicaciones cardiovasculares.....	105-113
F. 8.- Patología tumoral.....	113-116
F. 9.- Inmunosupresión.....	117-120
F. 10.- Características de la hospitalización.....	120-122
F. 11.- Modificación en la calidad de vida.....	123-128
F. 12.- Trasplante Renal Doble versus Trasplante Renal Simple.....	128-135

F. 13.- Perspectivas futuras.....	135-138
G.- CONCLUSIONES.....	139-142
H.- GRAFICOS.....	143-148
H. 1.- Leyenda de los Gráficos.....	144-146
H.1.1- Leyenda de las Figuras.....	144-145
H.1.2.- Leyenda de las Tablas.....	145-146
H. 2.- Figuras.....	147
H. 3.- Tablas.....	148
I.- RESUMEN.....	149-156
J.- ABREVIATURAS.....	157-159
K.- BIBLIOGRAFÍA.....	160-190

A.- INTRODUCCION

A. 1.- Insuficiencia Renal Crónica Terminal:

A.1.1.- Definición:

La Insuficiencia Renal Crónica (IRC) se define como la pérdida irreversible del filtrado glomerular (FG). En las fases iniciales, los pacientes suelen permanecer asintomáticos. La fase de IRC Terminal o Estadio 5 se alcanza con FG inferiores a 15 ml/min, momento en el que el uso de la diálisis es inevitable (1, 2).

En el tratamiento sustitutivo de la IRC terminal, existen varias posibilidades terapéuticas: hemodiálisis y técnicas derivadas de ella, diálisis peritoneal ambulatoria, trasplante y retrasplante renal (*Figura 1*). Esto constituiría el tratamiento integral de la IRC terminal o en Estadio 5 (3).

A.1.2.- Datos epidemiológicos:

A.1.2.1.- Resultados globales: Según los datos del “Informe de Diálisis y Trasplante año 2001 de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos” (4), un total de 4.292 pacientes iniciaron tratamiento sustitutivo renal. En los últimos datos publicados en el año 2005 del “Informe de Diálisis y Trasplante correspondiente al año 2002”, se indica que iniciaron tratamiento sustitutivo renal 4.612 pacientes (5). Durante el año 2003 se realizaron un total de 2.131 trasplantes renales, superando los 2032 trasplantes renales realizados el año 2002 (5, 6). El número estimado de fallecimientos fue de 3.224 pacientes, lo que supone una mortalidad de 92 por millón de población (pmp) en la población cubierta por el citado Informe (5).

A.1.2.2.- Incidencia: La tasa anual de incidencia en España correspondiente al año 2001 fue de 128 pmp y en el año 2002 fue de 131 pmp, muy similar a la de 1999, y ligeramente inferior a la del 2000, con 132 pmp. Si lo extrapolamos a la totalidad de la población española supondría que 5.596 pacientes han iniciado tratamiento (5).

Se sigue confirmando la gran disparidad entre las diversas comunidades autónomas. En el año 2002, la mayor incidencia se ha dado en las Islas Baleares con una tasa de 170 pacientes/pmp, superando a las Islas Canarias que tuvieron la incidencia más elevada en el año 2001 (183 pmp). Geográficamente parece observarse una tasa más alta en las comunidades mediterráneas, cuenca del Ebro y el noroeste de España (3-5).

A.1.2.3.- Incidencia por grupos de edad: La IRC terminal o Estadio 5, es una patología que afecta sobre todo a pacientes ancianos, con un notable aumento en la incidencia a medida que aumenta la edad, siendo 10 veces más frecuente en el grupo de edad de 65 a 75 años que en el de pacientes jóvenes de 15 a 44 años. Si la media global es de 131 pmp, llega a 429 en el grupo de 65 a 75 años, y es algo más baja en los mayores de 75 (5). Esta tendencia también es observada en otros países (3, 7, 8).

A.1.2.4.- Prevalencia: A finales del año 2002 había en tratamiento sustitutivo renal un total de 34.129 pacientes de los cuales 17.167 (50%) estaban en hemodiálisis, 1.708 (5%) en diálisis peritoneal y 15.255 (45%) con trasplante renal funcionante (5). En términos relativos la prevalencia global es de 895 pmp. Al final del año 2001, el número de pacientes en tratamiento renal sustitutivo era de 30.041, implicando una prevalencia global de 885 pmp (4). El número de pacientes en tratamiento ha aumentado en un 27%

entre 1996 y 2002 con una tasa media de crecimiento de la población tratada de casi el 4% anual (5).

A.1.2.5.- Causas de insuficiencia renal: La importancia relativa de cada etiología varía con la edad (Tabla 1), especialmente evidente en el caso de las enfermedades vasculares, que adquieren un gran protagonismo en los pacientes de edad avanzada (4). En el año 2002, casi la cuarta parte de los casos de IRC que llegan a tratamiento sustitutivo son de etiología desconocida, seguida por la diabetes y la nefropatía de origen vascular (5). La diabetes mellitus supuso el 21% de las inclusiones en diálisis del año 2001, siendo la causa más frecuente de todas (3). Circunstancia también observada en otros países (7). Las causas de IRC terminal son muy variables según los grupos de edad. Así en el anciano las causas más frecuentes de inicio de tratamiento renal sustitutivo son las enfermedades vasculares renales y las de etiología desconocida (4, 5).

A.1.3.- Datos comparativos y perspectivas futuras:

Las tasas actuales de incidencia y prevalencia de pacientes en tratamiento renal sustitutivo en España y en relación con la de otros países desarrollados, ocupan una posición intermedia, muy por debajo de las tasas de EEUU y Japón, y en cifras muy similares a las referidas en países europeos. España sigue manteniendo la tasa más alta de trasplante por millón de población (pmp) (3, 6).

Respecto a las perspectivas futuras, Xue y col. (8) realizaron estudios para predecir el número de pacientes a tratar a lo largo de la próxima década y se adivina un crecimiento

sostenido, de modo que al final del año 2010 estarán en las diferentes modalidades de tratamiento sustitutivo casi el doble de pacientes del año 1999.

A.2.- Envejecimiento de la población:

En los países europeos y occidentales, es evidente un envejecimiento de la población, y este hecho también se demuestra tanto en la población que inicia tratamiento renal sustitutivo (3, 9), como en la evolución de la edad límite para la donación renal (6, 10).

A.2.1.- Diálisis en el anciano:

Hace 25 años, cuando comenzó a generalizarse el tratamiento sustitutivo de la IRC terminal con diálisis, no se incluía a pacientes mayores de 60 años. Se intentaba explicar la ausencia de experiencia con las técnicas de depuración extrarrenal y el alto índice de comorbilidad de los pacientes con edad avanzada, aunque el factor limitante principal era la escasez de recursos técnicos y financieros (11 - 13).

A.2.2.- Dilema actual:

Pero el hecho de encontrarnos con una población con IRC de mayor edad (5, 9), a la cual debemos dar una opción terapéutica, nos enfrenta a un dilema:

- 1.- Entrada de paciente en terapia sustitutiva renal con ciertas exclusiones;
- 2.- Inclusión indiscriminada, en lo que se llamó “*ensayo de 30 días*”, esto es dializar a todos los pacientes con IRC terminal un corto periodo de tiempo y luego tomar diferentes actitudes según su evolución (14, 15).

Algunos autores como F. Ortega y col. (15), defendían la “*inclusión en programa crónico de diálisis con matices*”, o lo que es lo mismo, oposición a la entrada indiscriminada de pacientes por dos razones:

1.- Indole ético, expresado por Mallick y El Marasi, “*es un mito confortable creer que una vez que los pacientes han entrado en diálisis, puede serles retirada fácilmente*” (16).

2.- Razón coste-beneficio, puesto que la terapia sustitutiva renal (diálisis-trasplante) es un procedimiento muy caro que sólo debe ser utilizado cuando vaya a significar un beneficio para el paciente (15).

En la actualidad, en la mayoría de los países, incluido España, se cifra el porcentaje de exclusión en torno a un 25% de los teóricos candidatos que llegan a IRC terminal y son evaluados por los correspondientes servicios de Nefrología (17-19).

A.3.- Situación del Trasplante Renal en España:

A.3.1.- Actividad global:

Un paciente con IRC terminal, una vez que ha iniciado el tratamiento con diálisis, debe ser valorado para ser incluido en la lista de espera de Trasplante renal (Tx). En algunas ocasiones, como es el caso de los niños y de los receptores de Tx de vivo, puede llevarse a cabo el Tx antes de iniciar la diálisis.

A.3.1.1.- Actividad de Donación: En el año 2003, hubo en España 1.443 donantes de órganos sólidos, lo que supuso una tasa de donación de 33.8 pmp. En el año 2004, se registraron en nuestro país 1.495 donantes de órganos sólidos, elevándose la tasa por millón de población a 34.6, lo que supuso un incremento en las tasas de donación respecto a los años anteriores (Figura 2) (10). De ellos, 165 fueron donantes en los que ningún órgano pudo ser finalmente utilizado, lo que arroja una cifra de donación de 1.330 donantes eficaces y una tasa de 30.4 donantes eficaces p.m.p., de los que al menos un órgano sólido fue trasplantado. Estos mismos datos en el 2003 fueron 146 donantes no eficaces, por lo tanto una tasa real de donación eficaz de 30.4 donante p.m.p (10).

Esta actividad de donación permitió la realización de un total de 3.683 trasplantes de órganos sólidos en el año 2004 (2.125 trasplantes renales, 1.040 trasplantes hepáticos, 294 trasplantes cardíacos, 143 trasplantes pulmonares, 74 trasplantes de páncreas y 7 trasplantes intestinales) (10).

A.3.1.2.- Características de los donantes: La edad media de los donantes en el año 2004 ha sido 50.7 ± 19.4 años, por encima de la media de 48.4 ± 19.8 años del año 2003 (Figura 3) (10). Como en años anteriores y en una tendencia ligeramente ascendente que no se ha roto nunca, se mantiene el predominio masculino (62.9%) así como el grupo sanguíneo A (43.7%) (10). En este momento, el 68% de los donantes tienen más de 45 años y el 38.2% más de 60 años. La causa de muerte más frecuente entre los donantes es la hemorragia cerebral (59.9%) seguida por los accidentes en vehículos de motor (15.5%) (10).

A.3.2.- Actividad del Trasplante renal:

En la actualidad existen en España 42 centros autorizados para realizar este procedimiento, 35 de adultos y 7 de trasplante infantil.

A.3.2.1.- Datos globales: Durante el 2004 se han realizado en nuestro país 2.125 Tx de los que 68 eran trasplantes infantiles (edad <16 años) (*Figura 4*). La tasa de Tx de cadáver pmp se sitúa en 47.8 lo que nos coloca a la cabeza mundial de este tipo de trasplante (10).

La actividad de trasplante renal realizada en España ha sido prioritariamente de donante cadáver. Durante el año 2004 se han realizado 61 Tx de donante vivo, lo que supone el 2.87% del total de la actividad renal y una de las cifras más bajas de los países de nuestro entorno (5, 6, 10). De todas formas hay que resaltar que este tipo de trasplantes, aún siendo todavía en nuestro país muy escaso, se han duplicado respecto a los que se realizaba tan sólo hace 2 años (10).

A.3.2.2.- Características de los donantes renales: La edad media de los donantes renales es de 48.4 ± 19.8 años, siendo el 61.8% de ellos, hombres. Las principales causas de muerte fueron en el 59.4% accidentes cerebro-vasculares, en el 29% traumatismo craneoencefálico y el resto (11.6%) fue debido a otras causas entre las que destaca la anoxia cerebral (10).

A.3.2.3.- Lista de espera de trasplante renal: En los últimos años en los países desarrollados en general, se ha producido un progresivo incremento de los pacientes en

lista de espera para Tx. En nuestro país la lista de espera renal ha ascendido ligeramente respecto a los años anteriores (4.026 en el año 2003 y 4.231 en el año 2004). La tendencia de esta lista durante la última década ha sido descendente, disminuyendo desde los 5.593 del año 1991 a los 4.231 actuales (20.1% del total de pacientes en diálisis) (*Figura 5*) (10).

A.3.3.- Trasplante renal en la actualidad:

A.3.3.1.- *Problemática*: El incremento en el número de pacientes en lista de espera para Tx observado en los últimos años, está favorecido por diversas circunstancias. Entre ellas está el aumento de la edad de los pacientes en tratamiento renal sustitutivo, que añadido a la escasez de órganos para trasplante, trae consigo que muchos pacientes no lleguen a recibir un trasplante (20).

Cada año alrededor de 3.000 pacientes mueren en EEUU mientras esperan un trasplante de órganos, y casi 100.000 potenciales candidatos para trasplantes, mueren antes de entrar en alguna lista de espera. De esta forma ante la elevación que se produce de un 11% anual en el número de pacientes en la lista de espera para trasplante renal, solo hay un 4% de incremento en el número de riñones trasplantados (*Figura 6*) (20, 21). Esto implica la necesidad de aumentar el número de órganos para trasplante.

A.3.3.2.- *Trasplante renal en pacientes de edad avanzada*: El Tx en pacientes mayores ha sufrido una evolución histórica. En la década de los años 70, los pacientes de edad avanzada (a partir de los 45 ó 50 años) eran considerados como un grupo de alto riesgo, estando incluso contraindicado en ellos el Tx debido a los malos resultados.

Progresivamente, los resultados han ido mejorando, así como el límite de edad para considerar que un receptor era de edad avanzada, aceptando a pacientes mayores de 55, 60 y en la actualidad, mayores de 65 ó 70 años (22-24).

A.3.4.- El donante marginal en el trasplante renal:

Para intentar solucionar los problemas entre la demanda y la oferta en el Tx, se han usado diversas políticas para expandir el pool de donantes.

A.3.4.1.- El donante renal de edad avanzada: La edad límite para la donación renal se ha ido incrementando progresivamente a lo largo de los años ochenta y noventa. Si en 1985 era tan sólo de 50 años, actualmente se realizan Tx con riñones de donantes mayores de 75 años (*Figura 7*) (10, 11, 24).

A.3.4.2.- Donante con Diabetes y/o Hipertensión arterial: Si la diabetes no ha producido nefropatía, no existe ninguna contraindicación para la donación renal (25). Incluso existe experiencias de trasplante de riñones diabéticos con función renal normal pero con lesiones glomerulares típicas de esta enfermedad (26). El mismo razonamiento puede aplicarse al donante con hipertensión arterial. Ante la duda sobre la repercusión renal de estas patologías, se debe hacer biopsia pretrasplante.

A.3.4.3.- El donante renal infantil: Los resultados son excelentes cuando la edad del donante es mayor de 2-5 años y peores cuando los donantes son menores de 3 años (27, 28), debido a la alta incidencia de trombosis vasculares. Ciertos grupos, como el del

Hospital Clínico de Madrid, tienen excelentes resultados con Tx en bloque de donantes menores de 3 años (29).

A.3.4.4.- Donantes con fracaso renal agudo: Los deterioros agudos de la función renal en un donante no contraindican la donación porque son reversibles. En estos casos, se puede hacer la extracción renal y comprobar mediante una biopsia que no hay necrosis cortical (30).

A.3.4.5.- Donantes a corazón parado: Sánchez-Fructuoso y col. (31) han obtenido unos excelentes resultados del Tx con los riñones de donantes a corazón parado. Aunque tardan más tiempo en recuperar la función renal, la supervivencia del injerto es similar a la de los riñones de donantes en muerte cerebral y con una mejor creatinina sérica a largo plazo.

A.3.4.6.- Donantes renales con serología positiva para virus B y C de la hepatitis: Uno de los puntos clave en la selección de los órganos es asegurar, en la medida de lo posible, la ausencia de transmisión de infecciones o tumores. Todos los donantes con HIV o sospecha de tenerlo, deben ser desechados. Los portadores del virus B y C de la hepatitis se pueden aceptar utilizando sus riñones en receptores portadores de estos mismos virus (32- 34).

A. 4.- Trasplante renal usando donantes de edad avanzada:

En la última década, en los países desarrollados en general y en nuestro país en particular, se ha producido un progresivo incremento de los pacientes en lista de espera

para trasplante. A pesar del aumento anual del número de donaciones de cadáver, la insuficiente oferta de riñones donados para satisfacer la demanda de Tx, obligó a ampliar los criterios de aceptación de los donantes, fundamentalmente el criterio de la edad (35-39).

A.4.1.- Potencial de donación:

Desde un punto de vista demográfico, y aunque las pirámides de población en Occidente se están invirtiendo, el estrato de población mayor de 60 años solo supone un 20% del conjunto total de la población. Sin embargo, este grupo de edad presenta una incidencia de accidentes cerebrovasculares, que pueden producir muerte cerebral, cientos de veces superior a la que se observa en la población menor de 60 años (40). Por otra parte, las causas más frecuentes de muerte cerebral en la población joven, como son los accidentes de tráfico y laborales, están en descenso, debido a las obligadas políticas preventivas que toda sociedad moderna debe imponer a sus ciudadanos. Como consecuencia de todo lo anterior, los potenciales donantes de órganos mayores de 60 años deben llegar a superar a los que son menores de esa edad, si el proceso de donación y trasplante se realiza de acuerdo a los cánones dictados por el modelo de coordinación español (3, 11).

Uno de los inconvenientes es la no instauración de un soporte respiratorio, necesario para hacer muerte cerebral, en un no despreciable número de casos de patología cerebral isquémica o hemorrágica en este grupo de pacientes añosos. En un trabajo realizado en el Hospital 12 de Octubre (41), se comprobó que la edad media de pacientes con hemorragia cerebral que fallecieron por depresión respiratoria sin que llegaran a ser

intubados, era de 75 años. Hipotéticamente, si se les hubiera aplicado soporte respiratorio y todos hubieran llegado a muerte cerebral, el número de donantes se hubiera incrementado en un 62%.

A.4.2.- Utilización de estos donantes:

En nuestro país, que se encuentra a la cabeza en las tasas de donantes por millón de población en el mundo, desde el final de los años noventa hemos llegado a los 34 donantes pmp, con un cambio claro en el perfil del mismo. En los primeros noventa estábamos en una tasa de donación de 18 donantes pmp, con una media de edad del donante de 30 años, un porcentaje de donantes mayores de 60 años menor del 10% y un predominio del traumatismo craneoencefálico como causa de muerte (60% del total de donantes). En el año 2004 hemos alcanzado los 34.6 donantes pmp, con una media de edad del donante adulto de 50 años (20 más que en 1990), un porcentaje de donantes mayores de 60 años de un 35% y un predominio claro del accidente vascular cerebral hemorrágico como causa de muerte (59.4% del total de donantes) (6, 10).

Este fenómeno ha provocado un incremento en la edad límite para la donación renal, que actualmente está por encima de los 75 años (11). Por otro lado, en los últimos años se ha facilitado el acceso de los pacientes mayores de 65 años con insuficiencia renal a la diálisis (4, 5). Los avances médicos y quirúrgicos en el campo del trasplante renal han permitido su acceso también a esta terapéutica. Esto ha ido incrementando progresivamente las listas de espera para trasplante renal, sin que la disponibilidad de órganos de donantes convencionalmente aceptados para trasplante, hayan podido reducirlas (10).

Esta escasez de donantes justificó la ampliación de la edad del donante renal. Tradicionalmente, los potenciales donantes añosos fueron rechazados para trasplante renal porque aunque presentarán una creatinina sérica normal, tenían una pérdida nefronal ligada a la edad (42) y a otros factores, como la hipertensión arterial y la diabetes.

Sin embargo, la escasez de donantes, el disponer de receptores de edad avanzada, donde es más fácil usar riñones de donantes de similar edad, y los aceptables resultados en las primeras experiencias con estos donantes publicadas por Rao y col. en 1990 (36), llevó a muchos equipos de trasplante a ampliar el criterio de la donación (11, 39).

A.4.3.- Supervivencia del injerto procedente de donantes añosos:

En los diversos trabajos publicados se describe que la supervivencia de estos injertos a medio y largo plazo es inferior a la descrita con donantes más jóvenes (43-47). Alexander y col. (39), señalaban que según aumenta la edad del donante, empeora la supervivencia del injerto durante el primer y el segundo año. De tal forma que la supervivencia de los injertos de donantes mayores de 55 años alcanza el 65% a los dos años, unos 15 puntos por debajo de la que tienen los trasplantes con donantes de edades entre 15 y 45 años.

A.4.4.- Criterios de selección de los receptores de estos donantes:

A.4.4.1.- Características de los receptores que recibirán este tipo de riñones: La mayoría de los equipos que usan estos donantes, señalan que deben ser trasplantados en

receptores mayores. Cecka y Terasaki (44), analizando los registros de UNOS, señalaron que los riñones de donantes mayores implantados en receptores mayores, presentaban una mejoría en la supervivencia del implante (43% a los 10 años, si se implantaban en receptores mayores de 60 años, frente a 30% si se hacía en receptores entre 45 y 60 años). Esto podría atribuirse a que estos receptores mayores, al presentar una menor reactividad inmunológica, tendrían una menor incidencia de rechazo agudo y supervivencia del injerto.

A.4.4.2.- Función renal y proteinuria: Solá y col. (47), analizando los resultados de su Hospital, describían excelentes resultados del Tx renal con donantes mayores. De 84 Tx estudiados, con una edad media del donante de 69 años, encontraba una supervivencia actuarial del injerto del 85% a los dos años (20 puntos por encima de lo descrito por Alexander y col. (39)) y del 81% a los 5 años. Para obtener estos resultados hicieron una cuidada selección de los donantes, asegurándose que su aclaramiento de creatinina según la fórmula de Cockcroft-Gault (48), fuera superior a 60 ml/min, que no tuviesen proteinuria de 24 horas mayores de 0.5 gramos y que ecográficamente, los riñones fueran normales.

A.4.4.3.- Masa nefronal y porcentaje glomeruloesclerosis: Los riñones de los donantes mayores tienen una pérdida nefronal debido a la edad y a patologías asociadas como la hipertensión arterial y la diabetes (41). Gaber y col. (49) describían la correlación entre el grado de glomeruloesclerosis en los riñones trasplantados y la supervivencia. Así, en los riñones con un porcentaje de esclerosis glomerular superior al 20%, comparados con los que presentaban porcentajes inferiores al 20%, tenían mayor incidencia de no función primaria, menor supervivencia y peor creatinina sérica al final del seguimiento.

Otros autores hablan de analizar el grado de fibrosis (50), o del grado de daño vascular (51, 52). Pokorna y col (53), comentan que la cuantificación exclusiva de glomérulos esclerosados, no permite discriminar sobre la aceptación o no de un riñón marginal. En la revisión sobre las biopsias de donantes renales subóptimos que hizo E. Vázquez Martul y col. en la revista “Nefrología” (54), llegó a la conclusión que no existía un criterio actual claro para la selección de estos riñones.

A.5.- Doble trasplante renal simultáneo:

La puesta en marcha en los últimos años del doble trasplante en un solo receptor ha permitido utilizar de forma segura estos riñones con glomeruloesclerosis superior al 20% y de esta forma disminuir el número de riñones desechados procedentes de donantes mayores. Con esta opción, al duplicar la masa renal trasplantada, en teoría, trasplantamos más unidades funcionales que al implantar un injerto único de donante ideal, tratándose de contrarrestar los riesgos de peor función y peor supervivencia de los injertos.

A.5.1.- Antecedentes históricos:

Los antecedentes más antiguos de esta modalidad de trasplante renal doble en un solo receptor son los implantes en bloque de ambos riñones cuando el donante es infantil (29). Esta técnica se ha utilizado, aunque no de forma generalizada, desde los años ochenta.

En los primeros años noventa, Brenner y col. (55) encuentran una relación entre la masa renal trasplantada y la nefropatía crónica del injerto renal. Para paliar esta complicación proponen aumentar la masa renal trasplantada, trasplantando los dos riñones de cualquier donante a un único receptor. De inmediato surgen opiniones en contra que dicen que esta política reduciría el número de riñones disponibles y, por consiguiente, habría un impacto negativo en las lista de espera para trasplante renal y, además, esta técnica tendría una mayor morbilidad quirúrgica. Los partidarios de esta teoría postularon que la reducción en la incidencia de la nefropatía crónica del injerto se traduciría en una mayor supervivencia del trasplante renal, disminuyendo el retorno de los pacientes a diálisis y a las listas de espera. Además la cirugía actualmente presenta pocas complicaciones, existiendo el antecedente de los trasplantes dobles con riñones de donantes infantiles.

En medio de esta polémica, la idea es captada por algunos grupos para realizar trasplantes dobles con riñones que “*nadie quiere*” para trasplante simple por la edad del donante, o los antecedentes de hipertensión arterial o diabetes o la existencia de una biopsia renal con un alto porcentaje de glomeruloesclerosis.

A.5.2.- Experiencias de dobles trasplantes:

En 1996 se publicaron las primeras experiencias satisfactorias sobre doble trasplante renal a un solo receptor con riñones de donantes marginales (56-58). Los departamentos de Cirugía de las Universidades de Maryland (Baltimore) (56-58) y Stanford (California) (59-60) comenzaron a utilizar esta técnica del doble trasplante renal en un solo receptor cuando los donantes mostraban signos de presentar una masa renal

disminuida tras analizar el aclaramiento de creatinina calculado por la fórmula de Cockcroft-Gault o las lesiones histológicas de los riñones. En la primera comunicación de esta técnica (56), publicaron 10 casos de dobles trasplantes en los que el donante tenía una edad media de 62.7 años, con un rango desde 40 a 78 años. Todos estos riñones implantados en pareja habían sido desechados para trasplante simple por presentar un aclaramiento de creatinina calculado bajo o mostrar la biopsia renal un porcentaje de glomeruloesclerosis mayor del 10%, con mayor o menor grado de atrofia tubular, fibrosis intersticial o hialinosis arteriolar. A los 10 meses, 9 de los 10 dobles implantes mantenían una función renal con una media de creatinina sérica de 1.5 mg/dl.

En el caso de España, en dos reuniones monográficas llevadas a cabo en Mijas y Carmona en 1998, se realizó un documento de consenso para trasplante renal en pacientes de edad avanzada con un riñón de donante añosos, donde se establecía los criterios de selección de donante y receptor y las pautas de inmunosupresión (61).

A. 6.- Experiencia en el Hospital Universitario 12 de Octubre usando riñones procedentes de donantes añosos:

Con objeto de solucionar el aumento en la lista de espera, se han barajado diversas formas para aumentar el número de donantes (11), siendo una de ellas la utilización de donantes de edad avanzada. Las primeras experiencias en el Hospital 12 de Octubre fueron en 1990, usando los riñones de donantes mayores de 60 años (24), logrando una supervivencia inferior a las descritas con donantes de menor edad, pero en todo caso, satisfactorias (a los tres años, tenían una supervivencia del injerto del 64% y del paciente del 90%).

Posteriormente con las primeras experiencias sobre trasplante renal doble publicadas en 1996 (56-58), en nuestro hospital se empezó a aplicar desde Diciembre de 1996 un protocolo destinado a utilizar los riñones de estos donantes mayores de 60 años, colocándolos de forma simple o doble en un mismo receptor (62-64). Los resultados a corto plazo del doble trasplante renal con riñones de donantes de edad avanzada son excelentes (65-69).

Con esta política de dobles trasplantes en el Hospital 12 de Octubre se ha logrado reducir el número de riñones de donantes mayores de 60 años descartados para trasplante renal (de un 35% a un 18%), y aumentar el número de trasplantes renales realizados (una media de 7.5 a una media de 11) (70), consiguiendo unos aceptables resultados en la función renal y en la supervivencia del injerto y del receptor, así como en la calidad de vida del receptor.

B.- JUSTIFICACIÓN DEL
ESTUDIO / HIPÓTESIS

B.1.- Justificación del estudio:

La utilización de riñones de donantes de edad avanzada, aún hoy día resulta controvertido, ya que algunos grupos desechan su uso porque con ellos se obtienen peores resultados. Los grupos más críticos con esa teoría, matizan que esos peores resultados son consecuencia de una mala selección tanto del donante mayor como del receptor que debe recibir esos riñones. Si seleccionáramos donantes renales mayores con función renal (creatinina sérica o aclaramiento calculado según la fórmula de Cockcroft-Gault) normal y riñones macroscópicamente normales y microscópicamente con baja glomeruloesclerosis, y los implantamos en receptores mayores, los resultados mejorarán. De esta forma con estas pautas de selección del donante más mayor, se puede ampliar la edad del donante por encima de 70 y 80 años. Si además contemplamos la posibilidad de doblar la masa renal con el trasplante doble cuando el donante es extremadamente mayor (> 75 años) o tiene glomeruloesclerosis mayor del 15%, podemos mantener los buenos resultados, ampliando extremadamente la edad de donación.

El estudio, por tanto, está justificado para buscar la forma más adecuada de utilización de los riñones de donantes de edad avanzada, para ampliar el número de donantes, y con ellos aumentar el número de trasplantes obteniendo los más óptimos resultados.

B.2.- Hipótesis:

La realización de trasplantes renales con riñones procedentes de donantes mayores de 60 años, seleccionados con estrictos criterios funcionales y morfológicos, y contemplando la posibilidad de implantarlos de forma simple en dos receptores de edad avanzada o los dos riñones en un solo receptor también de edad avanzada, ofrecería unos buenos resultados a corto, medio y largo plazo, tanto en lo referente a la supervivencia del paciente como a la del injerto, permitiendo de esta forma ampliar el número de donantes aceptados y de trasplantes realizados.

C.- OBJETIVOS

- 1.- Evaluar los resultados en cuanto a supervivencia del injerto y del paciente y la función renal a corto y largo plazo del trasplante renal con riñones procedentes de donantes mayores de 60 años, trasplantados tanto de forma doble o simple y validar los criterios utilizados de selección del donante mayor y receptor mayor.

- 2.- Análisis de las diferentes variables dependientes del donante y del receptor que condicionan los resultados del trasplante renal con donantes mayores de 60 años, a corto y largo plazo.

- 3.- Establecer el perfil de complicaciones post-trasplante en este grupo de trasplantes renales con riñones de donantes mayores de 60 años y sus diferencias con un grupo control de trasplantes con donantes menores de 60 años realizados en el mismo periodo de tiempo.

D.- PACIENTES Y METODOS

En Diciembre de 1996, se inició en el Hospital 12 de Octubre un protocolo para utilizar los riñones procedentes de donantes mayores de 60 años. En la presente tesis hemos realizado un análisis observacional de tipo cohortes, de todos los trasplantes renales realizados desde Diciembre de 1996 a Diciembre del 2001 en este Hospital, tras aplicar un protocolo de selección de donante mayor de 60 años. El seguimiento fue de 63 meses, con una media de 35 ± 18 meses.

D. 1.- Descripción del protocolo:

Una vez comprobado la función renal normal en los riñones de los donantes de cadáver aceptado por el Equipo de Trasplante del Hospital 12 de Octubre, se realiza un examen macroscópico de los riñones, prestando especial atención al tamaño, color, presencia de cicatrices o formaciones quísticas o tumorales, y a la morfología y características de los vasos renales. Posterior a esta exploración, si el donante es menor de 60 años, se decide si pueden usarse para el trasplante o deben ser rechazados.

Si los riñones proceden de pacientes mayores de 60 años, y macroscópicamente eran aceptados, se les realizaba una biopsia utilizando técnicas de congelación para procesar el material obtenido y valorar el porcentaje de Glomeruloesclerosis (%GE). Cuando el %GE era menor de 15%, y los donantes tenían entre 60 y 74 años, se efectuaba Trasplante Renal Simple (TRS) en dos receptores diferentes.

El Trasplante Renal Doble (TRD) se realizaba en un solo receptor si la edad del donante estaba entre 60 y 74 años y el %GE era de 15% o mayor (considerando el mayor

porcentaje de las dos biopsias de ambos riñones procedentes del mismo donante). El TRD siempre se realizaba si el donante era de 75 años o mayor.

Aquellos riñones en los cuales el %GE sea mayor del 50% o en los cuales exista cambios intersticiales o vasculares graves, se rechazaban para trasplante.

D. 2.- Grupos:

Se dividieron los diversos trasplantes realizados en tres grupos a estudio:

.- Grupo I: Trasplante renal doble en el mismo receptor. Utilizando riñones de donantes mayores de 75 años, o entre 60 y 74 años con %GE mayor de 15%.

.- Grupo II: Trasplante renal simple. Usando los riñones de donantes entre 60 y 74 años con %GE menor de 15%.

.- Grupo III (grupo control): Trasplante renal simple. Utilizando los riñones de donantes menores de 60 años.

No fueron incluidos en el estudio aquellos trasplantes que no cumpliesen estos criterios, los que procediesen de donante vivo o de donante infantil, o se tratase de trasplante combinado de dos órganos sólidos (trasplante hepato-renal, pancreático-renal o cardiaco-renal).

D. 3.- Selección de los receptores:

Se realizó en función de:

- .- Identidad del grupo sanguíneo
- .- Similar edad entre receptores y donantes
- .- Histocompatibilidad HLA

D. 4.- Tratamiento inmunosupresor:

Se basó en triple terapia con esteroides (E), Ciclosporina A (CSA) o Tacrolimus (FK), y Micofenolato Mofetil (MMF). En el caso de los receptores de donantes mayores de 60 años, la dosis inicial fue de 5 mg/kg/día para la CSA y de 0.1 mg/kg/día para el FK. Posteriormente se realizaba un ajuste de dosis tratando de lograr niveles en sangre de 100 – 150 ng/ml para la CSA y de 5 – 7 ng/ml para el FK. Por el contrario, los receptores de riñones de donantes menores de 60 años, la dosis inicial era mayor; 10 mg/kg/día para la CSA y 0.2 mg/kg/día para el FK, con modificación de la dosis tratando de lograr niveles en sangre de 150 – 300 y 8 – 15 ng/ml, respectivamente. Los niveles de CSA, fueron todos basados en C0 (a las 12 horas de la última toma).

Los receptores de un injerto renal de cadáver con prolongado tiempo de isquemia fría o aquellos procedentes de donantes inestables hemodinámicamente, recibían terapia secuencial con globulina antitimocítica (ATGAM). Los receptores hiperinmunizados (es decir, con una tasa de anticuerpos frente al panel mayor del 50%), y los receptores de un segundo o más trasplante, recibían cuádruple terapia. Esta pauta de inmunosupresión consistía en 7 a 10 días con ATGAM añadida a una triple terapia con E, CSA o FK, y

MMF. La profilaxis anti-citomegalovirus (anti-CMV) se hacía con ganciclovir, solo en los pacientes tratados con ATGAM o en los que tenían un estatus de CMV positivo en el donante y negativo en el receptor. Todos los transplantados recibieron 9 meses de tratamiento con cotrimoxazol como profilaxis contra el Pneumocystis.

Los episodios de rechazo agudo, se trataron de confirmar con biopsia renal percutánea. En el caso de tener la sospecha clínica, con o sin confirmación histológica, se trataron con pulsos de esteroides intravenosos (metilprednisolona 1 gr/día) durante 3 días. En el caso de episodios de rechazo resistente a los esteroides, se administró un ciclo de OKT3 o ATGAM durante 7 a 10 días (nunca más de 14 días).

D. 5.- Técnica quirúrgica del doble trasplante renal:

Para la implantación de ambos riñones en un solo receptor pueden usarse varios abordajes quirúrgicos (71-72):

- 1.- Implantación bilateral en el espacio retroperitoneal de ambas fosas iliacas a través de dos incisiones quirúrgicas independientes.
- 2.- Colocación de ambos injertos en el espacio retroperitoneal de la misma fosa iliaca, uno de ellos en situación más craneal con anastomosis arterial a arteria iliaca común y venosa a vena cava si es en el lado derecho o vena iliaca común si es en el lado izquierdo y el otro más caudal con las anastomosis vasculares a iliacas externas.

La mayoría de los dobles trasplantes renales realizados en el Hospital 12 de Octubre, han sido colocados bilateralmente en ambas fosas iliacas a través de dos incisiones quirúrgicas independientes, utilizando la clásica anastomosis vascular termino-lateral. En 6 casos se colocaron ambos injertos en la misma fosa iliaca. La reconstrucción del tracto urinario fue realizada mediante técnica antireflujo de ureterocistostomía.

D. 6.- Definiciones de las diversas variables evolutivas del trasplante renal:

.- Retraso en la función renal o Necrosis Tubular Aguda (NTA): Cuando el receptor precisa al menos una diálisis durante la primera semana post-trasplante, antes de iniciar el descenso espontáneo de la creatinina.

.- No Función Primaria (NFP): El injerto renal no ha funcionado en ningún momento en la evolución post-trasplante, y el receptor continúa precisando diálisis. Todos los pacientes que fallecieron sin recuperar la función renal fueron incluidos en esta categoría.

.- Rechazo Agudo (RA): El diagnóstico se establece por biopsia renal o empíricamente en aquellos casos en los cuales no pudo realizarse la biopsia. En este último caso, el diagnóstico de rechazo se basó en el incremento de los valores de creatinina sérica que tras descartarse hidronefrosis, no podían ser explicados por ningún otro factor tóxico o hemodinámico, y respondían al tratamiento antirrechazo.

.- Nefrotoxicidad por ciclosporina o por tacrolimus: La nefrotoxicidad aguda por anticalcineurínicos se diagnosticaba clínicamente por una prolongada duración de la NTA, que se recuperaba al bajar los niveles de CSA o FK, o bien por deterioros leves o moderados de la función renal que podían acompañarse a veces de hipertensión arterial, hiperuricemia, hipercaliemia y/o acidosis metabólica, junto a niveles elevados en sangre de estos fármacos, que mejoraban con el descenso de la dosis y los niveles. Si mediante la reducción gradual de la dosis del fármaco y la monitorización estrecha de los niveles y de la creatinina sérica no se apreciaba una mejoría de la función renal, se realizaba una biopsia renal que establecía el diagnóstico definitivo entre nefrotoxicidad por anticalcineurínicos y rechazo agudo.

D. 7.- Variables analizadas:

D.7.1.- Las variables relacionadas con las características del donante fueron: edad; sexo; etiología de la muerte cerebral; niveles de creatinina sérica pre-extracción; diuresis y proteinuria; utilización de drogas vasoactivas pre-extracción y porcentaje de Glomeruloesclerosis en la biopsia pre-implantación.

D.7.2.- Las variables dependientes del receptor y de la evolución del injerto fueron: edad; sexo; etiología de la IRC; tiempo en diálisis; serología virus de la hepatitis C y B; talla; peso e índice de masa corporal pretrasplante; antecedentes de hipertensión arterial y número de drogas para su tratamiento; número de trasplantes previos; histocompatibilidad HLA; anticuerpos citotóxicos; tratamiento inmunosupresor inicial y final; dosis y niveles sanguíneos de CSA y FK al final del seguimiento; tiempo de

isquemia fría (TIF); incidencia de NTA, tiempo de duración y número de diálisis efectuadas; incidencia y etiología de NFP; incidencia y tipo de RA; valores de creatinina sérica, proteinuria, tensión arterial (sistólica, diastólica y tensión arterial media), peso e índice de masa corporal a los 1, 3 y 6 meses, y a 1, 2, 3, 4 y 5 años; complicaciones quirúrgicas (hematomas, infección de la herida quirúrgica, seromas complicados); complicaciones infecciosas (infecciones urinarias, infecciones herpéticas, infección por citomegalovirus, infección por hongos); otras complicaciones (linfoceles, estenosis y fístulas urinarias, trombosis de vasos renales, estenosis arteria renal); supervivencia del paciente y causa del exitus; supervivencia del injerto y causas de la pérdida del injerto; días de hospitalización post-trasplante inmediato; número de ingresos y días de hospitalización en el periodo de seguimiento.

D.7.3.- Definiciones de diversas variables:

.- Hipertensión arterial (HTA) en los pacientes receptores de un trasplante renal: Existencia de cifras de presión arterial iguales o superiores a 140 mmHg de tensión sistólica y/o 90 mmHg de tensión diastólica y/o la necesidad de medicación antihipertensiva (73).

.- Índice de masa corporal (IMC): Peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros.

.- Obesidad, definida en función de los parámetros señalados por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO), en el Consenso Español de

1995 (74-75). Hablamos de obesidad cuando el índice de masa corporal es igual o superior a 30, y de sobrepeso cuando es de 25 a 29.9 (*Tabla 2*).

D. 8.- Análisis estadístico:

Los resultados obtenidos fueron analizados según el sistema estadístico SPSS (Statistics Program for Social Science), versión 10.0. Los datos están expresados como media \pm SD (desviación típica). Los valores de $p < 0.05$ fueron considerados como estadísticamente significativos.

Las diferencias en las variables de los donantes y receptores entre los grupos, fueron analizadas usando el test de la t de Student, para comparar dos variables continuas y el análisis de la varianza (ANOVA), cuando se trataba de más de dos variables continuas. El test de Chi cuadrado se usó para comparar variables nominales.

La determinación de la supervivencia del injerto y del paciente se realizó usando las curvas de supervivencia actuarial de Kaplan-Meier. Para la comparación de supervivencias usamos el test de Log Rank.

Se realizó un análisis multivariante usando el modelo de regresión de Cox. Se analizó los factores que podrían influir en la supervivencia del receptor y en la del injerto, censurando y sin censurar el exitus del receptor con injerto funcionante, tanto en el grupo de donantes añosos (grupo I y II), como en la suma de los tres grupos. Las variables estudiadas fueron las siguientes: la edad del receptor y del donante, la creatinina sérica del donante, el porcentaje de GE en la biopsia pretrasplante, el número

de incompatibilidades para HLA DR, HLA B y HLA A, el tiempo de isquemia fría, la necrosis tubular aguda o retraso en el funcionamiento del injerto, la existencia de rechazo agudo, el valor de la creatinina sérica (a los 3, 6, 12, 24, 36 y 48 meses de evolución), la proteinuria al 6º mes y 1 y 2 años, los días de hospitalización en el post-trasplante inmediato, el número de reingresos y los días de hospitalización en los mismos.

E.-RESULTADOS

En el periodo de estudio de Diciembre de 1996 a Diciembre del 2001, se realizaron en el Hospital 12 de Octubre un total de 631 trasplantes renales. En función de los criterios definidos en el apartado de material y métodos, se dividió a los pacientes trasplantados en tres grupos:

- Grupo I (G I): Trasplantes renales procedentes de donantes mayores de 60 años, colocándose los dos riñones en el mismo receptor (dobles trasplantes). Total de trasplantes: 56.
- Grupo II (G II): Trasplantes renales procedentes de donantes mayores de 60 años, colocándose un riñón en cada receptor. Total de trasplantes: 141.
- Grupo III (G III): Trasplantes renales procedentes de donantes menores de 60 años, colocándose cada riñón en un solo receptor. Total de trasplantes: 395.

Además, hubo un total de 39 trasplantes renales que no fueron incluidos en el estudio por diversas causas:

- .- No cumplir los criterios del protocolo. En total fueron 11 casos: 9 casos porque en función de la edad de los donantes, deberían haber sido trasplantados los dos riñones en el mismo receptor, decidiéndose la colocación de forma separada en dos receptores diferentes y 2 casos porque en función de la edad de los donantes deberían haberse colocados como simples, pero se decidió la implantación como doble trasplante renal.
- .- En 22 casos se trataban de trasplantes de dos órganos sólidos simultáneos: 2 trasplantes hepato-renales: 1 trasplante cardiaco-renal: 18 trasplantes

pancreáticos-renales: y un segundo trasplante renal en un paciente con trasplante pancreático-renal previo y trombosis del injerto renal en el post-trasplante inmediato.

.- En 4 casos se trataba de trasplante renal de donante vivo.

.- En 2 casos procedían de donante infantil.

Se realizó un seguimiento de la evolución de la función renal, supervivencia del injerto y del receptor y de las complicaciones. El tiempo medio de seguimiento fue: en el G I de 35.59 ± 18.23 meses, con un rango de 4-63 meses; en el G II, 33.79 ± 16.66 , rango 4-63 meses; en el G III 34.15 ± 16.71 , rango 3-63 meses.

E.1.- Características del Receptor (Tabla 3 y Figura 8):

La edad media del receptor fue mayor en los grupos de los donantes añosos (62 ± 5.9 años en el G I con rango entre 49 – 73 años, y 63.9 ± 7 años en el G II con rango entre 28 - 80 años), que en el grupo control (42.75 ± 11.68 años en el G III con rango entre 17 – 72 años), según corresponde a los criterios comentados de nuestro protocolo. En los tres grupos, predominó el sexo varón (30 varones en el G I, 83 en el G II y 222 en el G III), no siendo significativo en ningún caso.

La etiología de la IRC (*Figura 8*) más frecuente en el G I fue las glomerulonefritis crónicas (GNC) con un 21.4%, y en segundo lugar las enfermedades poliquísticas y las vasculares, con un 16.1% cada uno. En el G II, la más frecuente fue las enfermedades poliquísticas (17%) y en segundo lugar fueron las enfermedades vasculares y las

pielonefritis/nefritis intersticial (16.3% cada una). Finalmente, en el G III volvía a predominar las GNC (28.9%), y más distantes las enfermedades hereditarias (14.7%). Todos los grupos, tenían una alta tasa de las causas de IRC no filiadas, aunque en ningún grupo eran estadísticamente significativas. Sí mostraba una significación estadística ($p < 0.001$) entre los G II y G III, respecto a la etiología de la GNC y las enfermedades hereditarias, más frecuente en el G III, y las enfermedades vasculares, más frecuentes en el G II.

No hubo diferencia significativa respecto al tiempo en diálisis, aunque cuantitativamente, permanecían más tiempo en diálisis los pacientes del G III (31.13 ± 31.5 meses, frente a los 26.39 ± 31.82 meses en el G I y los 27.8 ± 28.54 meses en el G II).

Como era de esperar, existía poca proporción de pacientes con serología positiva para el virus de la hepatitis B (VHB) y el de la hepatitis C (VHC). En el G I, sólo 4 pacientes VHC positivos, y ninguno VHB. En el G II, 14 VHC y 2 VHB. En el G III, 46 VHC y 17 VHB. Estos datos estaban en consonancia con la proporción de pacientes con estas serologías presentes en nuestra población en diálisis.

Respecto a los trasplantes, en el grupo de los trasplantes con donantes añosos, no hubo ningún tercer Tx, y existieron escasos segundos Tx (1 en el G I, y 3 en el G II). En el G III, hubo 58 pacientes que recibieron su segundo Tx y 8 recibieron su tercer Tx.

La media de las tasas de anticuerpos máximos y actuales fue similar en el G I y G II (4.95 ± 14.3 y 4.3 ± 13.2 , respectivamente, para la tasa de anticuerpos máximos, y

2.95±12.6 y 1.4±5.3, respectivamente, para la tasa de anticuerpos actuales). En el G III eran mayores los valores medios (10.2±22.5 los máximos y 3.7±3 los actuales) siendo casi significativos ($p<0.01$). La proporción de pacientes hiperinmunizados (tasa de anticuerpos citotóxicos mayores del 50%) fue del 5.35% (3 pacientes) en el G I, 2% (3 pacientes) en el G II y 8% (32 pacientes) en el G III.

En relación a los datos antropométricos, la talla fue similar en los tres grupos, sólo algo mayor en el G III (164±8 cm. respecto a 160 cm. de media en los otros dos grupos). Tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa en el peso en el momento del trasplante (64 kg en el G I, 65.3 en el G II y 64.4 en el G III). Pero sí se evidenció significación estadística ($p<0.001$) en el índice de masa corporal (IMC) entre los grupos IvII y IvIII, presentando mayor IMC el G II (25.77 frente a 24.07 en el G I y 24.24 en el G III).

Más del 80% de los pacientes en los tres grupos presentaban HTA pretrasplante, según la definición realizada en el apartado de material y métodos: el 83.8% de los pacientes de los grupos de donantes añosos (G I y G II) y 81.8% en el G III. Para su tratamiento, además del ajuste del peso seco en diálisis, precisaban una media de 0.8 fármacos en el G I y II, y 1.22 fármacos en el G III, observando diferencia estadística en la comparación entre G I v. G III ($p<0.01$) y G II v. G III ($p<0.001$). De la población trasplantada que presentaba HTA, según se ha definido, no tomaban ningún fármaco antihipertensivo el 23% en el G I, el 18.4% en el G II y el 20.2% en el G III.

E.2.- Características del Donante (Tabla 4):

El donante tenía una mayor edad media en el G I (74.75 ± 5.3 años, con un rango entre 61 – 89 años) que en el G II (68.5 ± 4.7 años, con un rango entre 60 – 83 años). Según lo señalado en nuestro protocolo, en el G III la edad media del donante era mucho menor (37.68 ± 14.2 años, con un rango entre 4 – 59 años). Respecto al sexo, predominaban los varones frente a las mujeres, al igual como sucedía con los receptores.

La etiología de la muerte cerebral era mayoritariamente la hemorragia cerebral espontánea (HCE) en el grupo de los donantes mayores de 60 años (66.1% en el G I, y 75.2% en el G II). En el G III fue más frecuente el traumatismo cráneo-encefálico (TCE) (47.3%), aunque también había una alta proporción de pacientes en muerte cerebral por HCE (42.3%). Esta diferencia puede ser explicada por el predominio en los donantes mayores de patologías que favorecerían la HCE como la hipertensión arterial, la diabetes, etc.

En la situación hemodinámica previa a la donación, más del 80% de los donantes en los tres grupos, precisaban de drogas vasoactivas para su mantenimiento. Era más frecuente el antecedente de hipotensión en el G II (27.6%) y III (35.4%) que en el G I (26.8%). La creatinina pre-extracción no presentaba diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos, con una media menor de 1 mg/dl.

Atendiendo a nuestro protocolo, se realizó biopsia del órgano extraído en el caso de tratarse de donantes mayores de 60 años, presentando un mayor porcentaje de GE los del G I ($17.5 \pm 9.6\%$) que los del G II ($5.8 \pm 4.3\%$).

E.3.- Tratamiento Inmunosupresor (Tabla 5.1 y 5.2):

La *inmunosupresión inicial* (tabla 5.1) se realizó en la mayoría de los pacientes con triple terapia basada en esteroides (E), Micofenolato Mofetil (MMF) y Ciclosporina A (CSA) o Tacrolimus (FK). En los grupos I y II, se utilizó preferentemente la combinación con CSA (85.7% en el GI y 82.3% en el G II), y en el G III se utilizó la combinación con FK (47.6%). En los primeros 6 trasplantes dobles (10.7%) se usó una cuádruple terapia con anticuerpos policlonales (ATGAM) y bajas dosis de CSA durante la primera semana, tratando de reducir el efecto nefrotóxico de los fármacos anticalcineurínicos. En los trasplantes posteriores, se usó una triple terapia basada en bajas dosis de CSA o FK. En el G III, en el contexto de ensayos clínicos multicéntricos, también se utilizaron inicialmente otras combinaciones sin CSA ni FK a base de rapamicina hasta en un 8% de los casos (N=32), y en 6 casos (1.5%) la inmunosupresión inicial incluyó la inducción con Simulect.

La *inmunosupresión final* (tabla 5.1) fue variada, dependiendo de las múltiples circunstancias que pueden producirse durante la evolución de los pacientes trasplantados renales. En el G I, un 48.2% se mantenían con la terapia inicial de E+CSA+MMF, aumentando los que estaban con E+FK+MMF (12.5%). En el G II la terapia con CSA continuaba en un 52.5%, aumentando los tratados con FK hasta el 11.3%. En el G III, el 41.5% de los trasplantados seguían con un tratamiento a base de E+FK+MMF. Las razones de cambio de tratamiento fueron múltiples: nefrotoxicidad, efectos secundarios (en el caso de la CSA, hiperplasia gingival e hipertricosis; en el caso del FK, tendencia a la hiperglucemia; para el MMF, intolerancia digestiva o hematológica).

Analizando los resultados del tratamiento inmunosupresor al final del periodo de seguimiento, las dosis y niveles de CSA (*tabla 5.2*) eran significativamente más bajos en el grupo de los donantes añosos (G I y G II) frente a los del G III, con significación estadística. Este dato estaba relacionado con la diferente dosis usada de CSA en los tres grupos (10 mg/kg/día en el G III, y 5 mg/kg/día en el G I y G II).

Así mismo en las dosis y niveles de FK (*Tabla 5.2*), se observaba también una diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos. También jugaba un papel las diferentes dosis de FK usadas en cada grupo: 0.2 mg/kg/día en el G III, y 0.1 mg/kg/día en el G II y G I. Sin embargo, no se observó diferencia en los valores finales de los niveles de FK.

E.4.- Compatibilidad HLA, isquemia fría, evolución inmediata post-trasplante y rechazo agudo (Tabla 6):

En nuestro hospital además de la compatibilidad de grupo sanguíneo, también se sigue la política de selección del posible receptor en función del *tipaje HLA (DR, B y A)* del donante y receptor. Analizando las incompatibilidades antigénicas entre ambos, era el sistema HLA DR el que tenía menor incompatibilidad presentando diferencia estadísticamente significativa en la comparación del G I v G III y del G II v G III. Los antígenos HLA B y HLA A, no tenían diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos en estudio, y presentaban más de una 1 incompatibilidad de media.

El tiempo de isquemia fría (TIF) fue por encima de 20 horas en los dos grupos con donantes mayores de 60 años (23 ± 3 horas en el G I y 22.7 ± 4 horas en el G II). Por las características del donante y no precisar de la realización de biopsia previa, el tiempo de isquemia fría fue menor en el G III (18.9 ± 5 horas). Claramente había diferencia estadísticamente significativa entre los G I y II frente al G III.

La necrosis tubular aguda (NTA) fue del 46.4% en el G I, del 51.1% en el G II y del 42% en el G III, sin significación estadística entre los diversos grupos. El G I fue quien tuvo menor duración de esta NTA (6.7 ± 4 días), siendo el G III el que presentó mayor duración de la misma (10.7 ± 2 días), no incluyendo los trasplantes con NFP. También se observó la misma frecuencia en cuanto al número de hemodiálisis que precisaron (2.1 ± 1.7 en el G I, y 2.9 ± 2.8 en el G III).

La No Función Primaria (NFP), es decir aquellos trasplantes que nunca funcionaron no pudiendo el receptor dejar la diálisis en ningún momento, se presentó en un 5% en los G II y III y en un 7% en el G I, en todos los casos sin significación estadística.

La nefrotoxicidad por CSA o FK fue escasa en los tres grupos y sin significación estadística, siendo más frecuente en el G II (11.3%) y menos en el G I (3.6%).

Fue más frecuente el rechazo agudo (RA) en el G II (22%) frente a los otros dos (19.6% en el G I, y 19.7% en el G III), sin significación estadística.

E.5.- Complicaciones en el post-trasplante (Tabla 7):

Dentro de las complicaciones que nos hemos encontrado en la evolución de estos pacientes, destacan las complicaciones infecciosas y urológicas.

La infección por citomegalovirus (CMV) apareció con más frecuencia en los G I y G II (19.6 y 15%, respectivamente), que en el G III (6.6%), siendo estadísticamente significativa. En la forma de presentación destacaba la aparición de síndrome febril persistente, y en segundo término los cuadros gastrointestinales (síndrome diarreico, esofagitis) y hematológicos (anemias persistentes, trombopenias). En todos los casos el diagnóstico de certeza se establecía con el nivel de antigenemia de CMV. El tratamiento fue inicialmente con ganciclovir intravenoso y posteriormente oral, según la pauta habitual.

También fueron frecuentes las infecciones complicadas del tracto urinario (ITU). En este apartado se incluían aquellas infecciones que precisaban hospitalización por cuadro de sepsis o por pielonefritis, o los casos de múltiples recidivas. Estas infecciones son más frecuentes en el G I (28.6%) y G II (26.7%) que en el G III (14%), siendo estadísticamente significativo la comparación del G I y G II frente al G III. En la mayoría de las ocasiones, el germen responsable fue *Escherichia coli*, y en menor medida otros patógenos Gram (-) (*Klebsiella*, *Pseudomona*, *Proteus*...).

La infección por virus de la familia herpes (herpes simples, varicela zoster, virus Ebstein Barr), aparecían con más frecuencia en el G II (18.5%) frente al G I (10.7%) y

G III (6.8%), siendo estadísticamente significativo sólo en la comparación del G II y G III.

Se observó una baja tasa de infecciones por hongos en nuestra población (sobre todo aspergilus y candidiasis), no existiendo diferencias significativas entre los dos grupos. En el G I aparecieron en un 1.8% de los casos, 3.5% en el G II y 2.5% en el G III. Dos pacientes perdieron el injerto en el seno de una infección por hongos, debido a la gravedad del cuadro clínico y la nefrotoxicidad de la medicación usada (anfotericina B) para su tratamiento.

Una patología a destacar, sobre todo por la frecuencia y repetidas hospitalizaciones, es el linfocele o colección perirrenal (en muchas ocasiones el contenido no cumple las características de linfa) complicado con hidronefrosis o compresión vascular. En nuestro análisis se ve una gran frecuencia de aparición de estas colecciones complicadas en el grupo de los dobles (28.6%), respecto a los otros dos grupos (13.5% en el G II y 9% en el G III), con clara significación estadística. Esta mayor incidencia en el G I, se explica por la doble incisión y cirugía que se hace en el trasplante doble. En cuanto al tratamiento, menos de un 5% de los linfoceles del G I y G II se resolvieron con un simple drenado, precisando la mayoría cirugía, que en muchas ocasiones, requería múltiples intervenciones.

En los problemas de la herida quirúrgica, incluimos los hematomas complicados (con necesidad de transfusión, precisar drenado o revisión quirúrgica), la infección de la herida, la dehiscencia de la misma y la formación de seromas. No había diferencia

estadísticamente significativa entre el G I (12.5%) y G II (18.5%), y sí aparecía en la comparación del G II frente al G III (11%).

Las complicaciones ureterales fueron estenosis (más frecuentes) y fístulas. La proporción era similar entre los tres grupos (9% en el G I, 12% en el G II y 6.6% en el G III), sin diferencia significativa. Para su resolución la mayoría precisó de cirugía, aunque en 2 pacientes se consiguió un buen resultado con dilataciones ureterales repetidas a través de una nefrostomía.

La trombosis fue otra de las importantes complicaciones encontradas. Un total de 5 receptores (9%) del grupo de los dobles presentaron trombosis del injerto renal. En 2 de los casos (3.6% del total de los trasplantes dobles) fue bilateral, condicionando la no función primaria. El grupo II y III tuvieron una menor incidencia de trombosis (2.1% y 2.3% respectivamente).

Durante el tiempo del estudio aparecieron diversos tumores sólidos, no existiendo diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos. La incidencia y el tipo de tumor encontrado en cada grupo fueron los siguientes:

- .- En el G I, 2 casos (3.6%): un carcinoma vesical, y un tumor cerebral.
- .- En el G II, 6 casos (4.2%): 3 tumores de colon, 2 tumores pulmonares y un adenoma de próstata.
- .- En el G III, 8 casos (2%): 2 carcinomas de pulmón, 3 sarcomas de Kaposi, 2 carcinomas de mama y un linfoma de Burkitt.

Los tumores cutáneos encontrados fueron: en el G I, 3 casos (5.3%) de epiteloma basocelular en la cara; en el G II, 1 caso (0.7%) de carcinoma epidermoide en mandíbula; en el G III, 1 caso (0.2%) de epiteloma basocelular en la cara.

En el G I un alto porcentaje de pacientes (7.1%) presentaron patología cardiovascular, fundamentalmente cardiopatía isquémica, frente a los otros dos grupos (G II, 0.7% y G III, 2 %).

Otra complicación fue la estenosis de la arteria renal del injerto con significación clínica (HTA y aumento de la creatinina sérica), presente en un 8.9% en el G I, 6.4% en el G II y 3.3% en el G III. En la mayoría se realizó angioplastia con buenos resultados, aunque en un caso del G II, se produjo una rotura de la arteria del injerto durante la angioplastia que requirió nefrectomía del mismo.

La incidencia de diabetes post trasplante fue similar en los tres grupos (7.1% en el G I, 7.8% en el G II y 7.3% en el G III). La mayoría de los pacientes que desarrollaron esta patología presentaban antecedentes familiares de diabetes. El tratamiento fue con antidiabéticos orales, inicialmente, o con insulina.

En el G III también se produjeron 3 embarazos (1 aborto y 2 embarazos a término).

E.6.- Supervivencia del Receptor y del Injerto. No Función Primaria

(Tabla 8: Figuras 9, 10 y 11):

Al final del periodo de seguimiento, el *exitus del receptor* fue de un 9% en el G I (5 casos), 15% en el G II (21 casos) y 5.3% en el G III (21 casos), siendo significativo la comparación entre el G II y el G III (*Tabla 8*).

Las diferentes causas de exitus fueron (*Figura 9*):

- En el *grupo de los trasplantes dobles (G I)*: 1 caso por tumor cerebral, 1 por cardiopatía isquémica, 1 por fracaso multiorgánico, 1 por tromboembolismo pulmonar masivo y 1 por rotura de aneurisma de aorta.

- En el *grupo de los donantes añosos colocados de forma simple (G II)*: 3 por patología tumoral (2 carcinomas pulmonares y 1 carcinoma epidermoide de mandíbula), 8 por cardiopatía isquémica, 9 por fracaso multiorgánico en el curso de sepsis y 1 por complicación intraoperatoria durante una cirugía abdominal.

- En el *grupo de los donantes menores de 60 años (G III)*: 3 fueron por neoplasias (2 por carcinoma de pulmón y 1 por un Linfoma tipo Burkitt), 3 por cardiopatía isquémica, 12 por fracaso multiorgánico, 2 por encefalopatía metabólica y 1 por suicidio.

En lo referente a la supervivencia del injerto, 14 receptores (25%) perdieron la función renal en el G I, 43 en el G II (30.5%) y 53 en el G III (13.5%) (Tabla 8). Las causas de estas pérdidas fueron (Figura 10):

.- En el G I: 5 por exitus del receptor (4 con riñón funcionante y 1 con injerto nunca funcionante), 5 perdidas por Rechazo Crónico, 2 por trombosis bilateral del injerto, 1 por cese del tratamiento inmunosupresor y 1 por problemas quirúrgicos.

.- En el G II: 21 por exitus del receptor (18 con injerto funcionante y 3 con injerto nunca funcionante), 15 casos por Rechazo Crónico, 1 por Rechazo Agudo no controlado con la medicación administrada, 5 por trombosis del injerto y 1 por cese del tratamiento inmunosupresor.

.- En el G III: 21 por exitus del receptor (17 con riñón funcionante y 4 con injerto nunca funcionante), 12 por Rechazo Crónico, 8 por Rechazo Agudo no controlado, 9 por trombosis del injerto, 1 por cese de la inmunosupresión y 2 por complicaciones durante cirugías.

Respecto a la No Función Primaria (Figura 11), fueron 4 casos (7%) en el G I, 8 pacientes (5.5%) en el G II y 20 casos (5%) en el G III. La etiología fue.

.- En el G I: 1 por exitus del receptor (tromboembolismo pulmonar), 2 por trombosis bilateral y 1 por problemas intraoperatorios con las anastomosis vasculares.

.- En el G II: 3 por exitus del paciente (1 por hepatitis fulminante, 1 por cardiopatía isquémica y 1 por sepsis), 3 casos de trombosis del injerto, 1 por lesiones angiomasas del riñón y 1 por Rechazo Agudo no controlado.

.- En el G III: 4 por exitus del receptor (3 por fracaso multiorgánico y 1 por cardiopatía isquémica), 9 casos de trombosis del injerto, 6 por Rechazo Agudo no controlado y 1 por dehiscencia de la sutura de la anastomosis vascular que obligó a trasplantectomía.

E.7.- Curvas de Supervivencia (Figuras 12 a 14):

En la Curva de Supervivencia del Receptor (Figura 12), en el primer año los tres grupos presentaban un porcentaje superior al 92% (G I 94.3%, G II 92.5% y G III 97.7%), descendiendo progresivamente durante su seguimiento de 5 años. El grupo de los trasplantes de donantes añosos colocados de forma simple (G II) era el que presentaba una supervivencia actuarial menor (74%, frente a 88% en el G I y al 91.5% en el G III). Respecto a la comparación entre los diversos grupos, sólo era significativa ($p < 0.0001$) para G II versus G III.

La Curva de Supervivencia del Injerto sin censurar la muerte del receptor con riñón *funcionante* como causa de pérdida se muestra en la Figura 13. El G III es el que mejor porcentaje de supervivencia presenta, y entre los dos grupos de donantes añosos mejor el grupo de los dobles trasplantes (G I) que el de los simples (G II). Los datos al año y a los 5 años fueron: 88.9% y 63.3% en el G I; 82.7% y 53.8% en el G II; 90.8% y 81.7%

en el G III. En la comparación de las curvas, era estadísticamente significativo el G I versus G III ($p < 0.04$) y G II versus G III ($p < 0.00001$).

Si realizamos las Curvas de Supervivencia del Injerto censurando el exitus de los receptores con injerto funcionando (Figura 14), se observa una mejoría del porcentaje de supervivencia en todo los grupos, sobre todo en los dos grupos de los donantes añosos (G I y G II). Los resultados al año y al 5° año fueron: 94.6% y 78% en el G I; 90.2% y 78% en el G II y 92.9% y 89.9% en el G III. Sólo la comparación del G II versus G III era significativo ($p < 0.01$).

E.8.- Evolución de la Creatinina sérica y Proteinuria (Tabla 9: Figuras 15 a 18):

En la Tabla 9 y Figura 15 se muestra la evolución de la creatinina sérica en los diversos periodos de tiempo analizados (1, 3 y 6 meses, y 1, 2, 3, 4 y 5 años). En todos los casos el G III presenta mejor creatinina en los diversos periodos de tiempo, siempre por debajo de una media de 1.5 mg/dl. El G II, de donantes mayores de 60 años colocados de forma simple, presentaba valores más elevados de creatinina sérica en todos los periodos analizados que el G I.

La proteinuria en orina de 24 horas en valores absolutos (Tabla 9), no superó la media de 1 gramo al día, en ninguno de los grupos ni de los periodos de tiempo valorados. Siendo estadísticamente significativos sobre la comparación entre el G II versus G III, al 6° mes y primer y segundo año.

También se analizó la proteinuria en orina de 24 horas según unos rangos definidos entre 0-0.4, 0.5-1, 1.1-3.4 y mayor de 3.5 gr/día. En el G I, (*Figura 16*) más del 50% de los trasplantados tenían una proteinuria entre 0-0.4 gr/día en cada periodo evaluado. El G II (*Figura 17*) presentaba la misma proporción, pero sobre todo a partir del 6º mes de evolución del trasplante. En el G III (*Figura 18*), el porcentaje de pacientes con proteinuria menor de 0.4 gr/día estaba por encima del 60%.

E.9.- Morbilidad / Ingresos hospitalarios (Tabla 10):

La duración media de la hospitalización post-trasplante fue: 16 días en el G I (rango entre 3 – 58 días); 16.4 días en el G II (rango entre 6 – 80 días) y 13.8 días en el G III (rango entre 6 – 120 días). Solo existía significación estadística, la comparación entre el G II y el G III.

Las principales causas de los ingresos posteriores, fueron complicaciones urológicas (linfocelos o colecciones perirenales complicadas, fístulas y estenosis del uréter que implicaban cirugía, etc.) y deterioros o no mejoría de la función renal (fracasos renales funcionales, episodios de rechazo, etc.). No había diferencia estadísticamente significativa en el número de ingresos post trasplante entre los tres grupos, con una media de 2.34 ± 1.9 ingresos en el G I, 1.9 ± 1.9 en el G II y 2.15 ± 1.5 ingresos en el G III. La suma de los días de ingresos post trasplante fue significativamente mayor en el G I (41.8 ± 27.9 días) y G II (36.3 ± 33.1 días) respecto al G III (24.3 ± 25.3 días).

E.10.- Evolución de la Presión Arterial (Tabla 11.1 y Tabla 11.2):

Como ya fue comentado en las características del receptor (Tabla 3), el 80% de la población que recibieron un trasplante renal durante este periodo, tenían antecedentes de HTA (cifras de presión arterial iguales o superiores a 140 mmHg de tensión sistólica y/o 90 mmHg de tensión diastólica y/o la necesidad de medicación antihipertensiva): el 83.8% de los pacientes de los grupos de donantes añosos (G I y G II) y 81.8% del G III.

En la evolución post-trasplante se observa una menor presión arterial media, sistólica y diastólica en el grupo de los trasplantes realizados con donantes menores de 60 años, respecto a los dos grupos de donantes añosos (mayores de 60 años), siendo estadísticamente significativos la comparación del G III frente a los G I y G II (Tabla 11.1).

Al final del seguimiento de estos trasplantes renales, la proporción de pacientes con HTA (cifras de presión arterial iguales o superiores a 140 mmHg de tensión sistólica y/o 90 mmHg de tensión diastólica y/o la necesidad de medicación antihipertensiva) (73) era un 76.2% de casos de los grupos de donantes añosos (G I y G II), descendiendo esta incidencia de HTA respecto al inmediato pretrasplante de forma estadísticamente significativa (77.8% v. 83.8% respectivamente, $p < 0.001$). En el G III había un 82.4% de HTA al final del seguimiento sin diferencia significativa respecto a la situación pre-trasplante (82.4% v. 81.8% respectivamente, p NS).

La cifra media de drogas antihipertensivas que requirieron los pacientes de los tres grupos para controlar la HTA, en diferentes periodos de la evolución post-trasplante, se

expresan en la Tabla 11.2. No se apreció ninguna diferencia significativa entre los grupos en el número de drogas antihipertensivas utilizados en ningún periodo estudiado excepto en el quinto año, donde en el G II se requería una media de 2.17 ± 0.98 fármacos, cifra significativamente más alta que en el G I (1.00 ± 0.00 , $p < 0.05$) y en el G III (1.00 ± 0.85 , $p < 0.01$). Sin embargo estas diferencias podrían ser explicadas por el escaso número de pacientes que habían llegado a este tiempo de evolución.

En la mayoría de las ocasiones, la terapia antihipertensiva consistía en combinaciones de calcio-antagonistas con beta o alfabloqueantes.

E.11.- Evolución del peso y del índice de masa corporal (Figura 19):

3Tabla 12):

En la Tabla 3 ya se señaló la existencia de un peso pre-trasplante medio de 64 kg, con un IMC mayor en el G II que en los otros dos. En la evolución posterior, existe una clara elevación del peso y del IMC en todos los períodos analizados.

En el caso del peso (Figura 19), no existe diferencia significativa en ningún periodo de tiempo analizado entre los tres grupos. Sin embargo, son los pacientes del G II los que tienen tanto al inicio como en la evolución a los 4 años, el mayor peso (65.3 kg en el pre-trasplante y 73.2 kg de media, a los 4 años).

En lo relativo al IMC (Tabla 12), se observa también una elevación paulatina de los valores medios desde el momento del trasplante hasta el final del periodo de seguimiento. En ningún periodo se llega a superar un IMC de 30, indicativo de

obesidad. También son los trasplantados del G II los que presentan en el cuarto años de seguimiento el mayor IMC (29 ± 4.8), observándose una diferencia estadísticamente significativa entre el G II y G III.

E.12.- Análisis univariante y multivariante (Tablas 13.1 a 13.6):

El análisis de las variables que podrían influir en la supervivencia del receptor y en la del injerto, censurando o sin censurar el exitus del receptor con injerto funcionando, se ha realizado de dos formas:

- 1.- Estudiando el total de los 592 trasplantes realizados.
- 2.- Estudiando los 197 trasplantes procedentes de donantes mayores de 60 años (suma del G I y G II).

En ambos casos se uso el análisis según el método de regresión de Cox.

Analizando todos los trasplantes realizados, los resultados obtenidos fueron:

.- Supervivencia del receptor (Tabla 13.1): En el estudio univariante eran significativos la edad del receptor ($p=0.0001$), la edad del donante ($p=0.0001$), el TIF ($p=0.005$), la NTA ($p=0.0001$), la creatinina al 3º mes ($p=0.002$), 6º mes ($p=0.015$) y 3º año ($p=0.014$), así como los días de hospitalización en el post-trasplante inmediato ($p=0.001$) y en la evolución posterior ($p=0.0001$).

Sin embargo, en el estudio multivariante los factores independientes se reducían a la edad del receptor (RR=1.062, 95%IC=1.035-1.090), la NTA (RR=3.09, 95%IC=1.861-5.133), la creatinina en el 3º mes (RR=1.46, 95%IC=1.021-2.111) y el número de días de hospitalización en los reingresos (RR=1.009, 95%IC=1.001-1.018). No fue significativa la edad del donante.

.- Supervivencia del injerto, sin censurar el exitus del paciente con injerto funcionando
(Tabla 13.2): Aparecían múltiples variables significativa en el análisis univariante; edad del receptor, edad del donante, TIF, incompatibilidad HLA DR, NTA, RA, creatinina sérica (al 3, 6, 12, 24, 36 y 48 mes), proteinuria (al 6, 12 y 24 mes), número de días de hospitalización en el trasplante inmediato, y número de reingresos y de días de hospitalización en los mismos.

En el análisis multivariante se observaron los siguientes factores de riesgo con significación estadística: edad del receptor (RR=1.043); la NTA (RR=5.758); el RA (RR=2.414); creatinina sérica al 6º mes (RR=2.199), 12º mes (RR=1.723) y 24º mes (RR=2.51); la proteinuria al 24º mes (RR=1.616); los días de hospitalización en trasplante inmediato (RR=1.022) y en los reingresos (RR=1.021). Así mismo, el menor número de reingresos (p=0.031, RR=0.784, 95%IC=0.628-0.970) apareció como factor de buen pronóstico. No fue significativa la edad del donante.

.- Supervivencia del injerto, censurando el exitus del paciente con injerto funcionando
(Tabla 13.3): Se mostraban estadísticamente significativos en el análisis univariante la edad del receptor y del donante, la creatinina del donante, la incompatibilidad HDR, la NTA y el RA, la creatinina sérica al 3, 6, 12, 24 y 36 mes, la proteinuria al 6, 12 y 24

mes, y los días de hospitalización, tanto en el post-trasplante inmediato como en los sucesivos reingresos.

En el análisis multivariante aparecían como factores de riesgo: la edad del donante (RR=1.022); la NTA (RR=5.091); el RA (RR=5.091); la creatinina en el 3 mes (RR=3.529), 6 mes (RR=2.688), 12 mes (RR=2.688), 24 mes (RR=3.58) y 36 mes (RR=3.896); la proteinuria a los 24 meses (RR=2.089); y el número de días de hospitalización inmediatos (RR=1.024) y sucesivos (RR=1.015).

Analizando los trasplantes procedentes de donantes añosos (G I+G II):

.- Supervivencia del receptor (Tabla 13.4): En el estudio univariante sólo la edad del receptor (p=0.006), la NTA (p=0.006) y los días de reingreso (p=0.044) eran significativos. Quedando sólo en el análisis multivariante, la edad del receptor (p=0.005, RR=1.106) y la NTA (p=0.006, RR=2.749), como factores independientes de mal pronóstico.

.- Supervivencia del injerto sin censurar el exitus del paciente con injerto funcionando (Tabla 13.5): De los diferentes parámetros significativos en el análisis univariante (edad del receptor y del donante, la creatinina del donante, la NTA, el RA, la creatinina sérica y la proteinuria en los diversos periodos de seguimiento, y los días de hospitalización en el post-trasplante inmediato y en los siguientes reingresos), en el análisis multivariante se reducían a la edad del receptor (RR=1.088), la NTA (RR=3.268), la creatinina en el 3º mes (RR=2.208), 6º mes (RR= 1.991), 12º mes (RR=1.635) y 36º mes (RR=2.208), y la proteinuria a los 24 meses (RR=1.462).

.- Supervivencia del injerto, censurando el exitus del paciente con injerto funcionando
(Tabla 13.6): Depurando las múltiples variables significativas en el análisis univariante, aquellas que se comportaban como factor independiente de riesgo en el análisis multivariante eran la edad del donante (RR=1.064), la NTA (RR=2.613), el RA (RR=4.299), y la creatinina en el 3 mes (RR=2.542), 6 mes (RR=2.504), 12 mes (RR=2.173), 24 mes (RR=2.717) y 36 mes (RR=2.288), y la proteinuria a los 24 meses (RR=1.611).

F.- DISCUSSION

F. 1.- Trasplante Renal Doble con Donantes añosos:

Gracias a los avances en la técnica, inmunobiología y farmacología del trasplante, el trasplante renal está actualmente aceptado como el mejor método de tratamiento para los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal, dado que en comparación con la hemodiálisis, ofrece mayor supervivencia, mejor calidad de vida y menores costos económicos (76).

En Diciembre de 1996, en el Hospital 12 de Octubre se puso en marcha un protocolo para trasplantar en las mejores condiciones posibles, los riñones de donantes mayores de 60 años a través de trasplante renal simple o doble (62 – 64). En función de los criterios de edad del donante y del porcentaje de glomeruloesclerosis, se ha conseguido realizar dobles trasplantes renales delimitando aquellos donantes mayores que verdaderamente presentaban una masa renal insuficiente para que sus riñones puedan ser trasplantados con garantías de forma simple.

Entre las características fundamentales de nuestra serie de dobles trasplantes (G I), se encuentra ser la única realizada en un solo centro y seguido a tan largo plazo (media de 35 ± 18 meses) de los publicados (*Tabla 14*). Además presenta una característica singular, que es la serie de donantes más añosos descrita en la literatura. La única serie donde la edad media del donante se acerca a nuestra edad media (74.75 ± 5.3) es la de Rigotti y col (77), con un seguimiento a corto plazo (media de 23 meses) y una edad media del donante (72.7 años), 2 años por debajo de la edad media de nuestra serie. Todas las experiencias publicadas de trasplante renal doble con donante marginal, nos muestran una edad media del donante más baja (56, 60, 64, 67-69, 78-85).

En la primera experiencia de dobles trasplantes publicada por Johnson y col (56) en 1996 (10 casos), la edad del donante fue de 62.7 años. Con una edad media del donante superior a los 70 años, como en nuestra serie, se encuentran los trabajos de Dietl y col. (69) y Rigotti y col. (77), como antes hemos referido, con unos valores de 71 ± 6 y 72.7 años respectivamente. Entre 65 y 69 años están las publicaciones de Remuzzi y col. (67) y Lu y col. (68), concretamente 68.7 ± 7 y 65 ± 6 años respectivamente.

Nuestro grupo planteó el doble trasplante renal sólo para donantes extremadamente añosos (mayores de 75 años) o con una merma significativa de la masa renal. Con los criterios empleados, nuestra serie es la que tiene la edad media del donante más alta de las publicadas hasta el momento actual. De nuestros donantes, el 12.5% tienen más de 80 años (rango 80-89), y tan sólo el 37.5% tienen menos de 75 años (edad media 70.5 ± 4 años) y un grado de glomeruloesclerosis mayor de 15%.

Estos riñones se han tratado de trasplantar en pacientes de edad avanzada. Así en nuestra serie la edad media del receptor fue de 62 ± 6 años, la mayor de las publicadas en diferentes series (*Tabla 14*). Un 64.3% de estos receptores eran mayores de 60 años, un 33.9% estaban entre 50-59 años y sólo el 1.8% fueron menores de 50 años.

Con esta singular peculiaridad en la extrema edad del donante y receptor, la supervivencia del injerto en el G I fueron en el primer y 5º año de 88.9% y 63.3%, respectivamente. Para un análisis más exacto es necesario analizar la supervivencia actuarial del injerto censurando el exitus con riñón funcionante, al presentar una mayor mortalidad los receptores mayores. En función de este análisis, la supervivencia a corto plazo es de 94.6% al año y del 87% a los dos años. En los diversos estudios publicados,

la evaluación a largo plazo de la supervivencia del injerto censurando el exitus con riñón funcional, sólo se describe en los trabajos de Lee y col. (60), con una supervivencia del 71% a los 4 años. En otras series, como la de Alfrey y col. (82), la supervivencia del injerto era del 69% a los cinco años. En el caso de los datos de la presente tesis, esta supervivencia censurando el exitus era del 79% a los cuatro y a los cinco años, mejor que la encontrada por Lee y col. (60).

Comparando los dobles trasplantes renales (G I) con el grupo control (G III), la supervivencia del injerto, sin censurar el exitus, a los cinco años es mejor en el grupo de donantes menores de 60 años (81.7%), siendo estadísticamente significativo ($p < 0.04$). Sin embargo, si procedemos a analizar la supervivencia censurando el exitus del paciente con injerto funcional a los cinco años, aunque es mejor en el G III, esta diferencia no es estadísticamente significativa (79% el G I y 89.9% el G III).

Por otra parte, si comparamos el G I con el grupo de donantes añosos colocados de forma simple (G II), es mejor la supervivencia del injerto sin censurar a los cinco años en el G I (63.3%) respecto al G II (53.8%), aunque la diferencia no es estadísticamente significativa. Si realizamos el análisis censurando el exitus con injerto funcional, la supervivencia del injerto mejora en ambos grupos siendo prácticamente idéntica (79% en el G I y 78% en el G II, a los cinco años).

La primera conclusión que podemos obtener con estos resultados acerca de la supervivencia del injerto, es que esta supervivencia es excelente en los TRD con donantes extremadamente añosos. No obstante, a pesar de la excelente supervivencia del injerto en este grupo de TRD, ésta es inferior a la del grupo de TRS de donante

menor de 60 años, aunque las diferencias no son significativas a largo plazo censurando el exitus con riñón funcionante. Esta observación apoya la política de utilizar estos donantes extremadamente añosos en receptores mayores dada su menor expectativa de vida. Respecto a los TRS de donantes mayores de 60 años, la supervivencia del injerto no difiere respecto a los dobles, ni a corto, ni a largo plazo, a pesar de que la edad del donante en el G I (TRD) es significativamente más alta.

Con nuestro protocolo de utilización de TRD hemos logrado usar donantes extremadamente añosos, nunca antes considerados para trasplante, con resultados equiparables a los TRS de donantes mayores de edades no extremas (44, 64, 86, 87).

F. 2.- Trasplante Renal Simple con Donantes añosos:

Además de estos TRD, los riñones de donantes mayores también se usaron de **forma simple**. En las *Tablas 15 - 17*, se muestran alguno de los muchos trabajos publicados donde se han usado los riñones procedentes de donantes añosos, colocados de forma simple. Como primer problema con los mismos se encuentra la edad a considerar como límite para definir un donante añoso. Está claro en las tablas citadas que como mínimo es por encima de 50 años, aunque cada vez se aboga más por la edad de 60 años como límite en estos donantes.

En todas aquellas series publicadas donde se hacía la comparación con un grupo de donantes ideales, la supervivencia del injerto y del paciente y la creatinina plasmática era mejor en el grupo de donantes menores de 55-60 años. Salvo en los trabajos de

Stratta y col. (88) y Morrissey y col. (89), donde la supervivencia en los dos grupos, donantes añosos o no, eran similares.

Los datos de supervivencia son muy variables (*Tabla 15 y 16*) siendo los mejores los presentados en los trabajos de Solá y col. (47), Stratta y col. (88) y Pessione y col. (90). Solá y col (47) en un trabajo sobre donantes añosos simples donde se describen excelentes resultados, indican una supervivencia del injerto del 87% y 81% al año y a los cinco años, respectivamente, y una supervivencia del paciente del 92% y 85% en el mismo periodo. Stratta y col. (88) tenía una supervivencia mejor que Solá y col. para el paciente (100%) y para el injerto (86.5%), pero el seguimiento era mucho menor (18 meses) lo cual podría explicar la diferencia en los resultados. En el trabajo multicentrico de Pessione y col. (90) donde se trataba de analizar los factores de riesgo del donante en la supervivencia del trasplante renal, la supervivencia del injerto de los 544 trasplantes de donantes mayores de 60 años, era del 88.2% al año y del 80.7% a los 3 años, similar a lo expuesto en el artículo de Solá y col. (47).

En nuestra experiencia preliminar de TRS con donantes mayores de 60 años (1990-1996) (91), la supervivencia a los cinco años del paciente era del 84% y la del injerto del 55%, subiendo al 62% si censurábamos la muerte del paciente con injerto funcionando.

Tampoco podemos olvidar la experiencia del uso de donantes vivos mayores de 60 años (38, 46, 89, 92, 93) (*Tabla 15 y 16*). Las primeras publicaciones publicadas presentaron excelentes resultados. Sumrani y col. (38) en 1993 y Kumar y col. (92) en 1994, indicaron una supervivencia por encima del 80% al año tanto en el injerto como en el

receptor. Aún mejores valores fueron descritos por Kuo y col. (46) en 1996, con una supervivencia del injerto y del receptor del 100% al año de seguimiento. Más recientemente, en el año 2001 publicó Berardinelli y col. (93) una supervivencia del injerto sin censurar el éxito a los 10 años del 80%, comparable a la de los donantes vivos de menos de 60 años. De las últimas publicaciones, en el año 2004, Morrissey y col. (89) describió 4 grupos en función de la edad (mayores o menores de 55 años) y tipo del donante (cadáver o de vivo), donde la supervivencia del injerto censurando el éxito del receptor con riñón funcional era del 100% al año y los 3 años, para el grupo de donante vivo mayor de 55 años, similar al mismo grupo de donantes vivos entre 18 y 54 años. Con todos estos trabajos podemos concluir que también pueden ser usados como donantes vivos los pacientes mayores de 55-60 años, sin por ello implicar peores resultados en la supervivencia y evolución del trasplante.

En el caso concreto del Hospital 12 de Octubre, en el periodo entre Enero-1990 a Noviembre-1996 se utilizaron los riñones procedentes de estos donantes añosos basándonos fundamentalmente en el criterio de una edad mayor de 60 años (91). De esta forma se consiguió realizar 78 trasplantes procedentes de este tipo de donantes, lo que constituía un 12% del total de trasplantes realizados en el citado periodo. Comparando estos primeros resultados con los de algunas de las series publicadas (*Tabla 16*) con esta misma clase de donantes, en primer lugar llama la atención el número de trasplantes de donantes mayores de 60 años en un solo centro. Sólo la serie de Solá y col. (47) y Berardinelli y col. (93) siendo de un solo centro tienen mayor número que la nuestra, 84 y 110 trasplantes respectivamente. Aparte quedarían los 544 trasplantes de estas características de la publicación de Pessione y col. (90), por tratarse de un estudio multicéntrico que englobaría a varios hospitales franceses.

La edad del donante y del receptor también es un punto a discutir. En nuestra serie de 1990-1996 (91), la edad media del donante de 66 ± 4 años sólo era superada por la serie de Solá y col. (47) con 69 años, y comparable a la de Basar y col. (94) con 66.6 años de media. Las edades medias del receptor más altas aparecían en nuestra serie con 58 ± 8 años, la de Solá y col. (47) con 57.8 años y la de Basar y col. (94) con 66.6 ± 4.3 años, aunque en esta última serie analiza específicamente el resultado del trasplante en receptores mayores de 60 años, con donantes mayores o menores de esa edad. En otras series la edad media del receptor eran tan bajos como 49 años (95) o no llegaban a los 53 años (93, 96).

En los datos del periodo 1990-1996 (91) (*Tabla 17*), destaca el no deseado elevado tiempo de isquemia fría, 23 ± 5 horas, que aunque es mejor que el citado por Basar y col. (94) de 30 ± 10 horas, aún está lejos del más recomendable tiempo de 17.5 horas del trabajo de Solá y col. (47) o de las 13 ± 5 horas de la publicación de Morrisey y col. (89). Como otro factor poco favorable en esta serie se encuentra la incidencia del 51% de NTA, lejos del 32% conseguido por el grupo de Solá y col. (47) y del 11% del grupo de Stratta y col. (88). En relación directa con este parámetro, el porcentaje de RA del 41% en nuestra serie inicial, mejoraba el 51.2% de Solá y col. (47) pero aún estaba alejado del 13.5% de Stratta y col. (88). Con todas estas circunstancias, los resultados de supervivencia a los 2 y 5 años del paciente (89% y 84%, respectivamente) y del injerto (66% y 53%, respectivamente), nos permitía poder usar estos riñones, sobre todo si los podíamos implantar en receptores añosos, de menor expectativa de vida.

Con el análisis de nuestra primera experiencia, desde Diciembre-1996 se modificó el criterio de elección de los donantes añosos. Constituiría la segunda época de utilización

de estos donantes, y la base de la presente tesis. Se asoció a la edad del donante, el porcentaje de glomeruloesclerosis y la posibilidad de usarlos para TRD (GI) o colocarlos de forma simple (G II) (62-64).

En los datos de la presente tesis y en comparación con la primera época y otras series (*Tabla 17*), destaca un aumento de la edad media del donante y del receptor. Si el aumento en la edad media del donante es de 2 años (68.5 ± 4.7 años frente a 66 ± 4 en la serie de 1999), acercándose a los 69 años de edad media de la serie de Solá y col. (47), más llamativo es la variación en la edad media del receptor. Si en la primera publicación (91) era de 58 ± 8 años, en los datos actuales ha aumentado en 6 años (63.9 ± 7 años), casi acercándose a la serie de Basar y col. (66.6 años) (94), y muy por encima de cualquier otra serie publicada hasta el momento de donantes mayores en receptores mayores. En los datos de nuestra tesis hay una clara mejoría en el porcentaje de RA (22% frente al 41% de la serie antigua) y de NFP (5.5% frente a 14%), aproximándonos a los datos de la mejores series (88, 89, 94, 96). Sin embargo se mantiene el porcentaje de NTA en torno al 51% y persiste una media de tiempo de isquemia fría por encima de las 20 horas, concretamente 23 ± 5 horas.

Con todo esto se ha conseguido mejorar la supervivencia del injerto a los cinco años, censurando el exitus del receptor con riñón funcionante, hasta un 78%. La supervivencia del paciente a los 5 años sería del 74%, fruto de una mayor edad media del receptor en esta serie. Aunque los valores de supervivencia del injerto son peores que los obtenidos en los G I y G III de nuestra tesis, comparándolos con el grupo de TRD, en ningún caso existe significación estadística. No obstante, si comparamos el G II y el G III, hay una diferencia estadísticamente significativa tanto para la supervivencia del paciente como

del injerto censurando el exitus ($p < 0.01$), debido a la menor edad de los receptores y de los donantes en el G III.

Si volvemos a repasar la experiencia publicada (*Tablas 16 y 17*), todos coinciden en la utilización de estos donantes como medio de paliar el déficit de órganos, siempre y cuando realicemos una correcta selección de los mismos y de los receptores (47, 88), y tratemos de trasplantarlos en receptores de similar edad (86, 88, 90, 91, 96).

Donde aparece una controversia es en la posibilidad de usar estos órganos también para doble trasplante renal. Algunos autores basándose en los buenos resultados obtenidos con el trasplante simple de estos donantes, no consideran adecuados la utilización de los mismos para TRD, como publica Solá y col. (47) y Berardinelli y col. (93), o los dejan para donantes muy marginales, como señala Tarantino y col (96). Sin embargo otros autores sí valoran la oportunidad de trasplantarlos mejor como TRD, sería el caso del grupo de Basar y col. (94).

En nuestra experiencia, y como trata de demostrar esta tesis, unos correctos criterios de elección en función de edad del donante y biopsia del injerto, nos permiten seleccionar unos riñones para colocarlos de forma simple o dobles con buenos resultados a medio plazo.

F. 3.- Análisis multivariante:

Hemos realizado un análisis univariante y multivariante de los factores que se asocian a la supervivencia del paciente y del injerto, con o sin censurar el exitus del receptor con

injerto funcionante. Dividimos los análisis en dos subgrupos: 1°.- Constituido por todos los trasplantes realizados (G I+G II+G II) con un total de 592 trasplantes: 2°.- Formado por los trasplantes realizados con los injertos procedentes de donantes mayores de 60 años, independientemente que fueran colocados de forma doble (G I) o simple (G II), con un total de 197 trasplantes.

En líneas generales, los factores encontrados que influían sobre la supervivencia fueron:

.- Análisis Multivariante del Grupo General: Sobre la Supervivencia del Receptor influían la edad del receptor, la NTA, la media de creatinina al tercer mes de evolución y los días en las sucesivas hospitalizaciones.

En la Supervivencia del Injerto sin censurar el exitus del receptor con injerto funcionante serían la edad del receptor, la NTA, el RA, la media de creatinina sérica a los 6, 12 y 24 meses y de proteinuria a los 2 años, y los días de hospitalización en el post-trasplante inmediato y en los posteriores reingresos. La presencia de menos reingresos implica un factor de mejor pronóstico al indicar menor morbilidad sobre el trasplante.

En la Supervivencia del Injerto censurando el exitus con injerto funcionante influía la edad del donante, la NTA, el RA, la media de creatinina a los 3, 6, 12, 24 y 36 meses y la de proteinuria a los 2 años, así como los días de hospitalización en el post-trasplante inmediato y en los posteriores reingresos.

- Análisis Multivariante del Grupo de Donantes añosos: En la Supervivencia del Receptor influían la edad del receptor y la NTA. En la Supervivencia del Injerto sin censurar el exitus del receptor influían la edad del receptor, la NTA, la media de creatinina a los 3, 6, 12 y 36 meses, y la de proteinuria a los dos años. Sobre la Supervivencia del Injerto censurando el exitus del receptor con injerto funcionando influían la edad del donante, la NTA, el RA y la media de creatinina sérica a los 3, 6, 12, 24 y 36 meses, y de proteinuria a los dos años.

Como se puede observar en los datos precedentes, en los resultados de los análisis en función de la supervivencia del receptor y del injerto sin censurar el exitus, tanto si son todos los trasplantes o solo los de los donantes añosos, la **Edad del Receptor** constituye un factor independiente de mal pronóstico.

Esta circunstancia ya está reflejada en la literatura por diversos autores. Palmes y col. (83) señalaban la disminución de la supervivencia del paciente y de la función del injerto, según aumentaba la edad del receptor en todos los grupos estudiados (donante de cadáver y de vivo, y TRD). Bunnapradist y col. (80) en la revisión del Registro Americano de Trasplantes, señalaban para los TRD como factores de riesgo significativos fundamentalmente el retrasplante (RR=2.37, 95%IC=1-5.63), junto a la edad del receptor mayor de 60 años (RR=1.89, 95%IC=1.10-3.26) y ser un receptor de raza afro-americana (RR=1.81, 95%IC=1.14-2.85). Esto se explicaba por la mayor probabilidad de exitus en la población mayor.

Sin embargo en el análisis de la supervivencia del injerto censurando el exitus del paciente con injerto funcionando, era la **Edad del Donante** la que aparecía como factor

de mal pronóstico (en la suma de todos los trasplantes, RR=1.022; en la suma de los añosos, incluidos los TRD, RR=1.064). Datos, que por otra parte, ya señalaban Alfrey y col. (59) en sus primeras publicaciones de 1997 y también han sido descritos por Bunnapradist y col. (80). Aunque en este último caso, la edad del donante constituía el factor más influyente sobre la supervivencia del injerto para TRS (con una $p < 0.001$ tanto para los donantes entre 46-55, entre 56-65 y mayores de 65 años), siendo el siguiente factor en influencia la sensibilización del receptor ($p < 0.001$ en pacientes con una tasa de anticuerpos frente al panel entre 11-50% y $> 50\%$). En el trabajo de Schratzberger y col. (97), donde se analizaba la influencia de la edad del donante y la edad del receptor en la evolución del trasplante renal, llegaban a la conclusión que ambos parámetros influían negativamente sobre la evolución posterior, siendo lo deseable la posibilidad de implantar estos donantes subóptimos en receptores mayores, como nosotros también postulamos.

En todos los análisis univariantes respecto a los tres tipos de supervivencia estudiados (del paciente y del injerto con o sin censura del exitus), el **Tiempo de Isquemia Fría** era un factor estadísticamente significativo, tanto valorando todos los trasplantes como solo los realizados con donantes añosos. Sin embargo, este factor perdía importancia estadística al realizar los análisis multivariantes en nuestra serie, a favor de la NTA.

Si revisamos la literatura comprobamos que la influencia de esta variable en la futura evolución de los trasplantes está descrita en diversos trabajos, pero también a través de su influencia en la NTA. Precisamente la NTA fue un factor de mal pronóstico en todos los análisis multivariantes realizados en nuestra serie. Si nos referimos a las diversas publicaciones, Alfrey y col. (82) en el análisis del Registro de Trasplante Doble Renal

(Dual Kidney Registry) señalaban la importancia del TIF. Al realizar un análisis de los 287 receptores de TRD agrupados según hubiesen presentado retraso en la función del injerto (72 casos) o no (191 pacientes), observaba que el único parámetro estadísticamente significativo ($p < 0.001$) era el TIF, con una media de 22 ± 9 horas en el grupo con función inmediata frente a 29 ± 10 en el grupo de NTA. La importancia de este factor venía explicado por la circunstancia de tener menor supervivencia del injerto los receptores de TRD con NTA en cualquier momento de la evolución (a los cinco años, una supervivencia del injerto del 74% frente al 54% en el grupo de NTA, con $p < 0.002$). En el mismo trabajo, Alfrey y col. (82) señalaban que incluso en aquellos receptores de estos TRD con una creatinina sérica mayor de 2 mg/dl al año, si se les agrupa en función del TIF menor (media de 17 ± 5) o mayor de 24 horas (media 31 ± 7 horas), la NTA (22% frente a 50%, $p < 0.025$) y la supervivencia del injerto a los cinco años (75% frente a 30%, con $p < 0.02$) también era mucho mejor en el grupo con menor TIF. Todo ello apoyaba la importancia de reducir este tiempo de isquemia fría sobre todo al usar riñones añosos para doble trasplante, con objeto de reducir así la NTA.

En el trabajo de Bunnapradist y col. (80) encontramos algunos datos similares a los de nuestra tesis. Comparaba 403 TRD con 11.033 Tx Simple, y entre otras cosas observó que los TRD tenían mayor TIF que los simples (23.2 ± 10.2 horas versus 21.5 ± 8.6 horas; $p < 0.003$). Al realizar el análisis multivariante, el TIF no constituía un factor de riesgo sobre la supervivencia del injerto en el caso de los TRD, aunque sí para los TRS a partir de 36 horas de isquemia fría. Así para un TIF mayor de 36 horas, el grupo de TRS tenían un riesgo para la pérdida del injerto de $RR = 1.38$ (95%IC 1.12-1.7) y $p = 0.002$. Para el mismo tiempo, el grupo de TRD tenía $RR = 0.54$ (95%IC 0.21-1.4) y $p = 0.21$.

La importancia de la reducción en lo posible del TIF viene claramente reflejada si analizamos los resultados de un grupo de donantes con mínimo tiempo de isquemia fría, como es el caso de los donantes de vivo. En 1996, Kuo y col. (46) publicaron la comparación de los trasplantes renales de vivo y de cadáver realizados con donantes mayores o menores de 60 años. Si nos referimos solo a los donantes añosos, se realizaron en su Hospital 7 trasplantes de vivo y 17 de cadáver de este tipo de donantes. El TIF para los trasplantes de cadáver fue de 23.2 ± 0.9 horas. Los trasplantes de vivo presentaron una función inmediata en el 100% (7/7) de los casos y los de cadáver en el 70.6% (12/17). La supervivencia al año del paciente y del injerto mucho mejor en los donantes de vivo (100% en ambos casos) que en los de cadáver (78.2% para el paciente y 57.4% para el injerto). Realizando una correlación de Pearson para los trasplantes de donante cadáver, la supervivencia del injerto estaba relacionada de forma positiva con el aclaramiento de creatinina ($r=0.53$, $p=0.0006$) y de forma negativa con el tiempo de isquemia fría ($r=0.41$, $p=0.012$).

Se han tratado de proponer muchas soluciones para mejorar este TIF. Algunas de las cuales pueden ser: 1.- La mejor coordinación entre los hospitales implicados que permitiría la rápida selección del hospital donde se implantaría estos órganos. En nuestro país esta labor la realiza la ONT; 2.- La mejoría en los criterios de selección, en lo relativo a la técnica de la biopsia del riñón del donante; 3.- La posibilidad de una lista de espera común a varios centros trasplantadores, de receptores añosos susceptibles de poder beneficiarse de estos donantes; 4.- La posibilidad de aplicar otras estrategias para la conservación de los riñones de donantes añosos, entre las que se encuentran las máquinas de perfusión pulsátil (86, 98). En todo caso es un objetivo en todas las unidades trasplantadoras el disminuir todo lo posible este tiempo de isquemia fría.

El **Retraso en la Función del Injerto o Necrosis Tubular Aguda (NTA)**, definida como la necesidad de al menos una sesión de diálisis en la primera semana post-trasplante, se comportaba como un factor de riesgo para la supervivencia del injerto y del receptor, tanto en nuestra serie como en la literatura.

En la presente tesis, la NTA aparecía como factor independiente de riesgo para la supervivencia del receptor en el análisis de los 592 trasplantes realizados (RR=3.09, p=0.0001) así como en el estudio de los 197 realizados de donantes añosos (RR=2.74, p=0.006). Si nos referimos a la supervivencia del injerto censurando o sin censurar el exitus del receptor con injerto funcionante, la NTA también aparecía como factor de riesgo en el análisis de todos los grupos (RR=5.758 y p=0.0001 sin censurar; RR=4.681 y p=0.001 censurando) o en el de donantes añosos (RR=3.268 y p=0.0001 sin censurar; RR=2.603 y p=0.004 censurando).

Alfrey y col. al analizar en el trabajo publicado en el año 2004 los datos del “Dual Kidney Registry” de EEUU (82), demostraron la importante relación entre este factor y la supervivencia del injerto en los receptores de TRD. Al valorar los TRD con rápida función renal (191 del total de 283 trasplantes dobles) y con retraso en la misma (72 de 283), era este segundo grupo quienes presentaban peor creatinina sérica al año de evolución (1.7 ± 0.8 versus 2.1 ± 1.3 mg/dl) y peor supervivencia del injerto. De tal forma que el grupo con inicio rápido de la función renal tenía una supervivencia del injerto (en el artículo no se especificaba si censurando o no el exitus del receptor) del 90%, 80% y 74% a los 1, 3 y 5 años respectivamente, frente a unos valores de 79%, 71% y 54% en el mismo periodo para los TRD con NTA. En todos los periodos de tiempo, la diferencia era estadísticamente significativa. En este artículo (82) se insistía en la

importancia de reducir el tiempo de isquemia fría al utilizar riñones procedentes de donantes añosos para doble trasplante renal, intentando de esta forma reducir la incidencia de NTA.

En nuestra serie, la NTA era más alta en el G I (46%) y en el G II (51%). Pero esto no implicaba peores resultados en la supervivencia en comparación con otras series publicadas (*Tabla 17*). Si nos atenemos únicamente a los trasplantes del G I, los dobles trasplantes, los resultados en la NTA eran mejores que los obtenidos por otras series, como la de Rigotti y col. (77), con un 55% de incidencia. Sin embargo, nuestros valores estarían más alejados de la serie de Remuzzi y col (67) donde sólo tenían un 20.8% de NTA. Alfrey y col. (82) indicaban un 27% de NTA, con la salvedad que al ser un estudio del Registro Americano incluía a diversos hospitales y cada uno de ellos con una política inmunosupresora diferente.

Nuestros datos de NTA son más cercanos a los publicados por Boggi y col (99). Estudiaban la evolución de los trasplantes renales realizados en su hospital procedente de donantes mayores de 65 años. Fueron implantados 75 de ellos de forma simple y 28 de forma doble, en función de la puntuación de las características de la biopsia del injerto y del aclaramiento de creatinina del donante. La NTA en el grupo de los simples era de 45.3%, frente al 39.3% en el de los dobles. A semejanza de lo referido por Alfrey y col. (82), observaban que un tiempo de isquemia fría mayor de 16 horas aumentaba la incidencia de NTA en los simples (55.8% versus 31.2%, $p=0.04$), y reducía la supervivencia del injerto a 1 y 5 años tanto en el grupos de los implantado de forma simple (1 año, 86% v 96.8%, $p=0.06$) (5 años, 82.1% v 96.8%; $p=0.06$)) como en los

colocados de forma doble (1 año, 85.7% v 92.9%; p=NS) (5 años, 85.7% v 92.9%; p=NS).

Otros factores que aparecían en el análisis multivariante y que influían sobre la supervivencia del injerto, censurando o sin censurar el exitus del paciente con trasplante funcionante, era la presencia de Rechazo Agudo y el aumento de la Creatinina sérica en la evolución del injerto.

En nuestra tesis el Rechazo Agudo (RA) se mantuvo entre 19 y 22% (G I 19.6%, G II 22% y G III 19.7%), sin presentar diferencia estadísticamente significativo. En el análisis multivariante constituía un factor de riesgo si censurábamos el exitus con injerto funcionante, tanto si valorábamos todos los trasplantes realizados (RR=5.091, p=0.0001) como si solo nos referíamos a los 197 procedentes de donantes añosos (RR=4.299, p=0.0001). Ahora bien, si no censurábamos el exitus, tan solo al evaluar el total de 592 trasplantes (RR=2.414, p=0.0001) el RA constituía un factor de riesgo para la supervivencia del injerto. Sin embargo, en el caso de los trasplantes de donantes añosos, era significativo en el análisis univariante (RR=1.981, p=0.014) pero no en el multivariante (RR=1.685, p=0.063).

Teniendo en cuenta que se acepta en la literatura que el sistema inmunitario y la respuesta inmune disminuyen con la edad (100) la incidencia y severidad de los RA en los receptores añosos debería ser menor que en los jóvenes y teóricamente sería necesaria una pauta inmunosupresora menos agresiva en estos pacientes aunque no haya estudios controlados suficientes (97).

Tratando de analizar la incidencia y severidad del RA y su influencia sobre la supervivencia del injerto, en el año 2001 se publicó por Palomar y col (101) su experiencia en el Hospital “Marqués de Valdecilla” de Santander. En función de la edad en el momento del trasplante, se dividió a los pacientes en dos grupos, menores o mayores de 60 años. La incidencia de RA fue del 31.6% en el grupo de los menores de 60 años, y del 29.8% en el otro grupo, aunque sin existir diferencia estadísticamente significativa entre ellos. El número de episodios de rechazo por paciente y la severidad, también fue similar entre ambos grupos. Al analizar la incidencia y la severidad del RA según hubieran desarrollado o no NTA, se observó que los pacientes del grupo de mayores de 60 años, presentaron RA con mayor frecuencia si tenían NTA (50% v 19.6%; $p < 0.01$). También observaron que la supervivencia del injerto según la edad del donante, era significativamente menor cuando se trasplantaban órganos añosos (edad del donante mayor de 60 años). Con todo esto, llegaron a la conclusión que la edad del receptor no tenía influencia significativa en la incidencia-severidad del rechazo agudo.

Respecto a la función renal expresada en forma de *Creatinina sérica*, el valor determinado fue la media de creatinina en cada periodo de tiempo estudiado. En función de los datos obtenidos, tanto si hablamos de todos los trasplantes realizados, como si nos limitamos a los realizados usando los órganos de donantes añosos, aparecía como factor de riesgo en el análisis multivariante para la supervivencia del injerto sin censurar el exitus, la creatinina sérica a los 6, 12 y 24 meses de evolución. Si el análisis se hacía teniendo en cuenta la censura del exitus del receptor con injerto funcionante, además se añadía como factor de riesgo, la creatinina sérica a los 3 y 36 meses.

Revisando la literatura publicada, Paraskevas y col (102) valoraron también como factor predictivo a largo plazo de la supervivencia del injerto, los valores de creatinina sérica a los 12 meses del trasplante por encima de 2 mg/dl. De tal forma que los pacientes con creatinina en dicho periodo por encima de 2 mg/dl, un 50% perdían el injerto a los 10 años. Por el contrario, en los trasplantados con creatinina sérica a los 12 meses menor de 2 mg/dl, la supervivencia del injerto era del 65% a los 10 años.

En el caso de la *Creatinina del Donante*, aunque en el estudio univariante aparecía como factor de riesgo significativo para la supervivencia del injerto (censurando y sin censurar el exitus) al final del seguimiento, al analizar los trasplantes de donantes añosos (G I y G II) perdía potencia estadística en el análisis multivariante. En el análisis de todos los trasplantes, no aparecía como factor de riesgo en el estudio univariante ni en el multivariante.

En el multicentrico de Pessione y col (90), donde se analizaba el registro francés de trasplantes en el periodo 1996 – 2000, estudiaron el impacto de los factores de riesgo del donante sobre la evolución futura del injerto renal. De 7.209 trasplantes analizados, el 7.6% (544 trasplantes) procedían de donantes mayores de 60 años, con una media de seguimiento de 25.3 ± 18.6 meses. Estudiaron una serie de características del donante y del receptor, y realizaron unos análisis estadísticos de la supervivencia del injerto según Kaplan-Meier, y un análisis uní y multivariante según el método de regresión proporcional de Cox. La supervivencia del injerto era peor en los receptores que recibían un injerto de un donante mayor de 60 años ($p=0.002$, log-rank test), o de donante con antecedentes de HTA ($p<0.0001$), o de causa de exitus por accidente cerebro-vascular ($p=<0.0001$), o de donantes con creatinina sérica pre-extracción mayor

de 150 $\mu\text{mol/L}$. En este último apartado, era interesante que si en el primer año la diferencia era muy significativa ($p=0.0002$) (91.6% en el grupo de $\text{Cr}<150 \mu\text{mol/l}$ frente a 87% en el de $>150 \mu\text{mol/L}$), se reducía esta diferencia en los años sucesivos ($p=0.04$ a los 3 años; 85.8% y 83.9% de supervivencia del injerto para cada grupo), sugiriendo que el deterioro en la función renal del donante, produce un efecto a corto plazo condicionando una pérdida temprana del injerto. Por otro lado, hallaron que la inestabilidad hemodinámica o las maniobras de resucitación cardiopulmonar previa a la extracción no tenían influencia sobre la evolución del injerto.

Sin embargo, si se hacía un análisis uni y multivariante según técnica de Cox, Pessione y col (90) observaron una serie de factores de riesgo del donante que eran predictores independientes de fallo del injerto. Entre estos se encontraba el exitus del donante por accidente cerebrovascular ($\text{RR}=1.2$, $p=0.02$), los antecedentes en el donante de HTA ($\text{RR}=1.2$, $p=0.04$), y donantes con creatinina sérica pre-extracción por encima de 150 $\mu\text{mol/L}$ ($\text{RR}=1.3$, $p=0.03$). Sin embargo, la edad del donante mayor de 60 años que era significativo en el estudio univariante, no lo era al realizar el estudio multivariante.

Este autor (90) concluía que en el momento de la realización del trasplante, se deben tener en consideración estos factores de riesgo del donante para la elección del futuro receptor (en función de su edad, de la expectativa y la calidad de vida, de los factores asociados que presente,...) y para la elección del tipo de trasplante a realizar (simple o doble trasplante renal).

La **proteinuria** (medida en gramos/día) como otro factor predictor de peor supervivencia en la mayoría de enfermedades renales, puede llegar a presentarse hasta

en un 30% de los receptores de trasplante renal a largo plazo (103). Mayor interés implica la circunstancia que la proteinuria en la población general, sobre todo en pacientes diabéticos e hipertensos, constituía un factor de riesgo por el aumento de la morbilidad y mortalidad debido a la enfermedad cardiovascular, que por otra parte es la principal causa de fallecimiento en los pacientes trasplantados renales (104, 105).

En la presente tesis, analizamos la media de proteinuria en 24 horas en cada periodo de tiempo estudiado, en valor absoluto (*Tabla 9*). En ningún momento superaba 1 gr/día en ninguno de los tres grupos de trasplante renal evaluados. Tan sólo en el primer y segundo año de evolución aparecía una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos: en el primer año al comparar la proteinuria del G II versus G III (0.68 ± 1.07 y 0.35 ± 0.55 respectivamente, $p < 0.001$), y G I v. G III (0.55 ± 0.7 y 0.35 ± 0.55 , $p < 0.01$): en el 2º año al comparar G I v. G II (0.5 ± 0.67 y 0.71 ± 1.5 , $p < 0.001$) y G II v. G III (0.71 ± 1.5 y 0.44 ± 0.9 , $p < 0.05$).

En los análisis multivariante, sólo la proteinuria al 2º año se mostraba como un factor de riesgo sobre la supervivencia del injerto (censurando y sin censurar el exitus del receptor con injerto funcionante), tanto si hablamos de todos los trasplantes o del grupo procedente de donantes añosos.

En el trabajo de G. Fernández-Fresnedo y col. (105) del año 2004 donde trataban de investigar la relación entre la persistencia de la proteinuria post-trasplante con peor supervivencia del paciente y el injerto, demostraron que la proteinuria es un excelente marcador de peor evolución del injerto a largo plazo y se comportaba como un factor de

riesgo independiente para la mortalidad total y cardiovascular en la población trasplantada renal.

En este trabajo (105) se analizó los 3.365 pacientes incluidos en el “Estudio Español de Nefropatía Crónica del Injerto” con al menos 1 año de funcionamiento, dividiéndolos en 3 grupos según la cuantía de la proteinuria (<0.5 gr./día, entre 0.5-1 y mayor de 1 gr./día). En lo relativo a la supervivencia del injerto, comprobaron que era menor en los pacientes con proteinuria respecto a los que no la presentaban, y peor cuanto mayor era la misma. En su análisis señalaban a la nefropatía crónica del injerto como la causa fundamental de pérdida del injerto en los pacientes con proteinuria, siendo el exitus del receptor la causa fundamental de la pérdida del injerto en los pacientes sin proteinuria.

Respecto a la supervivencia del paciente, en el mismo trabajo, G Fernández-Fresnedo y col. (105) también encontraron que era menor en los pacientes con proteinuria, pero en este caso no había diferencia entre los dos grupos de pacientes con proteinuria (entre 0.5-1 o mayor de 1 gr/día). La principal causa de muerte era la enfermedad cardiovascular, sobre todo en los grupos que tenían proteinuria.

Solá y col (47) al analizar en su trabajo los trasplantes realizados con donantes mayores de 60 años (Grupo A) en comparación con un grupo control de menos de 60 años (Grupo B), también estudiaron la evolución de la proteinuria en 24 horas en los periodos analizados (anualmente durante un seguimiento de 5 años). Comprobaron que no llegaba a 0.5gr/día en el grupo B en ningún momento, y sólo llegó a 0.58 gr/día en el 2º año en el grupo A, sin significación estadística en ningún caso. Estos datos son

concordantes con los resultados respecto a la proteinuria hallados en nuestra tesis, referidos más arriba.

Para finalizar los comentarios sobre los hallazgos del análisis multivariante, no hay que olvidar los datos referidos a la hospitalización de nuestros pacientes. En la tesis evaluamos varios parámetros: los días de hospitalización en el post-trasplante inmediato, el número de reingresos durante el seguimiento realizado y el total de días en estos reingresos.

Si estudiábamos todos los trasplantes en lo relativo a la supervivencia del injerto, los tres parámetros aparecían como factores de riesgo. Como datos de peor pronóstico en el caso de los días de hospitalización inmediata (RR=1.022, $p<0.003$) y días de reingreso (RR=1.021, $p<0.0001$), y de mejor pronóstico cuanto menos reingresos tuviesen (RR=0.784, $p<0.031$). Sin embargo, al analizar sólo los trasplantes de donantes añosos, ninguno de estos tres parámetros constituía un factor independiente de riesgo.

Revisando la literatura, el grupo de Solá y col. (47) encontraba en los trasplantes procedentes de donantes mayores de 60 años, un mayor tiempo de hospitalización (26.8 días de media) respecto al otro grupo control (21.8 días), siendo estadísticamente significativo ($p<0.009$). Sin embargo eran los del grupo de donantes menores de 60 años quienes tenían mayor proporción de readmisión (61.6% frente a 51.2% en el grupo de donantes mayores), aunque no era estadísticamente significativo.

En las series publicadas sobre doble trasplante renal, hay pocas referencias a la circunstancia de la hospitalización. Destaca lo publicado por el grupo de la Universidad

de Münster en Alemania (83), comparando su experiencia con los trasplantes renales de cadáver en varias épocas, los trasplantes renales de donante vivo y los dobles trasplantes renales (31 pacientes). La media de duración de la hospitalización fue de 14 días para los trasplantes de cadáver, 10 días para los de donante vivo y más prolongada para los dobles renales, llegando incluso a 6 semanas. Esta importante diferencia la explicaban por la presencia de mayor retraso en la función del injerto en los dobles, aunque no se especificaba en el artículo el porcentaje de NTA.

En nuestra tesis, a diferencia de la serie anterior de Palmes y col. (83) y la de Solá y col. (47), había poca diferencia en los días de ingreso post-trasplante en cada grupo (G I 15.9, G II 16.4 y G III 13.8 días de media) sin existir diferencia estadísticamente significativa. Hay que señalar que nuestra media de días de ingreso tras el trasplante fue sustancialmente menor que en las dos series citadas (47, 83). El número de reingresos presentó una mínima diferencia entre grupos (G I 2.34, G II 1.9 y G III 2.15 reingresos de media), sin significación estadística.

Sin embargo, sí encontrábamos una clara diferencia en el número total de días en los reingresos. Estos eran mayores en el grupo de dobles trasplantes (41.8 días de media) y simples de donantes añosos (36.3 días), respecto al grupo control (24.3 días de media), con significación estadística al comparar el G I versus G II ($p < 0.001$) y el G II versus G III ($p < 0.01$). Este hallazgo podría explicarse por la presencia de mayores complicaciones en los dos grupos de trasplantes de donantes añosos, o en la existencia de patologías asociadas a la mayor edad de los receptores de estos donantes, que explicaremos más adelante. Entre los trasplantes renales de donantes mayores, las variables referidas a la hospitalización no fueron factores de riesgo para la

Supervivencia del Injerto en los análisis multivariantes, debido a que en conjunto todos estos trasplantes tienen tiempos de ingresos similarmente elevados.

F. 4.- Pérdida de la función del injerto:

Proporcionalmente eran los pacientes del G II quienes presentaban mayor proporción de pérdidas del injerto (30.5%), seguidos por los del grupo de dobles (25%) (implicando la pérdida de función de los dos injertos) y en menor proporción los del G III (13.5%). Estadísticamente era significativo la comparación entre G I v. G III ($p < 0.05$) y entre G II v. G III ($p < 0.001$).

Entre las causas de pérdida en la función del injerto, la fundamental es el exitus del paciente con injerto funcionante (36% en el G I, 49% en el G II y 40% en el G III). En segundo lugar estaría la NCI (36% en el G I, 35% en el G II y 28% en el G III). Estos resultados son similares a los aparecidos en publicaciones previas del Grupo de Trasplante Renal del Hospital 12 de Octubre (62 - 64), y concuerdan con los datos publicados por otros grupos (47, 101).

En el año 2000, revisando los datos procedentes del Registro de Enfermedades Renales de EEUU (USRDS), Meier-Kriesche y col. (106) analizaron la influencia de la edad del receptor en la NCI. Separaron los trasplantes renales realizados entre Octubre-1988 y Junio-1997, según grupos étnicos (caucásicos, afro-americanos y otros) y de edades del receptor: entre 18-49 años (N=28.188 Tx), 50-64 años (N=11.669 Tx) y mayores de 65 años (N=2.336 Tx). En los resultados, tanto la pérdida del injerto por NCI, como la muerte global del paciente y la pérdida del injerto debido a exitus, eran mayores en los

pacientes mayores de 65 años respecto al grupo de 18-49 años. Las curvas de supervivencia del injerto a los 8 años, censurando el exitus del receptor con injerto funcionando, era peor en los pacientes de mayor edad (67% en el grupo de 18-49 años, 61.8% en el grupo de 50-64 y 50.7% para el grupo de mayores de 65 años), siendo estadísticamente significativo ($p < 0.0001$). Al realizar un análisis multivariante, la edad del receptor se mostraba como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de NCI en pacientes caucásicos (RR 1.29 para edad entre 50-64 y RR 1.67 para edad mayor de 65 años).

En este trabajo (106), no se podía definir claramente la patogénesis de este incremento de NCI en los receptores añosos. Barajaba la hipótesis que algunos factores relacionados con la edad, podrían aumentar la concentración de TGF- β o de lipoproteínas en el suero, contribuyendo a acelerar el envejecimiento del riñón (97).

El mismo grupo en el año 2002 (107) publicaron un nuevo análisis del mismo Registro (USRDS), confirmando los resultados anteriores. Encontraron que los pacientes de más de 55 años tenían un 110% de riesgo aumentado de NCI (RR 2.1, $p < 0.01$) y los receptores mayores de 65 años, un 90% de aumento del riesgo (RR 1.9, $p < 0.001$), en comparación con un grupo de receptores jóvenes. En los análisis efectuados, tanto la edad del donante como la edad del receptor constituía un factor de riesgo para la NCI, siendo el RR 3.6 cuando se implantaban riñones de donantes mayores de 55 años en receptores mayores de 65 años. De la misma forma, la supervivencia del injerto, censurando el exitus, a partir del 6º mes era menor en donante y receptor mayor.

En nuestra serie la edad del receptor constituía un factor de riesgo en los análisis multivariantes, tanto para la suma de los dos grupos de donantes añosos como para el conjunto de todos los trasplantes, sobre la supervivencia del receptor y la del injerto, sin censurar el exitus con injerto funcionante. Sin embargo, si censurábamos el exitus del receptor con riñón funcionante en nuestra serie, la edad del receptor desaparecía como un factor de riesgo para la pérdida del injerto, contrastando con la serie americana de Meier-Kriesche y col (107). En el análisis multivariante de la supervivencia del injerto censurando el exitus con riñón funcionante, la edad del donante sí se mostraba como un factor de riesgo independiente, tanto en el grupo de todos los trasplantados como en los realizados con donantes añosos.

La **trombosis del injerto** es una complicación trascendente y poco comentada en la literatura que debe ser discutida en los trasplantes renales simples o dobles con donantes mayores. Sobre todo si consideramos que en los trasplantes renales dobles la trombosis unilateral no implica la pérdida de función ya que el injerto contralateral sigue funcionando.

En la mayoría de los trabajos de trasplante renal no se describe la trombosis. Esta complicación puede aparecer en los trasplantes de cualquier edad, oscilando entre un 0 y 5%, constituyendo una de las principales causas de No Función Primaria (NFP). En nuestra serie era el grupo de los TRD quienes tenían mayor incidencia de trombosis, 5 pacientes (9%). Solo 2 fueron de forma bilateral implicando el retorno a diálisis, mientras que en los otros 3 casos, el funcionamiento del riñón contralateral les permitió a estos pacientes seguir con una función renal aceptable. En el G II fueron 3 pacientes (2.1%) y 9 pacientes (2.3%) en el grupo control. Existe diferencia estadísticamente

significativa al comparar la incidencia de trombosis entre el G I v. G II ($p < 0.05$) y v. G III ($p < 0.01$), no presentando significación al comparar el G II v. G III.

En nuestra serie, la trombosis del injerto constituye la causa más importante de NFP en los tres grupos estudiados (50% en el G I, 37.5% en el G II y 45% en el G III).

En la revisión de la literatura, Solá y col. (47) referían 1 caso de pérdida del injerto por trombosis en el grupo de donantes mayores de 60 años, y 5 casos en el grupo de donantes menores, sin suponer significación estadística. En ninguno de los dos grupos, al menos durante el periodo de seguimiento, tuvieron pérdida por no función primaria o por NCI. En líneas generales en este trabajo la causa más frecuente de pérdida del injerto fue el exitus del paciente (7 casos) y después el rechazo agudo no controlado (4 casos) en el grupo de donantes añosos, y la trombosis del injerto en el grupo de donantes menores, con 1 solo caso de pérdida por exitus ($p < 0.004$ al compararlo con el grupo de donantes mayores de 60 años).

En las diversas series publicadas de TRD (*Tabla 14*), la trombosis aparece con diferente frecuencia. En algunas publicaciones no refieren ningún caso de trombosis venosa o arterial, ni en el grupo control ni en el de dobles, como ocurre en el trabajo de Remuzzi y col. (67) o en el trabajo de Rigotti y col. (77). En el primer caso hay que tener en cuenta el corto seguimiento, tan solo 6 meses. En la segunda serie describían su experiencia con donantes mayores de 60 años, 40 implantados de forma simple y 21 de forma doble, con un mayor seguimiento, entre 16 y 23 meses. En esta serie solo tuvieron 2 pérdidas de injerto en el grupo de simples y 3 en el de dobles, ninguna por trombosis del injerto.

Otras series apenas tenían algún caso. Palmes y col (83) en los 31 TRD estudiados, sólo referían 1 caso de pérdida por trombosis bilateral y otro por NCI.

Bunnapradist y col. (80) al comparar los 403 TRD con los 11.033 TRS del Registro de UNOS, no encontraba diferencia estadística entre los grupos en la incidencia de anuria, retraso en la función del injerto, rechazo agudo como causa del injerto, y trombosis del injerto. En el citado artículo, no aparece referencia a valores o porcentajes de estas variables. Sí que describe una más elevada incidencia de NFP en el grupo de los dobles (3%) en comparación con los simples (1%), con significación estadística ($p=0.004$).

En el estudio de Waiser y col. (87) donde analizaban la influencia de la edad del donante y del receptor sobre la función del injerto, en las causas de pérdida del injerto destaca la no presencia de trombosis en los grupos de donante y receptor mayor (> 55 años), respecto a los de donante y receptor de menor edad. Encontró mayor pérdida de injerto en los casos de donante mayor y receptor joven, llegando a la conclusión de evitar en lo posible esta combinación y procurar una edad similar entre donante y receptor.

En la literatura sobre los trasplantes dobles con donantes mayores, apenas se hace referencia a la circunstancia de la persistencia de función renal, tras la trombosis de uno de los dos riñones. Derweesh y col. (81) en los 25 TRD realizados en su hospital, tuvieron 2 casos con pérdida de uno de los riñones (1 por infección y otro por trombosis) y persistencia de la función con el otro injerto renal. En nuestra serie, en 3 de los 5 pacientes con trombosis, fue unilateral permaneciendo con aceptable función renal.

F. 5.- Complicaciones urológicas:

En todos los trasplantes no se puede olvidar la aparición de diversas complicaciones post-trasplantes que pueden condicionar una mayor morbilidad y, en algunos casos, mortalidad de los receptores. Entre las más significativas se encuentran: las complicaciones de tipo urológico; las de origen infeccioso; las patologías cardiovasculares; y la presencia de neoplasias.

Las **complicaciones urológicas** pueden proceder, según la estructura afectada (89), de la herida, del riñón, del uréter, de la vejiga y de los linfáticos. Según las diferentes series publicadas, la incidencia de estas complicaciones puede oscilar del 4 al 14.7% (108 - 111).

En nuestra serie, los principales problemas han sido las infecciones urinarias complicadas (sepsis, infecciones urinarias recidivantes, pielonefritis del injerto), que aparecían en un 28% de los pacientes que recibían un órgano de donante añoso (G I + G II), seguidos de linfocelos o colecciones perirenales complicadas (18%), complicaciones en la herida quirúrgica (17%) y complicaciones en el uréter (11%), donde se incluían estenosis y fístulas ureterales que precisasen cirugía.

Revisando la literatura, en el multicéntrico de Remuzzi y col. (67) existía una incidencia similar de complicaciones quirúrgicas graves entre los dobles y el grupo control. Sólo aparecía una mayor tendencia a un aumento del riesgo ($p=0.06$) en las fístulas del tracto urinario que precisaron corrección quirúrgica entre los casos (4 pacientes) comparándolo con el grupo control (1 paciente). En este trabajo en el análisis

univariante, la edad del receptor era la única variable asociada con el riesgo de fístula del tracto urinario ($p=0.04$). Sin embargo, en el análisis multivariante ninguna de las variables analizadas (incluida el tratarse de TRD o TRS) estaba significativamente asociada con este riesgo.

Derweesh y col. (81), solo refirió 1 caso de fístula y 2 de estenosis ureterales en los 25 TRD efectuados. Es curioso que estas complicaciones aparecieran mientras los uréteres eran implantados de forma conjunta en la ureteroneocistostomía, sin embargo no tuvieron ninguna complicación cuando se colocaron de forma separada.

En su trabajo publicado el año 2003, Richard S. Lee y col. (79) al analizar su experiencia en la Universidad de Washington comparando 10 TRD con otro tantos simples, con una media de seguimiento de 4 años, tuvieron 3 complicaciones quirúrgicas en el grupo de dobles y 1 sola en el de simples. Las complicaciones en el grupo de dobles fueron: 1 estenosis ureteral, 1 rotura de un stent ureteral que precisó nefrostomía percutánea, y 1 perforación intestinal. En el grupo control, tuvieron 1 caso de resección intestinal secundaria a colitis pseudo membranosa.

Finalmente, el grupo de Rigotti y col. (77) de la Universidad de Padua, en la comparación de 21 TRD con un grupo de 40 TRS de donantes mayores de 60 años, las principales complicaciones quirúrgicas fueron 1 hematoma en el grupo de TRS y 1 paciente con necrosis ureteral en el TRD.

Las mayores complicaciones en nuestra serie se deben probablemente a una mayor edad del donante y receptor.

Un tema discutido, tanto por su frecuencia en la aparición como por las complicaciones que conlleva, son los **linfocelos o colecciones perirenales**. En los estudios ecográficos, estas colecciones suelen aparecer entre 1.4 y 22%, aunque solo alrededor de un 5% precisarían tratamiento (112). En un primer análisis publicado en el año 2002 (113) donde tratamos de comparar las complicaciones existentes en los 432 trasplantes realizados en el Hospital 12 de Octubre entre 1990 y 1999, dividiéndolos en dos grupos según recibiesen tratamiento o no con Micofenolato Mofetil o azatioprina, se observó una mayor incidencia de las colecciones en los tratados con MMF (9% versus 4.5%). Además estas colecciones eran de mayores tamaños, más frecuentes, con mayor recidiva y más complicados. En el análisis efectuado, las únicas variables diferentes fueron el tratamiento con MMF y la mayor edad tanto en los donantes como en los receptores. El MMF al tratarse de un fármaco que tiene características inhibitoras de los fibroblastos, podría favorecer el retraso en los procesos de cicatrización y facilitar la formación de las colecciones.

En los resultados de nuestra tesis, los linfocelos aparecían con mayor frecuencia en los grupos de donantes añosos respecto al grupo control o G III. En el grupo de dobles, un 28.6% de pacientes presentaron esta complicación, frente a un 13.5% en el grupo de simples y un 9% en el G III. Si bien hay que tener en cuenta que la mayoría de los TRD están sometidos a dos cirugías, una en cada fosa iliaca.

Esta incidencia fue muy variable en las diferentes series publicadas. Derweesh y col. (81) señalaron un 12% de pacientes (3 casos) que precisaron drenaje quirúrgico. Un hecho a destacar fue que todos los TRD de esta serie se colocaron de forma ipsilateral, en la misma fosa iliaca.

Se han barajado varias hipótesis tratando de explicar este aumento en las colecciones. Por una parte, se habla de la influencia de los nuevos inmunosupresores como el MMF (91, 113, 114) o el Sirolimus o rapamicina (115). Langer y col (115) compararon dos grupos con o sin tratamiento con Sirolimus y demostraron un aumento en la incidencia de estas colecciones en el grupo en tratamiento con Sirolimus (38.1% versus 17.6%). En el trabajo previo de nuestro grupo (113), sólo 3 pacientes de 21 tratados con Sirolimus presentaron colecciones perirenales, 1 fue en un receptor con injerto procedente de donante mayor de 60 años colocado de forma simple, y los otros dos en receptores que recibieron los injertos de donantes menores de 60 años.

Otros factores implicados han sido: 1.- El uso de heparina de bajo peso molecular como profilaxis de tromboembolismo (116): 2.- El rechazo agudo, por aumento de la producción de linfa hasta 20-50 veces durante estos episodios (117, 118): 3.- El retrasplante (119): 4.- La edad, la función inicial, el sexo y el tipo de donante (112): 5.- Incluso algunos hablan del lado de implantación (119, 120). En nuestra serie no hemos encontrado ninguna clara relación entre estos factores y la aparición de linfoceles.

Estas complicaciones configuran una alta morbilidad debido a las hospitalizaciones prolongadas y a las diversas manobras diagnósticas y terapéuticas que precisan los pacientes (drenajes repetidos, pruebas de imagen como ecografías y TAC, tratamientos especiales, cirugías repetidas,...) (111, 121).

Como intento para disminuir la aparición de estas colecciones se han planteado diversas alternativas: 1- El uso de cirugía por laparoscopia (122-125); 2.- La modificación de la técnica quirúrgica (126), con la implantación del injerto en los vasos iliacos comunes,

en lugar de en los externos; 3.- El ajuste en la dosis de los fármacos inmunosupresores y la sustitución del MMF por azatioprina, en los casos de múltiples recidivas de las colecciones perirenales. Como tratamiento de los linfocitos tan bien se han descrito diversas técnicas: 1.- Técnica clásica de drenaje e instilación intraluminal de povidona-yodada (125): 2.- Marsupialización (126): 3.- Cirugía laparoscópica (122): 4.- Escleroterapia percutánea con pegamento de fibrina (tissucol) (121).

Podíamos concluir que ante este aumento significativo de la incidencia de los linfocitos o colecciones en el grupo de Tx procedente de donantes añosos, en el futuro debería intentarse diferir la introducción de MMF post-trasplante, o ensayar nuevos enfoques de tratamiento como sería el tissucol, utilizado en los últimos años en el Hospital 12 de Octubre, sobre todo en linfocitos gigantes o recidivantes.

F. 6.- Complicaciones infecciosas:

Las complicaciones infecciosas no son un tema especialmente destacado en las diversas publicaciones sobre el uso de los órganos de donantes mayores de 60 años, usados de forma simple o dobles en el mismo receptor. En nuestra serie, las más frecuentes han sido la infección/enfermedad por citomegalovirus (CMV) y las derivadas de sepsis de origen urinario. Con menor frecuencia aparecían otras infecciones como las producidas por virus del grupo herpes o por micosis.

En las producidas por virus del tipo herpes, salvo 1 caso de meningitis herpética aparecida en un paciente con un doble Tx con recuperación completa, la mayoría fueron

lesiones leves-moderadas cutáneas con buena respuesta al tratamiento, y con secuela de lesiones del tipo neuralgia post-herpética. En nuestra serie fueron más frecuente en el G I (10.7%) y G II (18.5%) que en el G III (6.8%), siendo solo significativa la comparación del G II v. G III ($p < 0.001$).

Las **lesiones por hongos** aún apareciendo más frecuente en el G II (3.5%) respecto al grupo de dobles (1.8%) y al grupo control (2.5%), no había significación estadística. La mayoría fueron infecciones más o menos complicadas por candida, infecciones pulmonares por aspergillus y un caso de monoartritis criptocócica (127).

Respecto a las **infecciones de origen en vías urinarias**, a pesar de la profilaxis antibiótica con sulfometoxazol-trimetoprim, constituían la patología infecciosa más frecuente, apareciendo hasta en un 18.75% de los pacientes. Hay que tener en consideración la circunstancia de tratarse de infecciones asintomáticas halladas en los urocultivos de rutina de las revisiones, y con buena respuesta al tratamiento antibiótico habitual. Por ello, nos referimos en nuestra tesis a aquellas infecciones que por su gravedad implicaban hospitalización. Del total de las infecciones hasta un 28.6% en el G I y hasta un 26.7% en el G II requirieron un ingreso hospitalario, porque debutaron como sepsis o porque precisaron un tratamiento endovenoso. Comparándolos con el grupo de trasplante ideal (G III) donde estas patologías infecciosas que requerían ingreso hospitalario aparecían en un 14% de los pacientes, había una diferencia estadísticamente significativa entre el G I v. G III ($p < 0.05$) y G II v. G III ($p < 0.001$). No se apreciaba significación estadística entre los dos grupos de donantes añosos.

De las diversas series de la literatura, solo Remuzzi y col (67) describían una igualdad de aparición de sepsis urológicas (2 casos en cada grupo), aunque el número de pacientes (24 Tx en cada grupo) y el escaso seguimiento (6 meses) nos hacen pensar en la posibilidad de mayor frecuencia.

En conclusión, en nuestra serie eran más frecuentes las complicaciones infecciosas de origen en las vías urinarias en los receptores de donantes añosos, aunque no suponiendo ningún factor de riesgo para la evolución futura del trasplante renal. Quizás una ligera mayor duración en la permanencia de la sonda urinaria en el post-trasplante inmediato, asociado a problemas de prostatismo en los receptores de mayor edad (como es el caso de los G I y G II), y a la mayor frecuencia de complicaciones ureterales y la necesidad de manipulación quirúrgica sobre ellas, favoreciesen la aparición de esta complicación infecciosa.

La segunda complicación infecciosa más frecuente encontrada en nuestra serie fue la debida al *citomegalovirus*, hasta en un 9.8% de los pacientes. En nuestra serie fue en el grupo de dobles donde apareció con más frecuencia, en un 19.6% de los pacientes. En un 15% apareció en los pacientes del G II, sin significación estadística respecto al G I. Sin embargo, solo apareció esta infección en el 6.6% de los pacientes del G III, con diferencia estadística significativa al compararlo con el G I ($p<0.01$) y G II ($p<0.01$).

Tan solo en el multicentrico sobre TRD de Remuzzi y col. (67) describían 2 casos de infección en el grupo de dobles y 3 casos en el grupo control, sin significación estadística. En nuestro país, el grupo del Hospital Clínico de Madrid (128) publicó en 1998 su experiencia con 156 Tx en receptores mayores de 55 años, comparándolos con

un grupo de receptores más jóvenes. En los resultados había una alta incidencia de infección por CMV del 76.8% en el grupo de receptores mayores, frente al 48.3% en el grupo control, con significación estadística ($p=0.0001$). Al realizar diversos análisis estadísticos, los factores asociados con el aumento en el riesgo de exitus fueron: receptores mayores de 55 años, infección por CMV ($RR=1.83$, $p=0.09$) y enfermedad por CMV ($RR=2.30$, $p=0.01$). En el artículo no se especificaba la edad media del donante en cada grupo.

Palomar y col (101), en el trabajo donde se analizaba la influencia de la edad del receptor en la evolución del trasplante renal, al estudiar el desarrollo de la infección por este virus observaba que ésta apareció con mayor frecuencia en los pacientes que desarrollaron un RA frente a los que no lo hicieron para los dos grupos estudiados (mayor o menor de 60 años en el momento del trasplante renal). Por otra parte, también observaron que los pacientes del grupo añoso habían presentado más NTA (31.3% frente a 22.8%), y desarrollaban RA con mayor frecuencia si tenían NTA (50% v. 19.6%, $p<0.01$). Concluía en su artículo la necesidad de valorar de forma más precisa la intensidad de la terapia inmunosupresora de base, ya que los posibles beneficios de una disminución de la misma, se verían contrarrestados con los efectos secundarios del tratamiento antirrechazo, como la infección por CMV.

Stratta y col. (88) al estudiar el uso de riñones con expansión del criterio de selección (donantes mayores de 60 años, o mayores de 50 años con al menos 2 factores de riesgo como la HTA, accidente cerebro-vascular como causa de exitus o creatinina sérica mayor de 1.5 mg/dl), observó que la incidencia de infección por CMV (16% de los pacientes) y de poliomavirus (8% de los casos), era mayor en este grupo que en el

control ($p=0.004$ y $p=0.066$, respectivamente). La explicación que sugería fue la posibilidad de una sobre-inmunosupresión al tratarse de receptores mayores (55 ± 11 frente a 48 ± 12 años) y con una incidencia de receptores mayores de 60 años elevada (41% v. 15%), o la posibilidad de un daño previo que pudiese contribuir a la posterior activación viral.

En nuestro Hospital, no se efectúa profilaxis universal para el CMV. Únicamente se realiza al utilizar anticuerpos depleccionantes de linfocitos mono o policlonales, y ante el trasplante de donante con antigenemia positiva a receptor con antigenemia negativa.

F. 7.- Complicaciones cardiovasculares:

Las complicaciones cardiovasculares, fundamentalmente en lo referente a la hipertensión arterial y el sobrepeso, merecen un comentario por las implicaciones que pudiesen tener en el futuro sobre receptores de edad avanzada.

Está claramente demostrado que en la población general la **Hipertensión arterial** se relaciona con la enfermedad cardiovascular y que su detección y tratamiento pueden disminuir la morbi-mortalidad por este origen (129-130). La HTA en los pacientes receptores de un trasplante renal la hemos definido como clásicamente se acepta, esto es, como la existencia de cifras de presión arterial iguales o superiores a 140 mmHg de tensión sistólica y/o 90 mmHg de tensión diastólica y/o la necesidad de medicación antihipertensiva (73, 131-133).

Se ha descrito que después del trasplante renal, el 67%-90% de los pacientes inmunosuprimidos con CSA desarrollan HTA, frente a un 45%-55% de los trasplantes renales de la era pre-ciclosporina (73, 134–138). Este dato epidemiológico ya nos introduce en el importante papel de los inhibidores de la calcineurina en la patogenia de la HTA post-trasplante. Por otro lado, la HTA de desarrollo en el periodo post-trasplante constituye un problema de gran magnitud, no sólo por su elevada prevalencia, sino también porque está claramente demostrado que es un factor de riesgo independiente para la pérdida del injerto y de mortalidad cardiovascular (132, 134, 139).

Para explicar la HTA postrasplante, un dato a valorar es la existencia de la HTA pretrasplante. Pérez Fontán y col. (140) y Budde y col. (141), demostraron en sus trabajos que la HTA pretrasplante se comportaba como el factor de riesgo más importante para el desarrollo de HTA después del trasplante. Ha sido descrito que los pacientes con un injerto de un donante perteneciente a una familia de hipertensos, tienen una mayor probabilidad de desarrollar hipertensión arterial que aquellos que lo reciben de un donante miembro de una familia de normotensos (142-143).

En los estudios publicados sobre TRD, pocos se refieren a la importancia de la presión arterial. Remuzzi y col. (67) señalaban que tanto la presión arterial sistólica como la diastólica eran comparables en los dos grupos estudiados, dobles y grupo control, con menores valores en el grupo de TRD en el día 0 y 1 post-trasplante para la presión arterial sistólica, y en los días 0 y 9 para la presión arterial diastólica. En el corto periodo de seguimiento de 6 meses que se llevo a cabo, los valores medios de presión arterial sistólica eran comparables en ambos grupos (147.5 ± 22.5 versus 148.9 ± 21.6 mmHg en casos y control, respectivamente, $p=0.32$). Por el contrario, la media de los

valores de presión arterial diastólica eran significativamente menores en el grupo de los TRD respecto al grupo control (83.2 ± 11.5 versus 85.1 ± 12.5 mmHg, $p=0.008$).

Remuzzi y col. (67) comentaban la importancia de la presencia de reserva funcional. La posibilidad de disponer de mayor masa renal en los TRD, asociado con mayor número de nefronas viables que pueden sobrevivir a la isquemia o toxicidad por fármacos, permitiría aportar suficiente poder de filtración para lograr una adecuada función del injerto. Esta reserva funcional puede colaborar a la menor presión arterial diastólica encontrada en los dobles en comparación con el grupo control de simples. Este hecho de menor presión arterial diastólica en los TRD también era señalado por Grinyó (86) al referirse a los problemas en los donantes de riñón subóptimos.

Este hecho tiene relevancia clínica como ya se ha comentado con anterioridad. Está claramente establecido que el aumento de la presión arterial es uno de los más fuertes predictores y determinantes de la aceleración en el deterioro de la función renal y eventual fallo del injerto (139).

Cosio y col (144) estudiaron 1.285 Tx con un seguimiento de 7.2 ± 4.5 años, encontrando que el incremento de la edad del donante por encima de 30 años estaba asociado con un aumento en la probabilidad de pérdida del injerto: edad 31-46, $RR=1.4$ y $p=0.02$; edad entre 46-60 años, $RR=1.55$ y $p=0.008$; edad mayor de 60 años, $RR=1.68$ y $p=0.03$. Al analizar las variables que podrían influir en lo anterior, encontraron que los niveles de creatinina sérica y de presión arterial a los 6 meses post-trasplante, modificaban significativamente la relación entre edad y supervivencia. Así la elevación de la presión arterial supondría un efecto negativo sobre la supervivencia de los riñones añosos.

En los receptores de trasplante renal de nuestro estudio, existía una incidencia de HTA pre-trasplante, según la definición aplicada (73), superior al 80% (83.8% en los pacientes del G I y G II y 81.8% en los del G III).. Estaban tratados, además de con el ajuste del peso seco, con una media de 0.8 fármacos hipotensores en los grupos de donantes añosos y de 1.2 fármacos hipotensores en el grupo control, con diferencia estadística en la comparación entre G I v. G III ($p<0.01$) y G II v. G III ($p<0.001$).

En el seguimiento post-trasplante de los pacientes trasplantados de donantes añosos, la proporción de pacientes con HTA al final del estudio (cifras de presión arterial iguales o superiores a 140 mmHg de tensión sistólica y/o 90 mmHg de tensión diastólica y/o la necesidad de medicación antihipertensiva) (73) había descendido de forma significativa hasta un 77.8% comparado con el porcentaje de pacientes hipertensos pre-trasplante (83.8%, $p<0.001$). Es importante destacar que la proporción de pacientes hipertensos, no solo no se incrementó con el trasplante renal de donante añoso, sino que descendió respecto al periodo pre-trasplante, de forma estadísticamente significativa.

Aun cuando los tres grupos presentaban aceptable valores medios de la presión arterial, eran los pacientes del G III quienes presentaban valores más bajos. De tal forma que a los 4 años de evolución, los pacientes del G I tenían una presión arterial media de 98.6 ± 5.7 , los del G II de 98.2 ± 9.8 y los pacientes del G III de 94.9 ± 7.6 mmHg, siendo significativo la comparación del G III versus el G I ($p<0.001$) y el G II ($p<0.001$).

La media de las presiones arteriales diastólicas no superaba los 80 mmHg en ninguno de los grupos: a 1, 3 y 4 años era de 78.2 ± 8.2 , 78 ± 7.8 y 79.2 ± 5.2 respectivamente, en el G I: en el G II en el mismo periodo era de 76.6 ± 8.5 , 75.2 ± 7.8 y 76.6 ± 8.6 : en el G III de

76.5±9.4, 76.3±8.6 y 77.2±7.5. A diferencia de lo referido por Remuzzi y col (67) en su estudio, donde las menores cifras de presión arterial diastólicas aparecían en el grupo de dobles, en la presente tesis aparecían en el G II y G III.

No existían diferencias significativas estadísticas en lo relativo al número de fármacos precisos para su control (a los 4 años, en el G I era de 1.17±0.58, en el G II de 1.6±0.76 y en el G III de 1.18±0.93). En los tres grupos, los fármacos más usados fueron los calcioantagonistas y bloqueantes de acción central (dosazoxina), y en menor proporción los beta bloqueantes y los IECA/ARA II (145).

La HTA postrasplante siempre constituirá un factor de riesgo cardiovascular que no se puede menospreciar. Además estamos tratando a unos grupos de población mayor con antecedentes de HTA previa y sometidos a unos tratamientos inmunosupresores como CSA y FK que pueden colaborar a aumentarlo (134, 136). El futuro puede estar en la utilización de fármacos menos nefrotóxicos (rapamicina,...) y el control estricto de la presión arterial, colaborando en el descenso de los riesgos de complicaciones cardiovasculares (129, 146).

Nuestro protocolo de utilización de donantes añosos en TRS o TRD no incrementó el porcentaje de pacientes hipertensos respecto al periodo pretrasplante (cifras de presión arterial iguales o superiores a 140 mmHg de tensión sistólica y/o 90 mmHg de tensión diastólica y/o la necesidad de medicación antihipertensiva) sino que, al contrario, lo redujo de forma significativa, controlando así mejor este importante factor de riesgo cardiovascular.

Otra circunstancia de riesgo cardiovascular es la **obesidad post-trasplante**. La obesidad se ha convertido en la enfermedad metabólica más prevalente en los países desarrollados (147). Según los resultados del estudio “SEEDO’97” (148), entre la población española de 25 a 60 años, la prevalencia de obesidad (IMC de 30 o más) es del 14.5% (13.3% en hombres y 15.7% en mujeres). Estos mismos datos muestran que el 39% de los adultos tienen sobrepeso (IMC de 25 a 29.9). De esta forma, la prevalencia global de sobrepeso más obesidad es de un 53.3%. Además el 2% tienen un IMC de 35 o más. Los otros países mediterráneos tienen cifras de prevalencia similares a los nuestros.

Hay una asociación clara y directa entre el grado de obesidad y la mortalidad en la población trasplantada renal (149). Modlin y col. (150) demostraron un aumento significativo de la mortalidad a los cinco años del trasplante renal en las personas obesas (34% versus 11%). De todas formas, no está tan claro que el sobrepeso influya en la supervivencia del injerto (151-152), pero sí existen múltiples estudios donde se demuestra la asociación entre obesidad y proteinuria en pacientes monorenos (153, 154), como podría considerarse a los pacientes trasplantados renales, y la influencia de la pérdida de peso con la disminución de la proteinuria (155).

Las causas de mayor frecuencia en la ganancia de peso en los trasplantados en comparación con la población general, son muy variadas (151). Algunas pueden ser:

- .- Terapia corticoidea.

- .- Factores diversos como sexo, edad y existencia previa de sobrepeso.

.- La necesidad de restricciones dietéticas pretrasplante y la anorexia secundaria a la propia enfermedad o a su tratamiento, hacen que el paciente haga una ingesta más variada y abundante cuando se logra una mayor sensación de bienestar tras el trasplante,

En la literatura, Remuzzi y col. (67) hablaban del coeficiente peso del donante / receptor como la única variable significativa tanto en los análisis univariantes ($p=0.0001$) como en los multivariantes ($p=0.001$), cuando se ponían en relación con la creatinina sérica final. Refieren que un coeficiente elevado del índice de masa corporal y del peso donante / receptor estaba asociado en ambas circunstancias con mejor recuperación de la función renal, poniéndose en relación con el mayor número de nefronas en los TRD. Esto indicaría que el aumento de la masa renal en el trasplante, permitiría disponer de un mayor número de nefronas viables que sobrevivirían a las lesiones isquémicas, tóxicas o insultos inmunes precoces durante el trasplante, aportando suficiente capacidad de filtración para mantener la función renal.

Esta teoría fue también comentada por Grinyó en la editorial publicada en el año 2000 (86), donde analizaba los problemas que existían sobre la utilización de donantes renales subóptimos o “borderline” (según terminología anglosajona).

Así mismo debemos tener en cuenta la importancia de la presencia de desproporción entre el peso del donante y del receptor, en el desarrollo de nefropatía crónica del injerto. En el estudio español sobre la Nefropatía Crónica del Injerto, A. Andrés y col (156) analizaron la evolución de los trasplantes renales con riñones procedentes del mismo donante, estableciendo una relación entre el peso del donante (PD) y el del

receptor (PR). Se hicieron tres grupos de estudio: PD>PR (133 pacientes trasplantados), PD=PR (255 pacientes trasplantados) y PD<PR (80 pacientes trasplantados). En los diversos análisis estadísticos encontraban que la supervivencia del injerto a los 10 años, era menor en el grupo PD<PR respecto a los otros grupos. Además este grupo también tenía mayor proteinuria a los 3 meses post-trasplante. En el artículo (156) se concluía que la desproporción de peso corporal entre donante y receptor, con mayor peso del receptor, constituía un factor de riesgo para el desarrollo de NCI independientemente de la edad del donante y el receptor. Aun más, cuando los donantes o los receptores eran de edad avanzada y se añadía un rechazo agudo, se aumentaba el riesgo de presentar NCI.

En este sentido el Trasplante Renal Doble aporta mayor masa renal con mayor número de nefronas viables, permitiendo paliar las desproporciones en el peso entre donante y receptor (66).

La obesidad en el post-trasplante, además de ser un factor de riesgo cardiovascular, favorecía las complicaciones quirúrgicas e infecciosas. B. Espejo y col (157) realizaron una comparación entre un grupo de 40 pacientes obesos (IMC pre-Tx mayor o igual de 30) frente a un grupo de no obesos, todos ellos trasplantados en el Hospital 12 de Octubre. La media de IMC pre-Tx en el grupo de obesos fue de 34.1 ± 4 frente a 23 ± 2.7 en los no obesos, con $p < 0.01$. No existía diferencia en las variables demográficas, pero sí se mostraba mayor incidencia de retraso en la función del injerto (30% v. 5%, $p < 0.05$) y en la infección de la herida quirúrgica post-Tx (12.5%) en el grupo de los obesos.

En la presente tesis hemos analizado la evolución del peso e IMC en los receptores, pre y post-trasplante. Se observa un aumento gradual del peso en el postrasplante en todos los grupos, con un aumento del 13% en el G I, 12% en el G II y 11% en el G III, respecto al peso pretrasplante. Si analizamos el IMC, la media a los 4 años en los tres grupos se mantuvo en valores de sobrepeso (entre 25 y 29.9). Pero era llamativo, que en todos los periodos de tiempo estudiados, siempre eran los pacientes del G II (riñones de donantes añosos colocados de forma simple), quienes tenían un mayor peso y mayor IMC, sin existir ninguna clara explicación.

El porcentaje de población con sobrepeso al finalizar nuestro estudio en los G I y G II fue de un 45% y un 40%, respectivamente, y en el G III de un 35%. Y el porcentaje de los pacientes con obesidad fue del 24% en el G I y del 28% en el G II, y de un 23.7% en el G III. Estos son más altos que los encontrados en el estudio “SEEDO’97” (148) referido a la población española en general, debiendo buscar esta diferencia quizás en las características referidas con anterioridad respecto a los pacientes trasplantados (151), de tratamiento corticoideo, existencia previa de sobrepeso, más antecedentes de diabetes por obesidad y mejoría de la sensación de bienestar con aumento de la ingesta.

F. 8.- Patología tumoral:

Otra complicación a comentar son las neoplasias observadas en estos pacientes durante el seguimiento realizado. La incidencia descrita de patología tumoral a lo largo de la vida en pacientes trasplantados sometidos a tratamiento inmunosupresor es de un 5 a 15% (158). Esta incidencia es casi el doble que la de una cohorte de población no trasplantada, de similar edad y situación general y, aumenta con los años transcurridos

desde la realización del trasplante (159, 160). Se calcula que el riesgo anual de desarrollar un tumor maligno después de un trasplante de órgano sólido es del 2% (160, 161). Además, los tumores en la población trasplantada tienen unas características diferenciadoras respecto a la población general. Por una parte, los dos tumores malignos más frecuentes en estos pacientes son los cánceres de piel no melanomas, el sarcoma de Kaposi, y los síndromes linfoproliferativos. Además, los cánceres de los enfermos trasplantados aparecen a edad más temprana que en la población general (159), suelen estar en un estadio más avanzado en el momento del diagnóstico (162), y son más agresivos y más rápidos en su evolución (163).

En la literatura sobre donantes añosos la presencia de patología tumoral es variable. En la serie de Remuzzi y col. (67) solo se describe 1 caso de cáncer de pulmón en el grupo control y ninguno en el grupo de dobles en estudio. Derweesh y col. (81) en los 25 pacientes con TRD describen 2 pacientes (de 60 y 62 años) que desarrollaron un carcinoma basocelular cutáneo. Rigotti y col. (77) al describir su serie de TRS y TRD con donantes mayores de 60 años, solo refieren 1 caso de exitus por leucemia, 15 meses después del trasplante, en el grupo de simples. No describen ningún caso de exitus en el grupo de dobles debido a patología tumoral. Otras series sobre trasplante doble renal no comentan la presencia de estas patologías (82-84, 99).

Si revisamos lo publicado sobre trasplantes de donantes mayores colocados de forma simple, Solá y col. (47) en su serie de 84 Tx de donantes mayores de 60 años, no describen ningún tumor como causa de exitus o como complicación. También en España, en su serie de Tx renales en pacientes mayores de 55 años, Sánchez-Fructuoso

y col. (128) encontraron una incidencia de tumores de un 13.3% en este grupo frente a un 8.2% en el grupo control, con $p=0.09$. No indican el tipo de tumor diagnosticado.

Tarantino y col (96) en los 48 Tx de donantes mayores de 60 años (edad media del donante de 64.9 ± 3.4 y del receptor 52.9 ± 7.3) comparados con 210 Tx de donantes de menos de 59 años, describía 3 casos de neoplasias como causa de exitus. No especificaba en el artículo el tipo de tumor o el grupo donde aparecieron. Otras series publicadas sobre este tipo de Tx colocados de forma simple, no recogen ninguna incidencia de patología tumoral (88, 89, 94).

En nuestra serie con un seguimiento de 63 meses (media de 35 ± 18 meses), nos hemos encontrado con 16 tumores de órgano sólido en total (2 en el G I, 6 en el G II y 8 en el G III). Esto suponía una incidencia de 2.7% en el global, con menor incidencia en el G III (2%) y similar en el grupo de Tx de donantes añosos, 3.6% en el grupo de dobles y 4.2% en el grupo de simples.

Los tipos de tumores diagnosticados fueron múltiples. El tumor más frecuente fue el carcinoma de pulmón con 4 casos (2 en el G II y 2 en el G III), seguido de 3 carcinoma de colon (todos en G II) y 3 sarcomas de Kaposi (todos en G III) que obligó a la retirada de inmunosupresión y reinicio de diálisis en 1 caso y la conversión a sirolimus en los otros dos. Además también encontramos: 2 carcinoma de mama (ambos en el G III), 1 linfoma tipo Burkitt (en el G III), 1 carcinoma vesical (en el G I), 1 tumor cerebral (en el G I) y 1 adenoma de próstata (en el GII). Los tumores cutáneos fueron más frecuentes en el grupo de dobles (3 epitelomas basocelulares en la cara) con una incidencia del

5.3%, frente al G II (1 caso de tumor epidermoide mandibular, con incidencia total de 0.7%) y G III (1 caso de epiteloma basocelular en la cara, con incidencia de 0.2%).

En líneas generales, la patología tumoral como causa de exitus, no tenía una mayor incidencia en los dos grupos de donantes añosos. En el G I de los 5 exitus, solo 1 (20%) fue por tumor cerebral. En el G II de los 21 exitus, 3 (14.3%) fueron por cáncer (2 de pulmón, 1 por epiteloma de mandíbula complicado con diseminación e infección). En el G III también sobre 21 exitus, los casos de patología tumoral responsables del exitus fueron 3 (14.3%) (2 por tumor pulmonar y 1 por linfoma tipo Burkitt).

Una circunstancia a destacar es la escasa presencia en la literatura revisada de casos de transmisión de tumor de donante añoso a su receptor. En un estudio retrospectivo de la incidencia de tumor de células renales de pequeño tamaño en donantes y receptores de injerto renal en diversos centros de trasplantes de Alemania, Wunderlich y col (164) señalaban la necesidad de un despistaje con ecografía en los riñones antes del Tx, sobre todo si procedían de donantes mayores de 45 años, y el estudio anatómico patológico de cualquier mínima lesión encontrada. En nuestra serie no hubo ningún caso de transmisión tumoral, realizándose control ecográfico y biopsia de cualquier lesión en los riñones del donante que plantease dudas sobre su posible malignidad.

La presencia de más patología tumoral en el G I y G II, se explica más por la mayor edad del receptor que por la propia inmunosupresión, máxime cuando en estos grupos es menor. De todas las maneras, tendremos que esperar un mayor tiempo de seguimiento para observar un previsible aumento de esta patología en los grupos de donantes y receptores añosos.

F. 9.- Inmunosupresión:

Teóricamente todos los **tratamientos inmunosupresores** pueden ser usados en los receptores mayores de 60 años. Sin embargo la presencia de lesiones histológicas renales en el donante puede hacer que estos injertos sean más susceptibles a tener nefrotoxicidad por los inhibidores de la calcineurina (86).

Existen cinco aspectos de interés en el tratamiento inmunosupresor en los receptores mayores (165):

- 1.- Peor tolerancia a los inhibidores de la calcineurina.
- 2.- Mayor riesgo de exceso de inmunosupresión por un efecto acumulativo de dosis.
- 3.- Los esteroides son peor tolerados en los pacientes ancianos, con una elevada incidencia de diabetes mellitus, osteopenia, osteonecrosis y hemorragias digestivas.
- 4.- Este tipo de paciente anciano puede tener menor inmunogenicidad en comparación con pacientes más jóvenes, y una menor incidencia de rechazo agudo.
- 5.- Los pacientes mayores pueden ser tratados con menos drogas inmunosupresoras y menos dosis de las mismas.

Con la experiencia en el uso de donantes mayores en receptores también mayores (44, 57, 166), en España se estableció un documento de consenso (61) para el uso de los mismos y las drogas inmunosupresoras (63, 167). JM Morales y col (165), señalaron en

su publicación una serie de puntos fundamentales a considerar en el tratamiento de pacientes trasplantados añosos:

- 1.- La introducción de los inhibidores de la calcineurina (CSA o FK) se debería retrasar hasta obtener una adecuada función renal, con objeto de evitar los efectos nefrotóxicos. Además, sería conveniente su uso a bajas dosis.
- 2.- La inmunosupresión debería ser suficiente como para prevenir el rechazo agudo, pero bastante como para evitar el riesgo de sobre inmunosupresión.
- 3.- Si es posible, retirada temprana de corticoides tratando de evitar la aparición de efectos secundarios.

La terapia inmunosupresora inicial empleada en nuestro Hospital fue triple terapia a base de E+CSA+MMF en los grupos de donantes añosos, y en el G III hasta 1998 la misma pauta, y posteriormente E+MMF+FK. Se han usado otros tipos de regímenes terapéuticos pero de forma más individualizada en función de las características del receptor (segundo trasplante, hiperinmunizado) o por estar incluidos en algún ensayo clínico. La terapia final se mantenía en una proporción similar, aumentando el porcentaje de pacientes en los G I y G II con una triple terapia donde se sustituía la CSA por el FK, como consecuencia de episodios de rechazo agudo o de nefrotoxicidad.

Desde el inicio de la política de utilización de donantes añosos en nuestro Hospital, se ha tratado de dar a los receptores de los grupos I y II, una menor dosis de inhibidores de la calcineurina (62, 63). En función de esta política, al final del seguimiento se obtuvo unos niveles y dosis de CSA mayores en el G III, en comparación con los otros dos grupos, y menor dosis de FK en el G II, sin diferencia con respecto a los niveles de FK.

Esta menor inmunosupresión no implicó una diferencia en la presencia de RA entre los tres grupos (19.6% en el G I, 22% en el G II, 19.7% en el G III). Valorando el RA como causa de pérdida del injerto, constituía hasta un 15% de las causas en el G III (8 casos) y un 2% en el G II (1 caso), sin producirse ninguno en el grupo de doble Tx.

En otros trabajos publicados (47, 101, 164) de forma similar a lo hallado en nuestra serie, se indica la muerte del receptor con injerto funcionante como la principal causa de pérdida del injerto en los receptores añosos, seguido por el rechazo crónico o NCI. El mayor riesgo de mortalidad asociado al receptor añoso obliga a una rigurosa selección del mismo y a una cuidadosa planificación del régimen inmunosupresor en cada caso, no justificándose en la actualidad la exclusión de donantes o receptores en función únicamente de su edad (101).

El desarrollo de nuevos fármacos inmunosupresores, como la rapamicina (empleados en algunos de los pacientes del G III) sin nefrotoxicidad, o el uso de anticuerpos antilinfocitarios (ATG, baxiliximab, daclizumab, timoglobulinas,...) que retrasarían la introducción de los inhibidores de la calcineurina y se han asociado con relativa baja incidencia de retraso en la función del injerto y rechazo agudo con aceptable función renal (86, 168), abren la puerta a nuevos planteamientos de la inmunosupresión en los trasplantes renales de donante y receptor añoso.

En este sentido Boggi y col (99) al estudiar los Tx de donantes mayores de 65 años colocados simples (75 casos) o dobles (28 casos), valoraron la influencia de diferentes regimenes de inmunosupresión sobre la supervivencia del injerto y la función renal. A los 3 años, la supervivencia del injerto era del 100% en los tratamientos libres de

inhibidores de la calcineurina, frente a un 89.3% y un 84.6% en los basados en CSA y FK, respectivamente. Aunque estas diferencias no eran estadísticamente significativas. Todo lo anterior les permite afirmar que es preferible la colocación de los riñones de donantes añosos en receptores añosos, que pueden presentar menor reactividad inmunológica (87, 99) y, si es posible, usar regimenes terapéuticos libres de inhibidores de la calcineurina (86, 99).

No obstante, nuestros resultados en los grupos de donantes añosos (G I y G II) son excelentes con nuestra política inmunosupresora aunque no haya sido libre de inhibidores de la calcineurina.

F. 10.- Características de la hospitalización:

En numerosas publicaciones se está empezando a destacar la importancia de la **hospitalización** en los pacientes trasplantados, sobre todo comparando la que sufren los trasplantados de donantes añosos con la de los trasplantes de riñones ideales.

Dada la edad media de los donantes y los receptores en nuestros dos grupos de donantes añosos, podría pensarse que serían los pacientes de los G I y G II quienes presentarían mayor morbilidad. Aunque en términos absolutos esto es cierto en la circunstancia del número de días en el ingreso para la realización del trasplante renal (13.8±10.8 días en los pacientes del G III, 15.9±10.7 en los del G I y 16.4±12.2 en los del G II), esta diferencia no era estadísticamente significativa.

En la literatura, Palmes y col (83) en la revisión de la experiencia en su Hospital sobre el uso de trasplantes renales de donante cadáver, de donante vivo y con doble trasplante renal, también señalaban una diferencia en el tiempo de hospitalización en cada grupo. Para los trasplantes procedentes de donante cadáver, la media de duración era de 14 días estando relacionado con la función renal inicial y la no necesidad de hemodiálisis. La duración media en los receptores de donante vivo era aún menor, de 10 días, poniéndose en relación con la no realización de hemodiálisis. Sin embargo, serían los TRD quienes presentaban la mayor duración en la hospitalización, hasta 6 semanas, pudiéndose explicar en función de un porcentaje más alto de no función primaria (35.3% en este grupo, 23% en el de donante cadáver y ninguno en el de donante vivo).

Si hablamos de los Tx con estos donantes añosos colocados de forma simple, una de las publicaciones donde se habla de ello es el artículo del grupo de Solá y col. (47). No encontraron diferencia en las readmisiones del grupo de donantes mayores de 60 años respecto al grupo control. Sin embargo, observaron una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.009$) en el número de días de hospitalización en el post-trasplante inmediato. Esta era mayor en el grupo de donantes añosos (media 26.8 días), respecto al grupo de Tx procedente de donantes de menos de 60 años (media de 21.8 días).

El número de nuevos ingresos hospitalarios, aunque en valores absolutos sea mayor en el G I, tampoco hay diferencia significativa entre los grupos. Sin embargo, sí que existe una clara diferencia en el número de días de promedio en estos ingresos, siendo los trasplantados del G I quienes presentan mayor número de días de ingreso. Si analizamos las causas de estos reingresos, la mayoría fueron debidos a problemas urológicos (sobre todo linfoceles/colecciones perirenales), seguidos de problemas infecciosos (infecciones

urinarias, infecciones por CMV, neumonías,...). Los problemas de tipo inmunológicos (deterioro función renal que implicarían muchas veces la realización de una biopsia renal), constituirían el tercer gran grupo de causas de hospitalización. Finalmente una gran variedad de patologías médicas (cardiovasculares, neurológicas, digestivas,...), serían las responsables del resto de los ingresos.

Las explicaciones de este mayor número de días de ingresos en el G I pueden ser:

- 1.- Mayor edad del donante, que condicionaría que estos riñones estuviesen “a priori” más predispuestos a complicaciones vasculares secundarias a cambios arterioscleróticos (171).
- 2.- Tener una doble cirugía que implica más riesgo de complicaciones quirúrgicas.

Hay que señalar los pocos días de ingreso en el post-trasplante inmediato en los dos grupos de donantes añosos (G I y G II) de la presente tesis (16 días de media), en comparación con las series de Solá y col. (26.8 días de media) (47) y Palmes y col. (hasta 6 semanas) (83).

Todas estas circunstancias, obliga a vigilar periódicamente a estos receptores añosos mientras permanezcan en lista de espera (170) y detectar cualquier evento cardiovascular que empeoren el pronóstico de un futuro trasplante.

F. 11.- Modificación en la calidad de vida:

En los últimos años se está destacando en la literatura científica la importancia de **la mejoría de calidad del trasplantado respecto a los que permanecen en diálisis**. Esta circunstancia también se observa cuando nos referimos a los trasplantes de donantes marginales (160, 171).

Un hecho ya descrito en los últimos años, es la relación entre el tiempo en diálisis y lista de espera y una mayor morbilidad y menor supervivencia del paciente y del injerto (171-175). Meier-Kriesche y Kaplan (173) publicaron en el año 2002 un análisis de los datos del periodo 1988 - 1998 procedentes de U.S. Renal Data System, donde comparaban la evolución de los dos riñones del mismo donante implantados en pacientes con IRC terminal en diálisis durante más de 2 años y en pacientes con IRC terminal en diálisis durante menos de 6 meses. La supervivencia del injerto a los 5 y 10 años sin censurar el exitus del receptor, era peor en los receptores con más de 24 meses en diálisis (58% y 29%, respectivamente) comparados con los receptores que llevaban menos de 6 meses en diálisis (78% y 63%, respectivamente: $p < 0.001$ en cada periodo). La supervivencia del paciente a los 5 y 10 años era del 89% y 76%, respectivamente, en el grupo con menos de 6 meses de diálisis comparado con el 76% y 43%, respectivamente, en el grupo con diálisis durante más de 2 años ($p < 0.001$ en cada periodo). Como conclusión del artículo se postulaba que el tiempo con IRC en diálisis constituía el factor de riesgo modificable independiente más fuerte en la evolución del trasplante renal.

Otro factor a tener en cuenta es la relación entre un periodo prolongado en lista de espera y la mortalidad. En el trabajo de Gill y Pereira (175) donde evaluaron los trasplantes realizados en USA entre 1995 y 1997, observaron que la mortalidad en el primer año postrasplante fue del 4.6%, la mayoría por causas de tipo cardiovascular.

Wolfe y col (174) en un estudio longitudinal de mortalidad de 228.552 pacientes en diálisis, de los cuales 46.164 estaban en lista de espera y 23.275 recibieron un primer trasplante renal, encontraron que el riesgo relativo de muerte en las dos primeras semanas post-trasplante era 2.8 veces mayor que los que estaban en diálisis. Sin embargo, según aumentaba la supervivencia del injerto, estimado en un seguimiento de 3 a 4 años, el riesgo de muerte era un 68% menor que en los pacientes en lista de espera. Había una serie de factores que implicarían mayor riesgo de mortalidad como eran la edad avanzada, la diabetes, los antecedentes de patología coronaria y los antecedentes de enfermedad vascular periférica.

Posteriormente AO Ojo y col. (171), del mismo grupo, teniendo en cuenta al aumento de los trasplantes procedentes de donantes mayores, estudió los factores de riesgo de mortalidad entre los pacientes en lista de espera, los que recibían un trasplante de “donante marginal” y los que recibían un trasplante de “donante ideal”. Definía como “donante marginal” los riñones procedentes de donantes con uno o más de los siguientes factores pre-trasplante: edad del donante mayor de 55 años; antecedente de HTA en el donante, de más de 10 años de duración; antecedentes de diabetes mellitus en el donante de más de 10 años de duración; donante a corazón parado; tiempo de isquemia fría mayor de 36 horas. El Tx de cadáver en el cual no se dan ninguno de estos factores, se definía como procedente de “donante renal ideal”.

Los datos publicados (171) mostraban la menor expectativa de vida entre los pacientes que permanecían en lista de espera con 15.3 años, comparados con los 20.4 años para los receptores de riñones de donante marginal ($p < 0.001$) y los 28.7 años para los receptores de riñones de donante ideal ($p < 0.001$). De esta forma, el trasplante con riñón marginal aumentaba la expectativa de vida en 5.1 años sobre los pacientes que se mantenían con tratamiento sustitutivo en diálisis, mientras que el incremento en la expectativa de vida era de 13.4 años para los receptores de riñón normal. Comparado con los pacientes en lista de espera, el riesgo relativo de mortalidad a largo plazo descendía en un 25% y un 48% en los pacientes con riñón de donante marginal o de donante normal, respectivamente.

En este estudio de AO Ojo y col. (171), también observaron que el beneficio en la supervivencia de los trasplantados con riñón de donante marginal variaba en función de las causas de IRC, la edad del receptor y la raza. Así el mayor beneficio proporcional de los trasplantes con riñón de donante marginal aparecía en los pacientes con nefropatía diabética (5.6 años) y los receptores entre 55 y 64 años (7.3 años). En lo relacionado con la raza, el incremento en la expectativa de vida post-trasplante era mayor para los receptores de raza blanca frente a los de raza negra (6 versus 3 años). Como conclusión final del artículo se señalaba que el trasplante de riñón marginal estaba asociado con un beneficio significativo en la supervivencia cuando se comparaba con la permanencia en diálisis.

El grupo del Hospital Universitario de Münster en el año 2004 (83) publicó una revisión de su programa de trasplante renal con donantes de cadáver, ampliado desde Abril de 1996 con la utilización de donantes de vivo y la realización de trasplante renal doble,

señalando la repercusión sobre la lista de espera en su Hospital. En el periodo analizado (Enero-1990 a Diciembre-2000) el tiempo medio en lista de espera para todos los pacientes era de 765.8 días. Si se desglosaba según el tipo de donante y de trasplante renal, este tiempo medio fue: el más largo, 817.1 días, para los pacientes en lista de espera para trasplante renal de donante cadáver; 241.4 días de tiempo medio en lista de espera para los trasplantes de donante de vivo; y 563.1 días para aquellos donde se realizó un TRD.

En el mismo artículo (83) definieron el término de “coeficiente de espera” (“waiting coefficient”). Se trataría de un parámetro que nos indicaría la probabilidad de recibir un trasplante: sería el cociente entre el número de pacientes en lista de espera (denominador) y el número de trasplante anuales (numerador). Este cociente aumentó anualmente de Enero-1990 a Diciembre-2000 en el Centro de Trasplante de Münster. Una media de 2.4 en el periodo Enero-1990 a Febrero-1996, a una media de 6.9 en el período Marzo-1996 a Diciembre-2000. Con la introducción del programa de trasplante renal de donante vivo y TRD, se consiguió reducir de 6.9 a 5.4 (22%). Como conclusión indicaban la posibilidad de utilización de los donantes de vivo y los TRD, como método para compensar la disminución de donantes de cadáver, y a la vez disminuir el tiempo en lista de espera.

En la presente tesis, son los pacientes del G III (31 meses de media) quienes presentaban el mayor tiempo en diálisis, en comparación con los del G I (26 meses de media) y los del G II (28 meses). Esto no está totalmente en consonancia con lo publicado por otros autores como Cofán y col en 1995 (176).

En esta publicación (176) se estudiaba tres grupos de trasplante en función de la edad del donante: grupo I con 320 trasplantes de donantes entre 20 y 50 años (edad media de 33 ± 9 años); grupo II con 141 trasplantes de donantes entre 50 y 60 años (edad media de 55 ± 2 años); grupo III con 85 trasplantes de donantes mayores de 60 años (edad media 64 ± 3 años). Señalaban que los receptores de injertos procedentes de donantes mayores de 60 años tuvieron una estancia media en diálisis más prolongada (66 ± 47 meses), en comparación con los receptores del grupo II (60 ± 45 meses) de donantes entre 50 y 60 años, y ligeramente superior a los del grupo I (65 ± 39 meses) de donantes entre 20 y 50 años. Los receptores que recibieron los riñones de donantes más mayores (grupo III, trasplantes renales de donantes mayores de 60 años), eran significativamente más mayores (48 ± 12 años) que los de los grupos I y II (40 ± 13 y 41 ± 13 , respectivamente). Probablemente cuando Cofán y col. realizaron su análisis, el número de donantes añosos era menor y el receptor mayor esperaba más que el joven para un trasplante de donante de edad más avanzada.

El menor tiempo de espera para recibir un trasplante de donante mayor en nuestra serie se explica por la política de usar donantes añosos en receptores también añosos. En nuestro país ha aumentado espectacularmente el número de donantes mayores de 60 años, llegando a ser el 38.2% en el año 2004, lo que supone en números absolutos 508 donantes (10). Esta disponibilidad de riñones de donante mayor, unido al escaso número de receptores mayores que hasta hace poco tenía las listas de espera, determinaba que el tiempo de espera para trasplante descendiese. Además desde la puesta en marcha de este protocolo, muchos pacientes añosos que permanecían en diálisis y no se les había indicado el trasplante fueron incluidos en lista y trasplantados. Probablemente si se

midiera el tiempo que se tarda en realizar el trasplante desde la entrada en lista, la diferencia con el G III sería aún mayor.

Es fundamental informar correctamente a los pacientes en lista de espera de la opción para recibir unos riñones de donantes “marginales” y los factores de riesgo que ello puede implicar. En un estudio realizado por Persson y col (177) en el Sur de Suecia, en un grupo de 61 pacientes en lista de espera para trasplante renal sobre el consentimiento escrito para recibir esta clase de riñones, 41 de los pacientes señalaron que era correcto solicitar este consentimiento, que por otra parte, para 48 de los pacientes era comprensible y suficientemente extensa. Otros autores como Panico y col. (178) consideraban este consentimiento escrito básico para extender los programas de trasplante. En nuestro Hospital en el consentimiento se especifica las especiales características de edad de estos donantes y los factores de riesgo que pudiesen conllevar.

Todos estos datos nos pueden llevar a la conclusión que trasplantar riñones marginales está asociado con un beneficio significativo en la supervivencia del paciente y una mayor calidad de vida del mismo, sobre todo si se compara con los pacientes que se mantienen en diálisis.

F. 12.- Trasplante Renal Doble versus Trasplante Renal Simple:

De los datos publicados hasta el momento en la literatura se concluye que los resultados a corto plazo del doble trasplante renal con riñones de donantes de edad avanzada son excelentes (*Tabla 14*). La edad media de los donantes de los trasplantes dobles de

nuestra serie es sensiblemente mayor a la de otras y en alguna de ellas la edad del donante es similar (67, 68) o inferior (65, 70, 82, 84, 85) a la edad de los donantes de nuestro grupo de trasplantes simples con riñones de donantes de edad avanzada.

Actualmente no hay criterios uniformes para indicar el doble trasplante renal. La indicación más generalizada, sobre todo en los EEUU, se basa en realizar doble trasplante renal cuando los donantes son mayores de 59 años y presentan un aclaramiento de creatinina calculado por la fórmula de Cockcroft-Gault inferior a 80-90 ml/min.

Sin embargo es probable que con esos criterios se utilicen para doble muchos riñones validos para trasplante simple, con la consiguiente disminución en el número de receptores trasplantados. En la serie de Solá y col. (47), que tan excelentes resultados muestra con donantes renales de cadáver mayores de 60 años y trasplante simple, el criterio usado para la selección de estos riñones fue un aclaramiento según la fórmula de Cockcroft Gault mayor de 60 ml/min, junto a proteinuria menor de 0.5 g y morfología renal normal.

Si nuestro grupo hubiese aplicado el criterio de aclaramiento de creatinina calculado del donante mayor de 60 años < 90 ml/min para hacer TRD, habríamos realizado en un periodo analizado de tres años, 58 en vez de 34 dobles trasplantes, pero nuestros trasplantes simples con riñones de donantes mayores de 60 años hubieran caido de 84 a 36 (70). En total se habrían trasplantado un 20% menos de receptores. Podemos concluir que nuestro criterio para realizar doble o simple trasplante renal cuando el donante es mayor de 60 años, nos ha permitido realizar un mayor número de trasplantes

con donantes extremadamente mayores y con excelentes supervivencias y función del injerto renal.

Buscando racionalizar la utilización de los riñones de donantes de edad avanzada en trasplantes simples o dobles y obtener los mejores resultados, en 1998 se elaboró un Documento de Consenso por un grupo de expertos de la Sociedad Española de Nefrología (61). En el mismo indicaron la conveniencia de no establecer un límite de edad para la donación renal, no excluir los pacientes con antecedentes de hipertensión arterial y diabetes y fijarse en la creatinina sérica del donante como mejor marcador de la función renal. Además se instaba a evaluar tanto macro como microscópicamente los riñones, con especial atención en el porcentaje de glomerulosclerosis, y en función de la edad y el porcentaje de glomerulosclerosis colocarlos de forma doble o simple, procurando minimizar todo lo posible el tiempo de isquemia fría. Se recomendaba implantar estos riñones de donantes añosos en receptores por encima de 50 años, y procurar retardar la introducción de fármacos anticalcineurínicos para evitar nefrotoxicidad.

Los criterios usados por otros grupos para la realización de TRD han sido muy diversos (*Tabla 14*). En las primeras publicaciones de Johnson y col. (56), usaban la edad del donante por encima de 60 años como criterio de selección para el doble Tx. CM Lee y col. (60) añadían a esta edad del donante mayor de 60 años, la necesidad de un aclaramiento de creatinina según la fórmula de Cockcroft-Gault menor de 90 ml/min.

En el multicentrico de Remuzzi y col (67), el criterio era una valoración semicuantitativa de las lesiones glomerulares, tubulares, intersticiales, y vasculares que

muestran la biopsia renal del donante. Se realiza una puntuación parcial para las lesiones que presenta cada estructura, sumándose todos los puntos para obtener una puntuación final. De tal forma que cuando esta puntuación supera los 3 puntos, los riñones se pueden usar para trasplante simple. Si está entre 4 y 6 puntos, los riñones deben usarse para un trasplante doble, y cuando la puntuación final va de 7 a 12 puntos, los riñones deben desecharse para trasplante. Para aplicar este exhaustivo análisis histológico en la selección de los riñones de donante mayor, no es suficiente un corte por congelación del material de la biopsia renal, sino que es necesario un procesamiento reglado de la muestra histológica, lo cual requiere un tiempo que, a veces, no es compatible con una isquemia fría razonable.

El grupo alemán de la Universidad de Münster (69) se basaba también en una valoración semicuantitativa (“puntuación de trasplante dual de Münster”) donde se incluían los siguientes parámetros: la edad y creatinina sérica del donante, el peso de los riñones y el grado de glomerulosclerosis. Si la puntuación final era menor o igual a 1, se usaba para trasplante renal simple. Si era igual a 2, se usaban para TRD. Siendo rechazados para trasplante, si la suma total era mayor de 2.

Posteriormente, en Enero de 1999 fue sustituida por unos nuevos criterios (83) donde el peso del receptor se correlaciona con el peso y grado de esclerosis de los riñones del donante: el grado (%) de esclerosis (determinado histológicamente) se restaba al peso de ambos riñones, constituyendo el “peso funcional”, que equivaldría al total de nefronas funcionantes. El “peso funcional” se multiplicaría por el peso del receptor y se dividiría por 75 kg para obtener la corrección según el peso. Si el resultado es mayor o igual de 300 gr., se trasplantaría un riñón en cada receptor. Si es entre 150 y 300 gr., se realizaría

TRD. Si el peso funcional es menor de 150 gr, los riñones no se transplantarían. Con este nuevo criterio, consiguieron recibir los riñones procedentes de 51 donantes marginales rechazados por otros centros, y lograron hacer 31 TRD con aceptables resultados.

En varios artículos (78, 81, 85) el criterio de utilización de los riñones colocándolos los dos en el mismo receptor, se basaba en la no utilización de los mismos por otros centros. Este rechazo solía ser debido a tratarse de donante añoso o de donante con factores de comorbilidad asociados como podía ser la HTA, una creatinina sérica elevada o antecedentes de diabetes, que podría hacer sospechar de una insuficiente masa renal (81, 82). De esta forma, la colocación de los dos riñones en un solo receptor trataría de proporcionar suficiente número de nefronas (81).

En trabajos más recientes, Rigotti y col (77) en el año 2004 utilizó la misma valoración semicuantitativa descrita en el trabajo de Remuzzi y col. (67). Una de las últimas series publicadas en el año 2005, Boggi y col. (99) de la Universidad de Pisa se basaba en el aclaramiento de creatinina del donante(menor o igual de 50 ml/min), o en la puntuación de la biopsia renal (entre 5 y 7) (51) o en ambos, para la colocación de forma doble.

Uno de nuestros criterios para hacer doble trasplante renal se basó en la **biopsia renal del injerto pretrasplante**, y de todos los parámetros que pueden ser estudiados, nos basábamos en el análisis del porcentaje de glomeruloesclerosis. Entre las primeras publicaciones donde se hablaba de este parámetro, está la de Gaber y col. (49) donde describía la relación entre el grado de glomeruloesclerosis en los riñones trasplantados y la supervivencia. Se señalaba la mejor evolución en aquellos que tenían una GE <20%,

observándose que más de un 20% de GE se relaciona con un 87% de injertos inicialmente no funcionantes y una peor función a los 6 meses después del implante. Apoyando el trabajo anterior, Escofet y col (179) analizaron la influencia de la GE del donante en la evolución del injerto. Para ello estudiaron 210 trasplantes separándolos en 4 grupos según el porcentaje de GE (Grupo 1, %GE=0: Grupo 2, %GE =10%: Grupo 3, %GE=20%: Grupo 4, %GE>20%). Observaron una mejor evolución en el grupo de menor GE, no notándose influencia con la edad del donante.

Pero el problema radicaba en cuales son los parámetros más idóneos para seleccionar esta clase de riñones (50 – 54). En la *Tabla 18* se muestra la comparación entre diversos trabajos sobre la biopsia del donante (179, 180, 181), haciendo referencia al tipo de variable estudiada, efecto sobre la función del injerto y años de seguimiento. De todas formas sigue siendo motivo de discusión los criterios histopatológicos utilizados así como las técnicas de procesamiento idóneo (182).

Nuestros criterios para realizar trasplantes simples o dobles con riñones procedentes de donantes mayores de 60 años. combinan los datos de función renal con la edad del donante y la glomerulosclerosis vista por rápidos cortes por congelación. Esto nos permite tomar rápidas decisiones sin tener que recurrir a procedimientos complejos. Los resultados que hemos obtenido, y que se muestran en la presente tesis, avalan estos criterios ya que nuestra serie de TRD tiene, con diferencia, la mayor edad media del donante de todas las publicadas hasta el momento (*Tabla 14*) y en la serie de TRS con donantes mayores de 60 años, la edad media de los donantes está entre las más altas que hasta el momento se han publicado (*Tabla 16 y 17*). Por tanto, hemos ampliado al máximo la edad de donación en el trasplante renal, hasta los 89 años, trasplantando al

mayor número de receptores con excelentes supervivencias del paciente y del injerto y muy buena función renal.

Estos buenos resultados del trasplante renal con donantes extremadamente mayores nos obligan a considerar como potenciales donantes a todos los ancianos que desarrollen muerte cerebral. Aunque la patología cerebral isquémica o hemorrágica es cientos de veces más frecuente en la población mayor que en los jóvenes (5 - 8), el soporte respiratorio, necesario para desarrollar la muerte cerebral, casi nunca se indica en los pacientes extremadamente mayores.

En un estudio realizado en nuestro centro (41) demostramos que la media de edad de los pacientes con HCE que fallecieron por depresión respiratoria, sin que llegaran a ser intubados, era de 75 años. Hipotéticamente, si se les hubiera aplicado soporte y todos hubieran llegado a muerte cerebral, el número de donantes de nuestro centro se habría incrementado en un 62%. En un ejercicio mental, si extrapolamos estos datos al conjunto de España, el número de donantes podría subir un 62% desde 34 pmp a 54 pmp, a cambio de subir la edad media del donante de 46 a 60 años y teniendo un porcentaje de donantes mayores de 60 años del 48% frente al 30% actual.

Si miramos atrás y contemplando lo que ocurrió en España en los últimos años, veremos que en 1992 teníamos 22 donantes pmp con una edad media de 34 años y tan solo un 10% de donantes mayores de 60 años, que fallecían, principalmente, por traumatismos craneoencefálicos. En el año 2003 el número de donantes alcanzó los 34 pmp, con una edad media de 46 años, 12 años más alta que la de 1992, con un porcentaje de donantes mayores de 60 años de un 30% y con causas de fallecimiento mayoritariamente

inclinadas hacia la HCE (7). En ese año algunas comunidades autónomas de nuestro país ya alcanzaron la cota de los 50 donantes pmp (5).

F. 13.- Perspectivas futuras:

Desde nuestro punto de vista, la realización de dobles trasplantes renales debe enmarcarse en una política de utilización racional del donante renal anciano. No cabe duda que los riñones del anciano parten con una mermada masa renal (por la edad, la hipertensión arterial, la diabetes, etc.) que condicionan unos peores resultados a largo plazo (41, 42). Son muchos los trabajos que relacionan la edad del donante con una mayor incidencia de no función primaria, un mayor riesgo de pérdida del injerto a largo plazo y una peor función (59, 80, 97). Nuestros datos corroboran estas observaciones en algunos aspectos. Hay peor Supervivencia del Injerto, pero aún así es buena, y hay peor función renal, aunque también es aceptable.

Sin embargo, en el registro americano se indica que los pacientes con un trasplante de donante marginal tienen una supervivencia a largo plazo mayor que aquellos que permanecen en diálisis (171). En dicho registro, un receptor recibía un riñón de donante marginal si aparecía uno o más de los siguientes factores pretrasplante: edad del donante mayor de 55 años, donante con antecedente de hipertensión o diabetes de más de 10 años de duración, donantes en asistolia, y con isquemia fría superior a 36 horas (171).

Aunque no hay estudios con trasplantes realizados en receptores mayores con donantes extremadamente añosos, como los que nosotros hemos utilizado, podemos deducir en

primer lugar que trasplantar estos riñones puede aumentar la supervivencia de los receptores que los reciben.

Creemos que el riñón de un donante mayor debe ser analizado desde un punto de vista funcional y morfológico, y trasplantado posteriormente de forma simple o doble al receptor que más rentable le resulte (86). Es decir, que los riñones con peor aclaramiento y/o mayor glomeruloesclerosis deben ser implantados de forma doble o si se implantan de forma simple deben trasplantarse a los receptores más ancianos de la lista de espera, es decir, a aquellos mayores de 70 años (87).

Está claro que en los programas de trasplante activos con riñones de anciano, tan importante es la valoración del donante como la correcta selección del receptor para cada riñón (64, 91, 183). Se trata de rentabilizar al máximo la masa renal trasplantada a cada receptor teniendo en cuenta su peso y su edad y comorbilidad que condicionará su esperanza de vida.

En la *Figura 20* se muestra un algoritmo que resume la actitud a seguir para trasplantar de manera más rentable los riñones de donantes mayores de 60 años. La información imprescindible que debemos tener del donante es su edad, su creatinina sérica, su peso, sus antecedentes de hipertensión y diabetes, su causa de muerte (TCE o HCE por aterosclerosis o por malformación arteriovenosa). La información que debemos tener de sus riñones es su aspecto macroscópico y su histología donde la mínima información será el porcentaje de glomeruloesclerosis, que se podrá completar con el análisis semicuantitativo del grado de fibrosis intersticial, la atrofia tubular o el estrechamiento

de la luz arteriolar. La información que debemos manejar del receptor es la edad, el peso, la patología de base y su comorbilidad.

Nuestro protocolo estableció en 1996 que todos los riñones procedentes de donantes mayores de 75 años, aunque el grado de GE fuera bajo, deberían trasplantarse de forma doble, al igual que aquellos riñones procedentes de donantes entre 60 y 74 años con un grado de GE superior al 15% (62).

Actualmente este protocolo que continúa vigente puede adaptarse a las condiciones del receptor. Así si un donante mayor de 75 años tiene un aclaramiento de creatinina superior a 60 ml/min y su tasa de GE es inferior al 15%, y no tenía antecedentes de hipertensión arterial ni diabetes y además falleció de un TCE, todas ellas condiciones favorables para un menor daño estructural renal, y disponemos de receptores mayores de 70 años, se podría utilizar los riñones por separado trasplantándolos en dos receptores. Lógicamente la masa renal que aporta cada riñón es suficiente para cubrir la mayor parte o toda su expectativa vital. Si disponemos de receptores entre 60 y 70 años y/o con alto peso o superficie corporal es más adecuado utilizar los riñones conjuntamente haciendo un trasplante doble. Los pacientes con una importante comorbilidad que limite sus expectativas vitales, si tienen indicación de trasplante, deben ser considerados como receptores en el rango alto de edad.

En resumen, para decidir el tipo de trasplante hemos introducido una muy importante variable que es la expectativa de vida del receptor (marcada por su edad o por su comorbilidad) y las necesidades que tiene de masa renal que vendrán marcadas por su peso o superficie corporal.

La compatibilidad HLA debe relegarse a un segundo plano en los trasplante con riñones de donantes ancianos. Una vez seleccionados los receptores más adecuados según el criterio antes expuesto de trasplantar la masa renal adecuada, entonces podremos decidir entre ellos según el grado de compatibilidad HLA.

El debate actual en la literatura en el área del TRD se centra en establecer qué variables nos pueden hacer decidir si unos riñones deben trasplantarse de forma simple o doble. Esto tiene trascendencia ya que si se usan inadecuadamente dobles trasplantes, menos pacientes son trasplantados.

Se ha hablado de donantes mayores de 59 años y aclaramientos de creatinina inferiores a 90 ml/min (65, 68). Pero esto es un planteamiento maximalista que por ejemplo en nuestro programa nos hubiera llevado a realizar un 20% menos de trasplantes. Los análisis que se realizan en este campo, se hacen con riñones de donantes sustancialmente más jóvenes que los utilizados por nosotros. No obstante, aun moviéndonos con los donantes más mayores del campo del trasplante renal, nos interesa acertar en la indicación del doble trasplante renal para trasplantar el mayor número de receptores con la masa renal adecuada. Por esta razón hemos introducido las condiciones del receptor en el diagrama de decisión sobre trasplantar doble o simple ante un donante renal anciano (*Figura 20*).

G.- CONCLUSIONES

A.-/ OBJETIVO: *Evaluar los resultados en cuanto a supervivencia del injerto y del paciente y la función renal a corto y largo plazo del trasplante renal con riñones procedentes de donantes mayores de 60 años, trasplantados tanto de forma doble o simple y validar los criterios utilizados de selección del donante mayor y receptor mayor.*

1.- Los trasplantes renales con riñones de donantes mayores de 60 años implantados en receptores mayores, presentan una supervivencia del injerto y del paciente, a corto y largo plazo, que aún siendo inferiores a un grupo de trasplantes con donantes y receptores ideales, son altamente satisfactorias.

2.- Si en el análisis de la supervivencia del injerto censuramos la muerte del paciente con riñón funcionante, los trasplantes de donantes mayores de 60 años, presentan una supervivencia muy similar al grupo control, sin diferencias estadísticamente significativas.

3.- Los trasplantes renales dobles, realizados cuando los donantes tienen más de 75 años o cuando tienen entre 60 y 74 años y se objetiva una glomeruloesclerosis mayor del 15%, presentan unos resultados similares a los trasplantes de donantes menores de 60 años y a los de donantes entre 60 y 74 años con GE menor del 15%, permitiéndonos utilizar donantes extremadamente mayores (por encima de 75 años), nunca antes considerados aptos para trasplante.

B.-/ OBJETIVO: *Análisis de las diferentes variables dependientes del donante y del receptor que condicionan los resultados del trasplante renal con donantes mayores de 60 años, a corto y largo plazo.*

4.- Los factores de riesgo independiente que influyen en la pérdida del injerto en los trasplantes renales de donantes mayores de 60 años, sin censurar el exitus con injerto funcionante, son la edad del receptor, la necrosis tubular aguda, la creatinina sérica (a los 3, 6, 12 y 36 meses de la evolución) y la proteinuria a los 24 meses.

5.- Los factores de riesgo independiente que influyen en la pérdida del injerto en los trasplantes renales de donantes mayores de 60 años censurando el exitus del receptor con injerto funcionante, son la edad del donante, el rechazo agudo, la necrosis tubular aguda, la creatinina sérica (a los 3, 6, 12 y 24 meses de la evolución) y la proteinuria a los 24 meses.

C.-/ OBJETIVO: *Establecer el perfil de complicaciones post-trasplante en este grupo de trasplantes renales con riñones de donantes mayores de 60 años y sus diferencias con un grupo control de trasplantes con donantes menores de 60 años realizados en el mismo periodo de tiempo.*

6.- Los receptores de trasplante renal de riñones de donantes mayores de 60 años presentan una mayor incidencia de enfermedades infecciosas de origen en las vías urinarias.

7.- En los grupos de trasplantes renales de donantes mayores existe un aumento en las infecciones debidas a citomegalovirus.

8.- El trasplante renal con órganos de donantes mayores mejora la incidencia de hipertensión arterial en los receptores respecto al periodo pretrasplante.

9.- La creatinina sérica alcanzada por los trasplantes renales de donantes añosos a los cuatro años es muy satisfactoria, aunque peor que en el grupo control.

10.- Las diferencias observadas en la supervivencia del injerto y la creatinina sérica entre los grupos de donantes añosos y el grupo control, ratifican nuestra política basada en que los riñones de donantes mayores deben ser implantados en receptores mayores con una expectativa de vida menor.

D.-/ CONCLUSION FINAL:

Los criterios que hemos utilizado para realizar trasplante renal doble o simple cuando los donantes son mayores de 60 años (se realizaría un trasplante renal doble cuando el donante es mayor de 75 años, o cuando el donante tiene entre 60 y 74 años y presenta una GE mayor de 15%, y trasplante renal simple cuando los donantes tienen entre 60 y 74 años con GE menor de 15%), han sido validados, toda vez que los resultados a largo plazo han mostrado una supervivencia del paciente y del injerto censurando la muerte del paciente con riñón funcionando, excelentes y comparables a los del grupo control. Además la utilización con éxito de donantes mayores de 75 años para doble implante renal, nos permite aumentar de forma muy importante el número de donantes renales.

H.- GRAFICOS

H. 1.- Leyenda de los Gráficos:

H.1.1.- Leyenda de las Figuras:

- .- Figura 1: Tratamiento integrado de la IRC terminal: opciones y posibilidades terapéuticas
- .- Figura 2: Número de donantes y tasa de donación. 1989-2004.
- .- Figura 3: Edad media de los donantes.
- .- Figura 4: Trasplante renal. Actividad en España.
- .- Figura 5: Lista de espera renal en España. 1991-2004.
- .- Figura 6: Número de pacientes en Lista de Espera para Trasplante y número de Trasplantes realizados en Estados Unidos en 1998. Datos procedentes del Registro del “United Network for Organ Sharing”.
- .- Figura 7: Evolución de la edad límite para la donación renal.
- .- Figura 8: Etiología de la IRC.
- .- Figura 9: Etiología Exitus Receptores.
- .- Figura 10: Etiología Perdida Injerto Renal.
- .- Figura 11: Etiología No Función Primaria.
- .- Figura 12: Curvas Supervivencia del Receptor.
- .- Figura 13: Curvas Supervivencia del Injerto.
- .- Figura 14: Curvas de Supervivencia del Injerto (censurando el exitus del paciente con injerto funcionante).
- .- Figura 15: Evolución de la Creatinina sérica.
- .- Figura 16: Grupo I. Proteinuria.
- .- Figura 17: Grupo II. Proteinuria.

- .- Figura 18: Grupo III. Proteinuria.
- .- Figura 19: Evolución del peso post-trasplante.
- .- Figura 20: Propuesta de indicaciones de trasplante renal doble o simple con riñones de donantes mayores de 60 años.

H.1.2.- Legenda de las Tablas:

- .- Tabla 1: Incidencia de las causas de Insuficiencia Renal Crónica Terminal por grupos de edad en el año 2002 en España.
- .- Tabla 2: Clasificación de la Obesidad.
- .- Tabla 3: Características del Receptor.
- .- Tabla 4: Características del Donante.
- .- Tabla 5.1: Tratamiento inmunosupresor.
- .- Tabla 5.2: Dosis y niveles fármacos inmunosupresores (al final del seguimiento).
- .- Tabla 6: Funcionamiento del injerto.
- .- Tabla 7: Complicaciones en el post-trasplante.
- .- Tabla 8: Supervivencia del Receptor y del Injerto.
- .- Tabla 9: Evolución Creatinina sérica y Proteinuria.
- .- Tabla 10: Ingresos hospitalarios.
- .- Tabla 11.1: Evolución de la presión arterial.
- .- Tabla 11.2: Evolución del número de drogas para el control de la presión arterial.
- .- Tabla 12: Evolución del Índice de Masa Corporal.
- .- Tabla 13.1: Análisis multivariante. Supervivencia del Receptor (N=592 Tx).
- .- Tabla 13.2: Análisis multivariante. Supervivencia del Injerto (N=592 Tx).

- .- Tabla 13.3: Análisis multivariante. Supervivencia del Injerto (censurando el exitus del receptor con injerto funcionante) (N=592 Tx).
- .- Tabla 13.4: Análisis multivariante. Supervivencia del Receptor (N=197 Tx).
- .- Tabla 13.5: Análisis multivariante. Supervivencia del Injerto (N=197 Tx).
- .- Tabla 13.6: Análisis multivariante. Supervivencia del Injerto (censurando el exitus del receptor con injerto funcionante) (N=197 Tx).
- .- Tabla 14: Resultados de los dobles trasplantes renales con riñones de donantes de edad avanzada, publicados en diferentes estudios.
- .- Tabla 15: Resultados de diferentes series de trasplante renal con riñones de donantes de edad avanzada procedente de vivo o de cadáver.
- .- Tabla 16: Resultados de diferentes series de trasplante renal con riñones de donantes de edad avanzada colocados de forma simple.
- .- Tabla 17: Evolución de diferentes series de trasplante renal con riñones de donantes cadáver de edad avanzada colocados de forma simple.
- .- Tabla 18: Correlación entre la biopsia pre-implante del donante renal con la evolución clínica del trasplante.

H. 2.- Figuras:

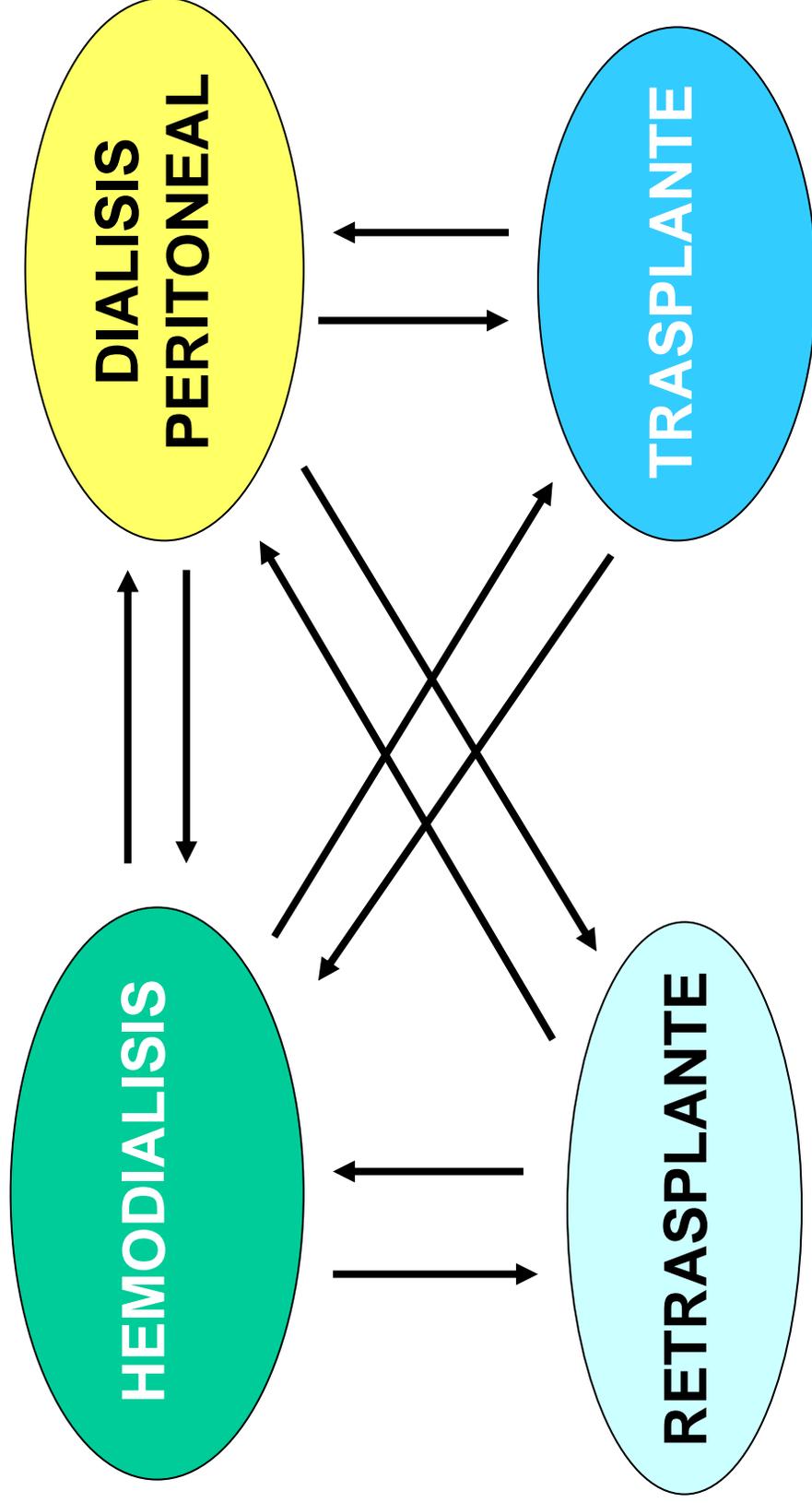


Figura 1: Tratamiento integrado de la IRC terminal: opciones y posibilidades terapéuticas.

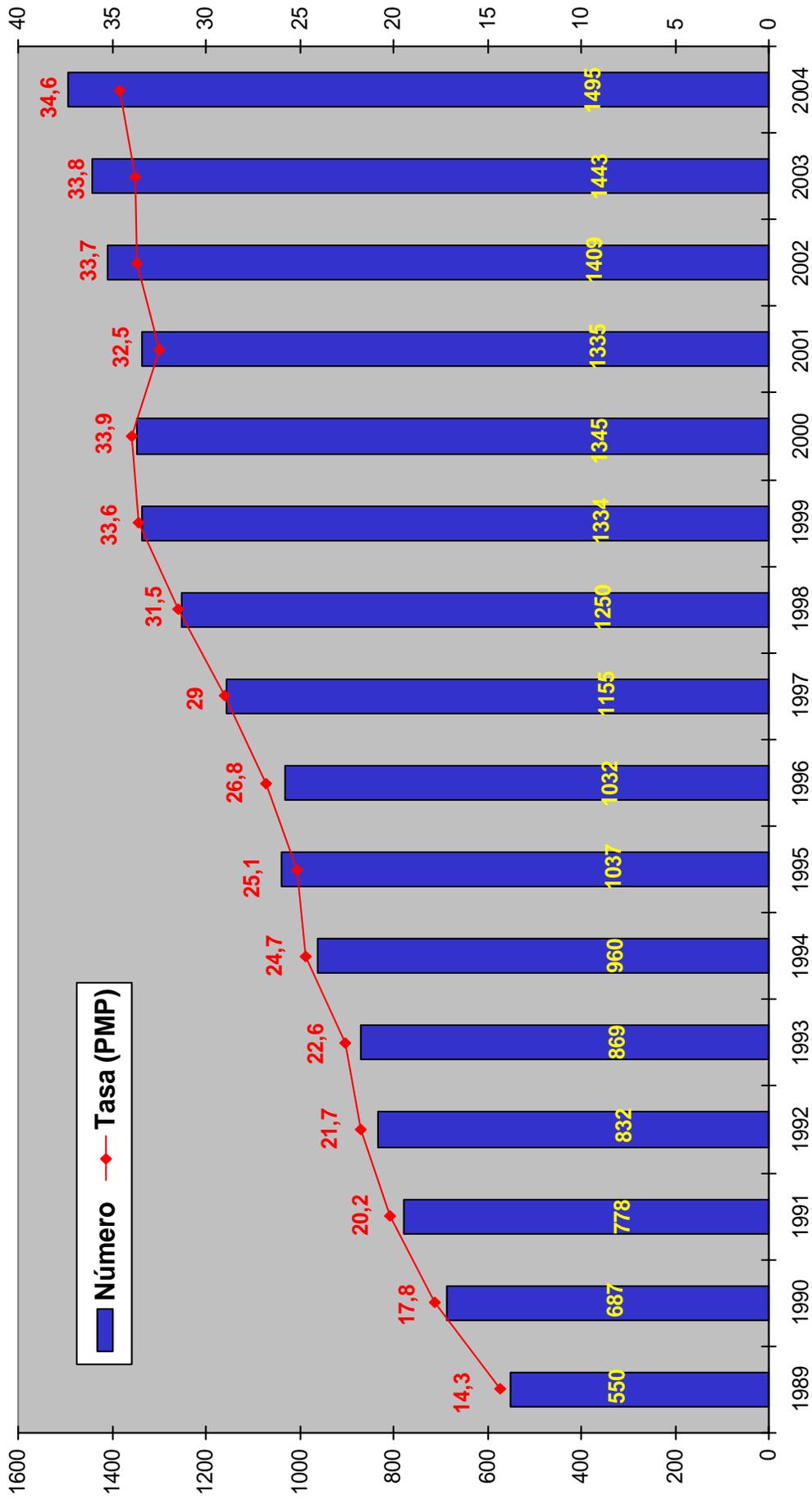


Figura 2: Número de donantes y tasa de donación. 1989 – 2004.

(Rev. Esp. Trasplantes, Vol. 14, Nº 2, Julio 2005: 45-73)

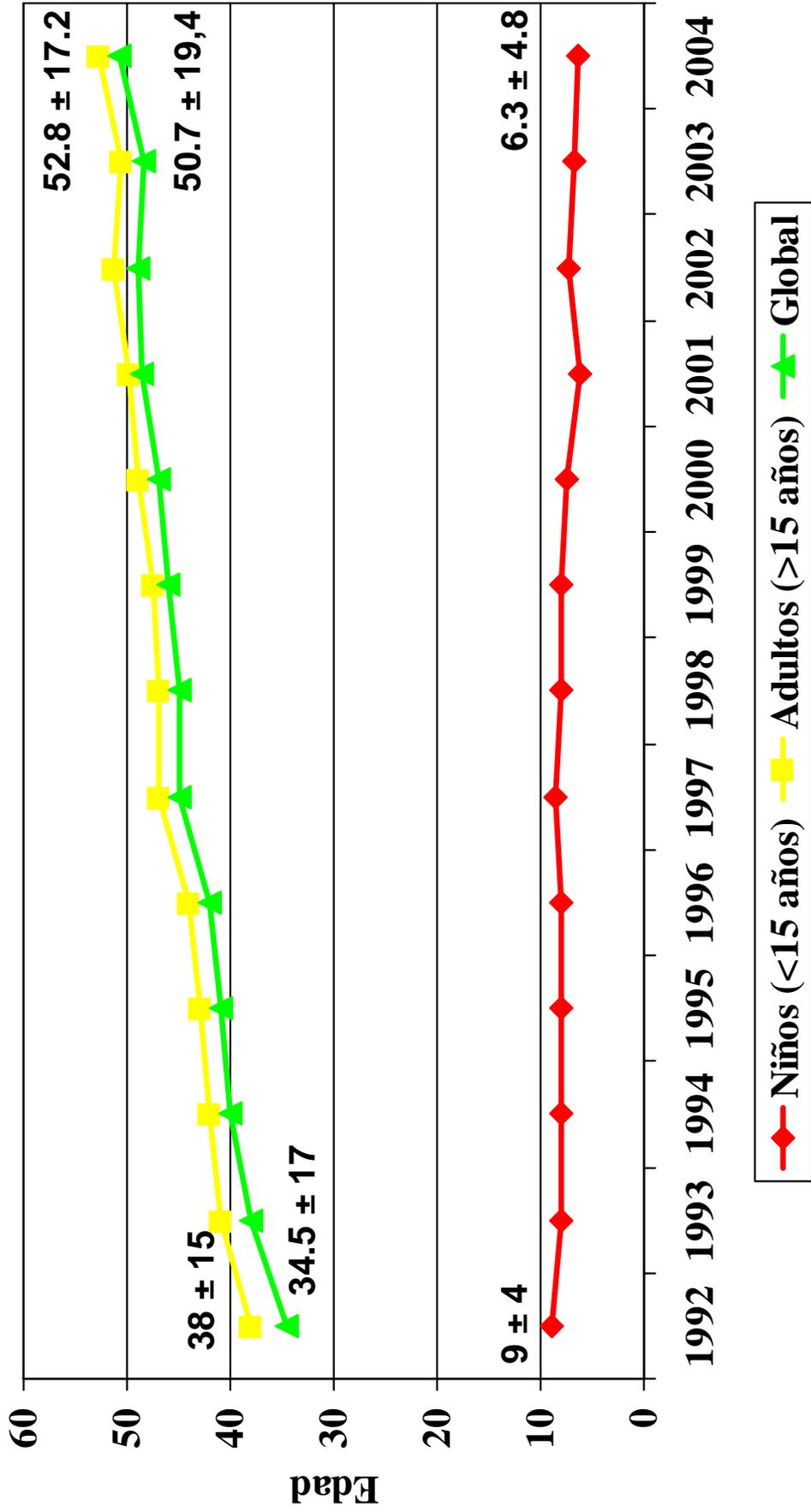


Figura 3. Edad media de los donantes.

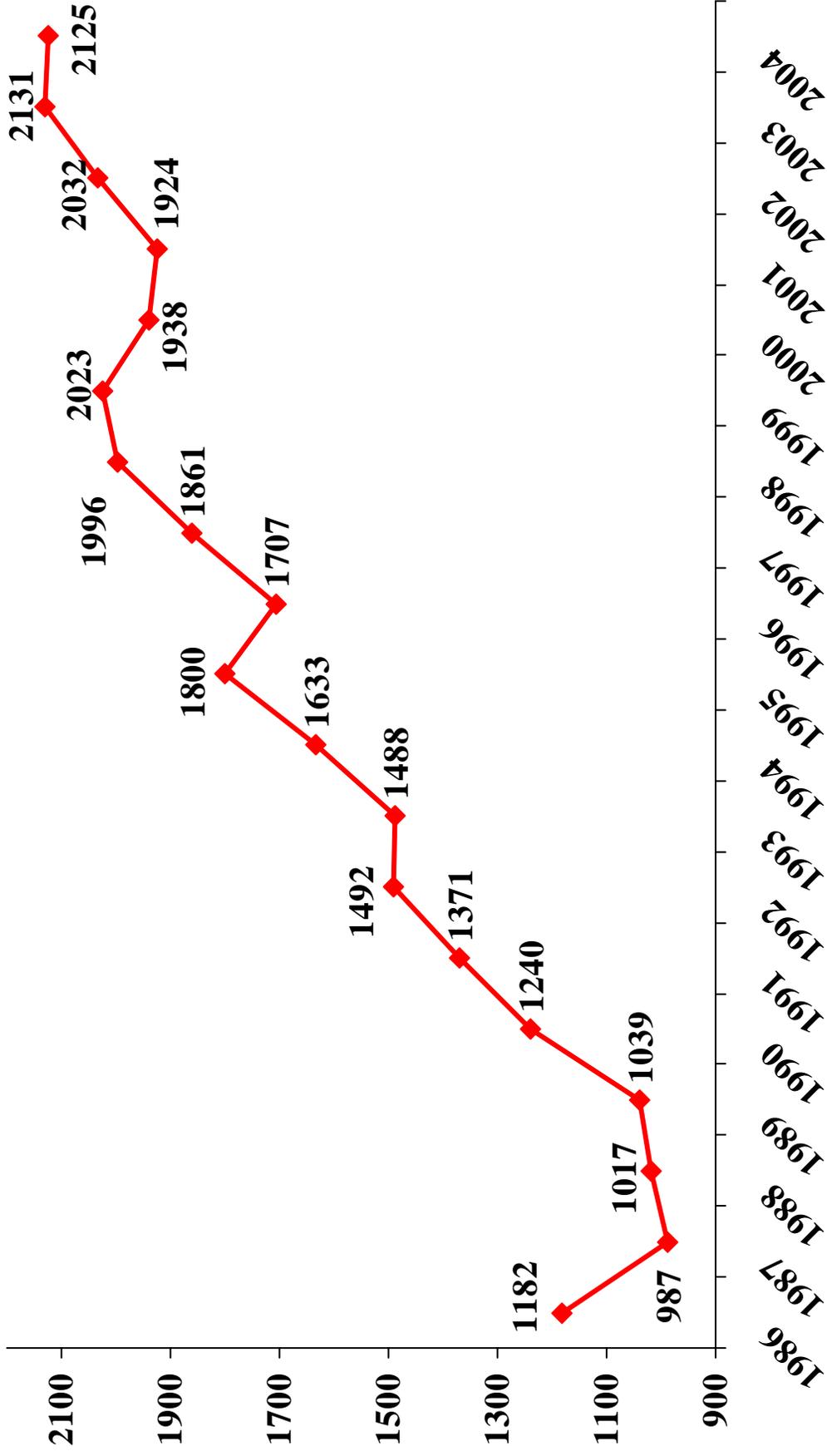


Figura 4. Trasplante renal. Actividad en España.

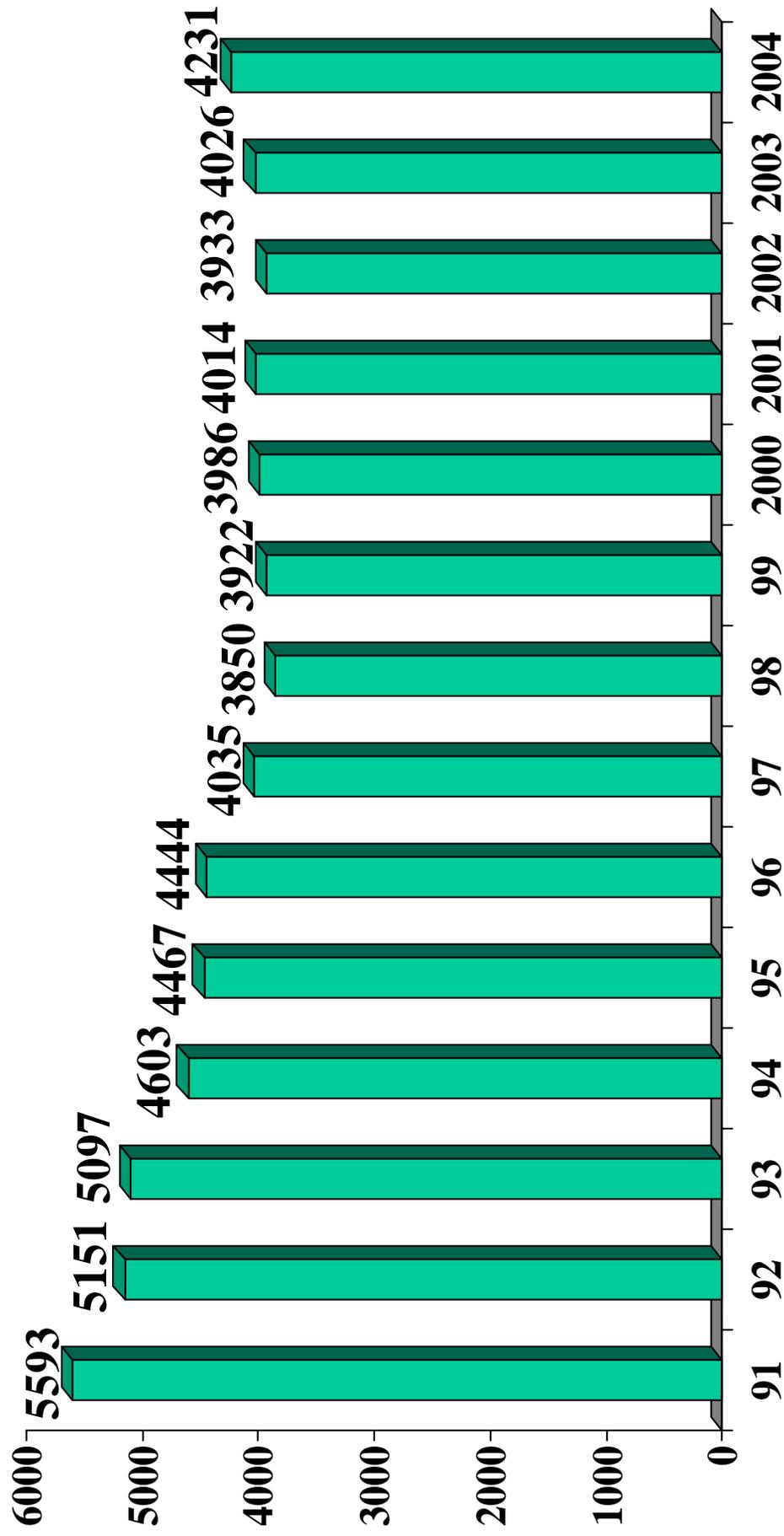


Figura 5: Lista de espera renal en España. 1991-2004

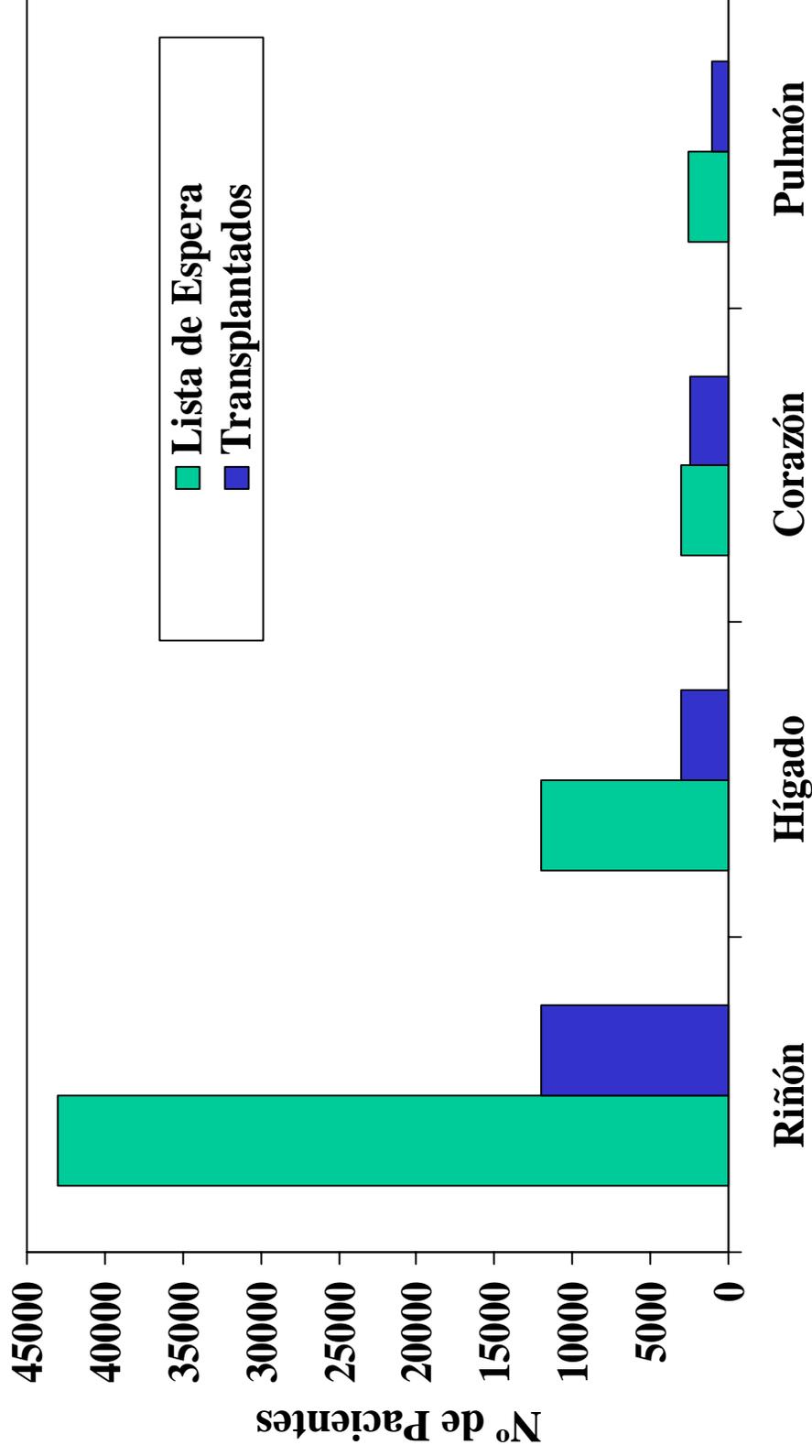


Figura 6: Número de Pacientes en Lista de Espera para Trasplante y número de Trasplantes realizados en Estados Unidos en 1998. Datos procedentes del Registro del “United Network for Organ Sharing”.

(N. Engl. J. Med. 2000; 343: 404-410)

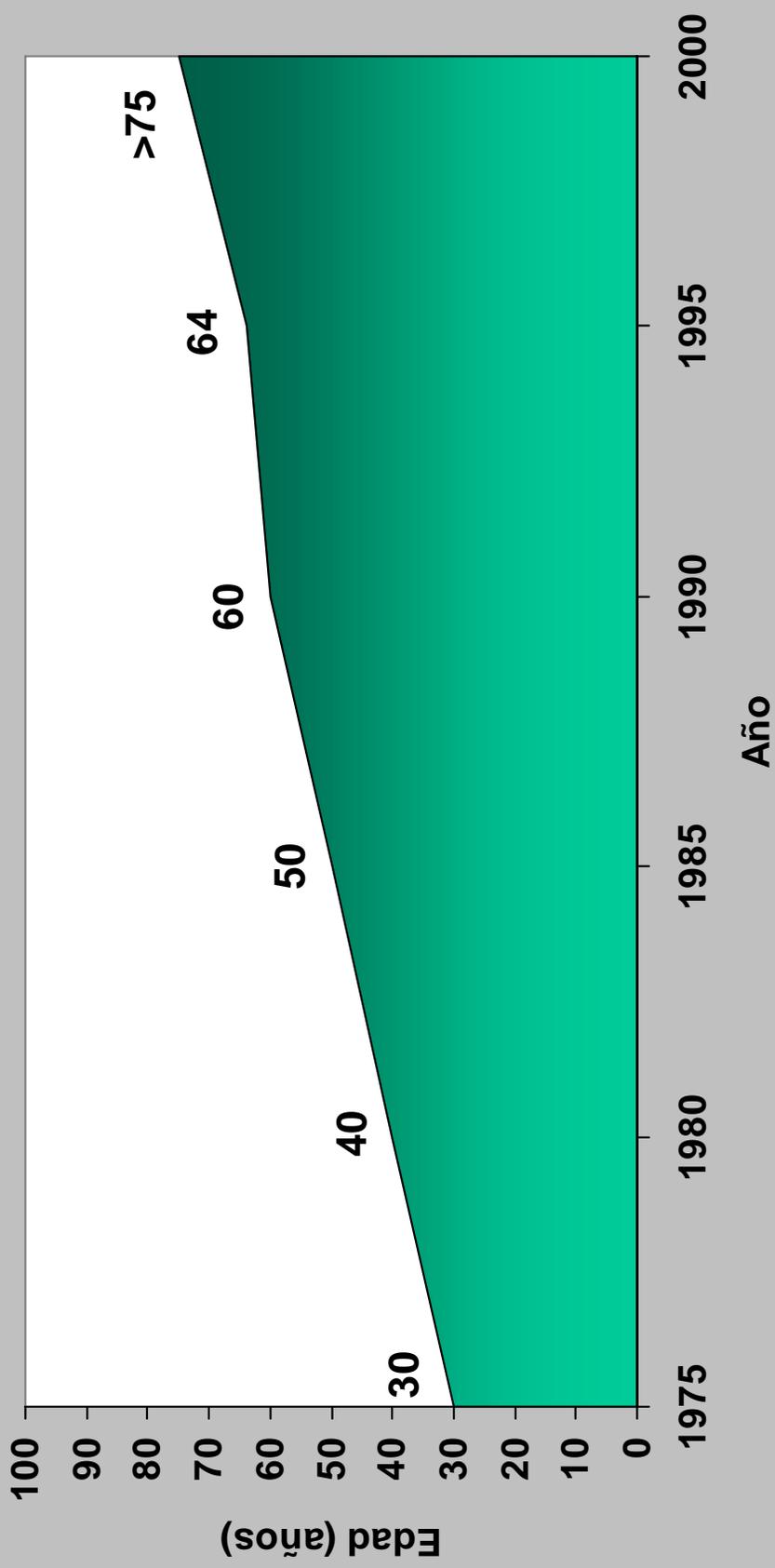


Figura 7: Evolución de la edad límite para la donación renal.

(Nefrología, Vol XXI, Supl 4: 2001: 104-110)

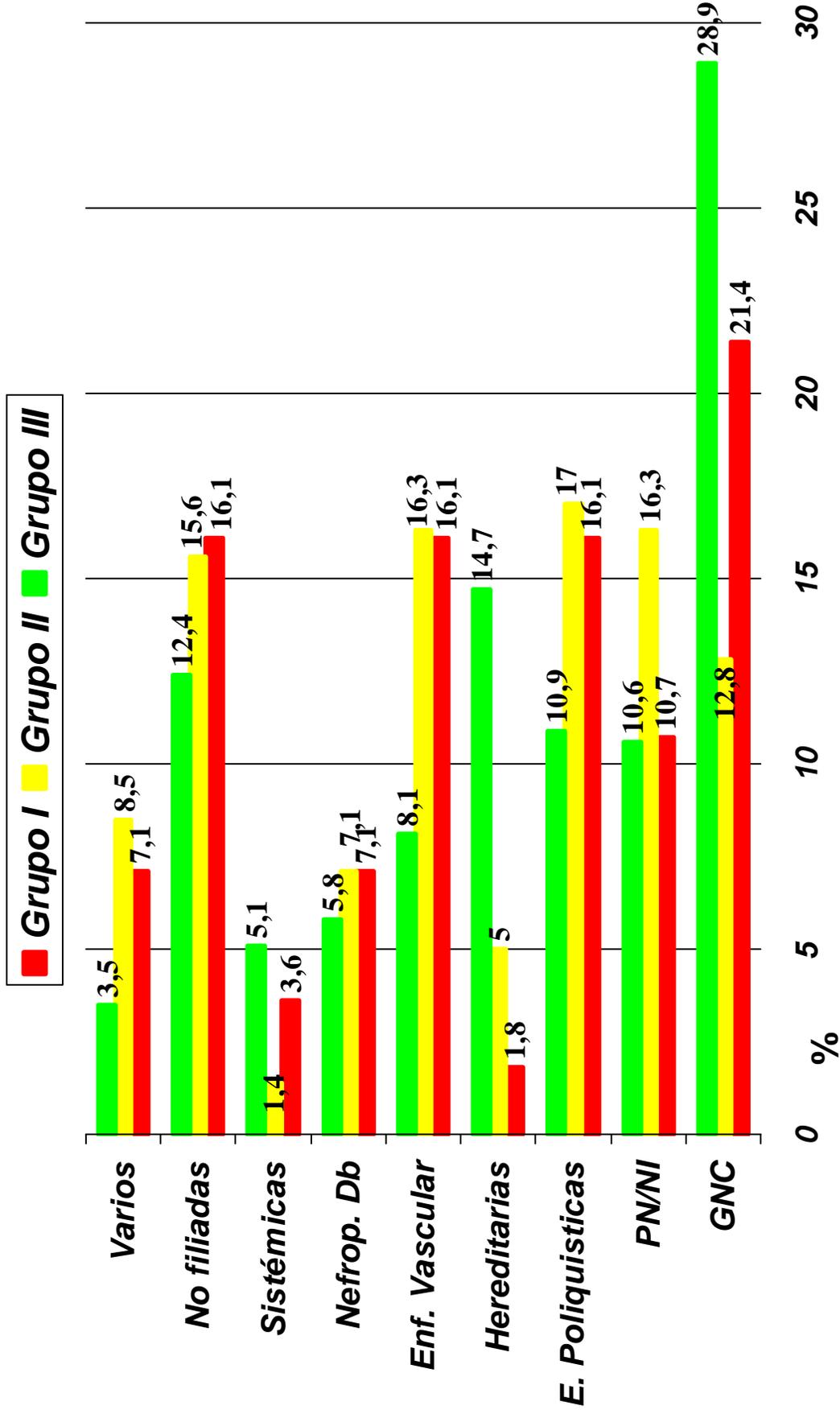


Figura 8: Etiología de la IRC.

Figura 9: Etiología Exitus Receptores

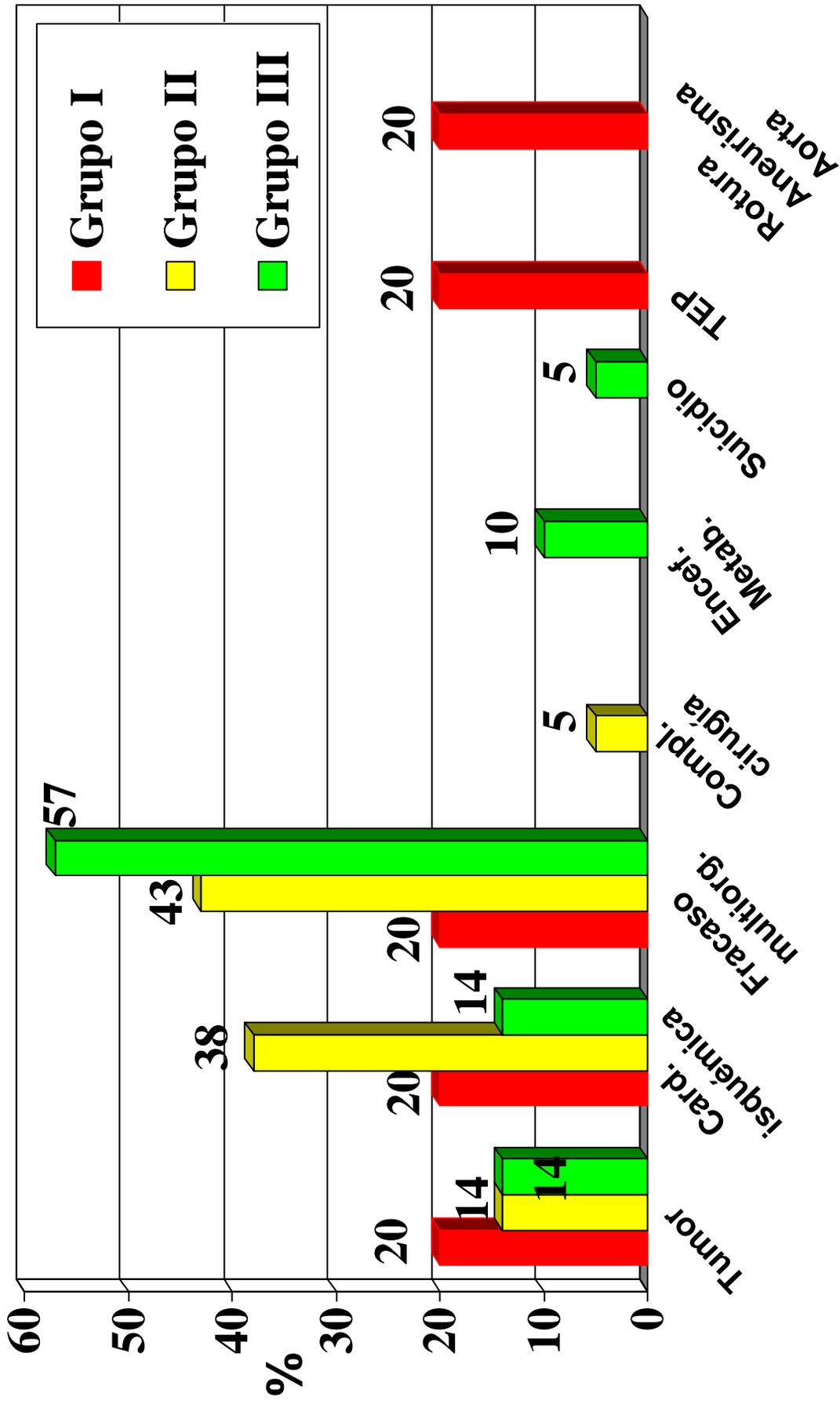
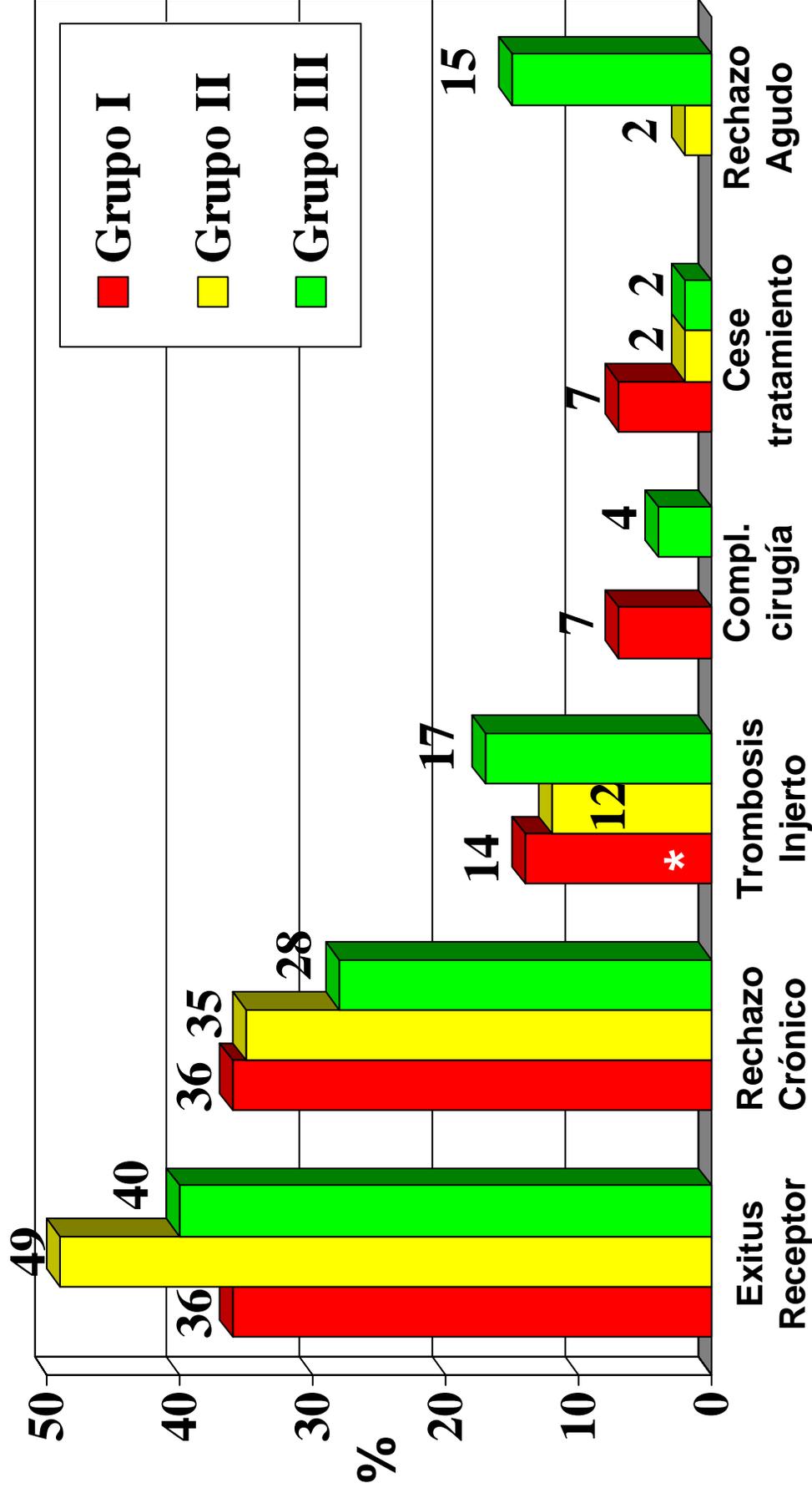
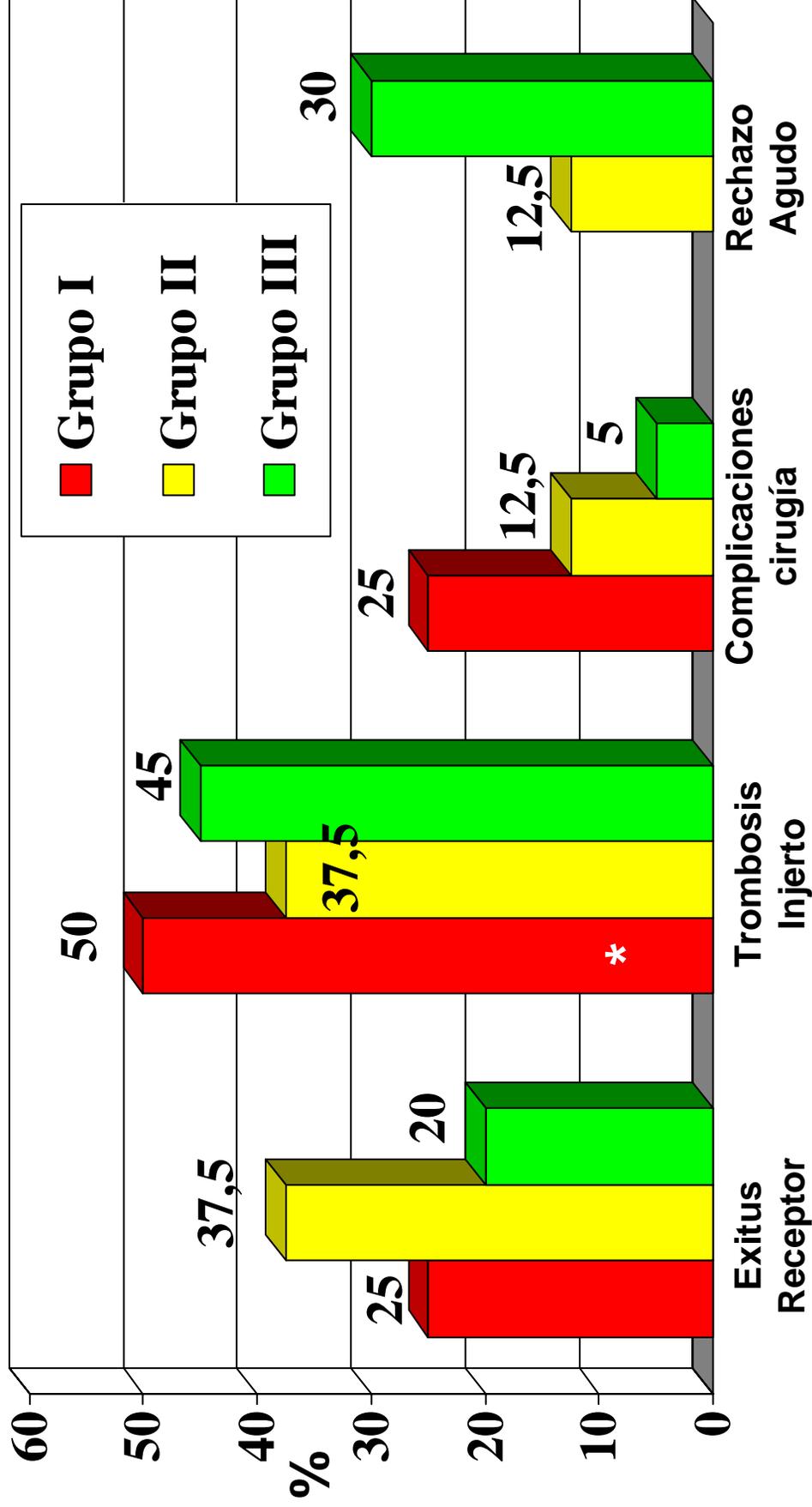


Figura 10: Etiología Pérdida Injerto Renal



*** , trombosis bilateral**

Figura 11: Etiología No Función Primaria



***, trombosis bilateral**

Figura 12: Curvas Supervivencia del Receptor

Grupo I v II y I v III, NS: Grupo II v III, $p < 0.0001$

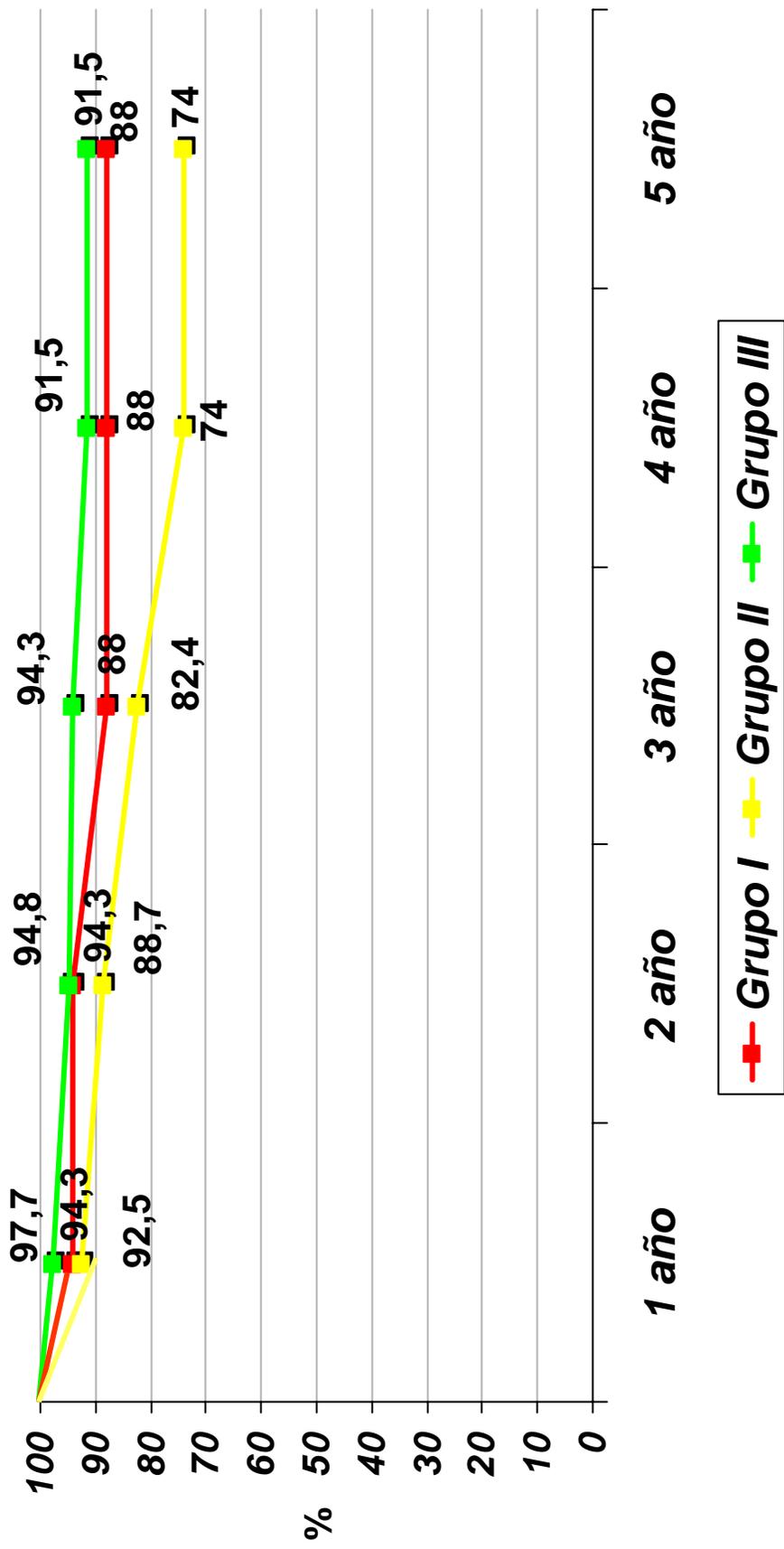
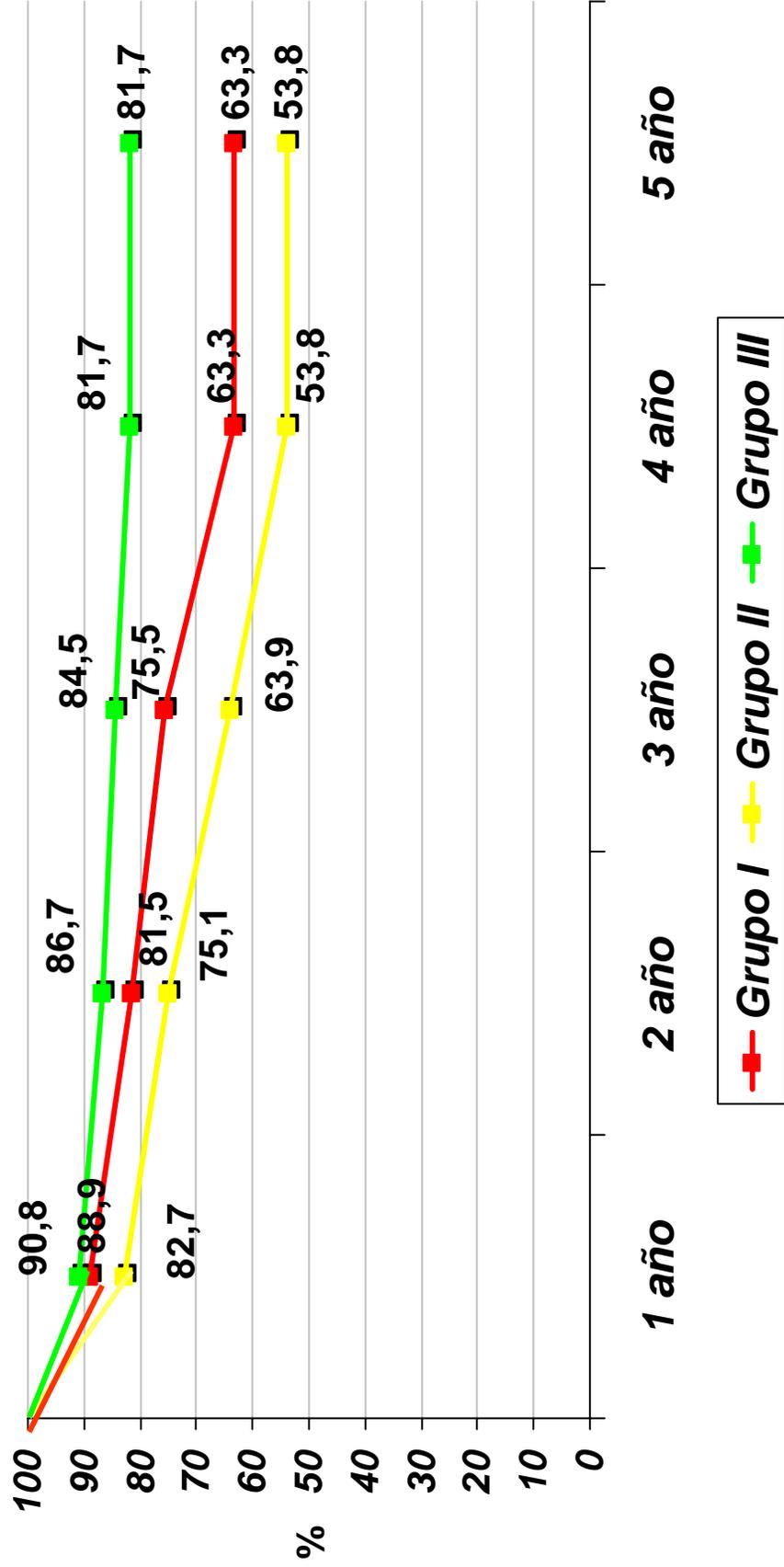


Figura 13: Curvas de Supervivencia del Injerto

Grupo I v II, NS: Grupo I v III, $p < 0.04$: Grupo II v III, $p < 0.00001$



**Figura 14: Curvas de Supervivencia del Injerto
(censurando el exitus de pacientes con injerto funcionante)**

Grupo I v II y I v III, NS: Grupo II v III, $p < 0.01$

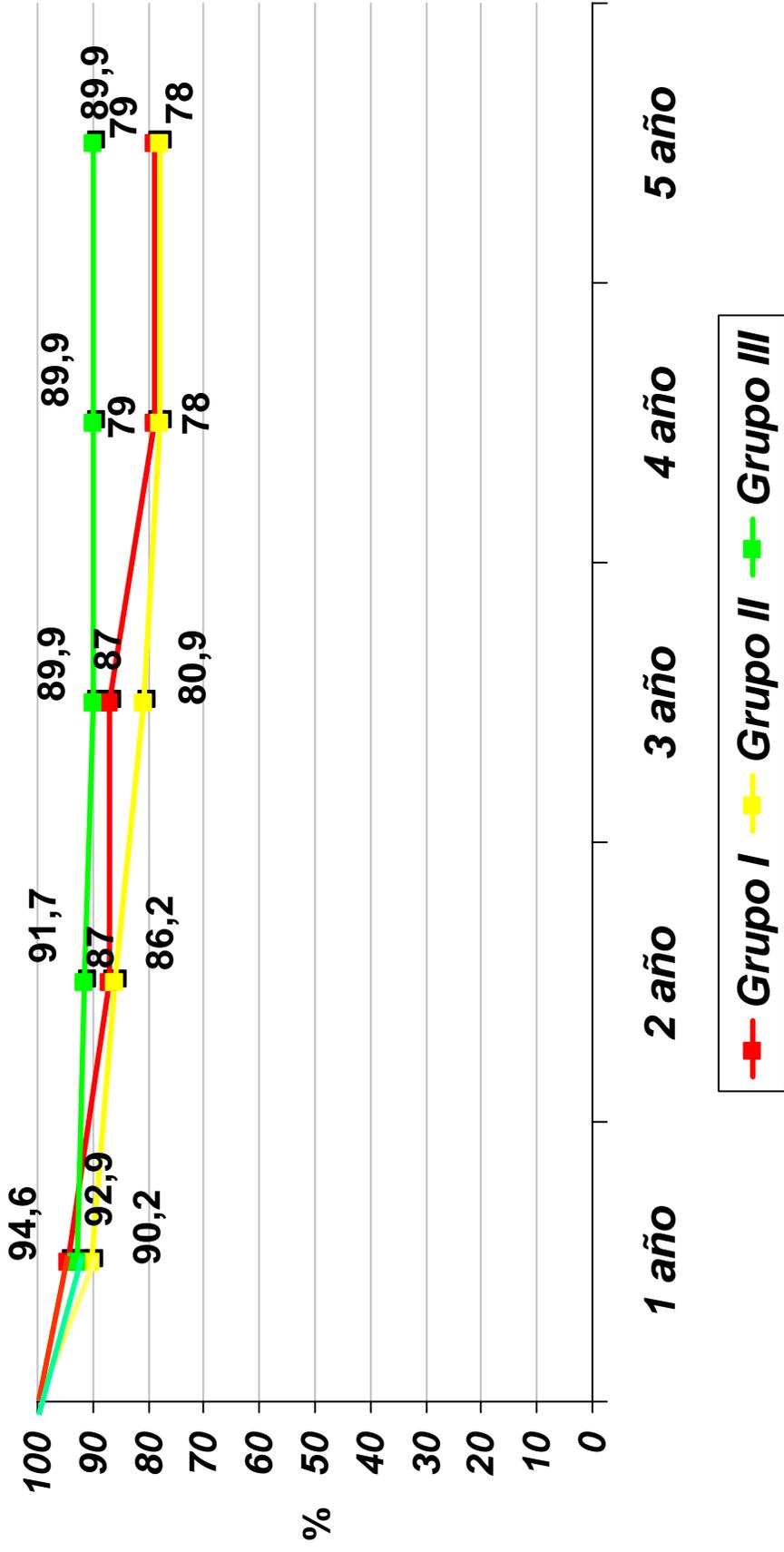


Figura 15: Evolución de la Creatinina sérica.

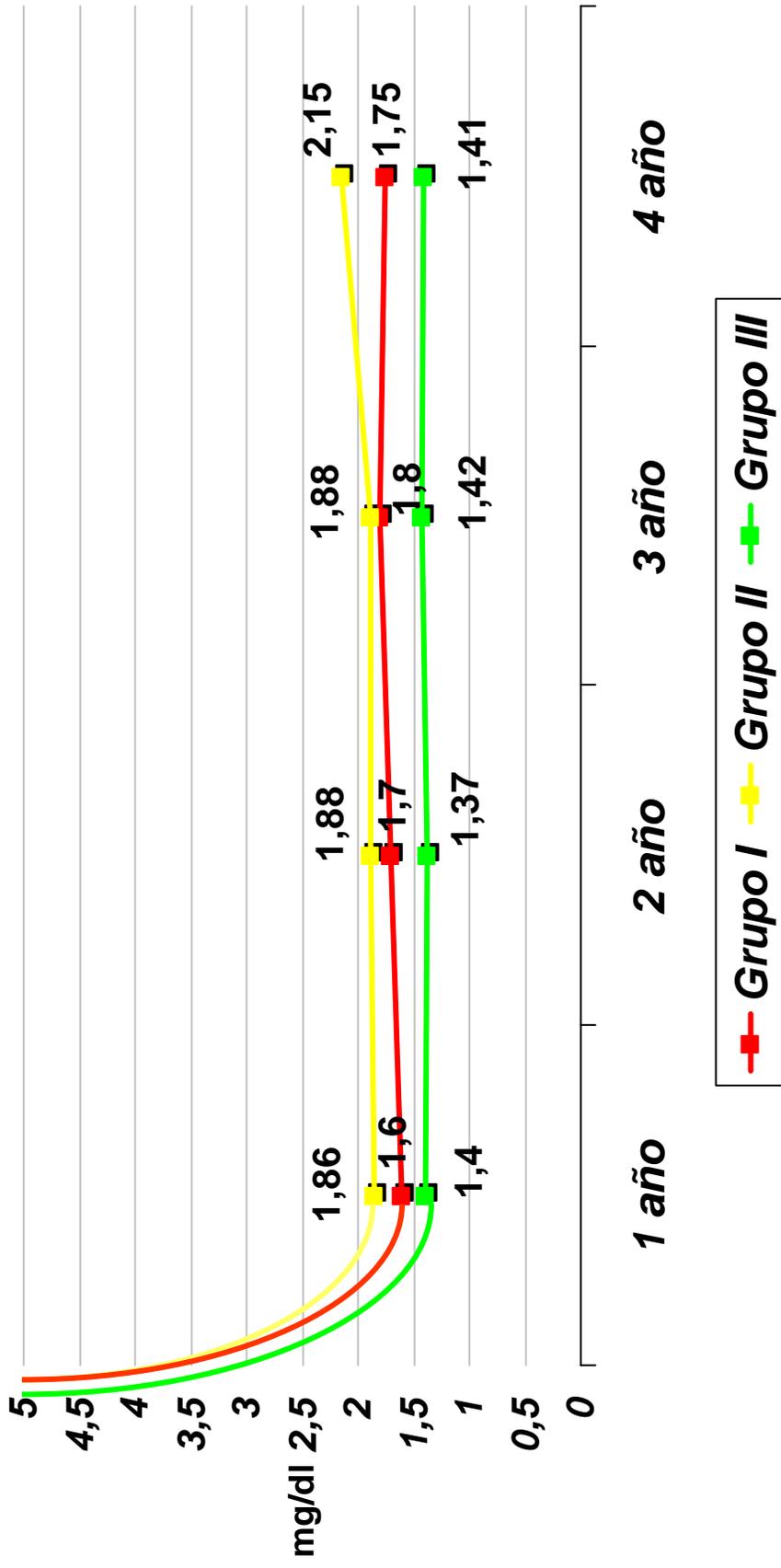


Figura 16: Grupo I. Proteinuria (gr/día).

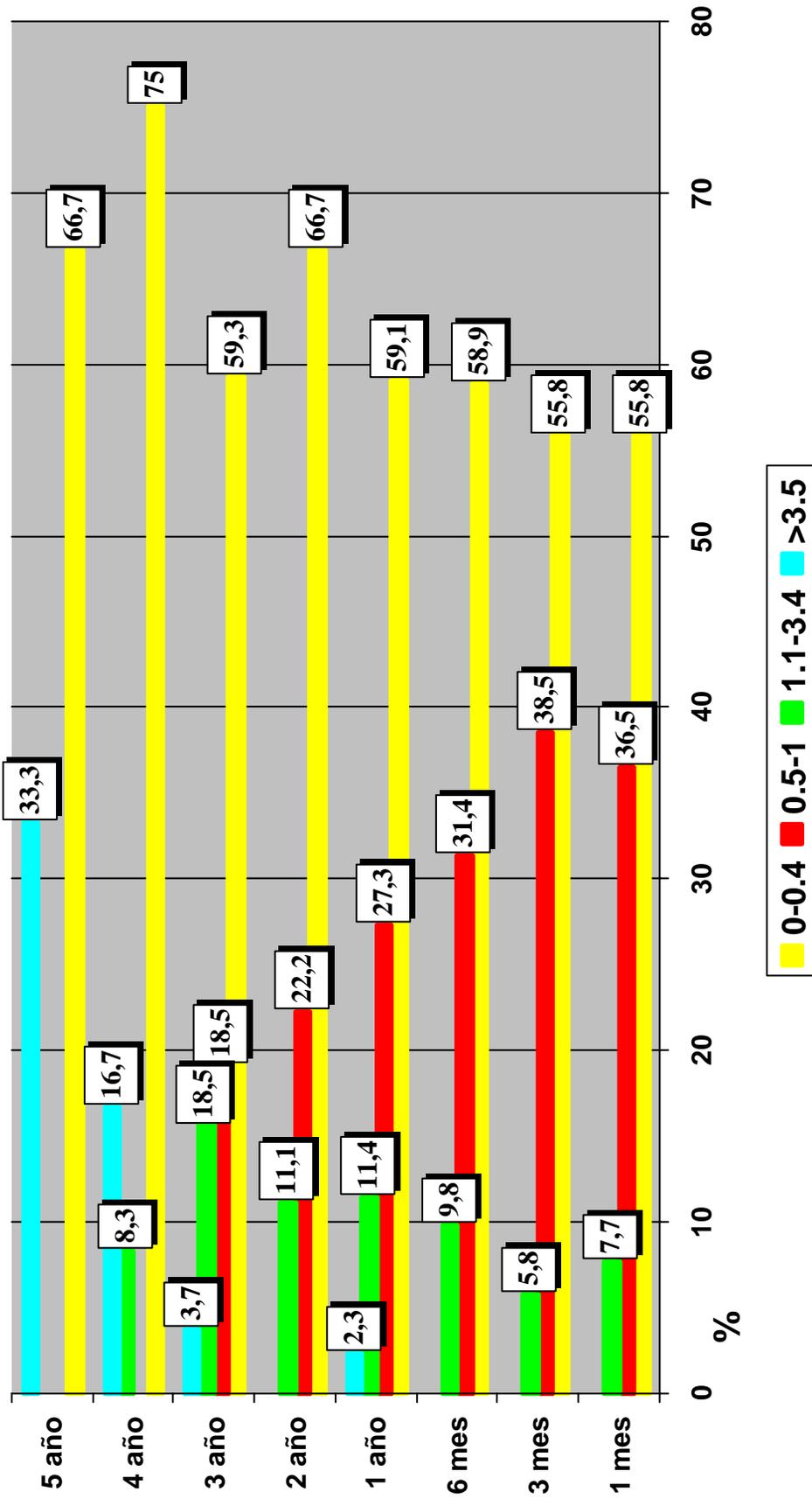


Figura 17: Grupo II. Proteinuria (gr/día).

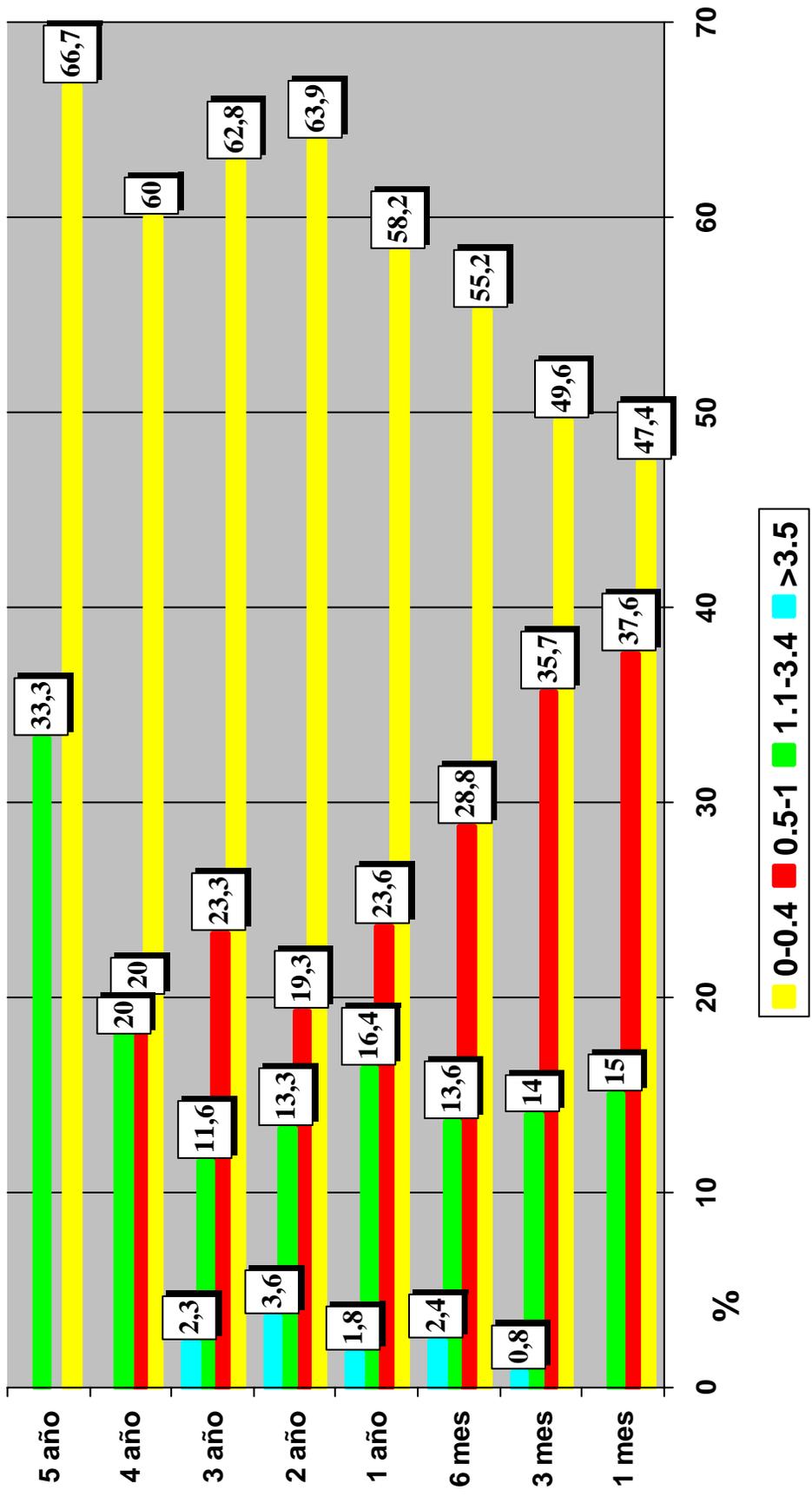


Figura 18: Grupo III. Proteinuria (gr/día).

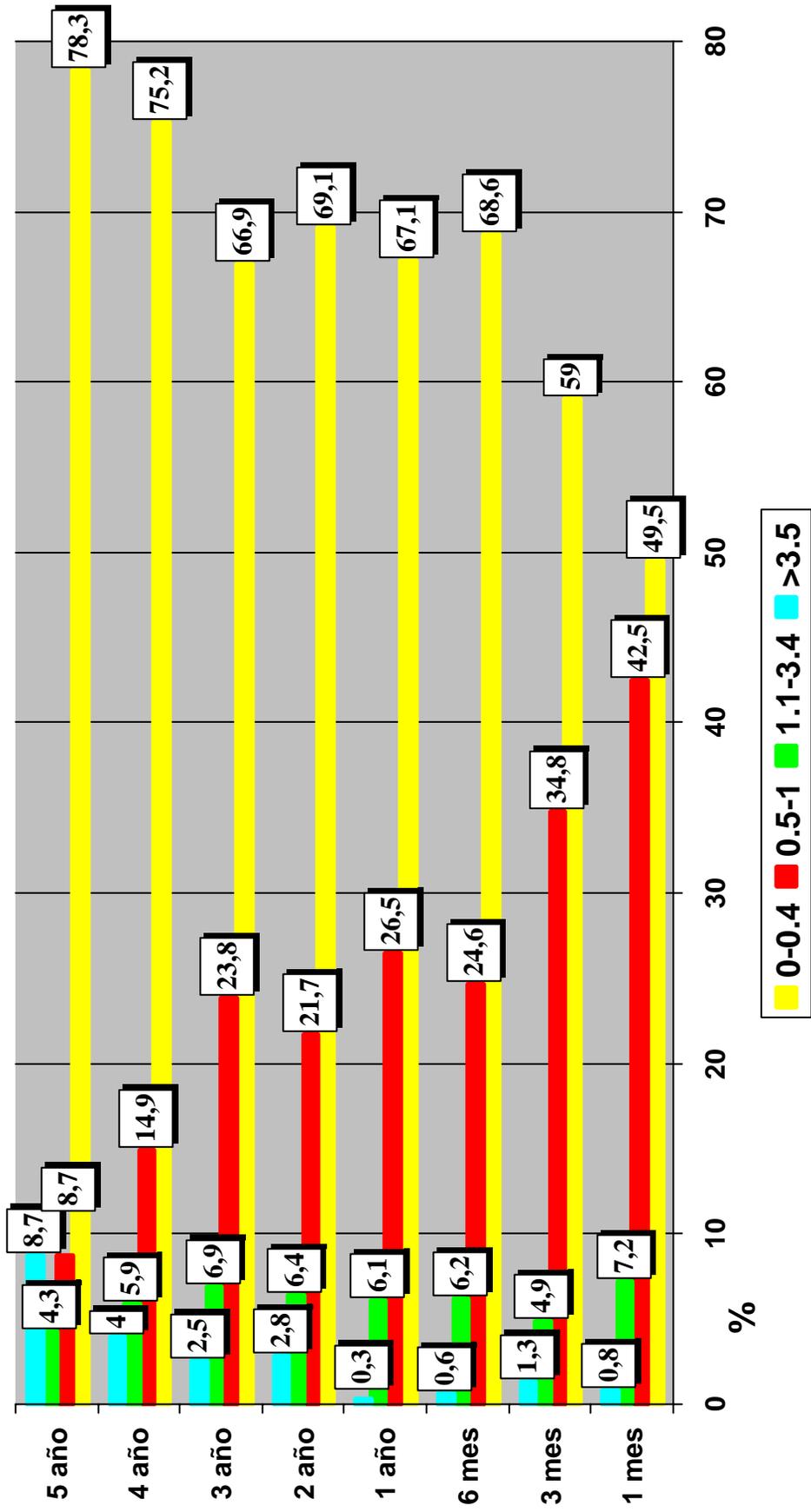


Figura 19: Evolución del peso post-trasplante

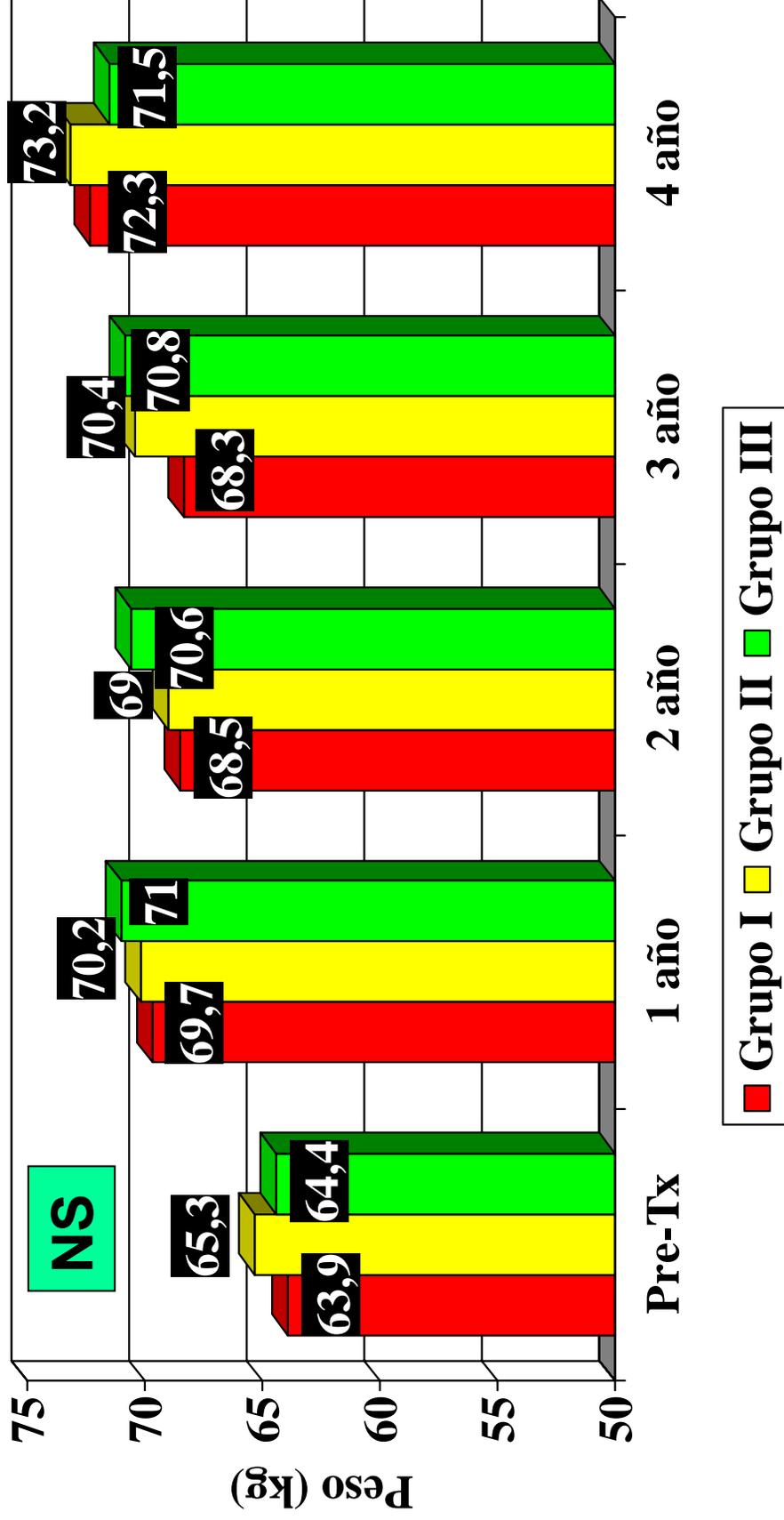
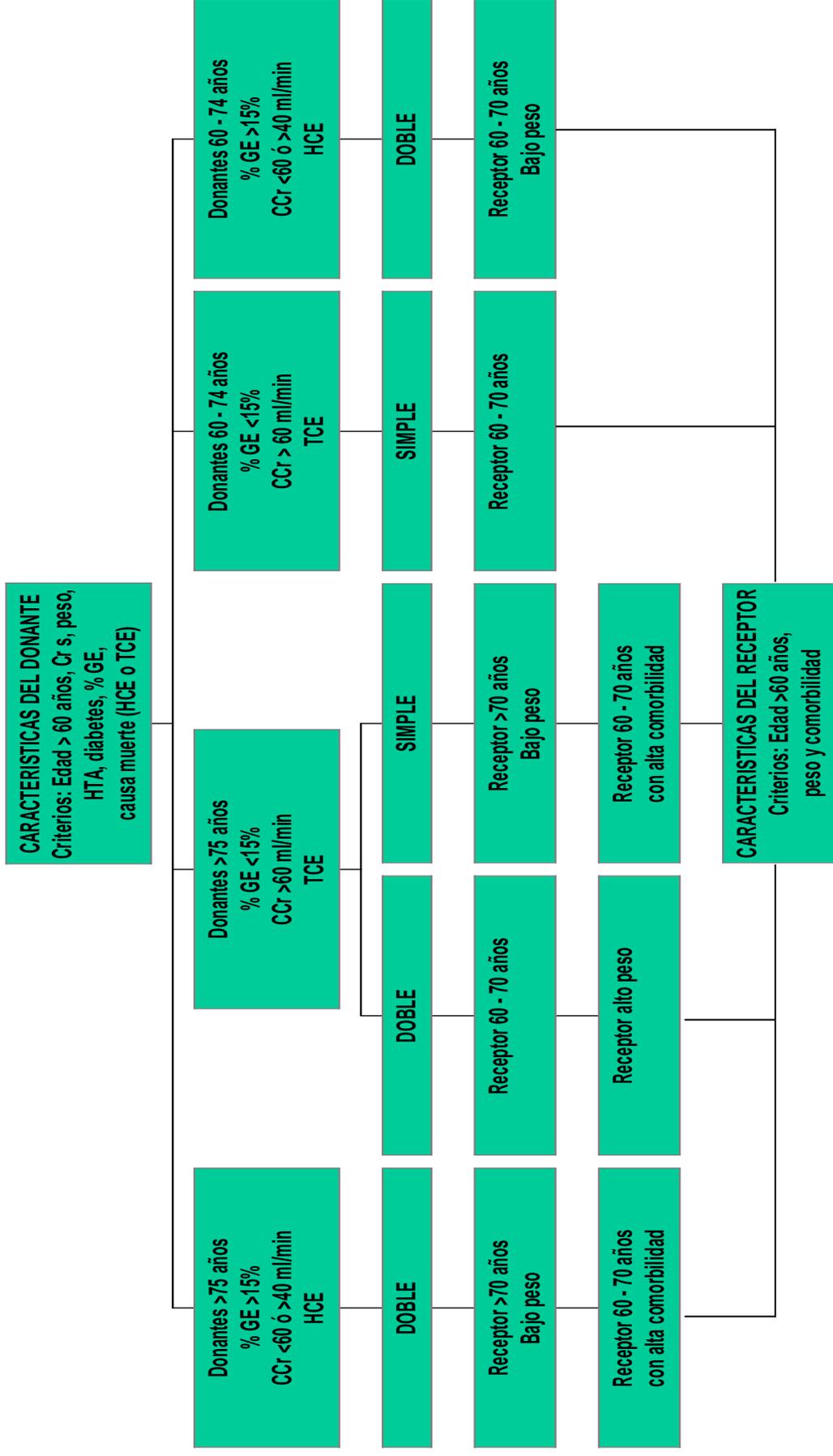


Figura 20: Propuesta de indicaciones de trasplante renal doble o simple con riñones de donantes mayores de 60 años.



Cr s: creatinina sérica, GE: glomeruloesclerosis, CCr: aclaramiento de creatinina, HCE: hemorragia cerebral espontánea, TCE: traumatismo craneoencefálico.

H. 3.- Tablas:

Tabla 1: Incidencia de las causas de Insuficiencia Renal Crónica Terminal por grupos de edad en el año 2002 en España.

	0-14	15-44	45-64	65-74	>75
GNC	0,9	11,9	33,8	38,5	24,5
PNC / NCTI	1,4	5,9	15,4	30,6	34,7
Diabetes	0,0	5,3	39,7	111,2	62,9
Vascular	0,4	2,5	21,0	73,9	98,3
Poliquistosis	0,0	3,6	17,4	23,0	10,2
Hereditarias	1,4	2,4	3,2	6,1	1,1
Sistémicas	0,7	3,3	9,5	23,0	19,6
Otras	0,4	1,1	6,4	17,0	10,9
No filiada	0,0	5,8	33,6	95,4	124,7
Población (10⁶)	5,589	15,661	7,703	3,301	2,653

GNC, Glomerulonefritis Crónica; PNC, Pielonefritis crónica; NCTI, nefropatía crónica intersticial

Tabla 2: Clasificación de la Obesidad

IMC	Grado de la Obesidad
18.5 – 24.9	Normopeso
25 – 26.9	Sobrepeso grado I
27 – 29.9	Sobrepeso grado II
30 – 34.9	Obesidad tipo I
35 – 39.9	Obesidad tipo II
40 – 49.9	Obesidad tipo III (mórbida)
> 50	Obesidad tipo IV (extrema)

Tabla 3: Características del Receptor.

	Grupo I (N=56)	Grupo II (N=141)	Grupo III (N=395)	P (IvII:IvIII:IIvIII)
Edad (años)	62 ± 5.94 (49 - 73)	63.99 ± 7.04 (28 - 80)	42.75 ± 11.68 (17 - 72)	<0.1:<0.001:<0.001
Sexo (V/M)	30 / 26	83 / 58	222 / 173	NS: NS: NS
Tpo. Diálisis (m)	26.39 ± 31.82 (1 - 154)	27.8 ± 28.54 (3 - 144)	31.13 ± 31.5 (1 - 240)	NS: NS: NS
VHC / VHB	4 / 0	14 / 2	46 / 17	
Ac máximos (0-100%)	4.95 ± 14.3	4.3 ± 13.2	10.2 ± 22.5	NS:<0.05:<0.01
Ac actuales (0-100%)	2.95 ± 12.6	1.4 ± 5.3	3.7 ± 3.0	NS:NS:<0.01
Tx previos (2°/3°)	1 / 0	3 / 0	58 / 8	
Talla (cm)	160 ± 8.87	160 ± 9	164 ± 8.54	NS:NS:NS
Peso pre-Tx (kg)	63.99 ± 13.10 (40 - 120)	65.3 ± 11.07 (38 - 100)	64.41 ± 12.5 (37 - 131)	NS: NS: NS
IMC pre-Tx	24.1 ± 2.7 (17.78 - 35.06)	25.77 ± 3.8 (19.8 - 40.03)	24.24 ± 4.7 (13.59 - 49.15)	<0.001:NS:<0.001
HTA pre-Tx	45 (80.4%)	120 (85.1%)	323 (81.8%)	NS: NS: NS
N° drogas HTA	0.79 ± 0.85	0.85 ± 0.8	1.22 ± 1.01	NS:<0.01:<0.001

V/M, varón / mujer: Tpo, tiempo: m, meses: Ac, anticuerpos citotóxicos: Tx, trasplante: IMC, índice de masa corporal: NS, no significativo.

Tabla 4: Características del Donante.

	Grupo I (N=56)	Grupo II (N=141)	Grupo III (N=395)	P (IvII: IvIII: IvIII)
Edad (años)	74.75 ± 5.3 (61 - 89)	68.57 ± 4.7 (60 - 83)	37.68 ± 14.2 (4 - 59)	<0.001: <0.001: <0.001
Sexo (V/M)	35 / 21	78 / 63	252 / 143	NS: NS: <0.1
MC: TCE	16 (28.6%)	22 (15.6%)	187 (47.3%)	<0.1: <0.05: <0.001
HCE	37 (66.1%)	106 (75.2%)	167 (42.3%)	NS: <0.01: <0.001
EPA	3 (5.4%)	13 (9.2%)	41 (10.4%)	NS: NS: NS
Hipotensión	15 (26.8%)	39 (27.6%)	140 (35.4%)	NS: NS: NS
DVA	46 (82.14%)	124 (87.94%)	342 (86.58%)	NS: NS: NS
Cr (mg/dl)	0.9 ± 0.25 (0.5 - 1.7)	0.91 ± 0.26 (0.4 - 2.2)	0.89 ± 0.27 (0.3 - 2.4)	NS: NS: NS
Bx pre-Tx (%GE)	17.5 ± 9.6 (0 - 45)	5.8 ± 4.3 (0 - 15)	-----	<0.001

V/M, varón / mujer: MC, muerte cerebral: TCE, traumatismo cráneo-encefálico: HCE, hematoma cerebral: EPA, encefalopatía post-anóxica: DVA, drogas vasoactivas: Cr, creatinina pre-extracción: Bx, biopsia pre-extracción: %GE, porcentaje de glomeruloesclerosis: NS, no significativa

Tabla 5.1: Tratamiento inmunosupresor.

	Grupo I (N=56)	Grupo II (N=141)	Grupo III (N=395)	P (IvII:IvIII:IvIII)
Inicial: E+CSA+MMF(1)	48 (85.7%)	116 (82.3%)	90 (22.8%)	NS:<0.001:<0.001
E+CSA	-----	-----	4 (1%)	-----
E+FK+MMF(3)	1 (1.8%)	13 (9.2%)	188 (47.6%)	NS:<0.001:<0.001
E+FK	-----	4 (2.8%)	7 (1.8%)	----: ----: NS
1+ATGAM	6 (10.7%)	4 (2.8%)	24 (6.1%)	<0.1: NS: NS
3+ATGAM	1 (1.8%)	2 (1.4%)	38 (9.6%)	NS:<0. 1:<0.01
RAPA	-----	2 (1.4%)	32 (8.1%)	----: ----: <0.01
E+CSA+AZA	-----	-----	6 (1.5%)	-----
1+SIMULECT	-----	-----	4 (1%)	-----
3+SIMULECT	-----	-----	2 (0.5%)	-----
Final: E+CSA+MMF	27 (48.2%)	74 (52.5%)	64 (16.2%)	NS:<0.001:<0.001
E+CSA	5 (8.9%)	12 (8.5%)	12 (3%)	NS:<0. 1 :<0.05
E+FK+MMF	7 (12.5%)	16 (11.3%)	164 (41.5%)	NS:<0.001:<0.001
E+FK	5 (8.9%)	14 (9.9%)	40 (10.1%)	NS: NS: NS
RAPA	-----	3 (2.1%)	30 (7.6%)	----: ----: <0.05
E+CSA+AZA	-----	2 (1.4%)	10 (2.5%)	----: ----: NS
FK / FK+MMF	-----	6 (4.3%)	29 (7.4%)	----: ----: NS
No tratamiento	4 (7.1%)	9 (6.4%)	20 (2.1%)	NS: NS: NS
Otros	8 (14.3%)	5 (3.5%)	26 (6.6%)	-----

E, esteroides: CSA, ciclosporina: MMF, micofenolato mofetil: FK, tacrolimus: RAPA, rapamicina: AZA, azatioprina

**Tabla 5.2: Dosis y niveles fármacos inmunosupresores
(al final del seguimiento)**

	Grupo I (N=56)	Grupo II (N=141)	Grupo III (N=395)	P (IvII:IvIII:IIvIII)
Dosis CSA (mg/día)	168 ± 71.7 (75 - 500)	151 ± 49.5 (50 - 275)	181 ± 58.7 (50 - 300)	NS: NS: <0.001
Niveles CSA (ng/ml)	135 ± 50 (66 - 275)	147 ± 50.5 (64 - 257)	167 ± 41 (85 - 300)	NS: <0.001: <0.001
Dosis FK (mg/día)	6.7 ± 1.5 (1 - 5)	3.8 ± 2.3 (2 - 10)	5.7 ± 3.3 (1 - 26)	<0.001:<0.001:<0.001
Niveles FK (ng/ml)	8.2 ± 2.4 (4.5 - 11)	8.4 ± 2.8 (3.3 - 15)	8.2 ± 2.1 (2.1 - 16.1)	NS: NS: NS

Tabla 6: Funcionamiento del injerto.

	Grupo I (N=56)	Grupo II (N=141)	Grupo III (N=395)	P (IvII:IvIII:IIvIII)
Incompatibilidad				
HLA DR	0.88 ± 0.63	0.87 ± 0.54	0.65 ± 0.4	NS:<0.05:<0.001
HLA B	1.45 ± 0.57	1.43 ± 0.65	1.3 ± 0.61	NS:<0.1:<0.05
HLA A	1.21 ± 0.71	1.28 ± 0.64	1.24 ± 0.66	NS: NS: NS
Tpo. Isq. Fría (h)	23.32 ± 3.12 (16 - 33)	22.76 ± 4.36 (1 - 30.2)	18.94 ± 5.24 (1 - 41)	NS:<0.001:<0.001
NTA	26 (46.4%)	72 (51.1%)	166 (42%)	NS: NS: <0.1
Días NTA	6.7 ± 4.3 (1 - 19)	9.9 ± 6.5 (2 - 45)	10.7 ± 2 (1 - 60)	<0.025:<0.001:NS
Nº HD	2.1 ± 1.7	2.6 ± 2.8	2.9 ± 2.8	NS: <0.01: NS
Rechazo Agudo	11 (19.6%)	31 (22%)	78 (19.7%)	NS: NS: NS
Nefrotoxicidad	2 (3.6%)	16 (11.3%)	31 (7.8%)	NS: NS: NS
NFP	4 (7%)	8 (5.5%)	20 (5%)	NS: NS: NS

Tpo. Isq. Fría, tiempo isquemia fría: h, horas: NTA, necrosis tubular aguda: HD, hemodiálisis: NFP, no función primaria: NS, no significativa

Tabla 7: Complicaciones en el post-trasplante.

	Grupo I (N=56)	Grupo II (N=141)	Grupo III (N=395)	P (IvII:IvIII:IIvIII)
Infección CMV	11 (19.6%)	21 (15%)	26 (6.6%)	NS:<0.01:<0.01
ITU	16 (28.6%)	39 (26.7%)	56 (14%)	NS:<0.05:<0.001
Infección Herpes	6 (10.7%)	26 (18.5%)	27 (6.8%)	NS: NS:<0.001
Infección Hongos	1 (1.8%)	5 (3.5%)	10 (2.5%)	NS: NS: NS
Linfoceles	16 (28.6%)	19 (13.5%)	35 (9%)	<0.05:<0.001:NS
Herida complicada	7 (12.5%)	26 (18.5%)	43 (11%)	NS: NS:<0.05
Compl. Uréter	5 (9%)	17 (12%)	26 (6.6%)	NS: NS: <0.1
Trombosis	5 (9%) *	3 (2.1%)	9 (2.3%)	<0.05:<0.01:NS

CMV, citomegalovirus; ITU, infección del tracto urinario; NS, no significativo: *, 2 trombosis bilaterales

Tabla 8: Supervivencia del receptor y del injerto.

	Grupo I (N=56)	Grupo II (N=141)	Grupo III (N=395)	P (IvII:IvIII:IIvIII)
Superv. Receptor (exitus)	5 (9%)	21 (15%)	21 (5.3%)	NS: NS: <0.001
Superv. Injerto (no funcionantes)	14 (25%)	43 (30.5%)	53 (13.5%)	NS:<0.05:<0.001

Tabla 9: Evolución Creatinina sérica y Proteinuria.

	Grupo I (N=56)	Grupo II (N=141)	Grupo III (N=395)	P (IvII:IvIII:IIvIII)
1 mes: Cr (mg/dl)	1.86 ± 0.87	2.25 ± 0.83	1.72 ± 0.74	<0.01: NS: <0.001
Prot. (gr/día)	0.41 ± 0.35	0.58 ± 0.52	0.48 ± 0.87	<0.05: NS: NS
3 mes: Cr (mg/dl)	1.62 ± 0.63	1.92 ± 0.69	1.48 ± 0.64	<0.01: NS: <0.001
Prot. (gr/día)	0.41 ± 0.31	0.58 ± 0.82	0.43 ± 1.02	NS: NS: NS
6 mes: Cr (mg/dl)	1.67 ± 0.64	1.93 ± 0.8	1.44 ± 0.51	<0.05: <0.05: <0.001
Prot. (gr/día)	0.43 ± 0.4	0.61 ± 0.98	0.36 ± 0.7	NS: NS: <0.001
1 año: Cr (mg/dl)	1.61 ± 0.6	1.86 ± 0.79	1.38 ± 0.46	<0.05: <0.01: <0.001
Prot. (gr/día)	0.55 ± 0.7	0.68 ± 1.07	0.35 ± 0.55	NS: <0.01: <0.0001
2 año: Cr (mg/dl)	1.69 ± 0.81	1.88 ± 0.72	1.37 ± 0.52	NS: <0.01: <0.001
Prot. (gr/día)	0.50 ± 0.67	0.71 ± 1.54	0.44 ± 0.91	<0.001: NS: <0.05
3 año: Cr (mg/dl)	1.84 ± 0.95	1.88 ± 0.6	1.42 ± 0.59	NS: <0.01: <0.001
Prot. (gr/día)	0.69 ± 0.77	0.54 ± 0.75	0.43 ± 0.73	NS: <0.05: NS
4 año: Cr (mg/dl)	1.75 ± 0.61	2.15 ± 0.78	1.41 ± 0.53	<0.001: <0.001: <0.001
Prot. (gr/día)	0.76 ± 1.3	0.54 ± 0.51	0.46 ± 0.97	<0.05: NS: NS
5 año: Cr (mg/dl)	2.46 ± 0.96	1.98 ± 0.56	1.43 ± 0.63	<0.001: <0.001: <0.001
Prot. (gr/día)	0.63 ± 0.8	0.66 ± 0.55	0.94 ± 2.4	NS: NS: NS

Cr, creatinina sérica: Prot., proteinuria: NS, no significativo

Tabla 10: Ingresos hospitalarios.

	Grupo I (N=56)	Grupo II (N=141)	Grupo III (N=395)	P (IvII:IvIII:IIvIII)
Días ingresos post-Tx inmediato	15.9 ± 10.7 (3 - 58)	16.4 ± 12.2 (6 - 80)	13.8 ± 10.8 (6 - 120)	NS: NS: <0.05
Ingresos post-Tx	2.34 ± 1.95 (0 - 7)	1.9 ± 1.94 (0 - 10)	2.15 ± 1.54 (1 - 10)	NS: NS: NS
Días ingreso post-Tx	41.8 ± 27.9 (6 - 127)	36.3 ± 33.1 (3 - 150)	24.3 ± 25.3 (2 - 146)	NS:<0.001:<0.001

post-Tx, post-trasplante

Tabla 11.1: Evolución de la Presión Arterial.

	Grupo I (N=56)	Grupo II (N=141)	Grupo III (N=395)	P (IvII:IvIII:IIvIII)
6 meses: PA sistólica	139.3 ± 15.4	145 ± 53	130.7 ± 14	NS:<0.001:<0.01
PA media	98 ± 8.4	99.4 ± 19	94.7 ± 9.4	NS:<0.05:<0.01
PA diastólica	77.3 ± 9.8	76.7 ± 9	76.7 ± 9.4	NS: NS: NS
1 año: PA sistólica	141.2 ± 14	138.7 ± 15.8	130.3 ± 13.2	NS:<0.001: <0.001
PA media	99.2 ± 8	97.3 ± 9.3	94.5 ± 9	NS:<0.001:<0.01
PA diastólica	78.2 ± 8.2	76.6 ± 8.5	76.5 ± 9.4	NS:NS:NS
2 años: PA sistólica	139.4 ± 10.8	138.2 ± 18.4	130 ± 13.7	NS: <0.001:<0.001
PA media	98.8 ± 6.8	97.2 ± 10	94.2 ± 9.2	NS:<0.001:<0.01
PA diastólica	78.5 ± 7	76.6 ± 8.8	76.3 ± 9	NS:<0.001:<0.001
3 años: PA sistólica	138.3 ± 15	136.5 ± 13.9	129.4 ± 14.9	NS: <0.001:<0.001
PA media	98 ± 8.5	95.6 ± 7.6	94 ± 9.5	<0.05:<0.01:<0.05
PA diastólica	78 ± 7.8	75.2 ± 7.8	76.3 ± 8.6	<0.05:NS:NS
4 años: PA sistólica	137.5 ± 9.6	141.4 ± 18	130.4 ± 12.7	<0.1:<0.001:<0.001
PA media	98.6 ± 5.7	98.2 ± 9.8	94.9 ± 7.6	NS:<0.001:<0.001
PA diastólica	79.2 ± 5.2	76.6 ± 8.6	77.2 ± 7.5	<0.05:<0.05:NS

PA, presión arterial en mmHg

Tabla 11.2: Evolución del Número de Drogas para el control de la Presión Arterial.

	Grupo I (N=56)	Grupo II (N=141)	Grupo III (N=395)	P (IvI;IvIII;IvIII)
Pre-Tx	0.79 ± 0.85	0.85 ± 0.80	1.22 ± 1.01	NS:<0.01:<0.001
1 mes	0.71 ± 0.67	0.89 ± 0.79	0.99 ± 0.86	NS: NS: NS
3 meses	0.88 ± 0.70	0.92 ± 0.77	1.08 ± 0.85	NS: NS: NS
6 meses	1.12 ± 0.75	1.11 ± 0.74	1.11 ± 0.86	NS: NS: NS
1 año	1.18 ± 0.79	1.19 ± 0.80	1.18 ± 0.91	NS: NS: NS
2 años	1.19 ± 0.75	1.42 ± 0.96	1.13 ± 0.94	NS: NS: NS
3 años	1.19 ± 0.74	1.30 ± 0.83	1.14 ± 0.98	NS: NS: NS
4 años	1.17 ± 0.58	1.60 ± 0.76	1.18 ± 0.93	NS: NS: NS
5 años	1.00 ± 0.00	2.17 ± 0.98	1.00 ± 0.85	<0.05:NS:<0.01

Tx, trasplante: NS, no significación estadística

Tabla 12: Evolución del Índice de Masa Corporal.

	Grupo I (N=56)	Grupo II (N=141)	Grupo III (N=395)	P (IvII:IvIII:IIvIII)
Pre-Trasplante	24.1 ± 2.7	25.7 ± 3.8	24.2 ± 4.7	<0.001: NS: <0.001
6 meses	25.6 ± 2.9	27.6 ± 3.9	26.4 ± 5.4	<0.001: <0.1: <0.01
1 año	26.6 ± 3.4	28 ± 4.4	26.8 ± 5.6	<0.05: NS: <0.01
2 años	26.4 ± 3.7	27.6 ± 6.2	26.8 ± 4.9	NS: NS: NS
3 años	26.2 ± 4.2	27.4 ± 4.3	26.7 ± 4.5	<0.1: NS: <0.1
4 años	27.4 ± 2	29 ± 4.8	26.9 ± 4.8	<0.01: NS: <0.001

NS, no significativo

Tabla 13.1: Análisis multivariante. Supervivencia del Receptor (N=592 Tx)

Variable	Univariante			Multivariante		
	valor p	RR	95%IC	valor p	RR	95%IC
<u>Edad receptor</u>	0.0001	1.062	1.035-1.090	0.001	1.062	1.035-1.090
Edad donante	0.0001	1.034	1.016-1.052	0.599	1.006	0.983-1.031
Cr Donante	0.767	0.862	0.324-2.293	0.606	0.746	0.268-2.074
Biopsia Donante	0.328	0.966	0.902-1.035	0.451	0.973	0.906-1.045
Tpo. Isq. Fría	0.005	1.083	1.025-1.145	0.136	1.048	0.986-1.113
Incomp HDR	0.959	0.986	0.581-1.674	0.259	0.736	0.433-1.253
Incomp. HB	0.900	1.03	0.651-1.630	0.566	0.876	0.558-1.376
Incomp. HA	0.422	1.199	0.770-1.869	0.673	1.098	0.711-1.699
<u>NTA</u>	0.0001	3.214	1.970-5.244	0.0001	3.09	1.861-5.133
RA	0.784	1.099	0.559-2.160	0.685	0.868	0.438-1.721
<u>Cr 3 mes</u>	0.002	1.645	1.208-2.241	0.038	1.468	1.021-2.111
Cr 6 mes	0.015	1.721	1.114-2.659	0.173	0.55	0.231-1.30
Prot(o) 6 mes	0.724	0.896	0.489-1.644	0.505	0.612	0.144-2.591
Cr 1 año	0.118	1.456	0.910-2.329	0.649	1.129	0.670-1.902
Prot(o) 1 año	0.967	0.989	0.570-1.716	0.578	1.296	0.519-3.236
Cr 2 año	0.139	1.503	0.876-2.580	0.608	1.176	0.632-2.189
Prot(o) 2 año	0.762	1.064	0.714-1.585	0.798	1.067	0.649-1.755
Cr 3 año	0.014	2.118	1.162-3.860	0.117	1.709	0.874-3.342
Cr 4 año	0.24	2.107	0.607-7.314	0.796	1.214	0.280-5.254
Días Hospital Tx	0.001	1.022	1.009-1.036	0.862	1.002	0.977-1.028
Reingresos	0.293	1.089	0.929-1.278	0.191	0.801	0.574-1.117
<u>Días Reingreso</u>	0.0001	1.015	1.007-1.024	0.037	1.009	1.001-1.018

Tabla 13.2: Análisis multivariante. Supervivencia del Injerto (N=592 Tx)

Variable	Univariante			Multivariante		
	valor p	RR	95%IC	valor p	RR	95%IC
<u>Edad receptor</u>	0.0001	1.043	1.028-1.060	0.0001	1.043	1.028-1.060
Edad donante	0.0001	1.029	1.018-1.041	0.069	1.015	0.999-1.031
Cr Donante	0.138	1.209	0.941-1.028	0.33	1.131	0.879-1.456
Biopsia Donante	0.674	0.993	0.959-1.028	0.876	1.003	0.967-1.040
Tpo. Isq. Fría	0.002	1.06	1.021-1.101	0.155	1.029	0.989-1.071
Incomp HDR	0.04	1.438	1.017-2.034	0.146	1.292	0.914-1.826
Incomp. HB	0.409	1.137	0.838-1.542	0.999	1.000	0.739-1.352
Incomp. HA	0.758	1.046	0.787-1.390	0.865	1.025	0.773-1.358
<u>NTA</u>	0.0001	6.18	4.119-9.271	0.0001	5.758	3.826-8.660
<u>RA</u>	0.0001	3.127	2.142-4.563	0.0001	2.414	1.650-3.533
Cr 3 mes	0.0001	3.142	2.459-4.016	0.464	1.260	0.679-2.340
<u>Cr 6 mes</u>	0.0001	2.708	2.126-3.449	0.0001	2.199	1.692-2.858
Prot(o) 6 mes	0.0001	1.569	1.350-1.820	0.368	0.787	0.467-1.326
<u>Cr 1 año</u>	0.0001	2.312	1.773-3.014	0.001	1.723	1.249-2.377
Prot(o) 1 año	0.0001	1.610	1.290-2.010	0.868	1.050	0.589-1.873
<u>Cr 2 año</u>	0.0001	2.89	2.197-3.802	0.0001	2.510	1.850-3.405
<u>Prot(o) 2 año</u>	0.0001	1.610	1.394-1.873	0.0001	1.616	1.394-1.873
Cr 3 año	0.0001	3.204	2.196-4.675	0.059	1.978	0.975-4.016
Cr 4 año	0.008	3.393	1.369-8.410	0.145	2.203	0.671-6.370
<u>Días Hospital Tx</u>	0.0001	1.032	1.024-1.040	0.003	1.022	1.007-1.036
<u>Reingresos</u>	0.035	1.123	1.008-1.250	0.031	0.784	0.628-0.977
<u>Días Reingreso</u>	0.0001	1.017	1.011-1.022	0.0001	1.021	1.010-1.031

Tabla 13.3: Análisis multivariante. Supervivencia del Injerto* (N=592 Tx)
 (*censurando el exitus del receptor con injerto funcionante)

Variable	Univariante			Multivariante		
	valor p	RR	95%IC	valor p	RR	95%IC
Edad receptor	0.004	1.028	1.009-1.048	0.472	1.011	0.982-1.040
<u>Edad donante</u>	0.002	1.022	1.008-1.037	0.002	1.022	1.008-1.037
Cr Donante	0.038	1.281	1.013-1.618	0.110	1.210	0.958-1.528
Biopsia Donante	0.716	1.007	0.968-1.048	0.807	1.006	0.959-1.055
Tpo. Isq. Fría	0.157	1.037	0.986-1.090	0.987	0.999	0.895-1.115
Incomp HDR	0.017	1.738	1.103-2.739	0.074	1.527	0.960-2.429
Incomp. HB	0.382	1.198	0.800-1.794	0.524	1.140	0.761-1.708
Incomp. HA	0.796	0.952	0.656-1.382	0.696	0.927	0.636-1.353
<u>NTA</u>	0.0001	4.926	3.155-7.691	0.001	4.681	2.972-7.373
<u>RA</u>	0.0001	5.912	3.579-9.766	0.0001	5.091	3.079-8.419
<u>Cr 3 mes</u>	0.0001	3.529	2.592-4.805	0.0001	3.529	2.592-4.805
<u>Cr 6 mes</u>	0.0001	3.118	2.338-4.160	0.0001	2.688	1.964-3.679
Prot(o) 6 mes	0.0001	1.720	1.475-2.006	0.580	0.832	0.433-1.597
<u>Cr 1 año</u>	0.0001	3.097	2.201-4.358	0.0001	2.170	1.412-3.333
Prot(o) 1 año	0.0001	2.003	1.560-2.572	0.856	0.928	0.413-2.084
<u>Cr 2 año</u>	0.0001	3.817	2.718-5.361	0.0001	3.589	2.496-5.161
<u>Prot(o) 2 año</u>	0.0001	1.872	1.539-2.278	0.0001	2.089	1.595-2.735
<u>Cr 3 año</u>	0.0001	3.896	2.314-6.562	0.001	3.896	2.314-6.562
Cr 4 año	0.187	25.91	0.207-3242	0.187	25.91	0.207-3242
<u>Días Hospital Tx</u>	0.0001	1.033	1.024-1.043	0.0001	1.024	1.012-1.036
Reingresos	0.151	1.113	0.962-1.287	0.191	1.100	0.954-1.267
<u>Días Reingreso</u>	0.0001	1.015	1.008-1.023	0.0001	1.015	1.008-1.023

Tabla 13.4: Análisis multivariante. Supervivencia del Receptor (N=197 Tx)

Variable	Univariante			Multivariante		
	valor p	RR	95%IC	valor p	RR	95%IC
<u>Edad receptor</u>	0.006	1.104	1.029-1.185	0.005	1.106	1.031-1.186
Edad donante	0.651	1.015	0.951-1.084	0.955	0.998	0.930-1.071
Cr Donante	0.892	0.941	0.392-2.258	0.791	0.875	0.325-2.354
Biopsia Donante	0.314	0.964	0.898-1.035	0.429	0.970	0.901-1.045
Tpo. Isq. Fría	0.267	1.061	0.956-1.177	0.316	1.055	0.950-1.171
Incomp HDR	0.464	1.308	0.638-2.679	0.877	1.043	0.504-2.157
Incomp. HB	0.809	0.924	0.484-1.761	0.520	0.815	0.436-1.523
Incomp. HA	0.893	1.040	0.587-1.842	0.741	0.907	0.507-1.621
<u>NTA</u>	0.006	2.649	1.320-5.319	0.006	2.749	1.345-5.617
RA	0.339	0.594	0.205-1.727	0.356	0.605	0.208-1.760
Cr 3 mes	0.064	1.699	0.970-2.975	0.081	1.652	0.940-2.904
Cr 6 mes	0.386	1.304	0.715-2.377	0.506	1.221	0.678-2.199
Prot(o) 6 mes	0.659	0.818	0.334-2.001	0.864	1.193	0.158-9.003
Cr 1 año	0.464	1.254	0.684-2.297	0.478	1.240	0.684-2.250
Prot(o) 1 año	0.508	0.768	0.352-1.676	0.709	1.287	0.342-4.847
Cr 2 año	0.182	1.568	0.810-3.033	0.946	0.976	0.480-1.983
Prot(o) 2 año	0.513	0.695	0.234-2.063	0.443	0.555	0.123-2.500
Cr 3 año	0.097	1.847	0.895-3.786	0.858	1.109	0.357-3.445
Cr 4 año	0.334	2.112	0.464-9.620	0.490	1.762	0.353-8.794
Días Hospital Tx	0.285	1.015	0.987-1.044	0.661	1.007	0.977-1.038
Reingresos	0.618	0.951	0.779-1.160	0.829	0.978	0.803-1.193
Días Reingreso	0.044	1.011	1.000-1.022	0.121	1.008	0.998-1.019

Tabla 13.5: Análisis multivariante. Supervivencia del Injerto (N=197 Tx)

Variable	Univariante			Multivariante		
	valor p	RR	95%IC	valor p	RR	95%IC
<u>Edad receptor</u>	0.0001	1.088	1.039-1.140	0.0001	1.088	1.039-1.140
Edad donante	0.018	1.052	1.009-1.098	0.073	1.042	0.996-1.089
Cr Donante	0.03	1.255	1.022-1.541	0.067	1.213	0.986-1.492
Biopsia Donante	0.594	0.990	0.956-1.026	0.982	1.000	0.964-1.038
Tpo. Isq. Fría	0.374	1.032	0.962-1.107	0.542	1.021	0.950-1.097
Incomp HDR	0.084	1.538	0.944-2.505	0.288	1.307	0.798-2.139
Incomp. HB	0.848	1.045	0.669-1.630	0.694	0.915	0.588-1.425
Incomp. HA	0.201	1.293	0.872-1.917	0.533	1.139	0.756-1.716
<u>NTA</u>	0.0001	3.493	2.014-6.059	0.0001	3.268	1.879-5.686
RA	0.014	1.981	1.149-3.417	0.063	1.685	0.972-2.920
<u>Cr 3 mes</u>	0.0001	2.118	1.451-3.092	0.0001	2.208	1.493-3.265
<u>Cr 6 mes</u>	0.0001	2.105	1.525-2.906	0.0001	1.991	1.452-2.730
Prot(o) 6 mes	0.001	1.401	1.143-1.717	0.259	0.677	0.344-1.333
<u>Cr 1 año</u>	0.002	1.741	1.232-2.461	0.007	1.635	1.142-2.339
Prot(o) 1 año	0.001	1.538	1.204-1.964	0.455	1.305	0.648-2.627
Cr 2 año	0.0001	2.415	1.661-3.511	0.054	2.382	1.457-3.894
<u>Prot(o) 2 año</u>	0.0001	1.462	1.201-1.780	0.0001	1.462	1.201-1.780
<u>Cr 3 año</u>	0.002	2.329	1.355-4.005	0.002	2.208	1.355-3.265
Cr 4 año	0.043	3.428	1.039-11.30	0.079	3.196	0.874-11.68
Días Hospital Tx	0.0001	1.032	1.016-1.048	0.136	1.025	0.992-1.059
Reingresos	0.711	0.975	0.854-1.114	0.628	0.968	0.851-1.102
Días Reingreso	0.006	1.010	1.003-1.018	0.055	1.007	1.009-1.015

Tabla 13.6: Análisis multivariante. Supervivencia del Injerto (N=197 Tx)
 (*censurando el exitus del receptor con injerto funcionante)

Variable	Univariante			Multivariante		
	valor p	RR	95%IC	valor p	RR	95%IC
Edad receptor	0.049	1.064	1.000-1.132	0.09	1.056	0.992-1.126
<u>Edad donante</u>	0.033	1.064	1.005-1.125	0.033	1.064	1.005-1.125
Cr Donante	0.007	1.331	1.082-1.637	0.081	1.331	1.082-1.637
Biopsia Donante	0.808	1.005	0.965-1.046	0.448	1.017	0.974-1.060
Tpo. Isq. Fría	0.888	1.007	0.917-1.106	0.940	0.996	0.907-1.095
Incomp HDR	0.123	1.680	0.869-3.246	0.244	1.487	0.763-2.901
Incomp. HB	0.846	1.061	0.581-1.941	0.965	0.987	0.542-1.796
Incomp. HA	0.117	1.469	0.840-2.569	0.294	1.363	0.764-2.432
<u>NTA</u>	0.01	2.313	1.226-4.365	0.004	2.603	1.347-5.032
<u>RA</u>	0.0001	4.299	2.096-8.815	0.0001	4.299	2.096-8.815
<u>Cr 3 mes</u>	0.001	2.391	1.426-4.009	0.001	2.542	1.480-4.367
<u>Cr 6 mes</u>	0.0001	2.504	1.703-3.682	0.0001	2.504	1.703-3.682
Prot(o) 6 mes	0.0001	1.544	1.247-1.911	0.163	0.576	0.265-1.252
<u>Cr 1 año</u>	0.0001	2.202	1.407-3.446	0.001	2.173	1.396-3.380
Prot(o) 1 año	0.0001	1.910	1.449-2.518	0.514	1.385	0.521-3.680
<u>Cr 2 año</u>	0.0001	2.866	1.784-4.605	0.001	2.717	1.710-4.316
<u>Prot(o) 2 año</u>	0.0001	1.611	1.289-2.015	0.0001	1.611	1.289-2.015
<u>Cr 3 año</u>	0.032	2.399	1.078-5.335	0.039	2.288	1.041-5.026
Cr 4 año	0.247	21.19	0.121-3717	0.968	11.21	0.121-3717
Días Hospital Tx	0.0001	1.037	1.017-1.058	0.174	1.017	0.993-1.042
Reingresos	0.842	0.982	0.818-1.178	0.215	0.879	0.717-1.078
Días Reingreso	0.131	1.008	0.997-1.019	0.694	1.002	0.991-1.014

Tabla 14 : Resultados de los dobles trasplantes renales con riñones de donantes de edad avanzada, publicados en diferentes estudios.

AUTOR	N	ED	ER	CRITERIO	SUPERVIVENCIA	CREATININA	SEGUIMIENTO
LB Johnson (1996) (Maryland) (56)	10	62.7		Clínicos	SI: 100% (6 meses) SP: 100% (6 meses)	1.6±0.3 (6 meses)	6.6 meses
CM Lee (1999) (California) (60)	41	59±12	58±11	DCICr<90 ml/min, ED>60 años	SI: 89% (1 año) SP: 98% (1 año)	1.6±0.3 (1 año)	
G Remuzzi (1999) (DKTG) (67)	24	68.7±7	59.4±10	Valoración semicuantitativa Bx	SI: 100% (6 meses) SP: 100% (6 meses)	1.48±0.54 (6 meses)	6 meses
AD Lu (2000) (Stanford) (68)	84	65±6		DCICr<90 ml/min	SI: 91% (1 año)	1.7±0.7 (1 año)	
KH Dietl (2000) (Münster) (69)	26	71±6	59±7	Valoración semicuantitativa	SI: 92% (2 años) SP: 92% (2 años)	1.9±0.6 (2 años)	18±10 meses
A Andrés (2001) (H. 12 de Octubre) (64)	42	75±6	61±6	ED + Bx (%GE)	SI: 93% (2 años) SP: 97.5% (2 años)	1.7±0.8 (2 años)	2.3±1.2 meses
EJ Alfrey (2001) (DKR) (78)	238	58±13	53±12	No apto Tx simple	SI: 75% (3 años)	2.0±1 (3 años)	
RS Lee (2003) (Seattle) (79)	10	58.6±13.1	54.5±9.1	Edad. Factores r.cv. No apto Tx simple	SI: 71% (4 años) (a) SP: 70% (4 años)	2.0±0.9 (4 años)	4.1 años
S Bunnapradist (2003) (UNOS) (80)	403	60.8±11.6	55.1±11.5	No apto Tx simple	SI: 62% (3 años)		
IH Derweesh (2003) (b) (Cleveland) (81)	25	62.5	53.5±10.1	No apto Tx simple	SI: 75% (36 meses) SP: 71% (36 meses)	3.04 (36 meses)	24.9 meses
EJ Alfrey (2003) (DKR) (82)	287	58±13	54±11	No apto Tx simple	SI: 69% (5 años)	2.5±1.3 (5 años)	
P Riggotti (2004) (Padua) (77)	21	72.7	62.2	Valoración semicuantitativa Bx	SI: 95% (1 año) SP: 100% (1 año)	1.37±.59 (1 año) (c)	23 meses
D Palmes (2004) (Münster) (83)	31	60±16.3	60.3±6.9	Masa funcional renal	SI: 89% (36 meses) SP: 89.2% (36 meses)	2.2±0.7 (36 meses)	36 meses

N, número trasplantes; ED, edad donante; ER, edad receptor; Creatinina sérica, mg/dl; SI, supervivencia del injerto; SP, supervivencia del paciente; DCICr, aclaramiento de creatinina del donante; DKTG, Double Kidney Transplant Group; Bx, biopsia renal; DKR, Dual Kidney Register; UNOS, United Network for Organ Sharing; Tx, trasplante renal; GE, glomerulosclerosis; r.cv, riesgo cardiovascular; (a), censurando la muerte de paciente con injerto funcionante; (b), colocados ipsilateral; (c) umol/l.

Tabla 16 : Resultado de diferentes series de trasplante renal con riñones de donantes de edad avanzada colocados de forma simple

AUTOR	N	ED	ER	CRITERIO	SUPERVIVENCIA	CREATININA	SEGUIMIENTO
Solá (1998) (47)	84	69	57.8	ED> 60 años	SI: 81% (5 año) SP: 85% (5 año)	205 (5 año) (a)	5 años
Lewis (1998) (95)	59	63	49	ED>55 años	SI: 78% (1 año) SP: 71% (10 años)	217 (1 año) (a)	10 años
Basar (1999) (94)	40	66.6±5	66.6±4	ER>60 años ED>60 años	SI: 52% (5 años) SP: 72% (5 años)	2.7±2.2.2 (5 años)	5 años
Herrero (1999) (91)	78	66±4	58±8	ED>60 años	SI: 55% (5 años) SP: 84% (5 años)	2.1±0.7 (4 años)	53 meses
Berardinelli (2001) (93) Donante cadáver	110	64.5±4	52.5±9	ED >60 años	R<45 a: SI: 93% (10 a) R>45 a: SI: 42% (10 a)	1.3 (10 años)	10 años
Donante vivo	35	64.1±3	35.7±10	ED>60 años	SI: 80% (10 años)		10 años
Tarantino (2001) (96)	48	64.9±3.6	52.9±7.3	ED>60 años	SI: 75.5% (6 años) SP: 92.4% (6 años)	51.7±12.4 (4 años) (b)	6 años
Pessione (2003) (90)	544			ED>60 años	SI: 80.7% (3 años)		26 meses
Morrissey (2004) (89) Donante cadáver	38	64±7.6	55±11.3	ED>55 años	SI: 81.6% (3 años) SI: 97% (3 años) (c)	1.7±0.4 (3 años)	32 meses
Donante vivo	17	59±4.6	51±14.7	ED>55 años	SI: 100% (3 años) SI: 100% (3años) (c)		
Stratta (2004) (88)	37	63±6.5	55±11	ED>60 años o ED>50 años (HTA, ACVA, Cr>1.5 mg/dL)	SI: 86.5% (16 meses) SP: 100% (16 meses)	1.4	18 meses

N, número trasplantes; ED, edad donante; ER, edad receptor; Creatinina sérica, mg/dl; SI, supervivencia del injerto; SP, supervivencia del paciente; ACVA, accidente cerebrovascular aguda: (a), umol/l.; (b), aclaramiento de creatinina en ml/min.; (c), censurando el exitus con riñón funcionando.

Tabla 17 : Evolución de diferentes series de trasplante renal con riñones de donantes cadáver de edad avanzada colocados de forma simple

Autor	N	ED	ER	T.I.F.	NTA	NFP	RA	SUPERVIVENCIA	CREATININA
Solá (1998) (47)	84	69	57.8	17.5	32.14%	0%	51.2%	SP: 92 / 85 (a) SI: 87 / 81 (a)	205 umol/L (5 a.)
Herrero (1999) (91)	78	66±4	58±8	23±5	51%	14%	41%	SP: 89 / 84 (b) SI: 66 / 53 (b)	2.1±0.7 (53 m.)
Basar (1999) (94)	40	66.6±4.9	66.6±4.3	30±10	45%		30%	SP: 87 / 72 (a) SI: 73 / 52 (a)	2.7±2.2 (5 a.)
Tarantino (2001) (96)	48	64.9±3.6	52.9±7.2	16±5	29.2%		14.6%	SP: 95.4% (6años) SI: 75.5% (6 años)	51.7±12.4 (4 a.) (c)
Stratta (2004) (88)	37	63±6.5	55±11	22±9	11%		13.5%	SP: 100% (18 m.) SI: 86.5% (18 m.)	1.4 (18 m.)
Morrissey (2004) (89)	38	64±7.6	55±11.3	13±5	15.8%	3.6%	18.4%	SP: / 86.8 (d) SI: 86.8 / 81.6 (d) SI*: 97 / 97 (d)	1.7±0.4 (3 a.)
Tesis (Herrero)	141	68.5±4.7	63.9±7	23±5	51.1%	5.5%	22%	SP: 92.5 / 74 (a) SI: 82.7 / 53.8 (a) SI*: 90.2 / 78 (a)	1.98±0.56 (5 a.)

ED, edad del donante; ER, edad del receptor; TIF, tiempo de isquemia fría, en horas; NTA, necrosis tubular aguda; NFP, no función primaria; RA, rechazo agudo; Creatinina medida en mg/dL; SP, supervivencia del paciente (%); SI, supervivencia del injerto (%); SI*, supervivencia del injerto censurando exitus con riñón funcionando (%); (a), 1 y 5 años; (b), 2 y 5 años; (c), aclaramiento de creatinina en ml/min; (d), 1 y 3 años

Tabla 18: Correlación entre la biopsia pre-implante del donante renal con la evolución clínica del trasplante

Autor	Variable primaria	Nº biopsias	Efecto sobre la función/supervivencia del injerto	Años de seguimiento
Gaber, 1995 (49)	Glomeruloesclerosis	65	Disminución función Disminución supervivencia	1
Randhawa, 2000 (50)	Glomeruloesclerosis Fibrosis intersticial Atrofia tubular Arterioesclerosis	78	Disminución función Disminución función Disminución función	1
Pokorna, 2000 (53)	Glomeruloesclerosis	200	Disminución función	2
Lu, 2000 (180)	Glomeruloesclerosis Vasculopatía	89	Disminución función Disminución función	2
Pokorna, 2000 (181)	Arterioesclerosis	150	Disminución función Disminución supervivencia	3
Escofet, 2003 (179)	Glomeruloesclerosis	210	Disminución función Disminución supervivencia	4

I.- RESUMEN

En los países europeos y occidentales es evidente un envejecimiento de la población, y este hecho se demuestra tanto en la población que inicia tratamiento renal sustitutivo, como en la evolución de la edad límite para la donación renal. La Insuficiencia Renal Crónica Terminal o en Estadio 5, es una patología que afecta con gran frecuencia a pacientes ancianos, con un notable aumento en la incidencia a medida que aumenta la edad, siendo 10 veces más frecuente en el grupo de edad de 65 a 75 años que en el de pacientes jóvenes de 15 a 44 años.

Por otra parte, en España se sigue manteniendo una tasa de donación elevada. En el año 2004 fue de 34.6 pmp, con una edad media que se va elevando progresivamente (50.7±19.4 años en el 2004, frente a 48.9±19.8 años en el 2003 y 34.5±17 años en el 1992). En la actualidad, el 68% de los donantes tienen más de 45 años y el 38.2% más de 60 años.

Si nos referimos al Trasplante Renal en concreto, en el año 2004 se efectuaron 2.125 trasplantes renales, con una tasa de 47.8 pmp, lo que nos coloca a la cabeza mundial de trasplantes de cadáver. Siendo la edad media de los donantes renales de 48.4±19.8 años.

La problemática actual es el progresivo incremento de los pacientes en lista de espera para Trasplante Renal. Esto se encuentra favorecido, entre otras circunstancias, por el aumento de la edad de los pacientes en tratamiento renal sustitutivo. A esto se suma la escasez de órganos para trasplante, produciendo que muchos pacientes no lleguen a recibir un trasplante. Todo lo anterior implica la necesidad de aumentar el número de órganos para trasplante.

Para intentar solucionar los problemas entre la demanda y la oferta en el Trasplante Renal, se han utilizado diversas políticas para expandir el “pool” de donantes. Una de estas políticas es la utilización del donante renal de edad avanzada.

Desde un punto de vista demográfico, el estrato de población mayor de 60 años sólo supone un 20% del conjunto total de la población. Sin embargo, este grupo de edad presenta una incidencia de accidentes cerebrovasculares, que pueden producir muerte cerebral, ciento de veces superior a la que se observa en la población menor de 60 años. Por esta razón, los potenciales donantes de órganos mayores de 60 años deben llegar a superar a los que son menores de esa edad, si el proceso de donación y trasplante se realiza de acuerdo a los cánones dictados por el modelo de coordinación español.

Tradicionalmente los potenciales donantes añosos fueron rechazados para Trasplante Renal porque aunque presentaran una creatinina sérica normal, tenían una pérdida nefronal ligada a la edad y a otros factores, como la Hipertensión Arterial y la diabetes. La escasez de donantes, el disponer de receptores de edad avanzada, donde es más fácil usar riñones de donantes de similar edad, y los aceptables resultados en las primeras experiencias con esta clase de donantes publicadas en 1990, llevó a muchos equipos de trasplante a ampliar el criterio de la donación.

La mayoría de los equipos que han usado este tipo de donantes, señalan la necesidad de ser trasplantados en receptores mayores. Estos receptores al presentar una menor reactividad inmunológica, tendrían una menor incidencia de rechazo agudo y supervivencia del injerto. Otro factor importante es la cuidadosa selección de los donantes. Podría realizarse teniendo en cuenta la función renal del donante (aplicando la

fórmula de Cockcroft-Gault con aclaramiento mayor de 60 ml/min), la proteinuria (menor de 0.5 gr/día) y la morfología renal normal desde el punto de vista ecográfico, como postulan algunos grupos. O se pueden seleccionar los donantes añosos siguiendo criterios histológicos, concretamente el grado de glomeruloesclerosis, debido a que los riñones de los donantes mayores tienen una pérdida nefronal asociada a la edad y a patologías concomitantes.

La puesta en marcha en los últimos años del doble trasplante en un solo receptor ha permitido utilizar de forma segura estos riñones con glomeruloesclerosis superior al 20% y de esta forma disminuir el número de riñones desechados procedentes de donantes mayores.

En los primeros años noventa, Brenner encuentra una relación entre la masa renal transplantada y la nefropatía crónica del injerto renal. Para paliar esta complicación proponía aumentar la masa renal transplantada, trasplantando los dos riñones de cualquier donante a un único receptor. La idea es captada por algunos grupos para realizar trasplantes dobles con riñones que “nadie quiere” para trasplante renal simple, bien sea por la edad del donante, o por los antecedentes de HTA o diabetes, o por la existencia de una biopsia renal con un alto porcentaje de glomeruloesclerosis

En 1996 se publicaron las primeras experiencias satisfactorias sobre doble trasplante renal en un solo receptor con riñones de donantes marginales. En la primera comunicación de Johnson se describió 10 casos de doble trasplante renal en los que el donante tenía una edad media de 62.7 años. En la evolución, 9 de los 10 implantes

mantenían una función renal a los 10 meses con una media de creatinina sérica de 1.5 mg/dl.

En el Hospital 12 de Octubre de Madrid, en 1990 se empezaron a usar los riñones de donantes mayores de 60 años logrando una supervivencia inferior a las descritas con donantes de menor edad, pero aceptable. Posteriormente, tras las primeras experiencias publicadas con trasplante renal doble, se empezó a aplicar desde Diciembre de 1996 un protocolo destinado a usar los riñones de donantes mayores de 60 años de forma simple o doble en un mismo receptor.

En la presente tesis, queremos demostrar que la realización de trasplantes renales en receptores de edad avanzada con riñones procedentes de donantes mayores de 60 años, seleccionados con estrictos criterios funcionales y morfológicos, y contemplando la posibilidad de implantarlos de forma simple en dos receptores o dobles, los dos riñones en un solo receptor, ofrecería unos buenos resultados a corto, medio y largo plazo, permitiendo ampliar el número de donantes aceptados y de trasplantes realizados.

Hemos analizado los pacientes trasplantados en el Hospital 12 de Octubre desde Diciembre de 1996 a Diciembre del 2001, tras aplicar un protocolo de selección de donante mayor de 60 años en función de la edad del donante y del grado de glomeruloesclerosis del riñón a trasplantar. El seguimiento fue de 63 meses, con una media de 35 ± 18 meses. Se realizaron un total de 631 trasplantes renales, de los que incluimos en el estudio 592 trasplantes. Estos trasplantes fueron divididos en tres grupos:

.- Grupo I: Trasplantes renales dobles en el mismo receptor. Se trataría de riñones procedentes de donantes mayores de 75 años, o bien entre 60 y 74 años con un porcentaje de glomeruloesclerosis mayor del 15%. En total fueron 56 pacientes.

.- Grupo II: Trasplantes renales simples. Serían los trasplantes con riñones procedentes de donantes entre 60 y 74 años con un porcentaje de glomeruloesclerosis menor del 15%. En total fueron 141 pacientes.

.- Grupo III (grupo control): Trasplante renal simple utilizando los riñones de donantes menores de 60 años. En total fueron 395 pacientes.

En los diferentes resultados obtenidos destaca la edad media del Receptor en los dos grupos de donantes añosos (62 ± 5.9 años en el G I y 63.9 ± 7 años en el G II) respecto al grupo control (42.7 ± 11.68 años). En lo referente a las características del donante, la edad media era mayor en los donantes del G I o dobles (74.7 ± 5.3 años) que en los del G II (68.5 ± 4.7 años), y en ambos casos mayores que los donantes del G III (37.6 ± 14.2 años). Según los criterios del protocolo aplicado, se realizó una Biopsia Renal del órgano extraído cuando el donante era mayor de 60 años, con un porcentaje de glomeruloesclerosis mayor en el G I ($17.5 \pm 9.6\%$) respecto al G II ($5.8 \pm 4.3\%$).

En la evolución de los trasplantes, la Necrosis Tubular Aguda fue del 46.4% en el G I, 51.1% en el G II y 42% en el G III, sin significación estadística entre los tres grupos. La No Función Primaria se presentó en un 5% en los G II y G III, y en un 7% en el G I. El porcentaje de Rechazo Agudo fue similar: 22% en el G II, 19.6% en el G I y 19.7% en el G III. Al final del seguimiento de 5 años, la Creatinina sérica era 1.4 mg/dl en el G III, 1.75 mg/dl en el G I y 2.15 mg/dl en el G II.

Entre las complicaciones acaecidas en el seguimiento, destaca la mayor frecuencia de infecciones por citomegalovirus en los grupos de donantes añosos (19.6% en el G I y 15% en el G II), frente al grupo control (6.6%). También fueron más frecuentes las infecciones complicadas del tracto urinario en el G I (28.6%) y en el G II (26.7%). A destacar dentro de las complicaciones urológicas, la importancia y frecuencia de los linfoceles o colecciones perirenales. En los resultados en el seguimiento en la presente tesis, esta complicación era más frecuente en el grupo de los dobles trasplantes renales o G I (28.6%), quizás en posible relación con la doble incisión y cirugía que se realiza.

Al final del periodo de seguimiento, el exitus del receptor fue de 5 casos (9%) en el G I, 21 casos en el G II (15%) y 21 casos en el G III (5.3%). Entre las diversas causas responsables, las más frecuentes en todos los grupos fueron las debidas a cardiopatía isquémica y a fracaso multiorgánico. Si nos referimos a la supervivencia del injerto, en el G I perdieron la función 14 trasplantes (25%), 43 en el G II (30.5%) y 53 en el G III (13.5%). Las dos causas más frecuentes en todos los grupos, fueron el exitus del receptor con injerto funcionante y la nefropatía crónica del injerto. Valorando la incidencia de No Función Primaria, fueron 4 pacientes (7%) en el G I, 8 (6%) en el G II y 20 casos (5%) en el G III. Las causas más frecuentes fueron el exitus del paciente y la trombosis del injerto.

La supervivencia del receptor fue en el G III a los 5 años de seguimiento del 91.5%, y entre los grupos de donantes añosos, fue del 88% en el G II y del 74% en el G I. La supervivencia del injerto censurando el exitus del paciente con injerto funcionante, fue a los 5 años de seguimiento, un 78% en el G I y G II, y un 89.9% en el G III.

Los factores de riesgo que influyen en la pérdida del injerto de donantes mayores de 60 años, censurando el exitus del receptor con injerto funcionante, son la edad del donante, el rechazo agudo, la necrosis tubular aguda, la creatinina sérica (a los 3, 6, 12, 24 y 36 meses de evolución) y la proteinuria a los 24 meses.

Realizando una comparación con otras series de Trasplantes Renales Dobles, los pacientes del G I de la presente tesis son los que tienen una mayor edad media del donante y del receptor, con una supervivencia del injerto y del paciente similar a otras publicaciones. Si analizamos las publicaciones sobre Trasplante Renal Simple de donantes añosos, también los trasplantes de nuestro G II tienen una de las mayores edades medias de los donantes, y entre las mayores de los receptores, con una supervivencia del injerto y del paciente considerable.

Como conclusión final podemos decir que los criterios que hemos utilizado para realizar trasplante renal doble o simple cuando los donantes son mayores de 60 años (se realizaría un Trasplante Renal Doble cuando el donante es mayor de 75 años, o cuando el donante tiene entre 60 y 74 años y presenta una Glomeruloesclerosis mayor de 15%, y Trasplante Renal Simple cuando los donantes tienen entre 60 y 74 años con GE menor de 15%), han sido validados, toda vez que los resultados a largo plazo han mostrado una supervivencia del paciente y del injerto censurando la muerte del paciente con riñón funcionante, excelentes y comparables a los del grupo control. Además la utilización con éxito de donantes mayores de 75 años para doble implante renal, nos permite aumentar de forma muy importante el número de donantes renales.

J.- ABREVIATURAS

ATGAM: Anticuerpos policlonales

CMV: Citomegalovirus

CSA: Ciclosporina A

E: Esteroides

FG: Filtrado Glomerular

FK: Tacrolimus

%GE: Porcentaje de Glomeruloesclerosis

G I: Grupo I (Trasplantes de donantes añosos, colocados de forma doble)

G II: Grupo II (Trasplantes de donantes añosos, colocados de forma simple)

G III: Grupo III (Trasplantes de donantes menores de 60 años)

GNC: Glomerulonefritis Crónica

HCE: Hemorragia Cerebral espontánea

HTA: Hipertensión arterial

%IC: Porcentaje de Intervalo de Confianza

IMC: Índice de masa corporal

IOTF: International Obesity Task Force

IRC: Insuficiencia Renal Crónica

ITU: Infección del tracto urinario

MMF: Micofenolato Mofetil

NCI: Nefropatía Crónica del Injerto

NTA: Necrosis Tubular Aguda

NFP: No Función Primaria

NS: No significación estadística

ONT: Organización Nacional de Trasplante

OMS: Organización Mundial de la Salud

pmp: Por millón de población

RA: Rechazo Agudo

RR: riesgo relativo

SEEDO'97: Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad

TCE: Traumatismo Cráneo Encefálico

TIF: Tiempo de Isquemia Fría

Tx: Trasplante renal

TRS: Trasplante Renal Simple

TRD: Trasplante Renal Doble

UNOS: United Network for Organ Sharing

VHB: Virus de la Hepatitis B

VHC: Virus de la Hepatitis C

K.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Álvarez J, Alvarez-Ude F, Marcén R, Martín AL. Tratamiento sustitutivo de la Insuficiencia Renal crónica: Tratamiento de la IRC. Normas de Actuación Clínica en Nefrología. Editorial Harcourt de España SA, 1999: Cap. 24: 1-14.

2. - National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. Am J Kidney Dis 2002 Feb; 39 (2 Supl. 1): S1-S266.

3. – Lampreabe I, Amenabar JJ. Tratamiento integral de la Insuficiencia Renal Crónica terminal. Diálisis y trasplante renal. Curso de Actualización en Trasplante renal. Drug Farma SL. Tomo 1, 2000: 7-13.

- 4.- López Revuelta K, Saracho R, García López F, Gentil MA, Castro P, Castilla J, Gutiérrez JA, Martín-Martínez E, Alonso R, Bernabéu R, Munar MA, Lorenzo V, Vega N, Escallada R, Sierra T, Lara M, Estebanez C, Cleries M, Vela E, Tallón S, García-Blasco MJ, Zurriaga O, Vázquez C, Sánchez-Casajús A, Torralba A, Rodado R, Genovés A, Ripio J, Asín JL, Magaz A, Aranzábal J. Informe de diálisis y trasplante año 2001 de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos. Nefrología 2004, Vol. XXIV, Nº 1: 21-33.

- 5.- Ceballos M, López-Revuelta K, Saracho R, García López F, Castro P, Gutiérrez JA, Martín-Martínez E, Alonso R, Bernabéu R, Lorenzo V, Arias M, Sierra T, Estébanez C, Lara M, Cléries M, Vela E, García-Blasco MJ, Zurriaga O, Vázquez C, Sánchez-Casajús A, Rodado R, Ripio J, Asín JL, Magaz A. Informe de diálisis y trasplante

correspondiente al año 2002 de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos. Nefrología 2005, Vol XXV, Número 2: 121-129.

6.- International figures on organ donation and transplantation-2003. Newsletter Transplant, Vol 9: N° 1; Sept, 2004; 17-24.

7.- Excerpts from United States Renal Data System 2004 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Am J Kidney Dis, Vol 45, N° 1, Suppl 1, January 2005; S16 – S224.

8.- Xue JL, Ma JZ, Louis TA, Collins AJ. Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 2753-2758.

9.- Brian JG Pereira. New perspectives in Chronic Renal Insufficiency. Am J Kidney Dis 2000, Vol 36, N° 6, Supl 3: S1-S3.

10.- Memoria de actividades. ONT 2004. Revista Española de Trasplantes, Vol. 14, N° 2: Julio 2005: 45-73.

11.- Andrés A, Praga M, Ortuño T, Hernández E, Morales JM. El donante marginal en el trasplante renal. Nefrología 2001, Vol XXI, Supl 4: 104-110.

12.- Barrio V. Epidemiología de la insuficiencia renal terminal en tratamiento sustitutivo con diálisis en el anciano. Nefrología 1998, Vol XVIII, Supl 4: 1-9.

- 13.- Martín de Francisco AL. Hemodiálisis en el anciano. Nefrología 1998, Vol XVIII, Supl 4: 10-14.
- 14.- Luke RG, Beck LH. Gerontolizing Nephrology. J Am Soc Nephrol 10, 1999: 1824-1827.
- 15.- Ortega F, Gómez E, Baltar J, Rebollo P. Controversias en Nefrología: diálisis en el anciano. Nefrología 2001, Vol XXI, Nº 4: 332-336.
- 16.- Mallick N, El Marasi A. Dialysis in the elderly, to treat or not to treat? Nephrol Dial Transplant 14, 1999: 37-39.
- 17.- García M, Rodríguez A, Ponz E, Almirall L. No inicio de tratamiento con diálisis crónica a pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada. Nefrología 1997, Vol XVII: 411-417.
- 18.- Álvarez R, Ortega F, Rebollo P, Baltar J, Díaz-Corte C, Álvarez-Ude F, Badía X, Álvarez Grande L. Pacientes con insuficiencia renal terminal; perfil de los excluidos versus incluidos en terapia sustitutiva. Nefrología 1997, Vol XVII, Supl 2; Resumen 113; 30.
- 19.- González-Posada JM, Miranda B. El trasplante renal en el tratamiento de la insuficiencia renal terminal en el anciano en España. Nefrología, 1998, Vol XVIII, Supl 4: 37-41.

- 20.- Cecka JM, Terasaki PI, eds. Clinical transplants 1996. Los Angeles. UCLA Tissue Typing Laboratory, 1997: 25-36.
- 21.- Gridelli B, Remuzzi G. Strategies for making more organs available for Transplantation. N Engl J Med 2000; 343: 404-410.
- 22.- Ismail N. Renal replacement therapy in the elderly: an old problem with young solutions. Nephrol Dial Transplant 12, 1997: 873-876.
- 23.- Oppenheimer F, Cofán F, Vilardell J, Campistol JM, Ricart MJ, Torregrosa V, Talbot-Wright R, Carretero P. Trasplante renal en pacientes de edad avanzada. Nefrología 1998, Vol XVIII, Supl 4: 42-49.
- 24.- Andrés A, Herrero JC, Praga M, Segura J, Rodicio JL, Morales JM. Trasplante renal con donantes de edad avanzada. Nefrología 1998, Vol XVIII, Supl 4:50-58.
- 25.- Orłowski JP, Spees EK, Aberle CL, Fitting KM. Successful use of kidneys from diabetic cadaver kidney donors: 67 and 44 month graft survival. Transplantation 1994 Apr 15; 57 (7): 1133-1134.
- 26.- Gomez E, Aguado S, Tejada F, Díaz-Corte C, Seco M, Álvarez-Grande J. Successful transplant of kidneys with diffuse diabetic glomerulosclerosis. Transplantation 1995 Jan 15; 59 (1): 156.

- 27.- Wengerte K, Tellis VA, Soberman R, Matas AJ, Quinn T, Neith FJ. Transplantation of pediatric donor kidney to adult recipients. *Ann Surg* 204, 1986: 172-175.
- 28.- Araque A, Andrés A, Morales JM, González E, Praga M, Campo C, Sánchez R, Rodicio JL. Trasplante renal en adultos con riñones de donantes en edad pediátrica. *Nefrología* 1993, 13: 67 (resumen).
- 29.- Portolés J, Marcens A, Marrón B, Torrente J, Prats D, Pérez-Cortín M, Marqués M, Barrientos A. Double renal transplant from infant donor. *Transplantation* 1996; 61: 37-40.
- 30.- Gutiérrez E, González E, Martínez A, Herrero JC, Morales E, Torres A, Espejo B, Bueno B, Valentín M, Domínguez-Gil B, Muñoz MA, Andrés A. Resultados del trasplante renal con riñones de donante en muerte cerebral con deterioro agudo de la función renal. *Nefrología* 2002, Vol XXII, Supl 6: 83 (resumen).
- 31.- Sánchez Fructuoso AL, Prats D, Torrente J, Pérez-Cantín MJ, Fernández C, Alvarez J, Barrientos A. Renal transplantation from non-heart beating donors: a promising alternative to enlarge the donor pool. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 350-358.
- 32.- Andrés A, Segura J, Herrero JC, Morales JM, Morales E, Lloveras J, Praga M, Rodicio JL. Renal transplantation in hepatitis B surface antigen-positive (HbsAg) patients. Consequence of use HbsAg positive donors. XVII World Congress of Transplantation Society, Montreal 1998; 1130 (abstracts).

- 33.- Morales JM, Campistol JM, Castellanos G, Andrés A, Colina F, Fuertes A, Ercilla G, Bruguera M, Andreu J, Carretero P, Rodicio JL, Levey A, Pereira BJ. Transplantation of kidneys from donors with hepatitis C antibody into recipients with pre-transplantation anti-HCV. *Kidney Int* 1995; 47: 236-240.
- 34.- Domínguez-Gil B, Esforzado N, Muñoz MA, Andrés A, Rodicio JL, Bruguera M, Oppenheimer F, Campistol JM, Morales JM. Trasplante renal utilizando riñones de donantes con serología positiva para el virus de la Hepatitis C. *Nefrología* 2001, Vol XXI, Supl 4: 119-123.
- 35.- Campistol JM, Manalich M, Andrew J, Oppenheimer F, Ricart MJ, Vilardell J. Rising age limit for kidney donors. *Lancet* 1989; 2: 744.
- 36.- Rao KV, Kasiske BL, Odlund AD, Ney AL, Andersen RC. Influence of cadaver donor age on post-transplant renal function and allograft outcome. *Transplantation* 1990; 49: 91.
- 37.- Pirsch JD, D'Alessandro AM, Sollinger HW, Hoffmann RM, Roecker E, Voss BJ, Lorentzen D, Knechtle SJ, Reed A, Kalayoglu M, et al.. The effect of donor age, recipient age, and HLA match on immunologic allograft survival in cadaver renal transplant recipients. *Transplantation* 1992 Jan; 53 (1): 55 - 59.
- 38.- Sumrani N, Daskalakis P, Miles AM, Hong JH, Sommer BG. The influence of donor age on function of renal allografts from live related donors. *Clin Nephrol* 1993; 39: 260.

- 39.- Alexander JW, Bennett LE, Breen TJ. Effects of donor age on outcome of kidney transplantation. *Transplantation* 1994; 57 (6): 871-876.
- 40.- Thompson DW, Furlan AJ. Clinical epidemiology of stroke. *Neurol Clin* 1996, May; 14 (2): 309-315.
- 41.- Andrés A, Sánchez Casado M, Cebrián P, Vereda M, Vázquez S, Morales E, Ramos A, Escudero L, Montejo JC, Montero A, Alted E. Very old patients with spontaneous cerebral hemorrhage are an important group of potential organ donors. *Transplant Proc* 1999; 31: 2593-2594.
- 42.- Kaplan C, Paternack B, Shah H, Gallo G. Age-related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys. *Am J Pathol* 1975; 80: 227-229.
- 43.- Lloveras J, Arias M, Andrés A, Puig JM, Escallada R, Morales JM, Mir M, Cotorruelo JG, de Francisco ALM, Masramon J, Oppenheimer F, Campistol JM, Vilardell J. Five-year follow-up of 250 recipients of cadaveric kidney allografts from donors older than 55 years of age. *Transplant Proc* 1995; 27: 981-983.
- 44.- Cecka JM, Terasaki PI. Optimal use for older donor kidneys: Older recipients. *Transplant Proc* 1995; 27: 801-802.
- 45.- Shapiro R, Vivas C, Scantlebury VP, Jordan ML, Gritsch HA, Neugarten J, Mc Cauley J, Randhawa P, Irish W, Fung JJ, Hakala T, Simmons RL, Starzl TE. Suboptimal kidney donors. *Transplantation* 1996; 62: 1242-1246.

46.- Kuo PC, Johnson LB, Schweitzer EJ, Alfrey EJ, Waskerwitz J, Bartlett ST. Utilization of the older donor for renal transplantation. *Am J Surgery* 1996 Nov; 172 (5): 551-555; discussion 556-557.

47.- Solá R, Guirado LL, López Navidad A, Caballero F, Agraz I, Díaz M, Paredes D, Rodríguez S, Vizcarra D. Renal transplantation with limit donors. To what should the good results obtained be attributed? *Transplantation* 1998; 66 (9): 1159-1163.

48.- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.

49.- Gaber LW, Moore LW, Alloway RR, Amiri MH, Vera SR, Gaber AO. Glomerulosclerosis as a determinant of post transplant function of older donor renal allografts. *Transplantation* 1995; 60: 334-339.

50.- Randhawa PS, Minervini MI, Lombardero M, Duquesnoy R, Fung J, Shapiro R, Jordan M, Vivas C, Scantlebury V, Demetris A. Biopsy of marginal donors kidney: correlation of histologic findings with graft dysfunction. *Transplantation* 2000; 69: 1352-1357.

51.- Karpinsky J, Lajoie G, Cattran D, Fenton S, Zaltzman J, Cardella C, Cole E. Outcome of kidney transplantation from high risk donors is determined by both structure and function. *Transplantation* 1999; 67: 1162-1167.

- 52.- Malaise J, Cosyns JP, Lallier M, De Meyer M, Mourad M. Baseline biopsy for the quality assessment of kidney graft. *Current Opin Organ Transplant* 1999; 4:139-142.
- 53.- Pokorna E, Vitko S, Chardimova M, Schück O, Ekberg H. Proportion of glomerulosclerosis in procurement wedge renal biopsy cannot alone discrimination for acceptance of marginal donors. *Transplantation* 2000; 69: 36-43.
- 54.- Vázquez Martul E, Veiga A. Biopsia de donantes renales subóptimos. Importancia de una correcta valoración. *Nefrología* 2002, Vol XXII, N° 1: 1-3.
- 55.- Brenner BM, Milford EL. Nephron underdosing: a programmed cause of chronic renal allograft failure. *Am J Kidney Dis* 1993; 21; 66 –72.
- 56.- Johnson LB, Kuo PC, Dafoe DC, Schweitzer EJ, Alfrey EJ, Klassen DK, Hoehn-Saric EW, Weir MR, Bartlett ST. Double adult renal allografts: a technique for expansion of the cadaveric kidney donor pool. *Surgery* 1996 Oct; 120 (4): 580-583.
- 57.- Johnson LB, Kuo PC, Dafoe DC, Drachenberg CB, Schweitzer EJ, Alfrey EJ, Ridge LA, Salvatierra P, Papadimitriou JC, Mergner WJ, Bartlett ST. The use of bilateral adult renal allografts-a method to optimize function from donor kidney with suboptimal nephron mass. *Transplantation* 1996 Apr 27; 61 (8): 1261-1263.
- 58.- Johnson LB, Kuo PC, Schweitzer EJ, Ratner LE, Klassen DK, Hoehn-Saric EW, de la Torre A, Weir MR, Strange J, Bartlett ST. Double renal allografts successfully

increase utilization of kidneys from older donors within a single organ procurement organization. *Transplantation* 1996 Dec 15; 62 (11): 1581-1583.

59.- Alfrey EJ, Lee CM, Scandling JD, Pauvlakis M, Markezich AJ, Dafoe DC. When should expanded criteria donors kidneys be used for single versus dual kidney transplants? *Transplantation* 1997; 64: 1142-1146.

60.- Lee CM, Carter JT, Weinstein RJ, Pease HM, Scandling JD, Pavalakis M, Dafoe DC, Alfrey EJ. Dual kidney transplantation: older donors for older recipients. *J. Am. Coll. Surg.* 1999; 189 (1); 82-91.

61.- Morales JM, Andrés A, Pallardó L, Capdevilla L, Campistol JM, Gil Vernet JM, Grinyó JM, Oppenheimer F, Lampreabe I, Valdés F, del Castillo D, González Posada JM, Anaya F, Orofino L, Marcén R, González Molina M, Arias M. Documento de consenso: Trasplante renal en pacientes de edad avanzada con un riñón de donante añoso. *Nefrología* 1998, Vol XVIII, Supl 5: 32-46.

62.- Andrés A, Morales JM, Herrero JC, Praga M, Morales E, Rodicio JL, Polo G, Díaz R, Leiva O. Doble trasplante renal simultáneo con riñones procedentes de donantes de edad muy avanzada. *Nefrología* 1998, Vol XVIII, Supl 5: 26-31.

63.- Andrés A, Morales JM, Herrero JC, Praga M, Morales E, Hernández E, Ortuño T, Rodicio JL, Martínez MA, Usera G, Díaz R, Polo G, Aguirre F, Leiva O. Double versus single renal allografts from aged donors. *Transplantation* 2000; 69: 2060-2066.

64.- Andrés A, Herrero JC, Praga M, González E, Morales JM, Ortiz M, Rodicio JL, Díaz R, Polo G, Leiva O. Double kidney transplant (Dual) with kidneys from older donors and suboptimal nephron mass. *Transplant Proc* 2001; 33: 1166-1167.

65.- Wolters HH, Vowinkel T, Brockmann JG, Senninger NJ, Dietl KH. The functional weight. A new score for evaluation of old donors. *Transplantation* 2001, Suppl 1, Vol 1: 200 (Abstract 260).

66.- Andrés A, Herrero JC, Praga M, Domínguez-Gil B, Morales JM, Rodicio JL, Díaz R, Polo G, Leiva O. Searching for the best criteria to perform single or double renal transplants from donors over 60. *Transplantation* 2000; 69: S405 (abstracts).

67.- Remuzzi G, Grinyó J, Ruggenti P, Beatrici M, Cole EH, Mildford EL, Brenner BM. Early experience with dual kidney transplantation in adults using expanded donor criteria. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2591-2598.

68.- Lu AD, Carter TJ, Weinstein RT, Stratta RJ, Taylor RJ, Bowers VD, Ratner LE, Chavin KD, Johnson LB, Kuo PC, Cole EH, Dafoe DC, Alfrey EJ. Outcome in recipients of dual kidney transplant: an analysis of the dual registry patients. *Transplantation* 2000; 69 (2): 281-285.

69.- Dietl KH, Wolters H, Marschall B, Senninger N, Heidenreich S. Cadaveric “two-in-one” kidney transplantation from marginal donors; experience of 26 cases after 3 years. *Transplantation* 2000; 70: 790-794.

70.- Andrés A, Herrero JC, Morales E, Praga M, Vázquez S, Vereda M, Cebrián P, Rodicio JL, Morales JM, Aguirre F, Díaz R, Polo G, Leiva O. The double or single renal graft depending on the percentage of glomerulosclerosis in the preimplant biopsy reduces the number of discarded kidneys from donors older than 60 years. *Transplant Proc.* 1999; 31: 2285-2286.

71.- Kuo PC, de la Torre A, Johnson LB, Schweitzer EJ, Bartlett ST. Bilateral retroperitoneal renal allografts: technique for placement through a midline incision. *Am Coll Surg.* 1996 Nov; 183 (5); 529-530.

72.- Masson D, Hefty T. A technique for the transplantation of 2 adult cadaver kidney grafts into 1 recipient. *Journal of Urology*, Nov 1998; 1779 – 1780.

73.- Zeier M, Mandellbraum A, Ritz E. Hypertension in the transplanted patient. *Nephron* 1998; 80; 257-268.

74.- WHO. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Ginebra: WHO, 1998.

75.- Sociedad española para el Estudio de la Obesidad. Consenso español 1995 para la evaluación de la obesidad y para la realización de estudios epidemiológicos. *Med Clin (Barc)* 1996; 107; 782-787.

76.- Valderrabano F, Jofre R, López Gómez JM. Quality of life in end-stage kidney disease patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38; 443-464.

77.- Rigotti P, Baldan N, Valente M, Scoppin S, Furian L, Cadrobbi R, Marchini F, Ancona E. Evaluation of 84 elderly donors in renal transplantation. *Clin Transplant* 2004; 18; 440 – 445.

78.- Alfrey EJ, Lu AD, Carter JT, Bowers V, Taylor R, Ratner L, Cole E, Schweitzer E, Krishnamurthi V, Tan H, Stratta R. The Dual Kidney Transplant Registry. *Transplant Proc* 2001; 33; 1099-1100.

79.- Lee RS, Miller E, Marsh CL, Kuhr CS. Intermediate outcomes of dual renal allografts: the University of Washington experience. *Journal Urology* 2003; 169; 855-858.

80.- Bunnapradist S, Gritsch HA, Peng A, Jordan SC, Cho YW. Dual kidneys from marginal adult donors as a source for cadaveric renal transplantation in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1031-1036.

81.- Derweesh IH, Flechner SM, Modlin C, Mastroianni B, Savas K, Krishnamurthi V, Goldfarb D. Ipsilateral dual-kidney transplantation using organs declined by other centers. *Transplant Proc* 2003; 36: 856-857.

82.- Alfrey EJ, Boissy AR, Lerner SM. Dual-Kidney transplants: long-term results. *Transplantation*, 2003; 75; 1232-1236.

83.- Palmes D, Wolters HH, Brockmann J, Senninger N, Spiegel HU, Dietl KH. Strategies for compensating for the declining numbers of cadaver donor kidney transplants. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19; 952-962.

84.- Herrero JC, González E, Morales E, Muñoz MA, Gutiérrez E, Martínez A, Praga M, Hernández E, Ortuño T, Morales JM, Rodicio JL, Díaz R, Leiva O, Andrés A. Resultados del doble trasplante renal con riñones de donantes de edad muy avanzada. Cinco años de experiencia de un solo centro. 7º Congreso de la Sociedad Catalana de Trasplante, Barcelona 2003. O83.

85.- Andrés A, Herrero JC, Morales JM, Rodicio JL, González E, Leiva O, Díaz R, Aguirre F, Ortuño T, Hernández E, Praga M. Simultaneous Dual Kidney Transplantation from very old donors: A single center five years experience. *Transplantation* 2003, Supl 5, Vol 3; 227 (Abstract 295).

86.- Grinyó JM. Borderline kidney graft donors: what are the problems? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 950-952.

87.- Waiser J, Schreiber M, Budde K, Fritsche L, Böhler T, Hauser I, Neumayer HH. Age-matching in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 696-700.

88.- Stratta RJ, Rohr MS, Sundberg AK, Armstrong G, Hairston G, Hartmann E, Farney AC, Roskopf J, Iskandar SS, Adams PL. Increased kidney transplantation utilizing expanded criteria deceased organ donors with results comparable to Standard criteria donor transplant. *Ann Surg* 2004; 239 (5); 688-695.

89.- Morrissey PE, Gohh R, Yango A, Gautam A, Monaco AP. Renal transplant survival from older donors: a single center experience. *Arch Surg* 2004; 139 (4); 384-389.

90.- Pessione F, Cohen S, Durand D, Hourmant M, Kessler M, Legendre C, Mourad G, Noel C, Peraldi MN, Pouteil-Noble C, Tuppin P, Hiesse C. Multivariate analysis of donor risk factors for graft survival in kidney transplantation. *Transplantation* 2003; 75 (3); 361-367.

91.- Herrero JC, Andrés A, Praga M, Morales E, Domínguez-Gil B, Carreño A, Hernández E, Morales JM. Long term results of renal transplant from donors older than 60 years. *Transplant Proc.* 1999; 31; 2281-2282.

92.- Kumar A, Kumar RV, Srinadh ES, Bhandari M, Sharma RK, Gupta A, Kher V. Should elderly donors be accepted in a live related renal transplant program? *Clin Transplantation* 1994, 8; 523 – 526.

93.- Berardinelli L, Beretta C, Raiteri M, Carini M. Early and long-term results using older kidneys from cadaver or living donors. *Clinical Transplants 2001: Cecka and Terasaki, Eds. UCLA Immunogenetics Center, Los Angeles, California. Chapter 14; 157 – 166.*

94.- Basar H, Soran A, Shapiro R, Vivas C, Scantlebury VP, Jordan ML, Gritsch HA, McCantley J, Randhawa P, Irish W, Hakala TR, Fung JJ. Renal transplantation in

recipients over the age of 60: the impact of donor age. *Transplantation* 1999; 67 (8); 1191-1193.

95.- Lewis DM, Gorrie M, Bingham C, Nichols AJ, Beaman M, Riad HN. Elderly donor in renal transplantation: a worthwhile venture? *Transplant Proc* 1998; 30: 2279.

96.- Tarantino A, Montagnino G, Cesana B, Berardinelli L, Passerini P, Campise M, Aroldi A, Ponticelli C. Renal transplantation for older donors. *Transplant Proc* 2001; 33; 3769-3770.

97.- Schratzberger G, Mayer G. Age and renal transplantation: an interim analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 471-476.

98.- Burdick J, Rosendale JD, McBride MA, Kauffman HM, Bennet LE. National impact of pulsatile perfusion on cadaveric kidneys. *Transplantation* 1997; 64; 1730-1733.

99.- Boggi U, Barsotti M, Collini A, Bernini M, Vistoli F, Paleologo G, Bianchi AM, Tregnaghi C, Nerucci B, Ruggieri G, Camellini M, Rizzo G, Mosca F. Kidney transplantation from donors aged 65 years or more as single or dual grafts. *Transplant Proc* 2005, Mar; 37 (2): 577-580.

100.- Wick G, Grubeck Loebenstein B. The aging immune system: primary and secondary alterations of immune reactivity in the elderly. *Exp Gerontol* 1997; 32: 401-413.

101.- Palomar R, Ruiz JC, Cotorruelo JG, Zubimendi JA, de Francisco ALM, Rodrigo E, Sanz S, Arias M. Influencia de la edad del receptor en la evolución del trasplante renal. *Nefrología* 2001, Vol XXI, N° 4: 386-391.

102.- Paraskevas S, Kandaswamy R, Humar A, Gillingham K, Gruessner RWG, Payne WD, Najarian JS, Dunn DL, Sutherland DER, Matas AJ. Predicting long-term kidney graft survival: can new trials be performed? *Transplantation* 2003; 75; 1256-1259.

103.- Peddi VR, Deran DE, Hariharan S, Caballo T, Schroeder TJ, First MR. Proteinuria following renal transplantation: correlation with histopathology and outcome. *Transplant Proc* 1997; 29; 101-103.

104.- Fernández-Fresnedo G, Escallada R, Rodrigo E, de Francisco AL, Cotorruelo JG, Sanz de Castro S, Zubimendi JA, Ruiz JC, Arias M.. The risk of cardiovascular disease associated with proteinuria in renal transplant patients. *Transplantation* 2002 Apr 27; 73 (8); 1345-1348.

105.- Fernández-Fresnedo G, Plaza JJ, Sánchez-Plumed J, Sanz-Guajardo A, Palomar-Fontanet R, Arias M. Proteinuria: a new marker of long-term graft and patient survival in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004 Jun; 19 Suppl 3; iii47-51.

106.- Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Cibrik DM, Hanson JA, Leichtman AB, Magee JC, Port FK, Kaplan B. Relationship of recipient age and development of chronic allograft failure. *Transplantation* 2000; 70; 306-310.

107.- Meier-Kriesche HU, Cibrik DM, Ojo AO, Hanson JA, Magee JC, Rudich SM, Leichtman AB, Kaplan B. Interaction between donor and recipient age in determining the risk of chronic renal allograft failure. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2002 Jan; 50 (1); 195-197.

108.- Ghasemian SM, Guleria AS, Khawand NY, Light JA. Diagnosis and management of the urologic complications of renal transplantation. *Clin Transplant* 1996, Apr; 10 (2); 218 –23.

109.- Streeter EH, DM Little, DW Cranston, PJ Morris. The urological complications of renal transplantation: a series of 1535 patients. *BJU Int* 2002, Nov; 90 (7); 627 – 634.

110.- Gogus C, Yaman O, Saygur T, Beduk Y, Gogus O. Urological complications in renal transplantation: long-term follow-up of the Woodruff ureteroneocystostomy procedure in 433 patients. *Urol Int* 2002; 69 (2); 99 – 101.

111.- Mahdavi-Zafarghani R, Taghavi R. Urological complications following renal transplantation: assessment in 500 recipients. *Transplant Proc* 2002, Sep; 34 (6); 2109 – 10.

112.- González Martín M, Gómez Veiga F, Alvarez Castelo L. Cap. 31: Colecciones peri-injerto en el trasplante renal. En: *Trasplante renal*. Editores: M González Martín, JM García Buitrón. Grupo Aula Médica, S.A. Madrid 2000: 379 – 391.

113.- Herrero JC, Andrés A, Leiva O, Díaz R, Polo G, Aguirre F, Villacampa F, Rodicio JL, González E, Morales JM, Praga M. Role of immunosuppressive treatments

based on mycophenolic mofetil in post transplantation renal surgical complication.
Transplant Proc 2002; Feb: 34 (1): 96.

114.- Adams J, Zeier M, Mandelbaum A, et al. Eur Urol 37 (suppl 2); 1; 2000.

115.- Langer RM, Kahan BD. Incidence, therapy and consequences of lymphocele after Sirolimus-cyclosporine-prednisone immunosuppression in renal transplant recipients. Transplantation 2002, Sep 27; 74 (6): 804 – 808.

116.- Lundin C, Berszted A, Wahlberg J, Wadstrom J. Low molecular weight heparin prophylaxis increases the incidence of lymphocele after kidney transplantation. Ups J Med Sci 2002; 107 (1): 9 – 15.

117.- Khauli RB, Stoff JS, Lovewell T, Ghavamian R, Baker S. Post-transplant lymphoceles: a critical look into the risk factors, pathophysiology and management. J Urol 1993, Jul: 150 (1): 22 – 26.

118.- Pedersen NC, Morris B. The role of the lymphatic system in the rejection of homografts: a study of lymph from renal transplants. J Exp Med 1970; 131 (5): 936-939.

119.- Stephanian E, Matas AJ, Gores P, Sutherland DE, Najarian JS. Retransplantation as a risk factor for lymphocele formation. Transplantation 1992; 53 (3): 676-678.

120.- Martínez Jabaloyas JM, Morera Martínez J, Pontones Moreno JL, Ruiz Cerdá JL, Osca JM, Alonso M, Guillen M, Pallardo L, Jiménez Cruz L. Linfocele como complicación en el trasplante renal. *Actas Urol Esp* 1994; 18 (2): 106-110.

121.- Chin AI, Ragavendra N, Hilborne L, Gritsch H A. Fibrin sealant sclerotherapy for treatment of lymphoceles following renal transplantation. *J Urol* 2003; 170 (2); 380-383.

122.- Fuller TF, Kang SM, Hirose R, Feng S, Stock PG, Freise CE. Management of lymphoceles after renal transplantation: laparoscopic versus open drainage. *J Urol* 2003, Jun; 169 (6); 2022-2025.

123.- Oyen O, Siwach V, Line PD, Pfeffer P, Lien B, Bentdal O, Foss A, Husberg B, Edwin B, Brekke I. Improvement of post-transplant lymphocele treatment in the laparoscopic area. *Transp Int* 2002, Sep; 15 (8): 406-410.

124.- Duepree HJ, Fornara P, Lewejohann JC, Hoyer J, Bruch HP, Schiedeck TH. Laparoscopic treatment of lymphoceles in patients after renal transplantation. *Clin Transplant* 2001, Dec; 15 (6); 375-379.

125.- Bischof G, Rockenschaub S, Berlakovich G, Langle F, Muhlbacher F, Fugger R, Steininger R. Management of lymphoceles after kidney transplantation. *Transpl Int* 1998; 11 (4); 277-280.

126.- Sansalone CV, Aseni P, Minetti E, Din Benedetto F, Rossetti O, Manoochehri F, Vertemati M, Giacomoni A, Civati G, Forti D. Is lymphocele in renal transplantation an avoidable complication? *Am J Surg* 2000, Mar; 179 (3); 182-185.

127.- Ortiz M, Gonzalez E, Muñoz MA, Andres A. Cryptococcal monoarthritis without systemic involvement in a renal transplant patient. *Transplantation* 2004 Jul 27; 78 (2): 301-302.

128.- Sánchez Fructuoso AI, Prats D, Naranjo P, Fernández C, Avilés B, Barrientos A. Renal transplantation in elderly patients. *Transplant Proc* 1998; 30; 2277-2278.

129.- Domínguez-Gil B, Espejo B, Muñoz MA, Rodicio JL, Morales JM. Hipertensión arterial después del trasplante renal. *Hipertensión* 2002; 19 (2); 80-90.

130.- Brown MJ, Haydock S. Pathoetiology, epidemiology and diagnosis of hypertension. *Drugs* 2000; 59, Suppl 2; 1-12.

131.- National High Blood Pressure Education Program. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med.* 1997; 157; Nov 24; 2413-2446.

132.- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289; 2560-2571.

133.- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hyperten* 2003 Jun; 21 (6); 1011-1053.

134.- Textor SC, Canzanello VJ, Taler SJ, Wilson DJ, Schwartz LI, Augustine JE, et al. Cyclosporine, induced hypertension after transplantation. *Mayo Clin Proc* 1994; 69; 1182-1193.

135.- Textor SC. Cyclosporine-induced hypertension. En: Rodicio JL, Ruilope LM, editors. *The treatment of hypertension*. Madrid: Foundation for the Study of Cardiovascular Diseases; 1993; 407-412.

136.- Morales JM, Andrés A, Rengel M, Rodicio JL. Influence of cyclosporine, tacrolimus and rapamycin on renal function and arterial hypertension after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16, Supl; 121-124.

137- Frei U, Schindler R, Wieters D, Grouven U, Brunkhorst R, Koch KM. Pre-transplant hypertension: a major risk factor for chronic progressive renal allografts dysfunction. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10; 1206-1211.

138.- Mange KC, Cizman B, Joffe M, Feldman HL. Arterial hypertension and renal allograft survival. *JAMA* 2000; 283 (5); 633-638.

139.- Opelz G, Wujciak T, Ritz E, for the Collaborative Transplant Study Group. Association of kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kidney Int* 1998; 53; 217-222.

140.- Pérez Fontán M, Rodríguez-Carmona A, García Falcón T, Fernández Rivera C, Valdés F. Early immunologic and nonimmunologic predictors of arterial hypertension after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1999; 33 (1); 21-28.

141.- Budde K, Waiser J, Fritsche L, Zitzmann J, Schreiber M, Kunz R, Neumayer HH. Hypertension in patient after renal transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29; 209-211.

142.- Guidi E, Menghetti D, Milani S, Montagnino G, Palazzi P, Bianchi G. Hypertension may be transplanted with the kidney in humans; a long-term historical prospective follow-up of recipients grafted with kidney coming from donors with or without hypertension in their families. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7; 1131-1138.

143.- Rettig R, Bandelow N, Patschan O, Kuttler B, Frey B, Uber A. The importance of the kidney in primary hypertension: Insights from cross-transplantation. *J Hum Hypertens* 1996; 10; 641-644.

144.- Cosio FG, Henry M, Pesavento TE, Ferguson RM, Kim S, Lemeshow S. The relationship between donor age and cadaveric renal allograft survival is modified by the recipient's blood pressure. *Am J Transplant*, 2003; 3 (3): 340-347.

145.- Wheeler DC, Steiger J. Evolution and etiology of cardiovascular diseases in renal transplant recipient. *Transplantation* 2000; 70 (11); S41-45.

146.- Mazuecos A, García A, Alonso F, García T, Rivero M. Hipertensión arterial en el paciente con trasplante renal. En: *Problemas clínicos en el paciente trasplantado*. Editores: V Cuervas-Mons, JM Morales, LA Pulpon. Draft Promoción de Mercados, SA. Enero 2002; 201-208.

147.- Galicia Martín I, Simal Antón A. Tratamiento farmacológico de la obesidad. *Inf Ter Sist Nac Salud*, 2002, Vol 26; Nº 5; 117-127.

148.- Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Serra Majem LI, Ribas L, Quiles Izquierdo J, Vioque J et al. Prevalencia de la obesidad en España: estudio SEEDO'97. *Med Clin (Barc)* 1998; 111; 441-445.

149.- Pineda E, Simal A. Obesidad y Trasplante. En *Problemas Clínicos en el Paciente Trasplantado*. Editores: V Cuervas-Mons, JM Morales, LA Pulpón. Draft Promoción de Mercados, SA. Enero 2002; 221-224.

150.- Modlin CS, Flechner SM, Goormastic M, Goldbard DA, Papajcik D, Mastroianni B, Novick AC. Should obese patients lose weight before receiving a kidney transplant? *Transplantation* 1997; Aug 27; 64 (4); 599-604.

151.- Johnson CP, Gallagher S, Zhu YR, Port C, Kelber S, Roza AM, Adams MB. Factors influencing weight gain after renal transplantation. *Transplantation* 1993; Oct; 56 (4); 822-827.

152.- Halme L, Eklund B, Kyllonen L, Salmela K. Is obesity still a risk factor in renal transplantation? *Transpl Int* 1997; 10 (4); 284-288.

153.- Praga M. Obesity: a neglected culprit in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* (Editorial) 2002; 17; 1157-1159.

154.- Praga M, Hernández E, Herrero JC, Morales E, Revilla Y, Díaz-González R, Rodicio JL. Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 2000, Nov; 58 (5); 2111-2118.

155.- Praga M, Hernández E, Andrés A, León M, Ruilope LM, Rodicio JL. Effects of body-weight loss and captopril treatment on proteinuria associated with obesity. *Nephron* 1995; 70; 35-41.

156.- Andrés A, Mazuecos A, García García-Doncel A. A disproportionately greater body weight of the recipient in regards to the donor causes chronic graft nephropathy. A study of paired kidneys. *Nephrol Dial Transplant* 2004, 19 (Suppl 3); iii21-iii25.

157.- Espejo B, Torres A, Valentín M, Bueno B, Andrés A, Praga M, Morales JM. Obesity favours surgical and infectious complications after renal transplantation. *Transplant Proc* 2003 Aug; 35 (5); 1762-1763.

158.- Penn I. Immunosuppression. The changing patterns of post-transplant malignancies. *Transplant Proc* 1991, 23; 1101-1103.

159.- Penn I. Incidence and treatment of neoplasia after transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993, 12; S328-S336.

160.- Hesse C, Krisa F, Rieu P, Larue JR, Benoit G, Bellamy J, Blanchet P, Charpentier B. Incidence and type of malignancies occurring after renal transplantation in conventionally and cyclosporine-treated recipient: analysis of a 20-year period in 1600 patients. *Transplant Proc* 1995, 27; 972-974.

161.- Cuervas-Mons V, Morales JM, Pulpón LA. Neoplasias de novo. En: *Problemas Clínicos en el Paciente Transplantado*. Draft promoción de Mercados, SA. Enero 2002; 5-8.

162.- Sheil AG. Malignancy in organ transplantation recipients. *Transp Proc* 1996 Jun; 28 (3): 1162.

163.- Barrett W, First RM, Aron BS, Penn I. Clinical course of malignancies in renal transplant recipients. *Cancer* 1993, 72; 2186-2189.

164.- Wunderlich H, Wilhelm S, Reichelt O, Zermann DH, Borner R, Schubert J. Renal cell carcinoma in renal graft recipients and donors: incidence and consequence. *Urol Int* 2001; 67 (1); 24-27.

165.- Morales JM, Campistol JM, Andrés A, Herrero JC. Immunosuppression in Older Renal Transplant Patients. *Drugs & Aging*, 2000 Apr; 16 (4); 279 – 287.

166.- Miranda B, Morales JM. Controversias en trasplante renal: trasplante renal y donante límite (Editorial). *Nefrología* 1998; 18 (5); 1.

167.- Cofán F, Oppenheimer F, Vilardell J, Ricart MJ, Campistol JM, Torregrosa V, Talbot R, Carretero P. La problemática del receptor mayor, que recibe un riñón de un donante mayor. *Nefrología* 1998; Vol XVIII, Sup 5; 20-25.

168.- Grinyó JM, Gil-Vernet S, Serón D, Hueso M, Fulladosa X, Cruzado JM, Moreso F, Fernandez A, Torras J, Riera Ll, Castelao A, Alsina J. Primary immunosuppression with mycophenolate mofetil and antithymocyte globulin for kidney transplant recipients of a suboptimal grafts. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13; 2601-2604.

169.- Leiva O, Aguirre F, Miñana B, Fernández Aparicio T, Díaz González R, Polo G. Capítulo 15: Trasplante de riñones subóptimos. En: *Trasplante renal*. M González Martín, JM García Buitrón (editores). Grupo Aula Médica, S.A. Madrid 2000; 151-162.

170.- Danovitch GM, Hariharan S, Pirsch JD, Rush D, Roth D, Ramos E, Starling RC, Cangro C, Weir MR. Clinical Practice Guidelines. Committee of the American Society of Transplantation. Management of the waiting list for cadaveric kidney transplants: report of a survey and recommendations by the Clinical Practice Guidelines Committee of the American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002 Feb; 13 (2); 528-535.

171.- Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche HU, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Kaplan B, Port FK. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 2001 Mar; 12 (3); 589 - 597.

172.- Cosio FG, Alamir A, Yim S, Pesavento TE, Falkenhaim ME, Henry ML, Elkhammas EA, Davies EA, Bumgardner GL, Ferguson RM. Patient survival after renal transplantation: I. The impact of dialysis pre-transplant. *Kidney Int* 1998 Mar; 53 (3); 767-772.

173.- Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcome. A paired donor kidney analysis. *Transplantation* 2002; 74; 1377-1381.

174.- Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LYC, Held PJ, Port FK. 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; 1725-1730.

175.- Gill JS, Pereira BJG. Death in the first year after kidney transplantation: implications for patients on the transplant waiting list. *Transplantation* 2003; 75; 113-117.

176.- Cofán F, Oppenheimer F, Campistol JM, Flores R, Vilardell J, Ricart MJ, Carretero P. Advanced age donors in the evolution of renal transplantation. *Transplant Proc* 1995; 27; 2248-2249.

177.- Persson MO, Persson NH, Källén R, Ekberg H, Hermerén G. Kidneys from marginal donors: view of patients on informed consent. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1497-1502.

178.- Panico M, Solomon M, Burrows L. Issues of informed consent and access to extended donor pool kidneys. *Transplant Proc* 1997; 29; 3667-3668.

179.- Escofet X, Osman H, Griffiths DFR, Woydag S, WA Jurewicz. The presence of glomerular sclerosis at time zero has a significant impact on function after cadaveric renal transplantation. *Transplantation*, Vol 75, February 15, 2003: 344-346.

180.- Lu AD, Desai D, Myers BD, Dafoe DC, Alfrey EJ. Severe glomerular sclerosis is not associated with poor outcome after kidney transplantation. *Am J Surg* 2000; 180; 470 - 474.

181.- Pokorna E, Vitko S, Chadimova M, Schück O. Adverse effect of donor arteriolosclerosis on graft outcome after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15; 705-710.

182.- Vázquez Martul E, Veiga Barreiro E, Sacristán JA, Lista F. Valor de la biopsia renal en la selección del injerto. Ponencia al 7º Congreso de la Sociedad Catalana de trasplante, 2003: 8 – 12. Editorial PROUS SCIENCE.

183.- Herrero JC, Gutiérrez E, Martínez A, González E, Morales E, Muñoz MA, Valentín M, Bueno B, Praga M, Hernández E, Morales JM, Rodicio JL, Andrés A. Results of kidney transplantation in recipients over 70 years of age: Experience at a single center. Transplant Proc. 2003 Aug; 35 (5): 1675-1676.