

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Trasplante Renal con Donantes y Receptores de Edad  
Avanzada: desarrollo de un Score Predictivo de  
Supervivencia del Injerto y del Paciente**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Hernando Trujillo Cuéllar**

**DIRIGIDA POR**

**Amado Andrés Belmonte**

Madrid

© Hernando Trujillo Cuéllar, 2024

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA



**TESIS DOCTORAL**

Trasplante Renal con Donantes y Receptores de Edad Avanzada:  
Desarrollo de un Score Predictivo de Supervivencia del Injerto y del  
Paciente

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Hernando Trujillo Cuéllar

DIRECTOR

Dr. Amado Andrés Belmonte



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

# TRASPLANTE RENAL CON DONANTES Y RECEPTORES DE EDAD AVANZADA: DESARROLLO DE UN SCORE PREDICTIVO DE SUPERVIVENCIA DEL INJERTO Y DEL PACIENTE

---



**Doctorando:** Hernando Trujillo Cuéllar

**Director:** Amado Andrés Belmonte

Madrid, 2023

# AGRADECIMIENTOS

---

A mi madre y a mi padre, manos firmes de algodón (I.V.)

A Carmen, Augusto y Alejandro, mi eterna compañía.

A mis compañeros del servicio de nefrología del Hospital 12 de Octubre, mi familia laboral, en especial a Teresa Cavero y Eduardo Gutiérrez, por ser las antorchas más luminosas de mi particular hades.

Al profesor Manuel Praga, por creer en mí.

Al doctor Amado Andrés, por las oportunidades a pesar de mi inexperiencia.

A Covadonga Diez Sanmartín, por su inestimable ayuda en el mundo de los números.

A mi abuelo Salvador, mi infatigable guía.

# ABREVIATURAS

---

CMV: citomegalovirus

ClCr: aclaramiento de creatinina

DCD: donante en asistolia

DE: desviación estándar

DBD: donante en muerte encefálica

EPTS: *Estimated Post-Transplant Survival Score*

ERA-EDTA: Asociación Renal Europea de Diálisis y Trasplante

ERCT: enfermedad renal crónica terminal

FGe: filtrado glomerular estimado

HLA: antígenos leucocitarios humanos (por sus siglas en inglés)

HTA: hipertensión arterial sistémica

IMC: índice de masa corporal

IQR: intervalo intercuartílico

KDPI: *Kidney Donor Profile Index*

KDRI: *Kidney Donor Risk Index*

M: media

Md: mediana

OPTN: *Organ Procurement and Transplantation Network*

PRA: *panel reactive antibody*

REIN: Red de Epidemiología e Información Renal de Francia

SRTR: *Scientific Registry of Transplant Recipients*

TR: trasplante renal

UNOS: *United Network of Organ Sharing's*

# ÍNDICE GENERAL

---

Índice detallado	7
Índice de tablas	10
Índice de figuras	12
Resumen	13
Summary	16

# ÍNDICE DETALLADO

---

<b>Capítulo 1. Introducción</b>	18
1.1 Introducción General	19
1.2 <i>Scores</i> de supervivencia en la literatura	23
 <b>Capítulo 2. Hipótesis y objetivos</b>	 37
2.1 Justificación e hipótesis	38
2.2 Objetivos	39
2.2.1 Objetivo principal	39
2.2.2 Objetivos secundarios	39

<b>Capítulo 3. Material y métodos</b>	41
3.1 Diseño del estudio	42
3.2 Población de estudio	42
3.2.1 Selección de pacientes	42
3.2.2 Criterios de inclusión y exclusión	42
3.3 Variables de estudio	43
3.3.1 Demográficas	43
3.3.2 Clínicas	43
3.3.3 Analíticas	44
3.3.4 Histológicas	44
3.4 Definiciones y variables resultado	45
3.4.1 Definiciones	45
3.4.2 Variables resultado	46
3.5 Análisis estadístico	46
<b>Capítulo 4. Resultados</b>	49
4.1 Pacientes	50
4.2 Particularidades del trasplante y complicaciones	56
4.3 Supervivencia y función del injerto	58
4.4 Modelos de supervivencia	63

4.5 Técnicas de aprendizaje automático	67
<b>Capítulo 5. Discusión</b>	73
5.1 Análisis de los modelos de riesgo	76
5.2 Análisis de supervivencias y función del injerto	80
5.3 Análisis de causas de pérdida del injerto	83
5.4 Análisis de causas de muerte del receptor	84
5.5 Limitaciones y perspectivas	85
<b>Capítulo 6. Conclusiones</b>	86
<b>Anexos</b>	89
7.1 Artículos publicados directamente con la presente tesis doctoral	90
<b>Bibliografía</b>	101

# ÍNDICE DE TABLAS

---

## Capítulo 1. Introducción

**Tabla 1.1** Características de los modelos validados externamente. Cada uno de estos modelos se desarrolló para su uso en el momento de la asignación del riñón. El resultado previsto para cada uno de estos modelos fue el fallo combinado del injerto y la muerte del receptor (tabla modificada de referencia 20).

**Tabla 1.2** Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para diversos umbrales de riesgo hipotéticos basados en el modelo de predicción desarrollado. Calculado en la cohorte temporal de validación del Registro Holandés de Trasplantes de Órganos (tabla modificada de referencia 20).

## Capítulo 4. Resultados

**Tabla 4.1** *Características clínicas y demográficas de los donantes.*

**Tabla 4.2** *Características clínicas y demográficas de los receptores.*

**Tabla 4.3** *Características de la enfermedad renal de los receptores.*

**Tabla 4.4** *Características del trasplante y complicaciones.*

**Tabla 4.5** *Causas de muerte del receptor.*

**Tabla 4.6** *Causas de pérdida del injerto.*

**Tabla 4.7** *Función del injerto renal durante el tiempo de seguimiento.*

**Tabla 4.8** *Score de riesgo para la supervivencia del receptor.*

**Tabla 4.9** *Score de riesgo para la supervivencia del injerto.*

# ÍNDICE DE FIGURAS

---

## Capítulo 4. Resultados

**Figura 4.1** *Diagrama de flujo de la cohorte estudiada.*

**Figura 4.2** *Supervivencia global de los receptores.*

**Figura 4.3** *Supervivencia global del injerto renal.*

**Figura 4.4** *Supervivencia del injerto renal censurada por muerte.*

**Figura 4.5** *Representación gráfica entre la probabilidad de pérdida del injerto obtenida según logística y el valor del sistema de puntuación.*

**Figura 4.6** *Representación gráfica entre la probabilidad de muerte del receptor obtenida según logística y el valor del sistema de puntuación.*

**Figura 4.7** *Curvas Kaplan-Meier de supervivencia del injerto censurada por muerte según las categorías de riesgo del sistema de puntuación.*

**Figura 4.8** *Curvas Kaplan-Meier de supervivencia del paciente según las categorías de riesgo del sistema de puntuación.*

**Figura 4.9** *Estudio de la supervivencia del injerto y del receptor utilizando técnicas de aprendizaje automático.*

**Figura 4.10** *Predicción de la función de supervivencia (nodo 3).*

**Figura 4.11** *Predicción de la función de supervivencia (nodo 4).*

**Figura 4.12** *Predicción de la función de supervivencia (nodo 7).*

**Figura 4.13** *Predicción de la función de supervivencia (nodo 9).*

# RESUMEN

---

## INTRODUCCIÓN:

El trasplante renal representa el mejor método para sustituir la función renal en los pacientes con enfermedad renal crónica terminal, en cualquier grupo de edad. Sin embargo, la supervivencia de los injertos renales procedentes de donantes añosos es menor que la de donantes más jóvenes. Por este motivo resulta pertinente el desarrollo y validación de modelos de riesgo predictivos que permitan optimizar el proceso de asignación de injertos de donantes añosos a los receptores más idóneos, a fin de mejorar la supervivencia del órgano y la eficiencia del procedimiento.

## OBJETIVOS:

Los objetivos del presente estudio fueron: 1) Elaborar un modelo de riesgo (*score*) predictivo de supervivencia del injerto basado en variables clínicas y analíticas que permita optimizar el proceso de asignación de injertos renales procedentes de donantes añosos a receptores igualmente añosos; 2) Analizar la utilidad de dicho *score* en la predicción de la supervivencia global del receptor; 3) Analizar las particularidades (retraso en la función del injerto, no función primaria, tasas de rechazo, causas de pérdida del injerto, causas de muerte del receptor) del trasplante renal en pacientes añosos.

## MATERIAL Y MÉTODOS:

Estudio retrospectivo, descriptivo y analítico sobre una cohorte unicéntrica de pacientes añosos que recibieron un trasplante renal entre 2003 y 2013. Se incluyeron pacientes mayores de 60 años que recibieron un injerto de un

donante igualmente mayor de 60 años. Se recogieron variables demográficas, clínicas, bioquímicas e histológicas para analizar los principales factores asociados a supervivencia del receptor y del injerto; posteriormente se elaboró un modelo de riesgo de supervivencia del injerto y del receptor en función de las variables con mayor peso estadístico. Se analizaron las principales características del trasplante renal a lo largo de la evolución.

## **RESULTADOS:**

El grupo de estudio incluyó a 460 receptores de trasplante renal con una edad media de  $70,6 \pm 5,5$  años, siendo el 60,9% varones. La edad media de los donantes fue de  $72,5 \pm 6,1$  años, siendo el 50,3% mujeres.

Las variables asociadas a la supervivencia del receptor en nuestro modelo de riesgo incluyeron la edad del receptor, el sexo del receptor, el antecedente de trasplante previo, historia de diabetes mellitus, historia de enfermedad arterial periférica y toma crónica de anticoagulación; mientras que las variables asociadas a la supervivencia del injerto incluyeron edad del donante, historia de diabetes mellitus en el donante, causa de muerte cerebrovascular y número de incompatibilidades HLA.

La supervivencia global del receptor a los 3 y 5 años fue de 86.6% y 80.8%, respectivamente. La principal causa de muerte del receptor fueron las infecciones (32,4%). La supervivencia global del injerto fue del 76,9% a los 3 años y del 67,1% a los 5 años, mientras que la supervivencia censurada por muerte a los 3 y 5 años fue del 88,1% y 83,1%, respectivamente. La muerte con injerto funcionando fue la principal causa de pérdida del injerto (62,3%).

## **CONCLUSIONES:**

El trasplante renal en receptores añosos ofrece resultados globalmente aceptables. Un sistema de asignación basado en modelos de riesgo de injertos añosos entre receptores añosos podría mejorar la supervivencia del injerto y del receptor.

# **ABSTRACT**

---

## **INTRODUCTION:**

Kidney transplantation is the best method to replace renal function in patients with end-stage kidney disease, in any age group. However, the survival of renal grafts from older donors is lower than that of younger donors. Therefore, it is pertinent to develop and validate predictive risk models to optimize the process of allocating grafts from older donors to the most suitable recipients, in order to improve organ survival and the efficiency of the procedure.

## **AIMS:**

The aims of the study were: 1) To elaborate a risk model (score) predictive of graft survival based on clinical and biochemical variables that allows to optimize the process of assigning renal grafts from elderly donors to equally elderly recipients; 2) To analyze the usefulness of such a score in predicting overall recipient survival; 3) To analyze the characteristics (delayed graft function, primary non-function, rejection rates, causes of graft loss, causes of recipient death) of kidney transplantation in elderly patients.

## **MATERIAL AND METHODS:**

Retrospective and descriptive study on a single-center cohort of elderly patients who received a kidney transplant between 2003 and 2013. Patients older than 60 years who received a graft from a donor older than 60 years were included. Demographic, clinical, biochemical and histological variables were collected to analyze the main factors associated with

recipient and graft survival; subsequently, a risk model for graft and recipient survival was developed based on the variables with the greatest statistical power. The main characteristics of the transplant throughout evolution were analyzed.

## **RESULTS:**

The study group included 460 kidney transplant recipients with a mean age of  $70.6 \pm 5.5$  years, 60.9% were male. The mean age of donors was  $72.5 \pm 6.1$  years, 50.3% were female.

Variables associated with recipient survival in our risk model included recipient age, recipient sex, history of previous transplantation, history of diabetes mellitus, history of peripheral arterial disease, and chronic anticoagulation; whereas variables associated with graft survival included donor age, donor history of diabetes mellitus, cause of cerebrovascular death, and number of HLA mismatches.

Overall recipient survival at 3 and 5 years was 86.6% and 80.8%, respectively. The main cause of recipient death was infectious events (32.4%). Overall graft survival was 76.9% at 3 years and 67.1% at 5 years, while death-censored graft survival at 3 and 5 years was 88.1% and 83.1%, respectively. Death with functioning graft was the main cause of graft loss (62.3%).

## **CONCLUSIONS:**

Kidney transplantation in elderly recipients offers more than acceptable results. An allocation system based on risk models of elderly grafts among elderly recipients could improve graft and recipient survival.

# CAPÍTULO 1

## INTRODUCCIÓN

## 1.1 INTRODUCCIÓN GENERAL

---

La definición de edad avanzada sigue siendo controvertida, con diferentes puntos de corte referidos en la literatura médica. En el informe sobre el envejecimiento de la población mundial del 2013, las Naciones Unidas definen a las personas mayores como aquellas con una edad superior a 60 años y a las personas muy mayores como aquellas con una edad superior a 85 años, mientras que la Organización Mundial de la Salud afirma que las personas mayores en los países desarrollados son aquellas con una edad superior a 65 años (1). Es innegable que el envejecimiento implica condiciones médicas complejas (múltiples comorbilidades, fragilidad, deterioro cognitivo) que pueden suponer serios obstáculos para el acceso a las mejores alternativas terapéuticas.

En el caso de los pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT), el trasplante renal (TR) se considera el mejor tratamiento, ya que supone un beneficio para la supervivencia y una mejora de la calidad de vida relacionada con la salud, independientemente de la edad (2). El TR duplica la esperanza de vida de las personas mayores en comparación con permanecer en diálisis e incluso los pacientes mayores de 70 años tienen un beneficio de supervivencia con el trasplante (3). En tiempos recientes se está produciendo un envejecimiento progresivo tanto de los donantes como de los potenciales receptores, como consecuencia de los avances en la prevención y manejo de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer.

Según datos del informe anual del Registro de la Asociación Renal Europea de Diálisis y Trasplante (ERA-EDTA), en el año 2014, 29% de los incidentes en diálisis eran mayores de 75 años y de acuerdo a

información aportada por el Registro francés de la Red de Epidemiología e Información Renal (REIN), en dicho país, la mediana de edad de pacientes que iniciaron terapia renal sustitutiva en el 2014 fue de 70 años y 39% eran mayores de 74 años (4,5). En el año 2016 en Estados Unidos, la población total prevalente de pacientes de 65 años con ERCT representaba el 41% y el 40% de todos los incidentes anuales con ERCT se originaban en este segmento de edad (6).

En este contexto, el porcentaje de pacientes añosos en lista de espera para un TR sigue aumentando de forma progresiva y consecuentemente también el número de trasplantes renales realizados en población de más de 70 años (que representa el 12% del total de receptores en Francia y el 17% de los pacientes en lista de espera en Noruega) (1). Por otro lado, en el año 2015 en España, el 30% de los donantes fallecidos tenían más de 70 años, y aproximadamente el 8% más de 80 años (7). Los injertos renales procedentes de estos donantes pueden ser asignados a pacientes de edad avanzada sin detrimento de los receptores jóvenes. Además, el TR de donantes de edad avanzada se ha relacionado con mayores tasas de rechazo agudo y peor supervivencia del injerto cuando dichos injertos se trasplantan a receptores jóvenes (8,9). Por tanto, es evidente, que el enfoque más apropiado y ético es asignar los injertos procedentes de donantes de edad avanzada a receptores asimismo de edad avanzada.

Tras el aumento del uso de órganos de donantes de edad avanzada trasplantados en receptores de edad avanzada, distintos grupos han comunicado resultados más que aceptables en cuanto a la supervivencia del injerto y del receptor. Por ejemplo, Messina *et al* (10) analizaron retrospectivamente 647 trasplantes renales consecutivos de donantes con criterios expandidos [definidos como donantes con más de 60 años o entre

50 y 59 años con al menos 2 de los siguientes criterios: antecedentes de HTA, creatinina sérica >1.5 mg/dl o accidente cerebro-vascular como causa de muerte (11)] realizados a lo largo de 11 años (2003-2013) y los clasificaron según las décadas de edad del donante (grupo A, 50-59 años [n=91]; grupo B, 60-69 años [n=264]; grupo C, 70-79 años [n=265]; y grupo D, ≥80 años [n=27]). La media de edad de los receptores que recibieron injertos de los grupos C y D era de 62,8 y 62,5, respectivamente. Tras una mediana de seguimiento de 4,9 años, la supervivencia del paciente y del injerto fueron comparables entre los grupos de edad (supervivencia del paciente a 5 años: grupo A, 87,8%; grupo B, 88,1%; grupo C, 88,0%; y grupo D, 90,1%;  $p = 0,77$ ; supervivencia del injerto: grupo A, 74,0%; grupo B, 74,2%; grupo C, 75,2%; y grupo D, 65,9%;  $p = 0,62$ ) y no se encontraron diferencias al analizar la incidencia de complicaciones o la función del injerto a lo largo del tiempo.

Sin embargo, otros estudios han arrojado resultados menos alentadores. Un trabajo del Registro Holandés de Trasplante de Órganos basado en datos del programa *Eurotransplant Senior* no encontró diferencias en la supervivencia del receptor – comparado con un grupo que permanecía en lista para recibir un trasplante estando en diálisis – en 245 pacientes mayores de 65 años que habían recibido un injerto de donante en muerte encefálica (DBD) ni en 137 pacientes que habían recibido un injerto de donante en asistolia (DCD). En ambos casos los donantes eran mayores de 65 años. Además, 39% de los receptores que recibieron un injerto DBD presentaban un filtrado glomerular estimado (FGe) <30ml/min después de un año de seguimiento, por tanto, una función renal ciertamente precaria según los autores (12).

En conclusión, los resultados dispares de algunos de los estudios más recientes se traducen en la necesidad de mejorar la selección y la preservación de los donantes si se pretende ampliar la asignación de injertos a receptores mayores. Es indudable que el envejecimiento implica afecciones médicas complejas, como comorbilidades múltiples, fragilidad y deterioro cognitivo, que pueden suponer verdaderos obstáculos para el TR y amenazar sus resultados y la situación del paciente. Además, la población de edad avanzada suele presentar trastornos inmunitarios, y todos estos problemas pueden exponer a los pacientes de edad avanzada a un mayor riesgo de complicaciones como infecciones y neoplasias malignas postrasplante (1,2). Por tanto, la selección del mejor receptor para un determinado riñón de un donante potencialmente subóptimo sigue siendo una decisión difícil. La comorbilidad y la mala función del injerto pueden acortar la supervivencia de los receptores por lo que es crucial que la asignación de un determinado injerto se conceda a un candidato adecuado.

Se han hecho muchos intentos para mejorar los sistemas de asignación en todo el mundo. Por ejemplo, en Europa, el programa *Eurotransplant Senior* se introdujo en 1999 con los objetivos de aumentar la utilización de injertos de edad avanzada ( $\geq 65$  años) entre receptores de edad avanzada ( $\geq 65$  años) y optimizar los resultados del injerto (13). Más recientemente, en Estados Unidos se implantó en 2014 un nuevo sistema de asignación de riñones basado en la noción de emparejar la longevidad del paciente y del órgano (7,14). Sin embargo, a pesar del concepto de que con este nuevo sistema de asignación es más probable que los órganos de donantes de mayor edad se utilicen en receptores de mayor edad, las tasas de descarte de órganos siguen siendo elevadas (15).

## 1.2 SCORES DE SUPERVIVENCIA EN LA LITERATURA

---

La decisión de aceptar o rechazar una oferta de riñón es en gran medida subjetiva y depende de las características del donante y del receptor, así como de la preservación del órgano. Las tasas de descarte varían mucho de un centro a otro y de una zona geográfica a otra (16–18). La supervivencia de los injertos renales procedentes de donantes añosos es menor que la de donantes más jóvenes (12). Por este motivo resulta pertinente el desarrollo y validación de *scores* predictivos que permitan optimizar el proceso de asignación de injertos de donantes añosos a los receptores más idóneos, a fin de mejorar la supervivencia del órgano y la eficiencia del procedimiento. La búsqueda de diversos parámetros que permitan predecir la supervivencia del injerto ha sido una tarea constante a lo largo de los años en el ámbito de la investigación clínica en el TR. No obstante, existen relativamente pocas referencias sobre la elaboración de modelos predictivos o *scores* centrados en la población añosa y ciertamente muy escasa información respecto a la población extremadamente añosa.

A principios del presente siglo, Nyberg *et al.* propusieron un *score* basado en 7 variables clínicas del donante que permitieran estimar la función del injerto a los 30 días en receptores adultos de donantes cadavéricos (19). Las variables incluidas eran parámetros con un impacto pronóstico bien demostrado sobre el riesgo de función retrasada del injerto (causa de la muerte, historia de hipertensión arterial [HTA] y de diabetes mellitus, aclaramiento de creatinina [ClCr], edad, tiempo de isquemia fría y

ateromatosis de la arteria renal). Previa identificación y validación de dichas variables en 241 pacientes, aplicaron prospectivamente el *score* a 26 candidatos a TR de donante fallecido. Todas las variables incidieron de forma negativa sobre la función temprana del injerto en el análisis univariante. Las variables con mayor peso estadístico en el análisis multivariante fueron la causa de muerte, historia de HTA, ClCr y edad del donante. A mayor puntuación en el *score* observaron una peor función temprana del injerto, siendo estos hallazgos estadísticamente significativos. Cabe señalar que durante la validación retrospectiva algunos injertos con una puntuación elevada en el *score* (y que, por tanto, hubieran sido descartados) presentaron una función temprana aceptable.

Este mismo grupo desarrolló posteriormente un *score* modificado a partir de información procedente de una base de datos con un seguimiento más prolongado y basada en 34,324 adultos receptores de TR de donante cadáver, con el propósito de mejorar la calidad de los injertos procedentes de donantes con criterios expandidos (20). En el análisis univariante la variable que más afectó negativamente la función del injerto fue la edad del donante. Basándose en los hallazgos del análisis multivariante tomaron en cuenta las cinco variables clínicas de los donantes que mayor influencia tuvieron sobre la función renal de los receptores a los seis meses. Dichas variables fueron la edad, historia de HTA, ClCr, causa de muerte y número de incompatibilidades HLA. El *score* se aplicó a los 12 meses post-trasplante en 32,901 pacientes donde se observó que la puntuación obtenida tenía una relación inversamente proporcional con la función del injerto. Solo el 9% de los receptores con *scores* bajos tuvieron un ClCr menor a 20 ml/min frente al 27% entre los receptores con una puntuación alta. Por otro lado, la probabilidad de supervivencia del injerto a los 6 años también podía ser estimada mediante este *score*. En los

receptores con puntuaciones bajas la supervivencia del injerto fue de aproximadamente 80%, bajando al 70% en aquellos con puntuaciones altas (a mayor puntuación, peor supervivencia del injerto). Así, los autores insisten en la importancia de poder predecir la función del injerto renal a corto y largo plazo en los receptores de donantes con criterios expandidos.

En 2006 Remuzzi *et al.* evaluaron la supervivencia del injerto en una cohorte prospectiva de 62 receptores de TR con injertos procedentes de donantes mayores de 60 años que fueron evaluados histológicamente durante la obtención del órgano (21). Todos los receptores eran mayores de 50 años, se sometían a su primer trasplante y presentaban bajo o moderado riesgo inmunológico (*panel reactive antibody* [PRA] <50%). Como grupos control se seleccionaron 124 receptores de donantes mayores de 60 años no evaluados histológicamente y 124 pacientes de donantes menores de 60 años no evaluados histológicamente. Los autores propusieron un *score* pronóstico, denominado score renal global, en base a los hallazgos histológicos (cambios vasculares, glomerulares, tubulares y del tejido conectivo) que observaron en las biopsias del injerto realizadas durante la obtención del órgano. Dependiendo la puntuación obtenida se trasplantaba un solo injerto renal (TR simple) o ambos (TR doble). La media de seguimiento de los receptores fue de 23 meses. La supervivencia del injerto a los 3 años en los receptores de los riñones evaluados histológicamente fue igual a la del grupo control de donantes menores de 60 años y superior, a su vez, a la del grupo control de donantes mayores de 60 años (*hazard ratio* para fracaso del injerto: 3,7; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1,2-10,5;  $p = 0,02$ ). Los autores concluyeron que se puede optimizar la supervivencia de los injertos renales procedentes de donantes mayores de 60 años (y llegar a igualarla a la obtenida con donantes más jóvenes) cuando el proceso de asignación (y la

decisión de realizar un TR simple o doble) se basa en una serie de criterios histológicos definidos a través de la biopsia del órgano.

Esta estrategia fue adoptada por diversos grupos a nivel internacional. Sin embargo, su implementación en la práctica clínica diaria conlleva la necesidad de realizar de forma sistemática biopsias del injerto durante la fase de obtención del órgano, que deben ser posteriormente analizadas por un patólogo experto en un corto plazo de tiempo antes de tomar la decisión de asignación. Este requerimiento se traduce en una notable limitación práctica en un procedimiento logísticamente complejo en sí mismo como es el TR. Por otro lado, también está en desuso por la alta tasa de injertos descartados para trasplante.

La utilidad y la eficacia de trasplantar uno o dos injertos ha sido evaluado por diversos estudios. Uno de los más importante es el previamente descrito realizado por Messina *et al* en el que se analizaron retrospectivamente los resultados de 647 trasplantes renales consecutivos de donantes con criterios expandidos (10). Los órganos fueron asignados como trasplante único o doble tras una evaluación en varios pasos que incluía criterios clínicos e histológicos. Tras una mediana de seguimiento de 4,9 años (2,7-7,6 años), no se encontraron diferencias en la supervivencia del injerto entre el trasplante doble y el trasplante único, excepto en el grupo de donantes mayores de 80 años (edad media de los receptores  $62.5 \pm 7.4$ ), con una mejor supervivencia para el trasplante renal doble ( $p = 0,04$ ). Por otro lado, como se podía vaticinar, la tasa de injertos descartados para trasplante también fue significativamente superior en el grupo de donantes mayores de 80 años (48.2% vs 15-20% en el caso de donantes más jóvenes).

Una cohorte multicéntrica retrospectiva francesa recientemente publicó los resultados a largo plazo de trasplantes renales simples vs dobles obtenidos de donantes marginales (definidos como DBD mayores de 65 años) (22). El primer análisis incluyó 461 TR dobles y 1131 TR simples. Aunque la no función primaria y el retraso en la función del injerto no difirieron entre ambos grupos, el FGe a los 12 meses fue inferior en los receptores de TR simple (39 vs 49 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ). La supervivencia del injerto fue significativamente mejor en el TR doble, incluso tras ajustar por factores de riesgo del receptor y del donante. No obstante, la supervivencia de los pacientes no difirió entre ambos grupos. El segundo análisis incluyó 293 TR dobles y 687 TR simples adecuadamente asignados según el FGe del donante. Si bien se encontraron resultados similares, el beneficio fue menor en términos de supervivencia del injerto. La edad media de los receptores que recibieron un TR simple era de 70,4 años frente a 70,5 años en aquellos que recibieron un TR doble. En cuanto a la edad de los donantes, fue de media 74,3 años en los TR simples frente a 76,5 en los TR dobles.

Considerando que el beneficio de trasplantar dos injertos parece ser marginal y restringido al grupo de receptores extremadamente añosos y dado que uno de las principales limitaciones en el mundo del TR es la escasez de órganos, a día de hoy, prácticamente se ha abandonado la utilización de trasplantes renales dobles en el ejercicio clínico diario, salvo en contadas excepciones o casos concretos (por ejemplo, cuando se eligen receptores más jóvenes para donantes mayores o con menos masa renal constatada con la biopsia).

Como se ha comentado previamente, existe un constante y progresivo aumento en el número de trasplantes renales realizados en sujetos añosos a

nivel mundial, por lo que cada vez es más importante realizar una evaluación fiable de la calidad del órgano antes del trasplante y seleccionar el mejor donante con el fin de minimizar los descartes y maximizar la supervivencia del injerto y del receptor. Además de los modelos históricos referidos previamente, se han publicado otros *scores* en tiempos más recientes. En este sentido, Ramspek *et al* publicaron un elegante estudio en el año 2021 en el que desarrollaron y validaron externamente un modelo de predicción actualizado para evaluar riñones de donantes fallecidos de edad avanzada (definidos como aquellos mayores de 50 años). Dicho modelo está basado en una combinación de modelos preexistentes (que no incluían variables histológicas preimplantación) y datos recientes (23). En la **Tabla 1.1** se presentan las principales características de los modelos utilizados, mientras que en la **Tabla 1.2** se muestran la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del modelo desarrollado.

**Tabla 1.1** Características de los modelos validados externamente. Cada uno de estos modelos se desarrolló para su uso en el momento de la asignación del riñón. El resultado previsto para cada uno de estos modelos fue el fallo combinado del injerto y la muerte del receptor (tabla modificada de referencia 20).

Modelo	Tiempo horizonte	Cohorte de desarrollo	Población	Edad media del donante	Estadística C	Información del modelo
<i>Donor risk score</i> por Schold <i>et al</i> (2005) (24)	–	Población americana 1996-2020		–	–	Coefficientes de regresión (no está claro el modelo)

		(datos del OPTN/SRTR)			estadístico utilizado)
<i>Kidney Donor Risk Index</i> (modelo completo y solo del donante) por Rao <i>et al</i> (2009) (25)	–	Población americana 1995-2005 (datos del OPTN/SRTR)	–	0.62 (VI)	Modelo de Cox, cocientes de riesgo
<i>Pretransplant model</i> por Kasiske <i>et al</i> (2010) (26)	5 años	Población americana 2000-2006 (datos del OPTN/SRTR)	38	0.64 (VI)	Modelo de Cox, fórmula completa del modelo disponible
<i>UK Kidney Donor Risk Index</i> por Watson <i>et al</i> (2012) (27)	9 años	Población europea 2000-2007 (datos del UK Transplant Registry)	49 <sup>¶</sup>	0.62 (VI)	Modelo de Cox, cocientes de riesgo
Molnar <i>et al</i> (2017) (28)	5 años	Población americana 2001-2006 (datos del OPTN/SRTR)	39	0.63 (VI)	Modelo de Cox, fórmula completa del modelo disponible
<i>Model 3</i> por Vinson <i>et al</i> (2018) (29)	–	Población americana 2000-2014 (datos del OPTN/SRTR)	39	0.63 (VI)	Modelo de Cox, cocientes de riesgo

**Abreviaturas:** OPTN/SRTR: *Organ Procurement and Transplantation Network/Scientific Registry of Transplant Recipients*; VI: validación interna. <sup>¶</sup>Mediana de edad.

En el modelo final, se encontraron como variables predictoras de fallo combinado del injerto y la muerte del receptor las siguientes:

- Características del donante: edad, índice de masa corporal (IMC), causa de muerte, tiempo de isquemia fría, realización de maniobras de reanimación avanzada, diabetes mellitus, donación en asistolia, HTA, hipotensión, uso de inotrópicos, última creatinina sérica, uso de riñón derecho/izquierdo, proteinuria, sexo, tabaquismo y tiempo de isquemia caliente.
- Características del receptor: edad, IMC, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, tiempo en diálisis, trasplantes renales previos, etiología de enfermedad renal crónica.
- Conjuntas (donante y receptor): edad del donante/edad del receptor, diferencia de peso donante/receptor, diferencia de talla donante/receptor, número de incompatibilidades HLA, PRA pico.

**Tabla 1.2** Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para diversos umbrales de riesgo hipotéticos basados en el modelo de predicción desarrollado. Calculado en la cohorte temporal de validación del Registro Holandés de Trasplantes de Órganos (tabla modificada de referencia 20).

Umbral del modelo desarrollado	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
P $\geq$ 70%	0.4%	99.8%	50%	72.6%
P $\geq$ 65%	0.9%	99.3%	33.3%	72.6%
P $\geq$ 60%	2.2%	99%	45.5%	72.8%
P $\geq$ 55%	4.3%	98%	45.5%	73%
P $\geq$ 50%	8.7%	94.9%	39.2%	73.3%

P ≥45%	19.1%	89.1%	40%	74.5%
P ≥40%	35.7%	81.2%	41.8%	76.9%

Una de las principales limitaciones del estudio es la edad del donante que se consideró como referencia, dado que como se puede observar en la **Tabla 1.1**, la edad media del donante era significativamente inferior a la considerada por diferentes organizaciones como edad avanzada (edad superior a 60 años según las Naciones Unidas y edad superior a 65 años según la Organización Mundial de la Salud) (1). Así pues, tanto los modelos analizados como el modelo desarrollado tendrían un sesgo al aplicarse en donantes realmente añosos. Por otro lado, el modelo no ha sido validado por otros grupos, al menos hasta el momento actual.

Otro de los modelos que se ha aplicado en los últimos años para la evaluación del donante es el *Kidney Donor Profile Index* (KDPI). El KDPI es una medida numérica que combina diversos parámetros clínicos y demográficos del donante para resumir en una sola cifra la calidad de los injertos de donantes fallecidos en relación con otros riñones extraídos para donación. El KDPI se obtiene calculando en primera instancia el *Kidney Donor Risk Index* (KDRI) para un donante fallecido determinado.

El KDRI es una estimación del riesgo relativo de fracaso del injerto tras el trasplante (en un receptor adulto promedio) de un donante fallecido concreto en comparación con un donante de referencia. El donante de referencia fue elegido en la publicación original del KDRI (edad de 40 años, no diabético, entre otros) (25). Un donante con un KDRI escalado de 1,28, por ejemplo, confiere un riesgo estimado de fallo del injerto renal 1,28 veces superior al del donante mediano. Los valores de KDRI más

bajos se asocian a una mayor calidad del donante y mayor longevidad esperada (30).

El KDPI es un mapeo del KDRI desde una escala de riesgo relativo a una escala de porcentaje acumulativo. La población de referencia utilizada para este mapeo son todos los donantes fallecidos en Estados Unidos que donaron un injerto renal en el año natural anterior (según los datos de la *United Network of Organ Sharing's* [UNOS] procedentes del SRTR). Los valores más bajos de KDPI se asocian a una mayor calidad del donante (30). Por tanto, a menor KDPI, la función estimada del injerto será hipotéticamente más prolongada. Como ejemplo, un KDPI de 20% tendrá una menor longevidad que el 20% de los riñones utilizados (es decir, una función más prolongada que el 80% restante). Los parámetros evaluados en el KDPI incluyen:

- I. Edad
- II. Peso y talla
- III. Etnia
- IV. Raza
- V. Antecedente de HTA
- VI. Antecedente de diabetes mellitus
- VII. Causa de muerte
- VIII. Creatinina sérica
- IX. Estatus serológico de virus hepatitis C
- X. Presencia de criterios expandidos

La calculadora del KDPI se puede encontrar en el sitio web oficial de la OPTN (<https://optn.transplant.hrsa.gov/resources/allocation-calculators/kdpi-calculator/>).

El KDPI se introdujo en Estados Unidos en 2014 para orientar la toma de decisiones de los clínicos con respecto a la aceptación o el rechazo de un riñón potencialmente trasplantable. En la actualidad, el KDPI se ha establecido como el sistema de puntuación más eficaz en dicho país en cuanto a la evaluación del riesgo individual del riñón de un donante fallecido. Los datos aportados por Estados Unidos demuestran que un injerto de donante fallecido con un KDPI inferior al 20% alcanza casi la vida media de un donante vivo (11,4 frente a 12 años), mientras que un injerto con un KDPI >85% no llega a cumplir la mitad de este periodo (31).

Un estudio reciente basado en datos de la OPTN examinó la utilización de órganos con KDPI >85 (KDPI<sub>85</sub>) y exploró el efecto de etiquetar un injerto renal como “KDPI alto”. Como previamente se ha explicado, el umbral de KDPI<sub>85</sub> cambia cada año, lo cual evidentemente influye sobre los órganos que se etiquetan como KDPI alto. Se determinaron los valores anuales de KDPI<sub>85</sub> desde el año 2012 hasta el 2020, observándose una variabilidad entre 1,768 y 1,888. En el análisis multivariante, la aceptación de riñones con KDPI 86% fue significativamente menor en comparación con los riñones con KDPI 85% ( $p = 0,046$ ). A destacar, los riñones con un KDPI entre 1,785-1,849 se clasificaron como KDPI alto en los años 2015-2017 mientras que riñones con las mismas cifras se catalogaron como KDPI bajo en los años 2018-2020. La tasa de descarte fue del 44,9% cuando se etiquetaron como KDPI alto y del 39,1% cuando se etiquetaron como KDPI bajo ( $p < 0,01$ ). Para riñones con el mismo KDPI, la etiqueta KDPI alto se asoció con una mayor tasa de descartes. Los autores concluyen que se debería reconsiderar la idoneidad de la etiqueta “KDPI alto” (32).

El sistema vigente de asignación de injertos renales de Estados Unidos utiliza además el *score Estimated Post-Transplant Survival* (EPTS) en

conjunto con el KDPI para valorar el concepto de longevidad en un trasplante renal determinado. El EPTS fue desarrollado por el SRTR a petición del Comité de Trasplantes Renales de la OPTN. Se estableció una puntuación analizando la relación entre las características de los receptores de un trasplante renal de donante fallecido y sus tiempos de supervivencia tras el trasplante.

Los parámetros evaluados en el EPTS incluyen:

- I. Edad del receptor
- II. Necesidad de diálisis del receptor
- III. Antecedente de diabetes mellitus en el receptor
- IV. Número de trasplantes de órgano sólido previos

Las puntuaciones EPTS oscilan entre el 0% y el 100%. Se espera que los candidatos a recibir un trasplante con un EPTS más bajo experimenten más años de función del injerto en comparación con los candidatos con puntuaciones EPTS más altas. Es importante destacar, que el *score* EPTS sólo se utiliza en la asignación de riñones cuando el donante tiene un KDPI del 20% o inferior (es decir, únicamente en injertos con un alto potencial de longevidad) (33).

La calculadora del EPTS se puede encontrar en el sitio web oficial de la OPTN (<https://optn.transplant.hrsa.gov/data/allocation-calculators/epts-calculator/>).

Una de las principales desventajas del sistema americano es la incertidumbre de si la discrepancia entre los injertos con KDPI=20% frente a los que tienen >85% se debe a que los órganos "inferiores" se seleccionan para los pacientes "más enfermos" (situación que puede estar muy asociada a la edad del potencial receptor).

Por ejemplo, un estudio reciente analizó la aplicación del KDPI y el EPTS en 120,818 receptores de TR de donantes fallecidos y 376,272 candidatos en lista de espera (entre 2005 y 2016) utilizando datos del SRTR. Para los candidatos con EPTS=80, la supervivencia en lista de espera a 5 años fue del 47,6%, y la supervivencia postrasplante a 5 años fue del 78,9% tras recibir injertos con KDPI=20 y del 70,7% con KDPI=80. El impacto del KDPI en el beneficio de supervivencia varió enormemente en función del EPTS. Para los candidatos con un EPTS bajo (por ejemplo, <40), el KDPI tuvo un impacto limitado en el beneficio de supervivencia. Para los candidatos con un EPTS medio o alto (p. ej., >40), el beneficio de supervivencia disminuía con un KDPI más alto, pero seguía siendo sustancial incluso con un KDPI=100 (>16 puntos porcentuales) (34).

En una cohorte europea también se describieron resultados aceptables tras utilizar injertos con un KDPI >85%. Aunque se observó un FGe aproximadamente 10 ml/min inferior a la media total (40 vs 50 ml/min), solamente fracasaron un total de 13,7% de los injertos. Dado que el tiempo de espera para estos órganos resultó ser 16 meses inferior por término medio, los autores aconsejan que, en general, no se rechace a un donante sólo por tener un KDPI >85% (31).

Es importante recalcar que el poder predictivo general del KDPI es moderado. En el estudio original donde se describió, la estadística-C fue de 0,6, lo que significa que los resultados para injertos con valores de KDPI muy diferentes pueden pronosticarse con mayor precisión que para injertos con valores de KDPI similares.

Como conclusión, es evidente que el espectro de edad y comorbilidades de los donantes, así como de los receptores, ha aumentado con el pasar de los años. Por tanto, la situación actual respecto trasplantar injertos añosos en

receptores añosos demanda un sistema de puntuación más dirigido y personalizado que permita guiar la toma de decisiones de los nefrólogos clínicos, especialmente en casos complejos y marginales, para permitir una asignación y utilización optimizadas.

# CAPÍTULO 2

## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

## 2.1 JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

---

El trasplante renal representa el mejor método para sustituir la función renal en los pacientes con enfermedad renal crónica terminal. Empero, la supervivencia de los injertos renales procedentes de donantes añosos es menor que la de donantes más jóvenes. Por este motivo resulta pertinente el desarrollo y validación de *scores* predictivos que permitan optimizar el proceso de asignación de injertos de donantes añosos a los receptores más idóneos, a fin de mejorar la supervivencia del órgano y la eficiencia del procedimiento. La búsqueda de diversos parámetros que permitan predecir la supervivencia del injerto ha sido una tarea constante a lo largo de los años en el ámbito de la investigación clínica en el TR. No obstante, existen pocas referencias sobre la elaboración de modelos predictivos o *scores* centrados en esta complicación, particularmente aquellos dirigidos a la población añosa. Además, algunos de estos modelos incluyen datos histológicos del órgano obtenidos en biopsias preimplantación por lo que su implementación en la práctica clínica diaria conlleva la necesidad de realizar de forma sistemática biopsias del injerto durante la fase de obtención del órgano, que deben ser posteriormente analizadas por un patólogo experto en un corto plazo de tiempo antes de tomar la decisión de asignación. Este requerimiento conlleva una notable limitación práctica en un procedimiento logísticamente complejo en sí mismo como es el TR.

Por lo anteriormente expuesto, es factible desarrollar un *score* pronóstico basado en variables exclusivamente clínicas y analíticas que permita predecir el riesgo de pérdida de injertos renales procedentes de donantes añosos. Este *score*, a su vez, podría ser correlacionado con el riesgo

esperable de muerte en pacientes con enfermedad renal terminal en programa de diálisis crónica. De este modo se podría optimizar el proceso de asignación de injertos procedentes de donantes añosos, reservándolos a receptores con menor supervivencia esperable fuera del TR (consecuencia de su edad avanzada o carga de comorbilidad), generando una ganancia neta en términos de sobrevida que permitiría optimizar los resultados del procedimiento. Esta estrategia permitiría igualmente reducir el número de riñones descartados para el trasplante debido a la naturaleza subóptima de sus donantes y ampliar los criterios de inclusión en lista de espera de pacientes de edad avanzada.

## 2.2 OBJETIVOS

---

### 2.2.1 Objetivo principal

Elaborar un *score* predictivo de supervivencia del injerto (censurada por muerte) basado en variables clínicas y analíticas (obviando así la necesidad de realización de biopsia del órgano) y de supervivencia del paciente, que permita optimizar el proceso de asignación de injertos renales procedentes de donantes añosos a receptores igualmente añosos (mayores de 60 años en ambos casos).

---

### 2.2.2 Objetivos secundarios

- Analizar la utilidad de dicho *score* en la predicción de la supervivencia global del receptor.

- Establecer el punto de corte óptimo del *score* a fin de optimizar la supervivencia del receptor añoso de TR en comparación con la esperable en caso de que el paciente hubiera permanecido en un programa de diálisis crónica.
- Analizar las tasas de retraso en la función del injerto, la no función primaria, el rechazo agudo, las causas de pérdida del injerto y las causas de muerte del receptor en una población de receptores añosos que reciben un injerto igualmente añoso.
- Explorar la supervivencia del injerto y del receptor mediante un enfoque de estudio diferente, mediante la utilización de un algoritmo de aprendizaje automático denominado árbol de regresión.

# CAPÍTULO 3

## MATERIAL Y MÉTODOS

## 3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

---

Se trata de un estudio de cohorte retrospectivo, descriptivo y analítico. El estudio se realizó en la Unidad de Trasplante Renal, perteneciente al Servicio de Nefrología del Hospital Universitario 12 de Octubre. Se llevó a cabo una recogida sistemática de pacientes sometidos a TR en el Hospital Universitario 12 de Octubre que cumplieran el doble criterio de receptores añosos de órganos procedentes de donantes añosos, estimándose una muestra de aproximadamente 500 casos en función del volumen trasplantador del centro.

## 3.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

---

### **3.2.1 Selección de pacientes**

Todos los pacientes sometidos a TR en el Servicio de Nefrología del Hospital Universitario 12 de Octubre entre enero de 2003 y diciembre de 2013 que cumplieran el doble criterio de receptores añosos de órganos procedentes de donantes añosos fueron seleccionados para la realización del presente estudio. En la década mencionada, se realizaron un total de 1.639 trasplantes renales en nuestro centro, de los cuales aproximadamente el 30% cumplirían el criterio de receptor añooso.

---

### **3.2.2 Criterios de inclusión y exclusión**

Se incluyeron todos aquellos pacientes mayores de 60 años sometidos a un TR que recibieron un aloinjerto de un donante mayor de 60 años. Se descartaron aquellos receptores menores de 60 años, así como aquellos receptores de TR procedente de donante vivo o de donante tras muerte circulatoria (asistolia), así como los receptores de trasplante combinado (hepatorrenal, pancreato-renal o cardíaco-renal) o doble.

## 3.3 VARIABLES DE ESTUDIO

---

### 3.3.1 Demográficas

Sexo del receptor y del donante, peso del receptor y del donante, edad del receptor en el momento del trasplante, número de trasplante (trasplantes renales previos), edad del donante en el momento de la donación, fecha de inicio de la terapia renal sustitutiva del receptor, fecha de última valoración del receptor y tiempo seguimiento en la valoración objeto del estudio.

---

### 3.3.2 Clínicas

Se recogieron posibles antecedentes personales del receptor de hipertensión arterial, diabetes mellitus, etiología de enfermedad renal crónica, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, anticoagulación crónica, enfermedad arterial periférica, hepatopatía crónica y otras variables que se consideraron de interés. En cuanto al donante, se recogieron posibles antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus, así como la causa de la muerte. También se recogieron los datos básicos del trasplante como número de incompatibilidades HLA, tiempo de isquemia

fría, presencia de no función primaria, presencia de retraso en la función del injerto y número de sesiones de diálisis postrasplante, además de presencia de episodios de rechazo durante el periodo de seguimiento.

---

### **3.3.3 Analíticas**

Se recogieron valores de creatinina sérica del donante en el momento de la donación y filtrado glomerular estimado por la fórmula de CKD-EPI (35) del donante en el momento de la donación. En relación al receptor, se recogieron creatinina sérica, filtrado glomerular estimado por la fórmula de CKD-EPI, proteinuria en 24 horas (g/día) y/o cociente proteínas-creatinina en orina (g/g). Estos parámetros se obtuvieron en el momento basal y a lo largo de la evolución de los receptores (1, 3, 6, 12 meses y posteriormente anual en caso de seguimientos más prolongados, con un máximo de 10 años). Todos los métodos de laboratorio fueron los convencionales.

---

### **3.3.4 Histológicas**

Se recogió el porcentaje de glomérulos esclerosados de las biopsias preimplantación (en caso de haberse realizado). Asimismo, se recogieron los diagnósticos finales de las biopsias por indicación (deterioro de función renal, proteinuria, etc.) realizadas a los receptores a lo largo del periodo de seguimiento.

## 3.4 DEFINICIONES Y VARIABLES

### RESULTADO

---

#### 3.4.1 Definiciones

- Momento basal: fecha de realización del trasplante renal.
- Tiempo de seguimiento: tiempo transcurrido desde la fecha de trasplante hasta el último contacto con el centro sanitario (con injerto funcionando), pérdida del injerto renal o momento de la muerte del receptor.
- Receptor añoso: paciente mayor de 60 años que recibió un trasplante renal.
- Donante añoso: sujeto mayor de 60 años con muerte encefálica que donó un riñón.
- Tiempo de isquemia fría: lapso que transcurre desde que el injerto renal es preservado en un estado hipotérmico hasta su implante en el receptor.
- No función primaria: pérdida permanente de la función del injerto renal inmediatamente después del trasplante.
- Retraso en la función del injerto: requerimiento de diálisis en la primera semana tras el trasplante renal.
- Incompatibilidad HLA: ausencia de compatibilidad de los antígenos leucocitarios humanos (HLA por sus siglas en inglés) entre el donante y el receptor de un trasplante de órgano sólido.

---

### 3.4.2 Variables resultado

- Desenlace principal: supervivencia del receptor y del injerto renal.
- Desenlaces secundarios: retraso en la función del injerto, no función primaria, tasa de rechazo, grado de función del injerto.

## 3.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

---

Los datos cuantitativos se presentan como media y desviación estándar (DE) o mediana con intervalo intercuartílico (IQR). Las variables cualitativas se expresan como frecuencias o porcentajes. Las variables categóricas se compararon mediante la prueba chi-cuadrado, mientras que para las variables continuas se aplicó la prueba t de Student o la prueba no paramétrica de Mann-Whitney. La supervivencia del receptor y del injerto se estimó mediante el método de Kaplan-Meier. El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS versión 24 (Armonk, NY).

Para el análisis inferencial de los datos y la creación del *score*, se utilizó el *software R Core Team (2018). R: Un lenguaje y entorno para la computación estadística*. La supervivencia global del paciente y del injerto se analizó mediante la regresión logística de Cox para determinar los factores de riesgo. Se realizó un análisis univariante y posteriormente un análisis multivariante. Se verificaron los supuestos de riesgos proporcionales para cada factor y para el modelo global definitivo. Así mismo, se verificó el ajuste del modelo y la ausencia de colinearidad. Los modelos multivariantes se construyeron partiendo de uno jerárquico estructurado y se descartaron variables con el método paso a paso hacia

atrás con un criterio de permanencia de 0,05. Utilizando los coeficientes del modelo multivariante de riesgos proporcionales de Cox definitivo, tanto para supervivencia global como para supervivencia del injerto, se construyó un sistema de puntuación para estimar el riesgo a 1, 3, 5 y 10 años. Para ello se organizaron los factores de riesgo en categorías y se establecieron los valores de referencia para cada uno. Se determinaron los puntos asociados a cada una de las categorías de los factores de riesgo y el riesgo asociado con el total de puntos. El sistema de puntuación se construyó siguiendo los pasos establecidos por Sullivan y Colaboradores (36).

Las técnicas convencionales más utilizadas para el estudio de la función de supervivencia de los sujetos (injertos y/o receptores) son las técnicas no paramétricas, principalmente vía el estimador de Kaplan-Meier, y las técnicas de regresión semi-paramétricas, fundamentalmente vía regresión de Cox. Sin embargo, también se ha explorado un enfoque de estudio diferente, mediante la utilización de un algoritmo de aprendizaje automático denominado árbol de regresión, según lo descrito por Breiman *et al* (37). Este enfoque es similar al no paramétrico, en el sentido de que no requiere de una distribución de probabilidad conocida para modelizar los tiempos de supervivencia (o de censura), pero cuya lógica se basa en definir una serie de reglas de decisión basadas en las características presentes en los datos. A diferencia de los modelos convencionales, no se persigue ajustar un modelo estadístico, sino de entrenar un algoritmo, en este caso, entrenar un árbol de regresión. En la fase de entrenamiento es donde ocurre el aprendizaje a partir de los patrones ocultos en los datos. Estos patrones permiten que el árbol aprenda cómo transcurre el tiempo

hasta la muerte del receptor y/o la pérdida del injerto después del trasplante.

Se identificaron los tipos de censura que afectan al tiempo de supervivencia del injerto y al tiempo de supervivencia del receptor a partir de las indicadores de censura que se presentan en la siguiente tabla:

Receptor	Injerto		Descripción
estado_recod	perdidaINsinMU	perdidaIN	
0	0	0	NO fallece ninguno
0	1	1	Pérdida de injerto, sobrevive receptor
1	1	1	Fallece receptor, pérdida de injerto <b>(Supervivencia del injerto SIN CENSURA)</b>
1	0	0	Fallece receptor, sobrevive injerto <b>(Supervivencia del injerto CENSURADA por muerte)</b>

Como resultado, se identificaron los tiempos de supervivencia y de censura de las dos poblaciones originales. Posteriormente, sin considerar la censura, se utilizó un árbol de regresión con el objetivo de identificar las subpoblaciones subyacentes a partir de las características de las variables explicativas. El algoritmo utiliza esta información y “aprende de los datos” generando reglas de segmentación que permiten determinar el máximo tiempo de vida observado de la población conjunta, es decir, de receptores e injertos de forma simultánea.

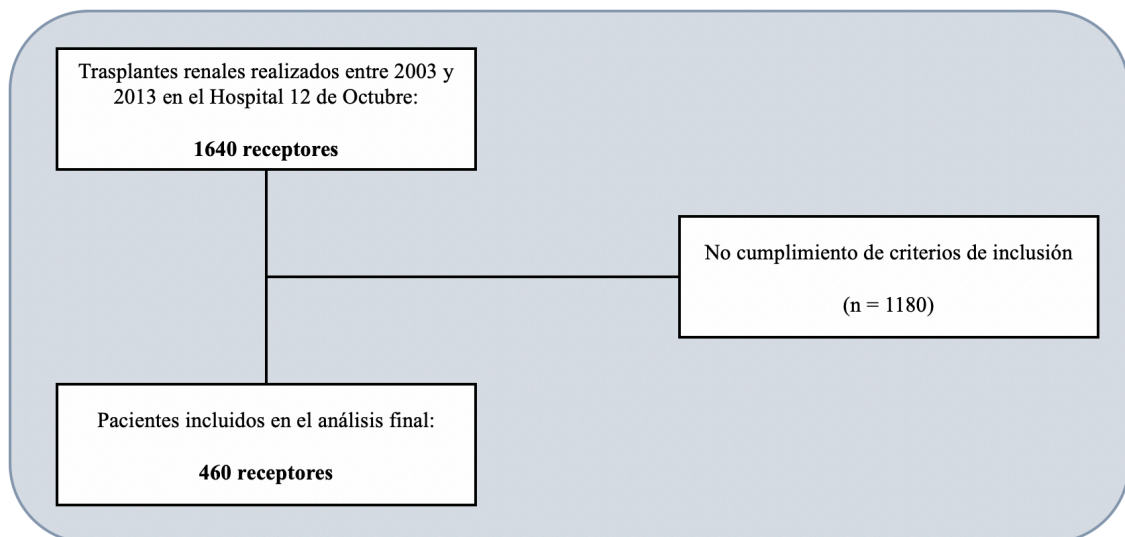
# CAPÍTULO 4

## RESULTADOS

## 4.1 PACIENTES

---

Entre enero de 2003 y diciembre de 2013 se realizaron 1639 trasplantes renales en nuestro centro. Se revisó la información clínica de todos ellos, excluyendo 1180 casos por ser menores de 60 años (donante o receptor), por haber recibido un trasplante procedente de donante vivo o de donante en asistolia o un trasplante combinado o doble (**Figura 4.1**).



**Figura 4.1.** Diagrama de flujo de la cohorte estudiada.

Finalmente, se recogió información clínica y analítica de 460 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y que conforman el número total de receptores incluidos en el análisis. El número total de donantes fue de 312. Las características basales de los donantes se detallan en la **Tabla 4.1** y las de los receptores en las **Tabla 4.2** y **4.3**.

**Tabla 4.1** Características clínicas y demográficas de los donantes.

Variable	n = 312
Sexo, n(%), varón	155 (49,7)
Edad, M (DE), años	72,5 ±6,1
Peso, Md (IQR), kg	70 (65-80)
Índice Masa Corporal, Md (IQR), kg/m <sup>2</sup>	26,9 (24,8-30)
Creatinina sérica, Md (IQR), mg/dL	0,8±0,3
Filtrado glomerular estimado, Md (IQR), mL/min/1.73m <sup>2</sup>	90,2 (74,2-115,8)
Hipertensión arterial, n(%)	190 (60,9)
Diabetes mellitus, n(%)	74 (23,7)
Causas de muerte, n(%)	
Traumatismo craneoencefálico	57 (18,3)
Hemorragia cerebral espontánea	211 (67,6)
Evento cerebrovascular isquémico	37 (11,9)
Encefalopatía posanóxica	7 (2,2)
Glomeruloesclerosis en la biopsia preimplantación, n(%)	
<20%	211 (93,4)
20-30%	12 (5,3)
31-50%	3 (1,3)
>50%	-

La edad media de los donantes fue de 72,5 años, siendo el 50,3% mujeres. El 60,9% eran hipertensos y 23,7% eran diabéticos. Tenían una mediana de índice de masa corporal de 26,9, una creatinina media en el momento de la donación de 0,8mg/dL y una mediana de FGe de 90,2mL/min/1.73m<sup>2</sup>. En el 79,5% de los casos, la muerte había sido secundaria a un evento cerebrovascular, siendo la causa más frecuente la hemorragia cerebral espontánea (67,6%). En 226 casos se llevó a cabo una biopsia preimplantación (86 pérdidas). Histológicamente, solo el 6% de los casos presentaba una glomeruloesclerosis mayor del 20%, menos del 2% de los casos una glomeruloesclerosis superior al 30% y ningún injerto con glomeruloesclerosis mayor del 50% fue aceptado para la donación.

**Tabla 4.2** Características clínicas y demográficas de los receptores.

<b>Variable</b>	<b>n = 460</b>
Sexo, n(%), varón	280 (60,9)
Edad, M (DE), años	70,6±5,5
Peso, Md (IQR), kg	69 (60-76)
Índice Masa Corporal, Md (IQR)	26,1 (23,5-29,4)
Trasplante renal previo, n(%)	59 (12,8)
Trasplante de órgano sólido previo (no renal), n(%)	6 (1,3)
Factores de riesgo cardiovascular, n(%)	
Diabetes mellitus	164 (35,7)
Hipertensión arterial	400 (87)
Dislipemia	216 (47)
Tabaquismo	104 (22,6)
Afecciones crónicas previas al trasplante, n(%)	
Enfermedad coronaria	55 (12)
Enfermedad cerebrovascular	41 (8,9)
Enfermedad arterial periférica	47 (10,2)
Hipotensión crónica	9 (2)
Hepatopatía crónica	9 (2)
Infección por VHC	15 (3,3)
Anticoagulación	56 (12,2)

La edad media de los receptores fue de 70,6 años, siendo el 60.9% varones.

La mediana del IMC fue de 26,1 y 1,3% de los pacientes había recibido un

trasplante de órgano sólido no renal en el pasado. En cuanto a las comorbilidades en el momento del trasplante, el 35,7% eran diabéticos, 87% eran hipertensos y 47% tenían dislipemia. Un tercio de los casos (31,1%) presentaba enfermedad vascular establecida (cardiopatía isquémica, ictus isquémico, enfermedad arterial periférica) y un 12,2% estaba bajo tratamiento anticoagulante.

**Tabla 4.3** Características de la enfermedad renal de los receptores.

Variable	n = 460
Etiología de la enfermedad renal crónica, n(%)	
Nefropatía diabética	102 (22,2)
Vascular (HTA, estenosis arteria renal)	91 (19,8)
Glomerular	66 (14,3)
Hereditarias/Congénitas	65 (14,2)
Intersticial crónica	53 (11,5)
Enfermedad sistémica	3 (0,7)
No filiada	66 (14,3)
Otras	14 (3)
<hr/>	
Tiempo en diálisis, Md (IQR), meses	16 (8-29)
<hr/>	
Tipo de diálisis, n(%)	
Hemodiálisis	410 (89,1)
Diálisis peritoneal	23 (5)
Ninguna (trasplante prediálisis)	27 (5,9)
<hr/>	
Trasplante renal previo, n(%)	59 (12,8)
<hr/>	

Como se observa en la **Tabla 4.3**, la principal causa de enfermedad renal crónica terminal (ERCT) que llevó al trasplante renal fue la nefropatía diabética, seguida de las causas vasculares (fundamentalmente HTA), la patología glomerular y las enfermedades hereditarias o congénitas. La mayor parte de los pacientes recibió terapia renal sustitutiva en modalidad de hemodiálisis (89,1%) durante una mediana de 16 meses y únicamente el 6% se trasplantaron en situación prediálisis, mientras que el 12,8% de los casos había recibido un trasplante renal en el pasado. Durante el tiempo de seguimiento, 19 pacientes (4,1%) recibieron un trasplante renal adicional por pérdida de función del injerto que fuera objeto del presente estudio.

## 4.2 PARTICULARIDADES DEL TRASPLANTE Y COMPLICACIONES

---

En la **Tabla 4.4** se presentan las principales variables relacionadas con el procedimiento quirúrgico y las complicaciones inmediatas. También se presentan los datos relacionados con los eventos aloinmunes (rechazos) a mediano y largo plazo. Como se puede observar, la mediana de incompatibilidades HLA fue de 4 y el tiempo medio de isquemia fría de 22 horas. De los 279 casos con información disponible, el 8,7% estaban sensibilizados en el momento del trasplante (estatus de anticuerpos donante específico desconocido). En 55% de los casos se presentó retraso en la función del injerto con una mediana de número de sesiones de hemodiálisis de 2. El porcentaje de no función primaria encontrado fue de 7,6% (n = 35), fundamentalmente a expensas de trombosis (venosa en el 72,7% de los casos). Otras causas incluyeron la necrosis tubular aguda no recuperada, el daño por isquemia reperfusión y otras complicaciones quirúrgicas como sangrado incontrolable o ruptura del injerto.

Un tercio de los pacientes presentaron complicaciones quirúrgicas de algún tipo (fístulas urinarias, colecciones, infecciones de herida, dehiscencias de herida, estenosis de arteria renal) con una mediana de tiempo hasta el primer episodio de 28 días (IQR 7-77).

En cuanto a los eventos aloinmunes, se observó una tasa de rechazo de 23,9%, siendo el 80% confirmados histológicamente. La mediana de tiempo hasta el primer episodio fue de 58 días (IQR 17,5-191,5) y el número total de episodios fue de 145, siendo 113 (78%) rechazos celulares y 32 (22%) rechazos humorales.

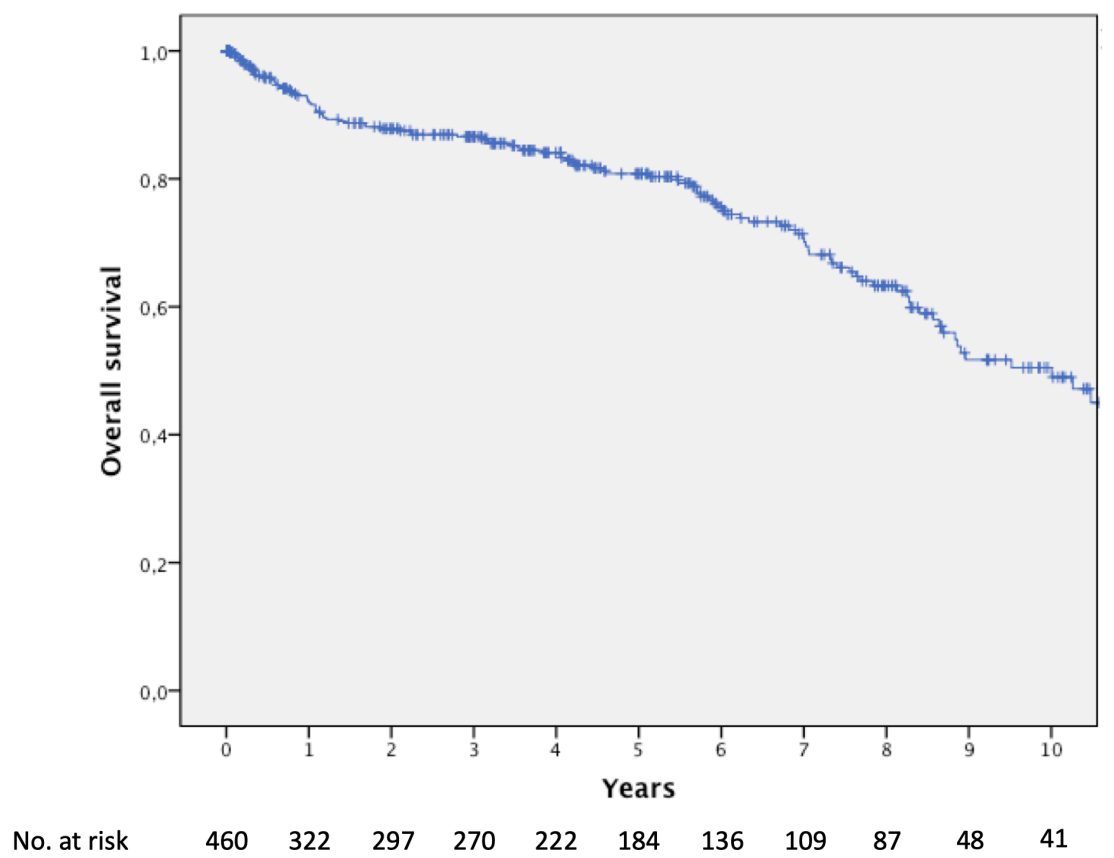
**Tabla 4.4** Características del trasplante y complicaciones.

<b>Variable</b>	<b>n = 460</b>
Incompatibilidades HLA, Md (IQR)	4 (3-5)
Incompatibilidades HLA-A	1 (1-2)
Incompatibilidades HLA-B	2 (1-2)
Incompatibilidades HLA-DR	1 (1-2)
Tiempo de isquemia fría, M (DE), horas	22±4,6
Retraso en la función del injerto, n(%)	225 (55,1)
Número de sesiones de hemodiálisis, Md (IQR)	2 (1-4)
No función primaria, n(%)	35 (7,6)
Causas de no función primaria, n(%)	
Trombosis	29 (82,9)
Otras	6 (17,1)
Complicaciones quirúrgicas, n(%)	158 (34,3)
Rechazo agudo, n(%)	110 (23,9)

## 4.3 SUPERVIVENCIA Y FUNCIÓN DEL INJERTO

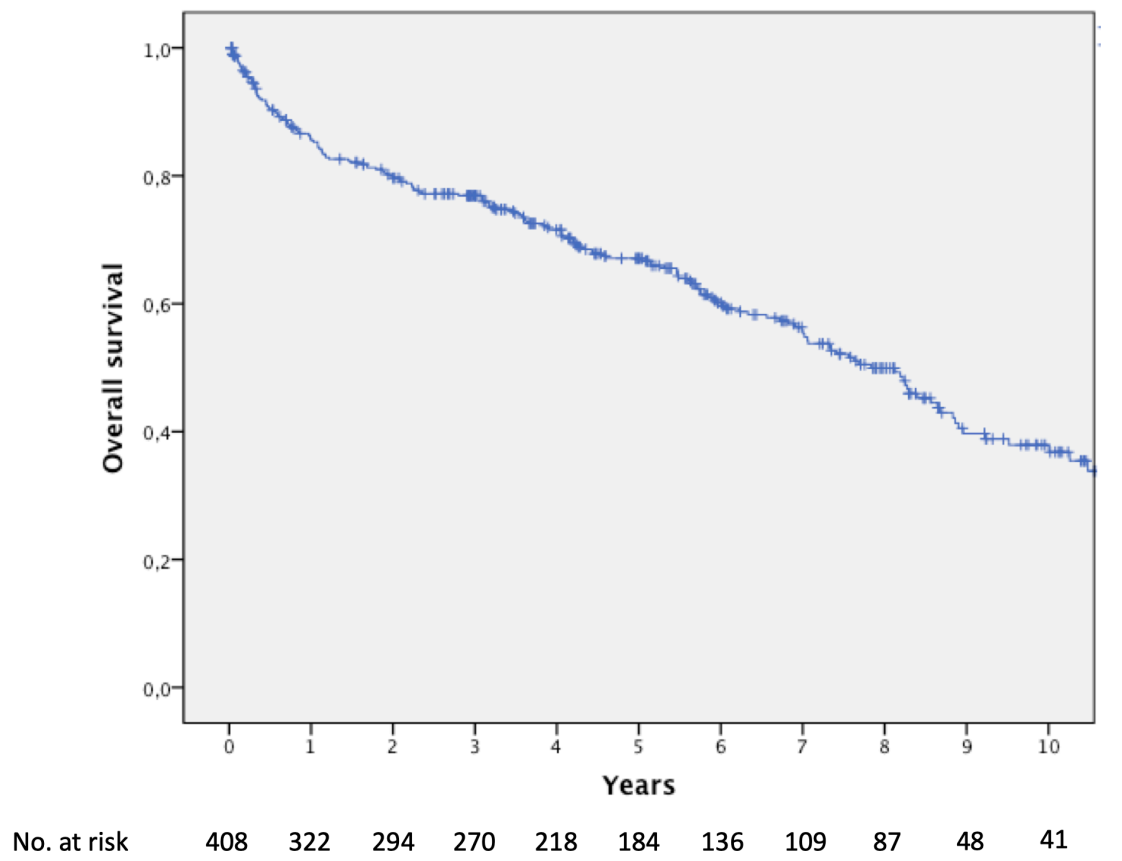
---

En el análisis de supervivencia se observó una supervivencia del receptor a los 3 y 5 años de 86,6% y 80,8%, respectivamente (**Figura 4.2**). De las 111 muertes que se produjeron hasta el final del tiempo de seguimiento, 30 ocurrieron durante el primer año.

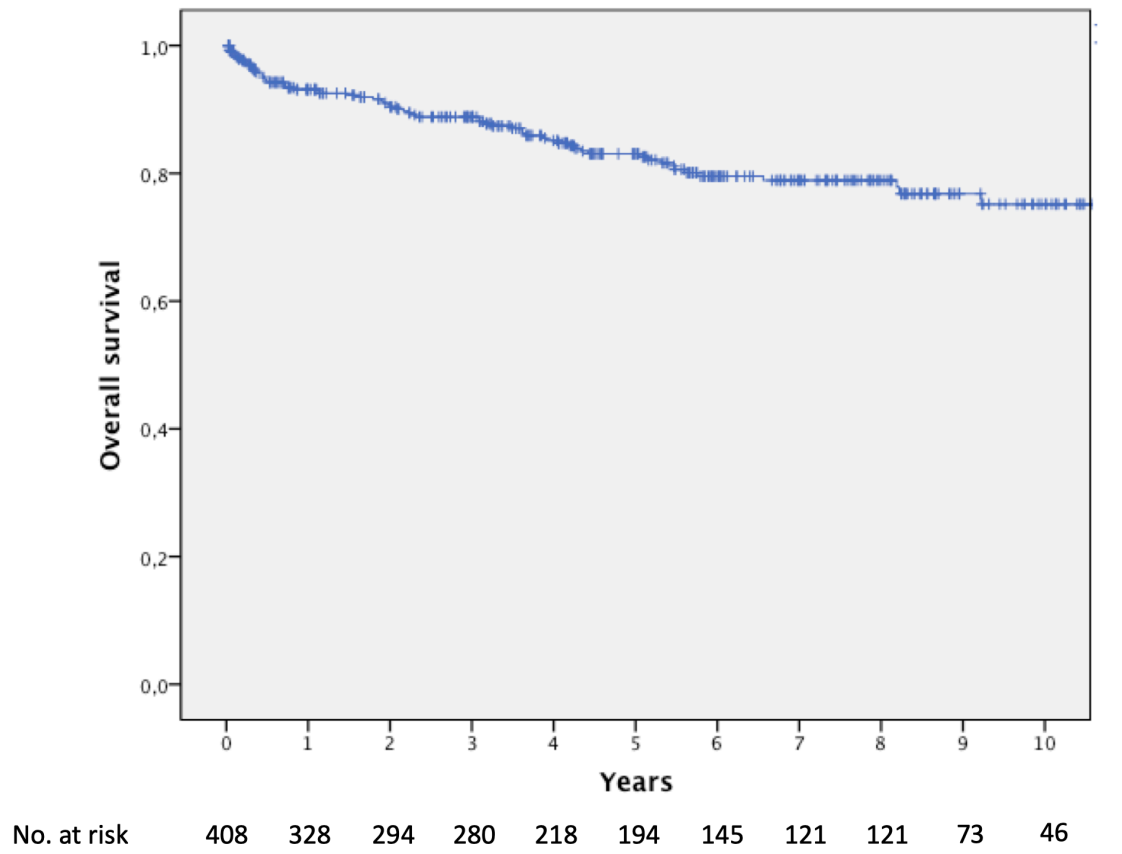


**Figura 4.2.** Supervivencia global de los receptores.

La supervivencia global del injerto fue de 76,9% a los 3 años y de 67,1% a los 5 años (**Figura 4.3**), mientras que la supervivencia del injerto censurada por muerte a los 3 y 5 años fue 88,1% y 83,1%, respectivamente (**Figura 4.4**). Estas cifras son similares (incluso superiores) a las publicadas previamente por otros grupos (10,12,38), aunque en este caso con la particularidad de tratarse de receptores de mayor edad y con trasplantes simples (no dobles injertos).



**Figura 4.3.** Supervivencia global del injerto renal.



**Figura 4.4.** Supervivencia del injerto renal censurada por muerte.

La principal causa de muerte del receptor fueron los procesos infecciosos (32,4% de los casos), seguida de las causas no identificables (por ausencia de datos) y las enfermedades cardiovasculares (**Tabla 4.5**). En cuanto a las causas de pérdida del injerto (178 pérdidas en total), la más frecuente fue la muerte del receptor (muerte con injerto funcionante) que se observó en 62,3% de los casos, mientras que el rechazo crónico representó el 17,9% de las pérdidas de función (**Tabla 4.6**).

**Tabla 4.5.** Causas de muerte del receptor.

<b>Variable</b>	<b>n = 460</b>
Infecciones, n(%)	36 (32,4)
Cardiovascular, n(%)	20 (18)
Neoplasias, n(%)	13 (11,7)
Otras, n(%)	7 (6,3)
Desconocida, n(%)	35 (31,5)

**Tabla 4.6.** Causas de pérdida del injerto.

<b>Variable</b>	<b>n = 460</b>
Muerte del receptor, n(%)	111 (62,3)
Rechazo agudo, n(%)	3 (1,7)
Rechazo crónico, n(%)	32 (17,9)
Complicaciones quirúrgicas, n(%)	12 (6,7)
Fracaso renal agudo no recuperado, n(%)	12 (6,7)
Trombosis tardía, n(%)	3 (1,7)
Recurrencia de enfermedad de base, n(%)	3 (1,7)
Otras, n(%)	2 (1,2)

En el análisis de la función del injerto a lo largo del tiempo, se observó una mediana del FGe de 43,5 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, 45 mL/min/1.73m<sup>2</sup> y 44 mL/min/1.73m<sup>2</sup> a los 12, 36 y 60 meses, respectivamente (**Tabla 4.7**); con una mediana de proteinuria menor de 0,5 g/24h durante todo el periodo de seguimiento.

**Tabla 4.7.** Función del injerto renal durante el tiempo de seguimiento.

Control postrasplante	Md creatinina sérica (IQR), mg/dL	Md proteinuria (IQR), g/24h	Md FGe (IQR), mL/min/1.73m <sup>2</sup>
6 meses	1,6 (1,3-2,0)	0,3 (0,2-0,5)	42 (31,5-52,3)
12 meses	1,5 (1,2-1,8)	0,3 (0,1-0,6)	43,5 (34-56)
36 meses	1,5 (1,2-1,9)	0,2 (0,1-0,5)	45 (34, 2-57)
60 meses	1,4 (1,2-1,8)	0,3 (0,1-0,5)	44 (34,2-55)

## 4.4 MODELOS DE SUPERVIVENCIA

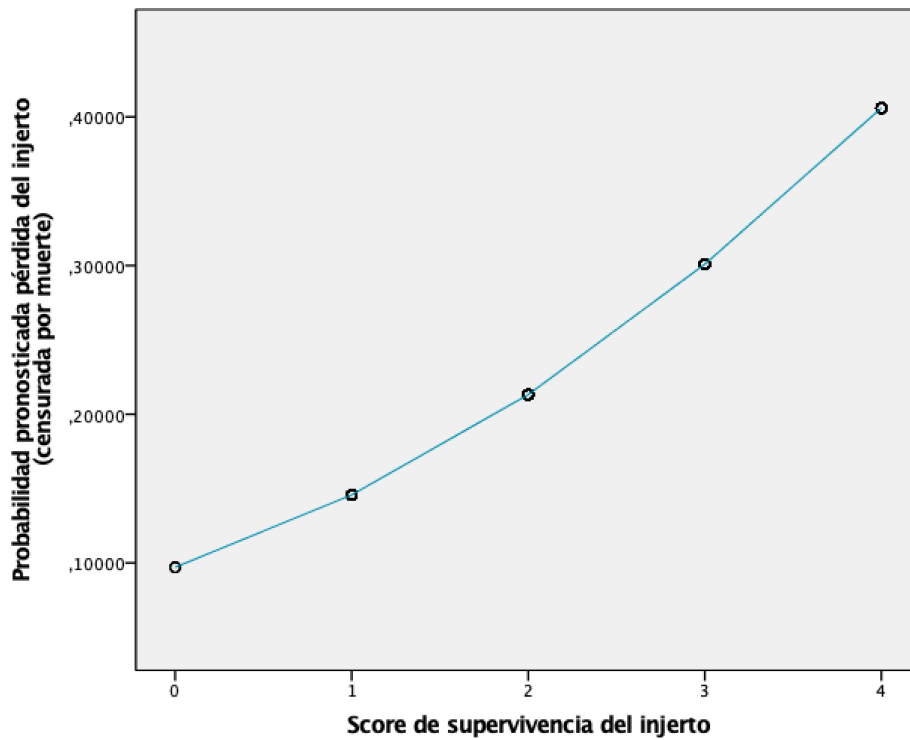
**Tabla 4.8.** *Score de riesgo para la supervivencia del receptor.*

<b>Variables (receptor)</b>	<b>Categorías</b>	<b>Puntos</b>
Edad	60-65	-2
	66-71	0
	72-77	1
	78-83	2
	84-89	3
Sexo	Varón	0
	Mujer	-1
Trasplante previo	No	0
	Sí	1
Diabetes mellitus	No	0
	Sí	2
Enfermedad arterial periférica	No	0
	Sí	1
Anticoagulación	No	0
	Sí	1
<b>Riesgo de muerte</b>		
Puntos totales	12 meses	60 meses
-3	0,0204 (2%)	0,0478 (4,7%)
-2	0,0296 (2,9%)	0,0688 (6,8%)
-1	0,0428 (4,2%)	0,0985 (9,8%)
0	0,0617 (6,1%)	0,1400 (14%)
1	0,0885 (8,8%)	0,1970 (19,7%)
2	0,1262 (12,6%)	0,2733 (27,3%)
3	0,1782 (17,8%)	0,3715 (37,1%)
4	0,2483 (24,8%)	0,4911 (49,1%)
5	0,3398 (33,9%)	0,6257 (62,5%)
6	0,4535 (45,3%)	0,7606 (76%)
7	0,5847 (58,4%)	0,8750 (87,5%)
8	0,7215 (72,1%)	0,9515 (95,1%)

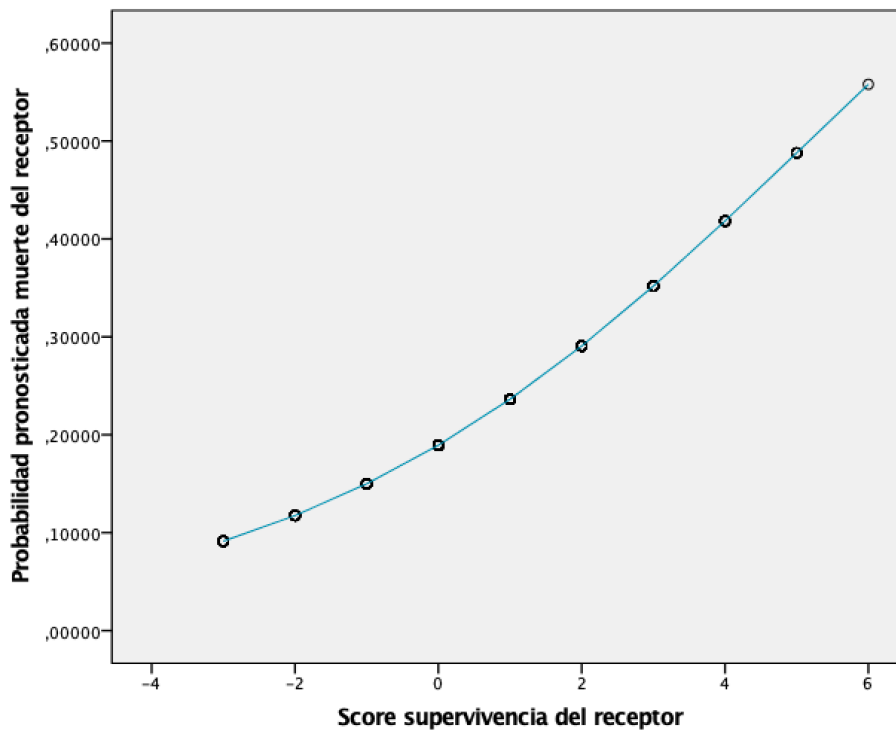
Tras realizar el análisis completo como se describe en el apartado correspondiente (Capítulo 3), incluimos solo los *scores* al año y a los 5 años dado que no se observó significancia estadística a los 10 años y el *score* a los 3 años no aportaba información clínicamente relevante respecto al resto. En las **Tablas 4.8** y **4.9** se presentan los *scores* finales de riesgo para la supervivencia del receptor y del injerto, respectivamente. En las **Figuras 4.5** y **4.6** se representa gráficamente la probabilidad de pérdida del injerto y muerte del receptor obtenidas según logística; así mismo, en las **Figuras 4.7** y **4.8** se muestran las curvas Kaplan-Meier de supervivencia del injerto y del paciente según las categorías de riesgo del sistema de puntuación.

**Tabla 4.9.** *Score* de riesgo para la supervivencia del injerto.

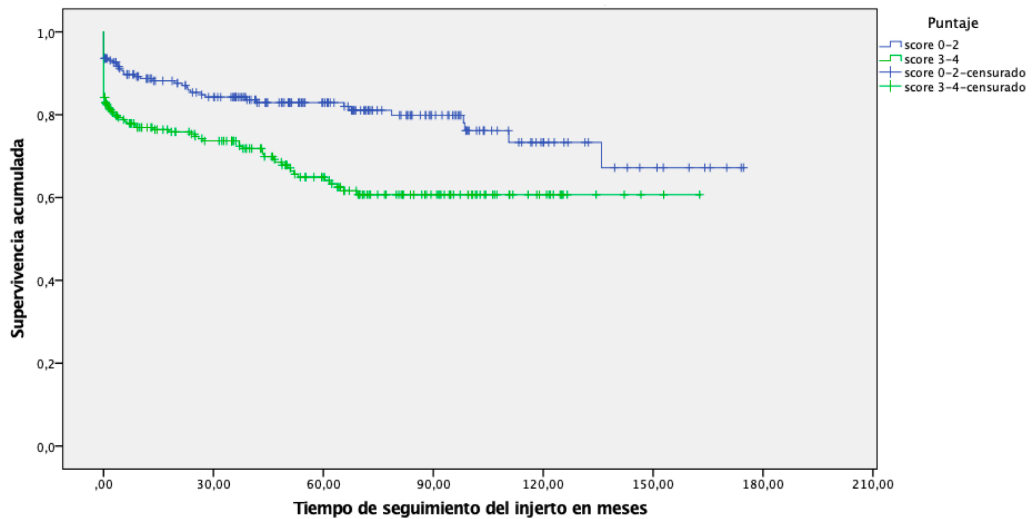
<b>Variables (donante)</b>	<b>Categorías</b>	<b>Puntos</b>
Edad	<70	0
	>70	1
Diabetes mellitus	No	0
	Sí	1
Causa de muerte cerebrovascular	No	0
	Sí	1
Incompatibilidades HLA	<4	0
	>4	1
<b>Riesgo de pérdida del injerto</b>		
Puntos totales	12 meses	60 meses
0	0,0628 (6,2%)	0,0977 (9,7%)
1	0,1011 (10,1%)	0,1553 (15,5%)
2	0,1603 (16%)	0,2421 (24,2%)
3	0,2493 (24,9%)	0,3654 (36,5%)
4	0,3755 (37,5%)	0,5261 (52,6%)



**Figura 4.5.** Representación gráfica entre la probabilidad de pérdida del injerto obtenida según logística y el valor del sistema de puntuación.

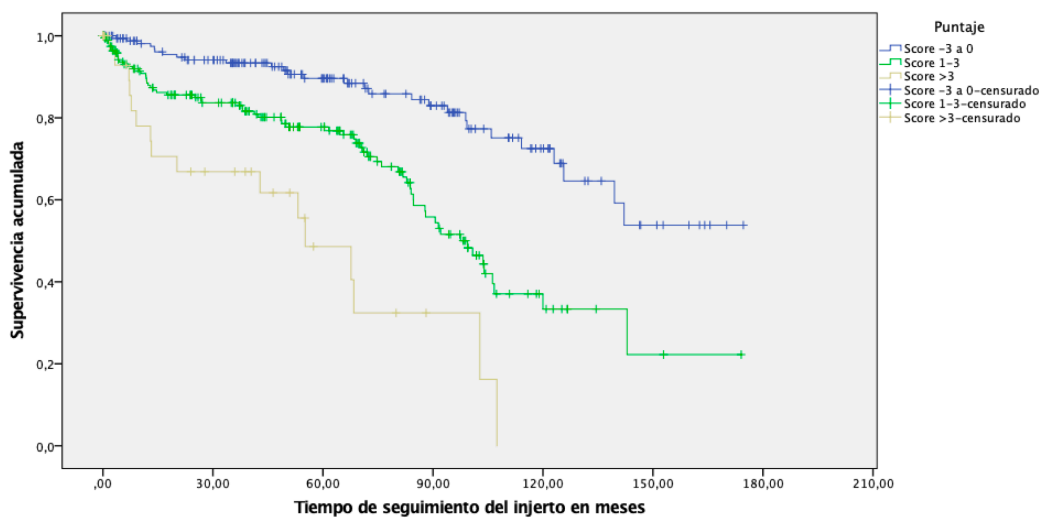


**Figura 4.6.** Representación gráfica entre la probabilidad de muerte del receptor obtenida según logística y el valor del sistema de puntuación.



Número en riesgo						
Score 0-2	219	146	96	53	19	8
Score 3-4	240	131	82	42	14	2

**Figura 4.7.** Curvas Kaplan-Meier de supervivencia del injerto censurada por muerte según las categorías de riesgo del sistema de puntuación.

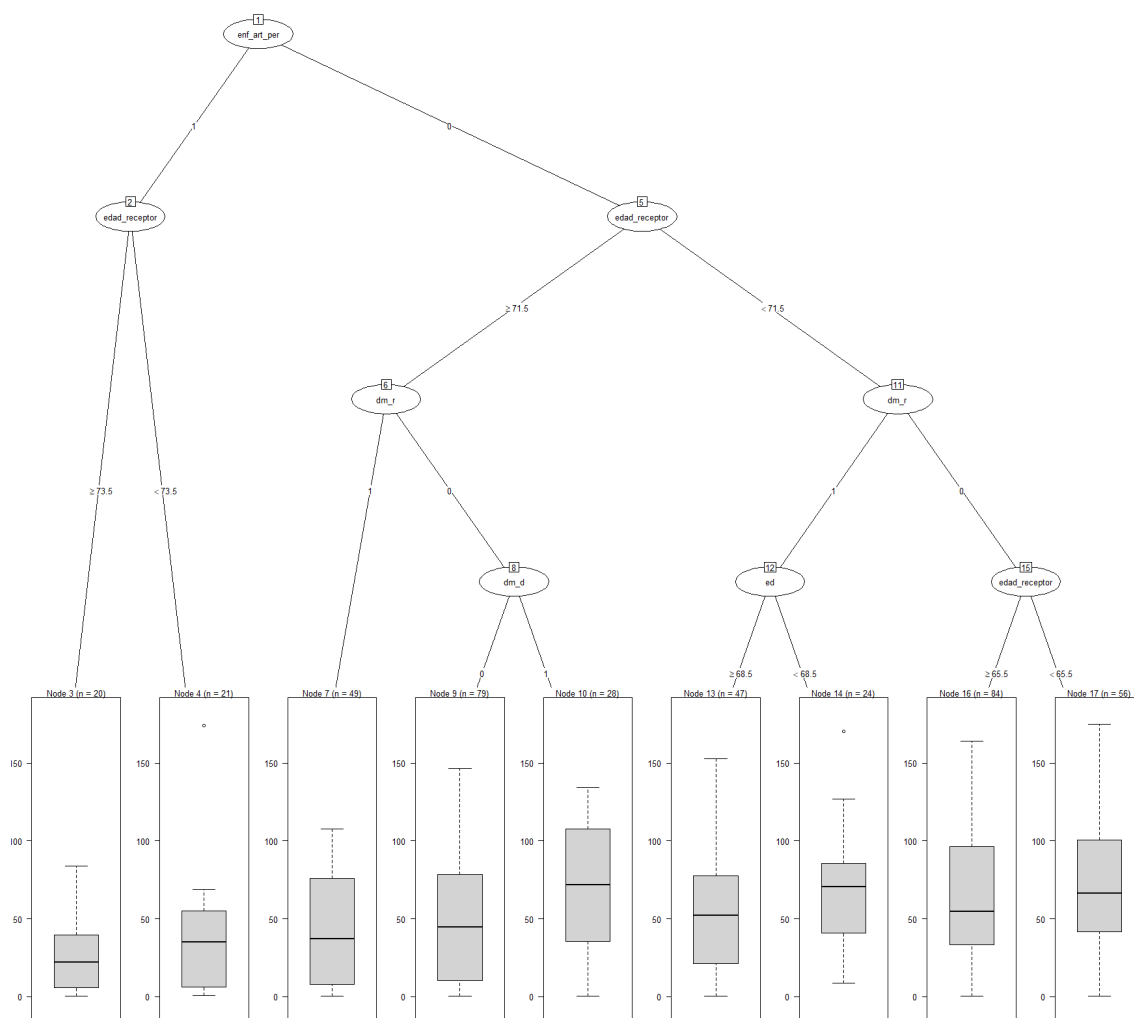


Número en riesgo						
Score -3 a 0	195	133	85	53	40	8
Score 1-3	227	129	88	40	9	2
Score >3	38	16	6	2		

**Figura 4.8.** Curvas Kaplan-Meier de supervivencia del paciente según las categorías de riesgo del sistema de puntuación.

## 4.5 TÉCNICAS DE APRENDIZAJE AUTOMÁTICO

---



**Figura 4.9.** Estudio de la supervivencia del injerto y del receptor utilizando técnicas de aprendizaje automático.

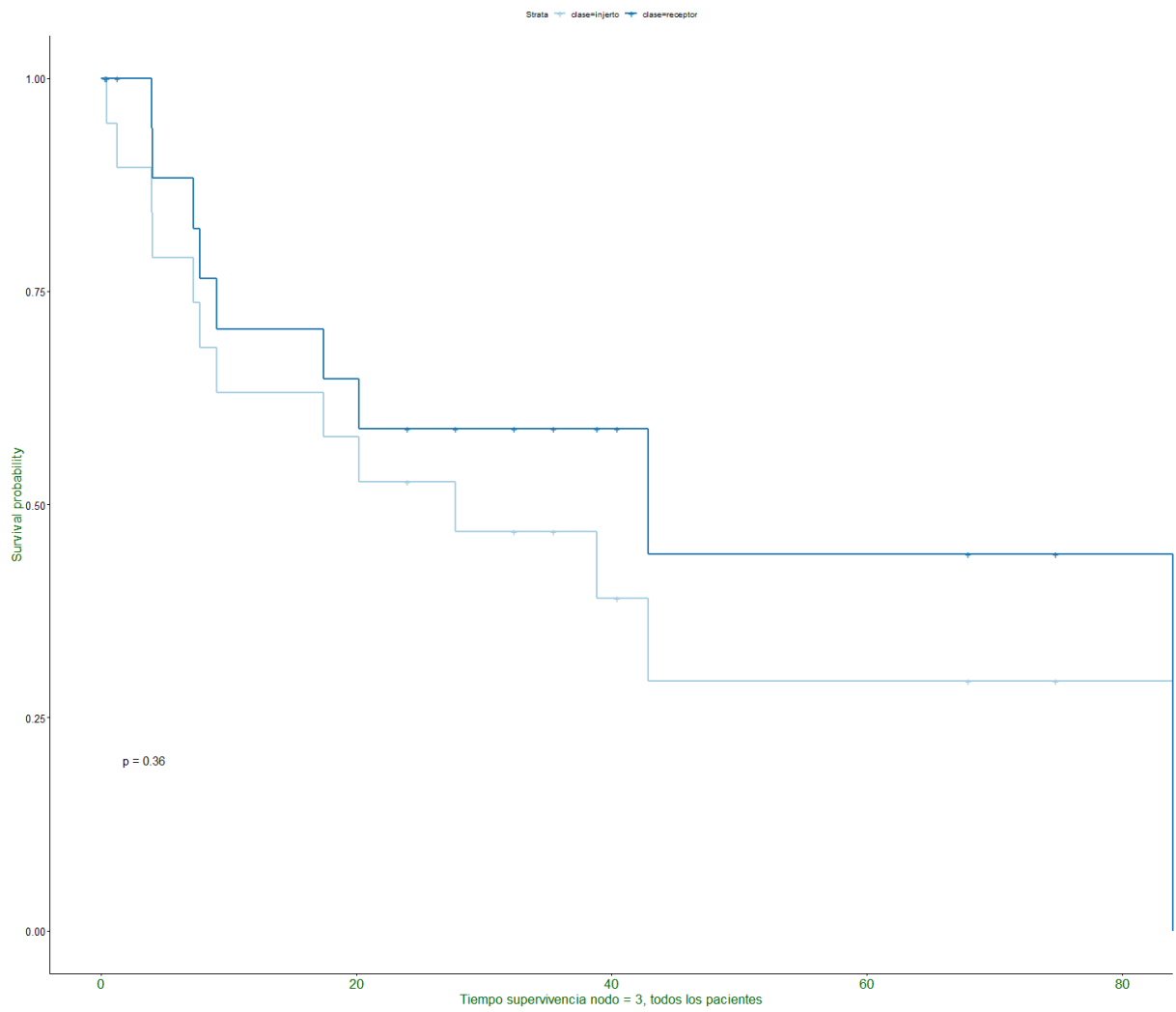
Abreviaturas: enf\_art\_per: enfermedad arterial periférica; dm\_r: diabetes mellitus en el receptor; dm\_d: diabetes mellitus en el donante; ed: edad del donante.

Como se puede ver en la **Figura 4.9**, la variable más importante es la enfermedad arterial periférica, es decir, la primera variable (nodo raíz) que

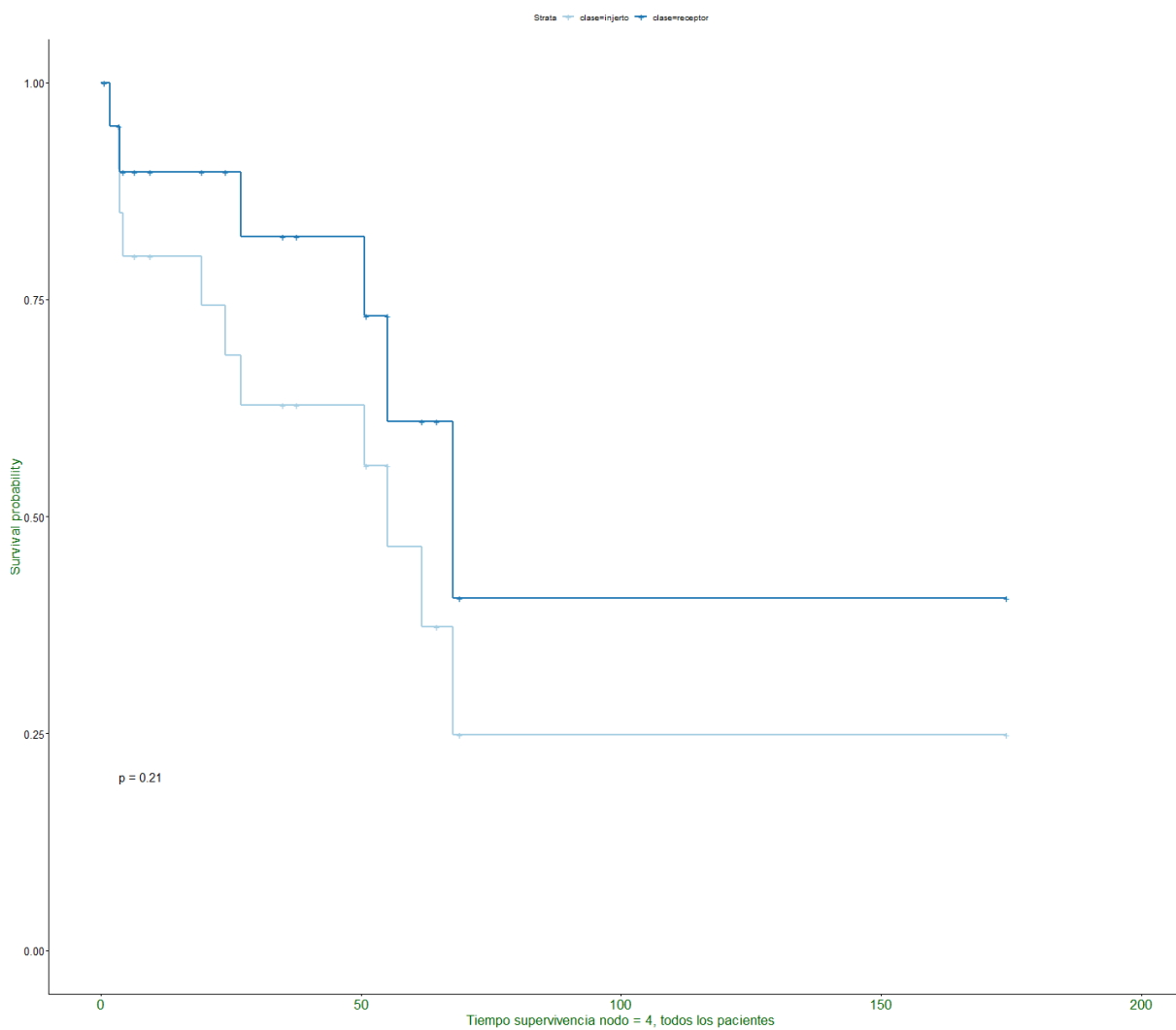
se tiene en cuenta para comenzar a construir el árbol. A continuación, se sigue construyendo el árbol con las siguientes variables que van apareciendo en orden de importancia, por ejemplo, la segunda en importancia es edad del receptor (cuando  $\text{enf\_art\_per} = 1$  y así, sucesivamente). El procedimiento acaba en los nodos finales en donde se han identificado las subpoblaciones de interés a estudiar, que están diferenciadas estadísticamente ya que el algoritmo internamente utiliza ANOVAs para su segmentación. Tenemos por ejemplo el primer nodo (nodo 3) que se obtiene cuando  $\text{enf\_art\_per} = 1$  y la  $\text{edad\_receptor} \geq 73.5$  con un total de  $n = 20$ . El nodo con la pareja injerto receptor que más vive en mediana es el nodo 10 (compuesto de  $\text{enf\_art\_per} = 0$  y  $\text{edad\_receptor} \geq 71.5$  y  $\text{dm\_r} = 0$  y  $\text{dm\_d} = 1$ ) con  $n = 28$  observaciones.

Para generar predicciones de nuevas observaciones se utiliza el estimador de Kaplan-Meier de la función de supervivencia recuperando la censura bien sea para el injerto o para el receptor. Las predicciones de la función de supervivencia para esa nueva observación provienen del estimador de Kaplan-Meier asociado al nodo al que ha sido asignado esa población. A continuación, se proporciona los estimadores de Kaplan-Meier para algunos nodos a modo de ejemplo:

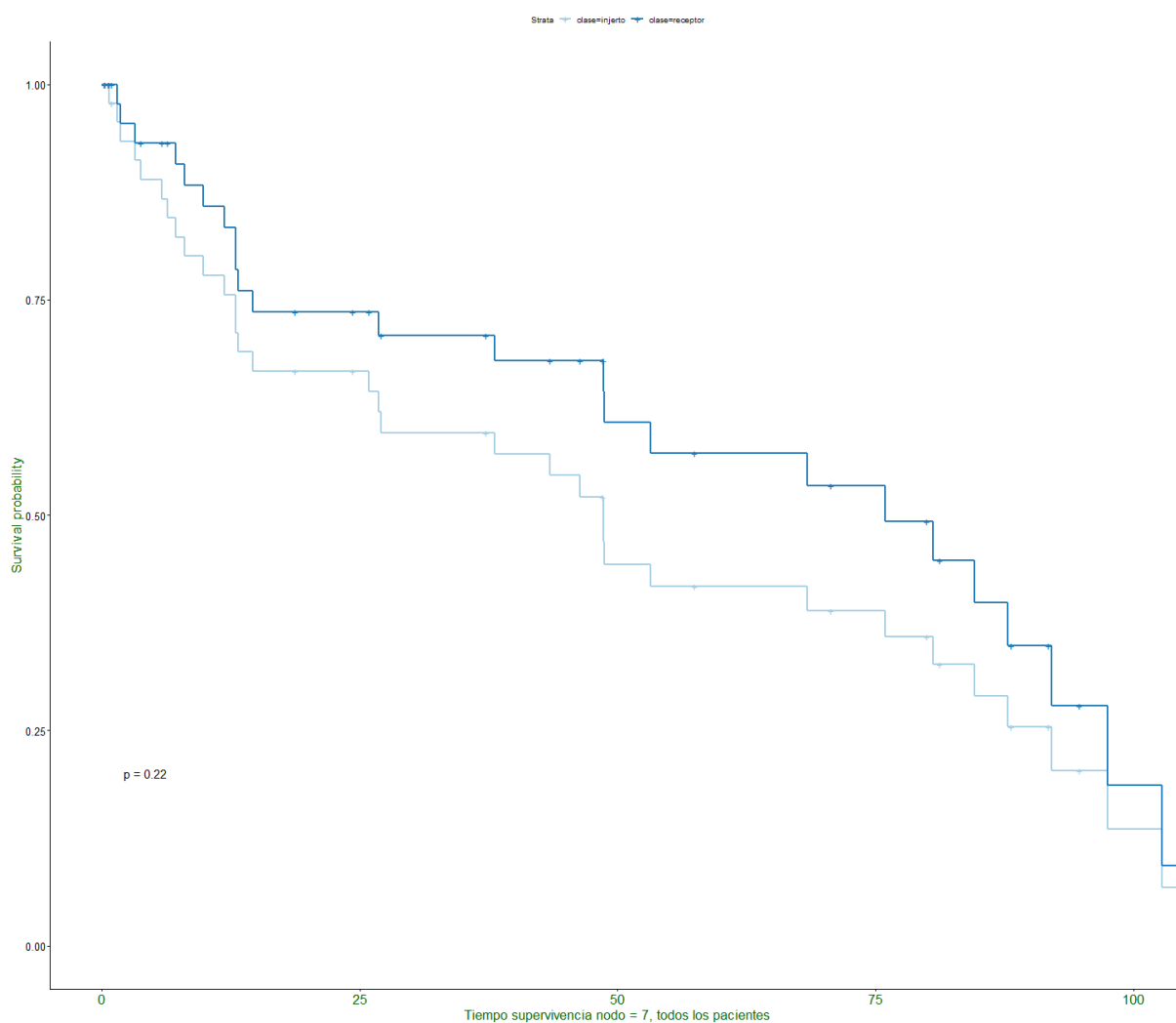
**Figura 4.10.** Predicción de la función de supervivencia (nodo 3).



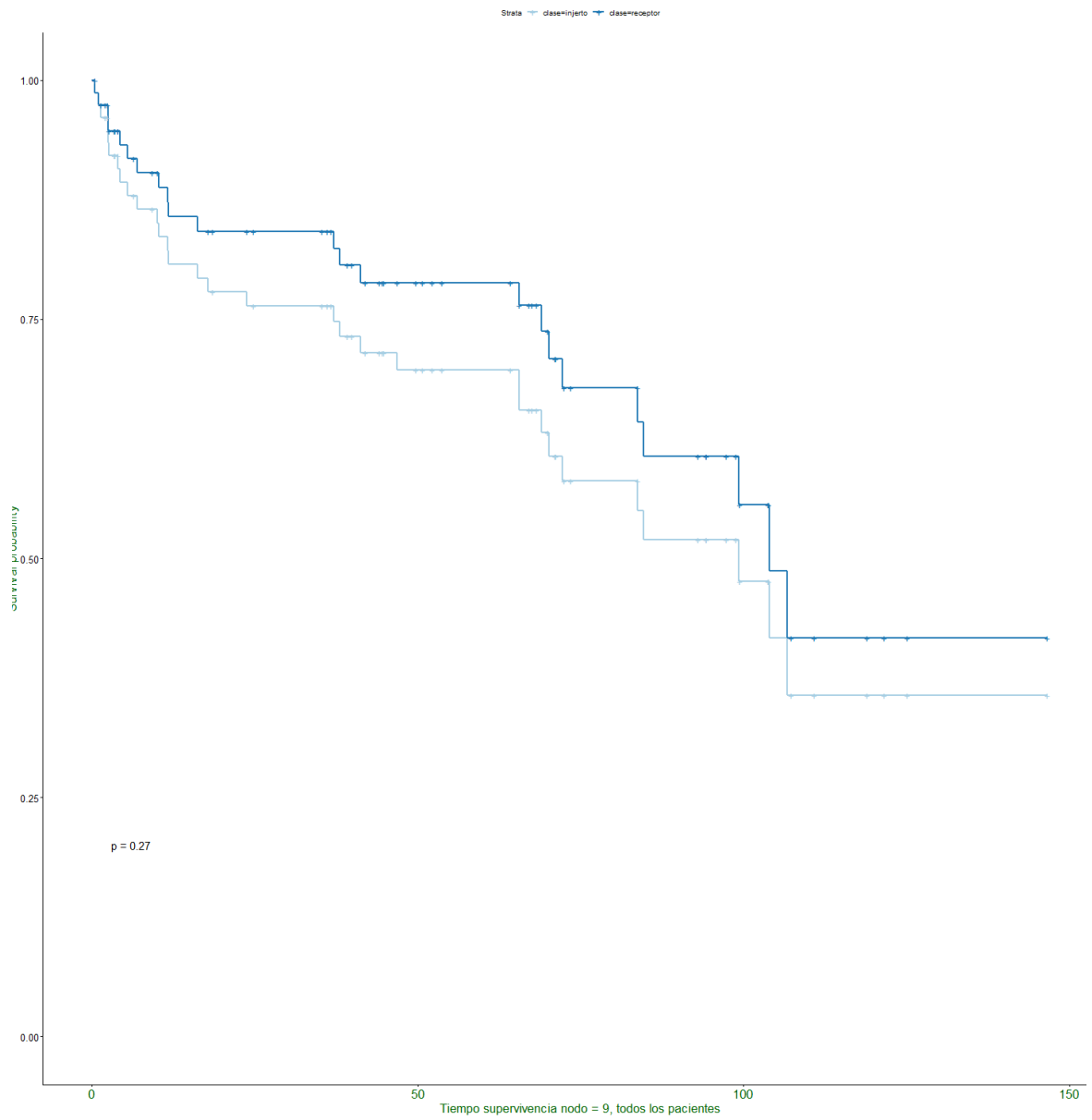
**Figura 4.11.** Predicción de la función de supervivencia (nodo 4).



**Figura 4.12.** Predicción de la función de supervivencia (nodo 7).



**Figura 4.13.** Predicción de la función de supervivencia (nodo 9).



# CAPÍTULO 5

## DISCUSIÓN

La asignación óptima de injertos renales es uno de los principales retos de la medicina del trasplante. Los clínicos que deciden aceptar o rechazar una oferta de riñón están obligados a sopesar una tasa de supervivencia del injerto potencialmente limitada frente a un tiempo de espera indefinido hasta la siguiente oferta. Esto implica la necesidad consecutiva de tratamiento de diálisis que deriva en una potencial disminución de la supervivencia del paciente. Paralelamente, el cambio de paradigma de los últimos años respecto a la apertura a realizar trasplantes renales en receptores de edad avanzada, ha acrecentado la complejidad del procedimiento y la toma de decisiones.

Los adultos de edad avanzada constituyen actualmente un subgrupo de rápido crecimiento en la lista de espera para un TR. De hecho, el número de pacientes añosos en lista de espera ha aumentado de forma constante, mientras que la proporción de pacientes más jóvenes ha disminuido. En comparación con los adultos más jóvenes, los receptores añosos presentan una mayor mortalidad tras el TR y una menor supervivencia del injerto censurada por muerte (39). A la hora de determinar la idoneidad para el trasplante en pacientes de edad avanzada, los nefrólogos deben balancear el riesgo relacionado con la intervención y la inmunosupresión crónica con el aumento de la supervivencia en comparación con la diálisis. Para aumentar adecuadamente el acceso al trasplante en esta población, se debe tener en cuenta la edad cronológica, la fragilidad y la comorbilidad de los candidatos, así como la calidad de un aloinjerto ofertado para donación.

Los riñones de donantes de edad avanzada pueden asignarse a pacientes igualmente añosos sin que ello vaya en detrimento de los receptores jóvenes. De hecho, se ha relacionado el TR de injertos de edad avanzada en receptores jóvenes con episodios más frecuentes de rechazo agudo y una menor supervivencia del injerto (9). Recientemente, estudios en modelos

animales han sugerido que el uso de órganos añosos puede inducir senescencia en receptores más jóvenes (40). Por lo tanto, el enfoque más apropiado y ético es asignar estos injertos de edad avanzada en receptores de edad avanzada.

Con el objetivo de optimizar la asignación de un injerto renal determinado en la población adulta, se han desarrollado múltiples modelos o *scores* de riesgo que incluyen diversas variables clínicas y analíticas tanto del donante como del receptor y algunos se han validado externamente en distintas poblaciones (13,23,30,31,33). No obstante, ninguno de estos modelos ha sido específicamente dirigido a receptores de edad avanzada. Pensamos que un *score* de riesgo enfocado en este subgrupo de pacientes, cada vez más numeroso dentro de las listas de espera, es esencial para afinar la asignación de injertos renales en el futuro con el objetivo de mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los enfermos.

Por otro lado, aunque diversos grupos han publicado resultados del TR en población añosa en los últimos tiempos (3,9,10,12,41–49), nos parece pertinente profundizar en el análisis de los datos de nuestro centro dado que los resultados del TR en receptores de edad avanzada pueden ser discordantes en función de la región geográfica y población analizada. Una de las principales limitaciones de la mayor parte de los estudios citados es que la edad de los donantes está por debajo del umbral de los 60 años, por lo tanto, sus hallazgos no permiten esclarecer del todo los resultados del uso de injertos de donantes añosos en receptores añosos. Además, el límite de edad utilizado para definir receptores añosos también ha variado entre los diferentes estudios, y los factores de riesgo capaces de predecir los resultados clínicos en pacientes de estas características no están totalmente dilucidados (6,50).

## 5.1 ANÁLISIS DE LOS MODELOS DE RIESGO

---

En los modelos de riesgo desarrollados previamente por otros grupos se ha descrito una relación entre múltiples variables – clínicas y analíticas – y la supervivencia del injerto y del receptor; entre ellas destacan: edad del donante, sexo del donante, IMC del donante, causa de muerte, diabetes mellitus en el donante, donación en asistolia, HTA en el donante, hipotensión en el donante, uso de inotrópicos en el donante, última creatinina sérica del donante, presencia de criterios expandidos, edad del receptor, IMC del receptor, enfermedad cardiovascular en el receptor, diabetes mellitus en el receptor, tiempo en diálisis, trasplantes renales previos, etiología de la enfermedad renal crónica, relación edad del donante/edad del receptor, diferencia de peso donante/receptor, diferencia de talla donante/receptor, tiempo de isquemia fría y número de incompatibilidades HLA.

Nuestro modelo se basa en un sistema de puntuación construido a partir de variables del donante o asociaciones donante/receptor para establecer su impacto sobre la supervivencia del injerto y variables únicamente del receptor para establecer su impacto sobre la supervivencia del paciente. La decisión de estudiar una cohorte entre el 2003 y el 2013 se fundamenta en el tiempo de seguimiento, dado que nos permitiría un periodo más largo de observación con el objetivo de conocer con mayor detalle la supervivencia del injerto y del paciente a largo plazo.

Como se puede observar en las **Tablas 4.8 y 4.9**, las variables que significativamente se asociaron con supervivencia del injerto a mediano y largo plazo (1 y 5 años, respectivamente) fueron edad del donante, diabetes

mellitus en el donante, causa de muerte y número de incompatibilidades HLA; mientras que las variables que significativamente se asociaron con supervivencia del receptor fueron edad del paciente, sexo del paciente, antecedente de trasplante previo, diabetes mellitus en el paciente, enfermedad arterial periférica en el paciente y toma crónica de anticoagulación. Ésta última refleja mayor comorbilidad cardiológica dado que la principal indicación para el tratamiento anticoagulante fueron las arritmias (fibrilación auricular, *flutter* auricular).

Previamente, Grams *et al* observaron que tanto la insuficiencia cardíaca congestiva como las arritmias cardíacas se asociaban a una menor supervivencia a 3 años tras el trasplante en receptores añosos (51) y Lemoine *et al* describieron hallazgos similares en un estudio más reciente, encontrando además que una fracción de eyección del ventrículo izquierdo igual o menor al 56% representaba un factor de riesgo independiente de muerte o fallo del injerto durante el primer año (52). Según nuestros conocimientos, la presencia de enfermedad arterial periférica no había sido descrita en el pasado como un factor asociado a peor supervivencia en los receptores añosos. Sin embargo, no representa un hallazgo sorprendente de nuestro modelo dado que es un signo de enfermedad cardiovascular establecida y mayor carga aterogénica.

Una de las fortalezas del modelo desarrollado para predecir la supervivencia del injerto es que se determina en ausencia de variables histológicas, evitando así la necesidad de realizar biopsias preimplantación, lo que conlleva una clara optimización de los procesos respecto a *scores* descritos previamente (21,53–56). Por otro lado, todas las variables incluidas en ambos modelos (*score* de riesgo del injerto y del receptor) pueden conocerse rápidamente solo con revisar la historia clínica del

donante, del receptor y el tipaje inmunológico (compatibilidades HLA), agilizando así la toma de decisiones.

Adicionalmente, a diferencia del modelo americano de riesgo (*Kidney Donor Profile Index – KDPI*) (25,30), nuestro *score* no establece un punto de corte que sugiera rechazar una oferta de donación por inviabilidad del órgano, sino que determina un riesgo porcentual de supervivencia del injerto en una población específica (donantes de edad avanzada). Es decir, que incluso un injerto con una puntuación de alto riesgo (y por tanto baja supervivencia esperada a mediano plazo) podría ser asignado a un receptor cuya esperanza de vida calculada, según nuestro *score* de supervivencia del potencial receptor (**Tabla 4.8**), fuera asimismo relativamente corta. Esto implicaría un manejo más eficiente de los recursos, evitando descartar órganos que podrían ser útiles para un determinado tipo de pacientes como pueden ser aquellos extremadamente añosos, frágiles o con mucha comorbilidad.

A destacar, estudios recientes en población europea apoyan una estrategia similar a la que proponemos dado que incluso injertos con un KDPI  $\geq 99\%$  (riesgo extremadamente alto de pérdida del injerto) – que serían muy probablemente rechazados en Estados Unidos para donación – asignados a receptores significativamente añosos tuvieron una supervivencia del injerto censurada por muerte a 5 años razonablemente buena (72,9%) (13).

Además, la utilización de injertos con KDPI  $> 85\%$  se ha asociado a un menor riesgo de mortalidad tras el primer año postrasplante en comparación con permanecer en lista de espera en pacientes mayores de 60 años (57). Por tanto, la asignación adecuada de un injerto marginal podría limitar el tiempo en diálisis en pacientes de edad avanzada, mejorando no solo su calidad de vida sino aumentando también su supervivencia.

A modo exploratorio, hemos realizado conjuntamente un estudio de la supervivencia del injerto y del receptor utilizando técnicas de aprendizaje automático. El objetivo consiste en caracterizar y lograr una segmentación estadística de esta población de injertos y receptores en la que las observaciones finales son las más homogéneas posibles. La utilidad que tiene este árbol de regresión sobre el tiempo de vida de las parejas injerto-receptor es que se puede utilizar para realizar predicciones, es decir, dado una nueva pareja receptor-injerto, se puede estimar su supervivencia a partir del perfil obtenido asignando esta nueva observación a la población correspondiente. Como se describe en los resultados, para generar predicciones de nuevas observaciones se utiliza el estimador de Kaplan-Meier de la función de supervivencia recuperando la censura bien sea para el injerto o para el receptor. Las predicciones de la función de supervivencia para esa nueva observación provienen del estimador de Kaplan-Meier asociado al nodo al que ha sido asignado esa población (**Figuras 4.9 – 4.13**). Otra opción es continuar obviando la censura y realizar predicciones conjuntas (pareja injerto-receptor) a partir de la función de empírica de supervivencia (Kaplan-Meier sin censura). La limitante lógica de proceder de esta última manera es el sesgo inherente en las predicciones por no considerar la censura en los datos.

## 5.2 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIAS Y FUNCIÓN DEL INJERTO

---

Nuestra cohorte tiene una edad, tanto de receptores como de donantes, superior a la mayoría de las series publicadas previamente en la literatura (3,9,10,12,41–49,58,59), con una media de edad de los receptores de 70,6 años y una media de edad de los donantes de 72,5 años. Hemos observado una supervivencia global del receptor a los 3 y 5 años de 86.6% y 80.8%, respectivamente (**Figura 4.2**). Considerando la media de edad de nuestra cohorte, los resultados son muy satisfactorios si se comparan con la mortalidad de este mismo grupo de edad en pacientes que permanecen en diálisis en España (60).

En este sentido, una razón fundamental para el TR en cualquier grupo de edad es el aumento de la supervivencia que ofrece el trasplante en comparación con continuar en diálisis. Las tasas de mortalidad en diálisis están disminuyendo, pero siguen siendo desproporcionadamente altas en adultos de edad avanzada. La mortalidad durante el primer año en pacientes de 65 años o más oscila entre el 30% y el 70%, según el origen de los datos y el umbral de edad (39,61,62). Múltiples estudios han confirmado el beneficio del TR receptores añosos (63,64), incluso con injertos de mayor riesgo o marginales (3). No obstante, estudios más recientes han sugerido que el beneficio en supervivencia disminuye o desaparece con los injertos de donantes con criterios expandidos.

Un estudio reciente basado en datos de la REIN (Red de Epidemiología e Información Renal de Francia) evaluó el riesgo de mortalidad en pacientes con una edad  $\geq 70$  años que iniciaron terapia renal sustitutiva entre el año

2002 y el 2013 (n = 41,716). Se incluyeron receptores de TR (el 78% de los donantes eran  $\geq 70$  años y el 55%  $\geq 75$  años), pacientes en diálisis y pacientes en diálisis que estaban en lista de espera para un TR; emparejados por edad, sexo, comorbilidades y tiempo en diálisis. Al comparar a los receptores de un TR frente a los que permanecieron en lista, la mortalidad no difirió significativamente al final del seguimiento. El TR no pareció aportar ningún beneficio de supervivencia a los pacientes sin comorbilidad cardiovascular ni diabetes. Sin embargo, cuando se comparó el TR frente a permanecer en diálisis (sin estar en lista), el beneficio de mortalidad fue evidente. A destacar, el tiempo de seguimiento fue mayor en estos casos (46). El principal mensaje del estudio es que se debe realizar una evaluación sistemática precoz de la elegibilidad de los pacientes añosos para el TR con el fin de ampliar la detección de pacientes con escasa supervivencia en diálisis.

Adicionalmente, una cohorte belga analizó la supervivencia en pacientes adultos en lista de espera para un primer TR de donante fallecido entre 2000 y 2012 (n = 3808). El desenlace primario fue la mortalidad durante la mediana del tiempo de espera más 3 años de seguimiento tras el TR o continuación en diálisis. Entre los pacientes mayores de 65 años, sólo el TR utilizando injertos con criterios estándar proporcionó un beneficio de supervivencia significativo en comparación con la diálisis. La mortalidad en estos casos fue del 16,3% frente a 20,5% utilizando injertos con criterios expandidos y del 24,6% en los casos que se mantenían en diálisis (47).

Respecto a la supervivencia del injerto, en nuestra cohorte se observó una supervivencia global del 76,9% a los 3 años y del 67,1% a los 5 años (**Figura 4.3**), mientras que la supervivencia censurada por muerte a los 3 y 5 años fue del 88,1% y 83,1%, respectivamente (**Figura 4.4**). Estas cifras

son similares – en algunos casos superiores – a las publicadas previamente por otros grupos. Por ejemplo, una cohorte italiana describió una supervivencia global a los 5 años del 75,2% utilizando injertos de donantes entre 70 y 79 años (10), una serie holandesa observó una cifra significativamente inferior (52,7%) utilizando injertos de donantes  $\geq 65$  años (12) y un registro del Reino Unido encontró una supervivencia (censurada por muerte) a 5 años del 81% utilizando injertos de donantes  $\geq 60$  años (38). La disparidad entre los resultados y la edad del donante sugiere que es necesario mejorar la selección si se pretende ampliar la asignación de injertos añosos a receptores de edad avanzada. La aplicación de un modelo de riesgo específicamente diseñado para este grupo etario, como nuestro *score*, sería por tanto una herramienta útil y deseable.

Finalmente, como se puede observar en la **Tabla 4.7**, la función mediana del injerto a lo largo del seguimiento fue óptima, observándose una creatinina sérica al año de 1,5 mg/dL (FGe 43,5 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) y de 1,4 mg/dL (FGe 44 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) a los 5 años. Una de las limitaciones de la utilización de injertos de donantes añosos es precisamente el riesgo de presentar un bajo rendimiento a mediano – largo plazo. Por ejemplo, en una serie relativamente reciente del Registro Holandés de Trasplantes de Órganos se observó que el 39% de los receptores mayores de 65 años que recibieron un injerto de donante en muerte encefálica (también mayor de 65 años) presentaban un FGe  $< 30$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> después de un año desde el TR (12). Los pacientes con un FGe tan bajo son susceptibles de mayor número de comorbilidades asociadas a la insuficiencia renal como la anemia por trastornos crónicos, el hiperparatiroidismo, las infecciones y la insuficiencia cardiaca congestiva. En este sentido, nuestros modelos de riesgo cobran particular relevancia dado que la asignación adecuada de un injerto potencialmente subóptimo debe ser meticulosa y basada en criterios

objetivos para evitar impactar negativamente en la calidad de vida de los pacientes.

## 5.3 ANÁLISIS DE CAUSAS DE PÉRDIDA DEL INJERTO

---

La principal causa de pérdida del injerto en nuestra serie fue la muerte del receptor, representando el 62,3% de los casos. Previamente se ha observado que los receptores añosos tienen siete veces más probabilidades de morir con un injerto funcionando (65), por lo que se considera que la supervivencia del injerto censurada por muerte constituye una medida sustancial de los resultados del injerto. Por otro lado, según datos del OPTN, el riesgo de mortalidad tras un TR es 4,4 veces mayor en pacientes  $\geq 70$  años comparado con aquellos en la franja de 35–49 años (66). Aunque el riesgo relativo de muerte es mayor en esta población, como ya se ha comentado antes, la supervivencia absoluta tras el TR en los receptores añosos es más que aceptable (10,38,58,59).

La segunda causa de pérdida del injerto encontrada en nuestro trabajo es el rechazo crónico, que se observó en el 17,9% de los casos. Uno de los planteamientos de la mayor supervivencia del injerto en la población añosa (altas tasas de muerte con injerto funcionando) es una posible menor tasa de rechazo (64). En nuestro caso, la pérdida del injerto secundaria a rechazo agudo únicamente representó el 1,7% de los casos, sustentando las observaciones previamente descritas en la literatura.

## 5.4 ANÁLISIS DE CAUSAS DE MUERTE DEL RECEPTOR

---

La principal causa identificable de muerte del receptor en nuestra serie fueron los eventos infecciosos, representando el 32,4% de los casos. Previamente, otros estudios habían descrito hallazgos similares. Lemoine *et al* encontraron que las infecciones fueron la causa más frecuente de muerte en receptores añosos de TR (58,8% al año y 47,5% a los 14 años) (52) mientras que Lai *et al* informaron que los que las infecciones fueron responsables del 55,2% de la mortalidad de los receptores de edad avanzada a los 5 años (67).

Es bien conocido que los receptores añosos tienen mayor riesgo de infecciones tras el TR (39,59,68). Estudios recientes han encontrado que los trasplantados renales añosos tienen mayor número de infecciones del tracto urinario bacterianas de aparición tardía además de mayor número de infecciones por citomegalovirus (CMV). La viremia CMV se presenta con más frecuencia durante los primeros 6 meses postrasplante (69) y algunos autores han sugerido realizar pautas antivirales profilácticas más prolongadas (52). Además, los receptores añosos experimentan más infecciones micobacterianas, co-infecciones e infecciones múltiples en comparación con los receptores más jóvenes (68). Es importante recordar, que durante el auge de la pandemia por SARS-CoV-2, la población extremadamente añosa fue particularmente afectada. Según un registro de la ERA-EDTA, el 44,3% de los portadores de un TR mayores de 75 años que padecieron la COVID-19 no sobrevivieron a la infección (70).

Dado el mayor riesgo de infección con el envejecimiento y su repercusión en la mortalidad, puede ser razonable considerar una inmunosupresión de inducción menos intensa (o ninguna) y minimizar la inmunosupresión de mantenimiento. No obstante, se debe tener mucha cautela dado que las consecuencias del rechazo agudo pueden ser más deletéreas en los receptores añosos (6). En la actualidad, se desconoce la estrategia inmunosupresora idónea para pacientes añosos que reciben un TR, fundamentalmente porque no se han diseñado estudios dirigidos a resolver esta acuciante cuestión. Algunos autores han realizado propuestas atractivas, aunque con bajo nivel de evidencia que las respalde (71).

Podemos concluir, que el aumento del riesgo de complicaciones infecciosas (y la mortalidad derivada de ello) debe tenerse especialmente en cuenta como parte de la toma de decisiones compartida cuando surge la posibilidad de un trasplante renal en un paciente añoso, así como en la adaptación del tratamiento inmunosupresor postrasplante.

## 5.5 LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS

---

La principal limitación de nuestro modelo es la ausencia de validación. Nuestro próximo objetivo es validarlo internamente y posteriormente en cohortes externas españolas e internacionales. Por otro lado, nuestra cohorte está representada por trasplantes renales realizados entre el 2003 y el 2013. Considerando los avances exponenciales de la medicina en la década más reciente y el envejecimiento progresivo de la población, se podría especular que nuestro modelo no es reproducible en las condiciones actuales.

# CAPÍTULO 6

## CONCLUSIONES

1) Nuestros resultados confirman que el trasplante renal es la mejor opción de terapia sustitutiva renal en pacientes añosos, incluyendo aquellos mayores de 70 años.

2) La media de edad de nuestros receptores fue 70,6 años y la media de edad de los donantes de 72,5 años. Hemos encontrado una supervivencia global del receptor a los 3 y 5 años de 86.6% y 80.8%, respectivamente. Considerando la media de edad de nuestra cohorte, los resultados son muy satisfactorios si se comparan con la mortalidad de este mismo grupo de edad en pacientes que permanecen en diálisis (mortalidad durante el primer año en pacientes >65 años oscila entre el 30% y el 70%, según el origen de los datos y el umbral de edad).

3) Un sistema de asignación de injertos añosos entre receptores añosos podría mejorar la supervivencia del injerto y del receptor. Es fundamental validar los modelos de riesgo de nuestro trabajo en cohortes locales y posteriormente en cohortes externas.

4) Las variables asociadas a la supervivencia del receptor en nuestro modelo de riesgo incluyen la edad del receptor, el sexo del receptor, el antecedente de trasplante previo, historia de diabetes mellitus, historia de enfermedad arterial periférica y toma crónica de anticoagulación; mientras que las variables asociadas a la supervivencia del injerto incluyen edad del donante, historia de diabetes mellitus en el donante, causa de muerte cerebrovascular y número de incompatibilidades HLA.

5) Todas las variables incluidas en nuestros modelos (*score* de riesgo del injerto y del receptor) pueden conocerse rápidamente solo con revisar la historia clínica del donante, del receptor y el tipaje inmunológico (compatibilidades HLA), agilizando así la toma de decisiones y optimizando el proceso sin necesidad de esperar al resultado de una biopsia preimplantación.

6) El objetivo de los modelos de riesgo dirigidos a la asignación de injertos renales marginales o con criterios expandidos no debe ser descartarlos, sino asignarlos al receptor más adecuado.

7) La principal causa (identificable) de muerte del paciente en nuestra serie de receptores añosos fueron los eventos infecciosos, confirmando observaciones previamente descritas en esta población y poniendo en relieve la importancia de desarrollar esquemas de inmunosupresión personalizados y probablemente profilaxis antibióticas más prolongadas.

8) En nuestra cohorte se observó una supervivencia global del injerto del 76,9% a los 3 años y del 67,1% a los 5 años, mientras que la supervivencia censurada por muerte a los 3 y 5 años fue del 88,1% y 83,1%, respectivamente. La muerte con injerto funcional fue la principal causa de pérdida del injerto.

# ANEXOS

## 7.1 ARTÍCULOS PUBLICADOS DIRECTAMENTE CON LA PRESENTE TESIS DOCTORAL

---

Jimena Cabrera, Mario Fernández-Ruiz, **Hernando Trujillo**, Esther González, María Molina, Natalia Polanco, Eduardo Hernández, Enrique Morales, Eduardo Gutiérrez, Juan Rodríguez Mori, Alejandra Canon, Alfredo Rodríguez-Antolín, Manuel Praga, Amado Andrés. *Kidney transplantation in the extremely elderly from extremely aged deceased donors: a kidney for each age*. **Nephrol Dial Transplant**. 2020 Apr **1;35(4):687-696**. doi: 10.1093/ndt/gfz293. PMID: 32049336.

## Kidney transplantation in the extremely elderly from extremely aged deceased donors: a kidney for each age

Jimena Cabrera<sup>1,2,3</sup>, Mario Fernández-Ruiz<sup>4</sup>, Hernando Trujillo<sup>5</sup>, Esther González<sup>5</sup>, María Molina<sup>5,6</sup>, Natalia Polanco<sup>5</sup>, Eduardo Hernández<sup>5</sup>, Enrique Morales<sup>5</sup>, Eduardo Gutiérrez<sup>5</sup>, Juan Rodríguez Mori<sup>7</sup>, Alejandra Canon<sup>2,3</sup>, Alfredo Rodríguez-Antolín<sup>8</sup>, Manuel Praga<sup>5,9</sup> and Amado Andrés<sup>5,9</sup>

<sup>1</sup>Programa de Prevención y Tratamiento de las Glomerulopatías, Hospital de Clínicas, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay, <sup>2</sup>Department of Nephrology, Hospital Evangélico, Montevideo, Uruguay, <sup>3</sup>Department of Nephrology, Hospital Militar, Montevideo, Uruguay, <sup>4</sup>Unit of Infectious Diseases, Hospital Universitario “12 de Octubre”, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital “12 de Octubre” (imas12), Madrid, Spain, <sup>5</sup>Department of Nephrology, Hospital Universitario “12 de Octubre”, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital “12 de Octubre” (imas12), Madrid, Spain, <sup>6</sup>Department of Nephrology, Hospital Universitari “Amau de Vilanova”, Lleida, Spain, <sup>7</sup>Department of Nephrology, Hospital Nacional “Alberto Sabogal Sologuren”, EsSalud, Callao, Peru, <sup>8</sup>Department of Urology, Hospital Universitario “12 de Octubre”, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital “12 de Octubre” (imas12), Madrid, Spain and <sup>9</sup>School of Medicine, Universidad Complutense, Madrid, Spain

Correspondence to: Amado Andrés; E-mail: aandres.hdoc@salud.madrid.org

### ABSTRACT

**Background.** Advances in life expectancy have led to an increase in the number of elderly people with end-stage renal disease (ESRD). Scarce information is available on the outcomes of kidney transplantation (KT) in extremely elderly patients based on an allocation policy prioritizing donor–recipient age matching.

**Methods.** We included recipients  $\geq 75$  years that underwent KT from similarly aged deceased donors at our institution between 2002 and 2015. Determinants of death-censored graft and patient survival were assessed by Cox regression.

**Results.** We included 138 recipients with a median follow-up of 38.8 months. Median (interquartile range) age of recipients and donors was 77.5 (76.3–79.7) and 77.0 years (74.7–79.0), with 22.5% of donors  $\geq 80$  years. Primary graft non-function occurred in 8.0% (11/138) of patients. Cumulative incidence rates for post-transplant infection and biopsy-proven acute rejection (BPAR) were 70.3% (97/138) and 15.2% (21/138), respectively. One- and 5-year patient survival were 82.1 and 60.1%, respectively, whereas the corresponding rates for death-censored graft survival were 95.6 and 93.1%. Infection was the leading cause of death (46.0% of fatal cases). The occurrence of BPAR was associated with lower 1-year patient survival [hazard ratio (HR) = 4.21, 95% confidence interval (CI) 1.64–10.82;  $P = 0.003$ ]. Diabetic nephropathy was the only factor predicting 5-year death-censored graft survival (HR = 4.82, 95% CI 1.08–21.56;  $P = 0.040$ ).

**Conclusions.** ESRD patients  $\geq 75$  years can access KT and remain dialysis free for their remaining lifespan by using grafts

from extremely aged deceased donors, yielding encouraging results in terms of recipient and graft survival.

**Keywords:** age-matching allocation, extremely aged donor, extremely elderly recipient, kidney transplantation, outcomes

### INTRODUCTION

Advances in healthcare have led to a rise in life expectancy in developed countries, with a progressive increase in the number of elderly people with good health-related quality of life (HRQoL). The epidemiology of end-stage renal disease (ESRD) has accordingly changed in Spain, with a notable increase in incidence and prevalence of this condition within the elderly age segment [1]. Kidney transplantation (KT) remains the treatment of choice for patients with ESRD of any age [2], since it provides the best survival rate and HRQoL with the lowest cost [3, 4]. Nevertheless, elderly patients often experience difficulties in accessing transplantation due to high comorbidity burden and perceived increased risks associated with surgical procedures and immunosuppression. In addition, it is likely that the shortage of deceased donors negatively impacts the management of the waiting list, giving priority to younger candidates to the detriment of the older ones. An allocation policy allowing for the use of young donor grafts to elderly recipients may result in suboptimal outcomes in terms of years of graft function if the recipient dies before reaching the expected graft survival time [5]. Moreover, transplants from older donors to younger recipients have been associated with higher risks of graft loss and

death [6, 7]. In contrast, this poorer survival would be compensated if these grafts were reserved for older recipients, taking into account their shorter life expectancy. Such a policy of donor–recipient age matching would eventually allow elderly ESRD patients to remain free from dialysis for most, if not all, of their remaining lifespan.

The Spanish donation model does not set an age limit for deceased donation, and, therefore a large number of extremely aged patients are being identified as potential donors. A third of deceased donors in Spain are currently >70 years of age and 10% of them are >80 years [8]. This enlarging pool of organs from very aged donors offers the possibility of transplantation to elderly recipients without competing with younger candidates on the waiting list.

There are successful reports of KT in very old recipients from younger living or deceased donors [9, 10]. In most of these studies, however, recipients had low comorbidity and donors were significantly younger. Our group has shown that grafts from extremely old deceased donors ( $\geq 75$  years) can provide satisfactory results in younger recipients undergoing single or double KT after an extensive functional and histological assessment that included pre-transplant graft biopsy [11]. Nevertheless, graft and patient outcomes resulting from an allocation policy that prioritizes age mismatch between extremely aged donors and recipients have not been reported.

Single and double transplants using grafts from very aged donors have been regularly performed at our institution for two decades. In view of the favourable results, we have progressively extended this strategy to recipients of increasing age with greater comorbidity burden. The present study was aimed at reporting long-term outcomes of extremely elderly ( $\geq 75$  years) KT recipients from very aged deceased donors as well as at assessing the determinants of graft and patient survival in this poorly investigated population.

## MATERIALS AND METHODS

### Study population and setting

This observational retrospective cohort study was performed at the University Hospital '12 de Octubre' (Madrid, Spain). Between January 2002 and December 2015, a total of 2036 KT procedures were performed at our institution. For the present analysis, we selected extremely elderly recipients ( $\geq 75$  years) from similarly aged deceased donors during such period. The study was performed in accordance with the ethical standards laid down in the Declarations of Helsinki and Istanbul. The local Clinical Research Ethics Committee approved the study protocol. The need for written informed consent was waived due to the retrospective nature of the research.

A number of pre-transplant, perioperative and post-transplant variables were recorded by using a standardized case report form. We specifically collected the occurrence of immune (acute and chronic rejection) and non-immune (infectious, cardiovascular and metabolic) complications until April 2018 or, alternatively, the date of death, graft loss or last contact (whatever occurred first).

### Study procedures

According to our institutional practice, ESRD patients  $\geq 75$  years with a life expectancy longer than the estimated time on the waiting list were considered for KT if no absolute contraindications were identified. We considered absolute contraindications to be the presence of ongoing infection, a recent history of malignancy, left ventricular ejection fraction  $< 50\%$ , chronic liver disease with portal hypertension, relevant neurological or psychiatric conditions, and urinary tract and/or vascular abnormalities that could potentially prevent graft placement.

Pre-emptive transplantation was considered only when a graft from an extremely aged donor was available and there were no alternative extremely elderly candidates listed for KT on dialysis at that moment. The suitability of the kidney was established in the presence of (i) adequate graft macroscopic appearance of the parenchyma, vessels and urinary tract and (ii) donor serum creatinine level (sCr)  $\leq 1.0$  mg/dL. Histological examination was commonly performed until 2010.

All patients received prophylaxis for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia with trimethoprim–sulfamethoxazole or monthly inhaled pentamidine for 6–9 months. In patients at high risk for cytomegalovirus (CMV) infection, universal prophylaxis with oral valganciclovir was given for 3 [seropositive recipients (R+) receiving induction with antithymocyte globulin (ATG)] or 3–6 months [serology mismatch [donor positive (D+)/recipient negative (R–)]].

### Study definitions

Causes of ESRD were categorized according to the ERA-EDTA classification [12]. Biopsy-proven acute rejection (BPAR) was suspected in the presence of an otherwise unexplained acute increase in sCr and subsequently confirmed by histological assessment. Delayed graft function (DGF) was defined as the requirement for dialysis within the first week after transplantation. In patients undergoing pre-emptive KT, DGF was considered if sCr did not decrease from the patient's baseline level (before transplantation) at 72 h after transplantation. Diagnosis of primary graft non-function (PNF) required the permanent lack of graft function from the time of transplantation that led to the continuation of chronic dialysis or retransplantation. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation [13]. The definition of CMV disease included viral syndrome and end organ disease [14]. Proven or probable invasive fungal disease (IFD) was defined according to the European Organization on Research and Treatment in Cancer/Mycoses Study Group criteria [15]. Death-censored graft survival was defined as the time from transplantation until to permanent graft failure leading to return to dialysis or retransplantation. Non-death-censored graft survival included either graft loss or death with functioning graft.

### Statistical analysis

Quantitative data are shown as mean  $\pm$  standard deviation (SD) or median with interquartile range (IQR). Qualitative variables are expressed as absolute and relative frequencies. Categorical variables were compared using the Chi-square test,

whereas Student's *t* or Mann–Whitney *U* test was applied for continuous variables. Repeated measures were compared with the Student's *t*-test for paired samples or the Wilcoxon test. A logistic regression analysis was performed to identify factors predicting PNF, with associations expressed as odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs). Patient and graft survival were estimated by the Kaplan–Meier method. Separate univariate and multivariate Cox regression models (with backward stepwise selection) were constructed to evaluate the factors predicting (1 and 5 years) patient survival and (5 years) death-censored graft survival. Since we applied an 'intention-to-treat' approach to analyse factors influencing patient survival, the entire study cohort was included in these models. On the contrary, analyses of graft function and factors predicting death-censored graft survival were performed after excluding those patients that experienced PNF. Results were expressed as hazard ratios (HRs) with 95% CIs. Statistical analysis was performed with SPSS version 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

## RESULTS

### Characteristics of the study population

Overall, 138 patients were included, accounting for 6.8% of the 2036 KT procedures performed at our centre during the study period. The median (IQR) follow-up was 38.8 months (11.5–75.4). Demographics and clinical characteristics of recipients are presented in Table 1. Median (IQR) age at transplantation was 77.5 years (76.3–79.7), with 29 patients (21.0%) being ≥80 years. Recipients exhibited notable pre-transplant comorbidities, including chronic heart disease [63 patients (45.7%)], diabetes mellitus [45 (32.6%)] and chronic obstructive pulmonary disease [19 (13.8%)]. The most common causes of ESRD were hypertensive nephrosclerosis [36 (26.1%)] and diabetic nephropathy [33 (23.9%)]. Most patients [119 (86.2%)] were on dialysis before transplantation, whereas the rate of previous KT was low [9 (6.5%)].

Donor characteristics are presented in Table 2. Median (IQR) age was 77.0 years (74.7–79.0) and 31 of them (22.5%) were ≥80 years. Pre-implantation biopsy was performed in 75 procedures (54.3%). Glomerular sclerosis was most commonly <10% (70.7%), whereas only 11 cases (14.7%) had a percentage ≥15.

Most patients [91.9% (124/135)] received induction with an anti-CD25 monoclonal antibody. Maintenance regimen mainly consisted of tacrolimus, mycophenolic acid (MPA) and steroids [123/135 (91.1% of patients with available data); Table 3]. Steroid minimization with subsequent withdrawal was carried out in 18.5% (25/135) of the patients, whereas 11.1% (15/135) underwent conversion to the mammalian target of rapamycin inhibitor to minimize tacrolimus nephrotoxicity or with the aim of controlling CMV or BK polyomavirus viremia.

### Post-transplant complications

Nine patients (6.5%) suffered PNF (Table 3). The causes of PNF included graft thrombosis [*n* = 3 (two venous and one arterial)], irreversible acute tubular necrosis (*n* = 3), acute

Table 1. Demographics and baseline clinical characteristics of recipients (*n* = 138)

Variable	
Age at transplantation [median (range)], years	77.5 (76.3–79.7)
Gender (male), <i>n</i> (%)	83 (60.1)
Cardiovascular risk factors, <i>n</i> (%)	
Hypertension	124 (89.9)
Diabetes mellitus	45 (32.6)
Dyslipidaemia	58 (42.0)
Prior or current smoking history	32 (23.2)
Pre-transplant chronic conditions, <i>n</i> (%)	
Heart disease	63 (45.7)
Hypertensive heart disease	36 (26.1)
Coronary artery disease	17 (12.3)
Valvular disease	7 (5.1)
Pulmonary arterial hypertension	3 (2.2)
Cerebrovascular disease	21 (15.2)
Chronic obstructive pulmonary disease	19 (13.8)
Obstructive sleep apnoea–hypopnoea syndrome	8 (5.8)
Ocular disorder <sup>a</sup>	15 (10.9)
Lower limb peripheral arterial disease	17 (12.3)
Aortic atherosclerosis <sup>b</sup>	54 (39.1)
Venous thromboembolic event	10 (7.2)
Obesity (BMI ≥30 kg/m <sup>2</sup> )	37 (26.8)
Malignancy <sup>c</sup>	20 (14.5)
Solid organ tumour	12 (8.7)
Cutaneous tumour	9 (6.5)
Aetiology of underlying ESRD, <i>n</i> (%)	
Chronic hypertensive nephropathy	36 (26.1)
Diabetic nephropathy	33 (23.9)
Glomerular disease	13 (9.4)
Tubulointerstitial nephritis	12 (8.7)
Polycystic kidney disease (adult type)	10 (7.2)
Acquired obstructive nephropathy	4 (2.9)
Glomerulonephritis secondary to systemic disease	4 (2.9)
Ischaemic nephropathy	3 (2.2)
Chronic kidney disease secondary to tumour nephrectomy	2 (1.3)
AA amyloid secondary to chronic inflammation	2 (1.3)
Alport syndrome	2 (1.3)
Aetiology uncertain/unknown	15 (10.9)
Other <sup>d</sup>	2 (1.3)
Anti-HCV-positive serostatus, <i>n</i> (%)	5 (3.6)
Anti-HBsAg-positive serostatus, <i>n</i> (%)	8 (5.8)
CMV serostatus, <i>n</i> (%) <sup>e</sup>	
D+/R+	117 (84.8)
D–/R+	13 (9.4)
D+/R–	2 (1.4)
D–/R–	1 (0.7)
Pre-transplant renal replacement therapy, <i>n</i> (%)	119 (86.2)
Haemodialysis	115 (83.3)
Continuous ambulatory peritoneal dialysis	4 (2.9)
Dialysis vintage [median (IQR)], months	14 (8–24)
Prior KT, <i>n</i> (%)	9 (6.5)
Baseline laboratory values (mean ± SD)	
Haemoglobin, g/dL	13.0 ± 1.6
Albumin, g/dL	4.1 ± 0.8
PRA levels, % [ <i>n</i> (%)] <sup>f</sup>	
Peak PRA >10%	4 (3.4)
Current PRA >10%	2 (1.7)
Peak or current PRA >50%	0 (0.0)

<sup>a</sup>Includes glaucoma, cataracts or retinopathy.

<sup>b</sup>Demonstrated by CT scan.

<sup>c</sup>One patient had colorectal carcinoma and non-melanoma skin cancer.

<sup>d</sup>Includes atheroembolic renal disease and light chain deposition disease.

<sup>e</sup>Data on CMV serostatus were not available in five patients.

<sup>f</sup>Data on PRA levels were not available in 20 patients.

AA, amyloid A; BMI, body mass index; D, donor; HBsAg, hepatitis B virus surface antigen; PRA, panel reactive antibody; R, recipient.

Table 2. Donor characteristics (n = 138)

Variable	
Age at donation [median (range)], years	77.0 (74.7–79.0)
Gender (male), n (%) <sup>a</sup>	54 (45.8)
sCr level (mean ± SD), mg/dL	0.7 ± 0.2
Glomerular sclerosis, n/N (%) <sup>b</sup>	
No sclerosis	19/75 (25.3)
<10% of glomeruli per biopsy	34/75 (45.3)
10–15% of glomeruli per biopsy	11/75 (14.7)
15–20% of glomeruli per biopsy	8/75 (10.7)
>20% of glomeruli per biopsy	3/75 (4.0)
DBD donor, n (%)	138 (100.0)
Cause of death, n (%)	
Stroke	114 (82.6)
Trauma	20 (14.5)
Anoxia	4 (2.9)
Number of HLA mismatches [median (IQR)]	4 (3–5)

<sup>a</sup>Data on donor gender were not available in 20 patients.

<sup>b</sup>Percentages based on 75 donors who underwent pre-transplant kidney biopsy. DBD, donation after brain death.

T cell-mediated rejection (n = 1), haemorrhage (n = 1) and urinary fistula (n = 1). Previous KT (OR = 9.62, 95% CI 21.80–51.37; P = 0.008) and the number of human leucocyte antigen (HLA) mismatches [OR (per unitary increment) = 2.17, 95% CI 1.09–4.34; P = 0.028] were identified as independent factors for PNF (Table 4). On the other hand, 74 patients (53.6%) developed DGF, with a median (IQR) time until functional recovery of 6 days (4–11). Some types of surgical complications occurred in 37.0% of patients (51/138).

The cumulative incidence rate of BPAR was 15.2% (21/138) (Table 5). Most of the episodes of BPAR were T cell-mediated [63.6% (14/22)], followed by antibody-mediated episodes [27.3% (6/22)]. All patients diagnosed with T cell-mediated rejection were treated with steroid boluses and two of them also received ATG due to steroid resistance. Episodes of antibody-mediated rejection received steroid boluses, plasmapheresis and intravenous immunoglobulins, whereas rituximab was additionally used in two of them.

Overall, 97 patients (70.3%) developed 182 episodes of post-transplant infection during the follow-up (Table 5). The most common source was the urinary tract [41.3% (57/138)]. The diagnosis of CMV disease was established in 19.6% of patients (27/138) after a median (IQR) interval of 79 days (40.5–388.8), mostly in the form of viral syndrome. The incidence of proven or probable IFD was 6.5% (9/138), with invasive candidiasis accounting for most of the cases.

The cumulative incidence of cardiovascular events was 26.1% (36/138), including coronary artery disease [2.9% (4/138)], cerebrovascular disease [2.2% (3/138)] and lower limb peripheral arterial disease with critical ischaemia [2.2% (3/138)]. New-onset diabetes after transplantation was diagnosed in 8.0% (11/138) of the overall cohort and 11.8% (11/93) of non-diabetic patients at the time of transplantation.

The rate of *de novo* malignancy was 15.2% (21/138), mainly in the form of solid organ tumour [6.5% (9/138)]. The median (IQR) interval to the diagnosis was 22.3 months (15.5–51.2).

Table 3. Peri-transplant variables and early post-transplant events (n = 138)

Variable	
Type of transplant, n (%)	
Single kidney	131 (94.9)
Double kidney	7 (5.1)
Cold ischaemia time (mean ± SD), h	22.5 ± 5.0
Induction therapy, n (%) <sup>a</sup>	
Basiliximab	122 (90.4)
Daclizumab	2 (1.5)
ATG	6 (4.4)
None	5 (3.7)
Primary immunosuppression regimen, n (%) <sup>a</sup>	
Tacrolimus, MPA, steroids	123 (91.1)
Tacrolimus, azathioprine, steroids	6 (4.4)
Cyclosporine, MPA, steroids	3 (2.2)
Belatacept, MPA, steroids	2 (1.5)
MPA, steroids	1 (0.7)
Delayed introduction of CNI, n/N (%) <sup>a,b</sup>	12/132 (9.1)
Interval from transplantation to introduction of CNI [median (IQR)], days	6.5 (4.3–7)
CMV antiviral prophylaxis, n (%) <sup>a</sup>	8 (5.9)
Early initiation of anticoagulant therapy, n (%) <sup>a,c</sup>	20 (14.8)
Early post-transplant events	
PNF, n (%)	9 (6.5)
DGF, n (%)	74 (53.6)
Surgical complications, n (%)	51 (37.0)
Surgical site haematoma	14 (10.1)
Urinary fistula	14 (10.1)
Wound dehiscence	9 (6.5)
Lymphocele	8 (5.8)
Ureteral stenosis	3 (2.2)
Others	3 (2.2)

<sup>a</sup>Data on immunosuppression, prophylaxis and anticoagulation therapy were not available in three patients.

<sup>b</sup>Percentage based on the subgroup of patients that received CNI-containing regimens (n = 132).

<sup>c</sup>Anticoagulation therapy was initiated due to elevated renal arterial resistance index in the Doppler examination (n = 7), previous venous thromboembolic event (n = 6), atrial fibrillation (n = 5) or thrombophilia (n = 1). CNI, calcineurin inhibitor.

### Patient outcomes

Sixty-three patients (45.6%) died during follow-up at a median (IQR) interval of 38.1 months (7.7–77.4). One- and 5-year patient survival rates were 82.1 and 60.1%, respectively (Figure 1). Post-transplant infection [46.0% (29/63)], cardiovascular event [22.2% (14/63)] and malignancy [4.8% (3/63)] were the most common causes of death [that could not be identified in 12.7% of cases (8/63)]. Very early mortality (i.e. within the first month) occurred in 2.9% of patients (4/138) and was due to cardiovascular disease [acute myocardial infarction (n = 2) and acute mesenteric ischaemia (n = 1)] and infection [septic shock secondary to surgical site infection (n = 1)].

Venous thromboembolic event previous to transplantation and BPAR during the first post-transplant year were associated with lower 1-year survival at the univariate level. Only the occurrence of BPAR (HR = 4.21, 95% CI 1.64–10.82; P = 0.003) remained in the multivariate Cox model (Table 6).

A previous history of chronic heart disease and peripheral artery disease, positive serology for hepatitis C virus (HCV) and the occurrence of DGF were found to predict 5-year patient survival at the univariate analysis. Pre-transplant heart disease (HR

Table 4. Univariate and multivariate analysis of risk factors for the occurrence of PNF

	PNF (n = 11)	Graft function (n = 127)	P-value <sup>a</sup>	Univariate, OR (95% CI)	Multivariate <sup>e</sup> , OR (95% CI)	P-value
Recipient age (mean ± SD), years	78.4 ± 2.4	78.1 ± 2.4	0.708			
Recipient gender (male), n (%)	9 (81.8)	74 (58.3)	0.199			
Pre-transplant conditions, n (%)						
Diabetes mellitus	6 (54.5)	39 (30.7)	0.176			
Heart disease	3 (27.3)	60 (47.2)	0.202			
Atherothrombotic disease <sup>b</sup>	3 (27.3)	45 (35.4)	0.747			
Venous thromboembolic event	1 (9.1)	9 (7.2)	0.583			
Obesity	5 (45.5)	32 (25.6)	0.170			
Prior KT, n (%)	3 (27.3)	6 (4.7)	<b>0.025</b>	7.56 (1.59–35.98)	9.62 (21.80–51.37)	0.008
Chronic hypertensive nephropathy, n (%)	3 (27.3)	33 (26.0)	1.000			
Diabetic nephropathy, n (%)	5 (45.5)	28 (22.0)	0.132			
Glomerular disease, n (%)	0 (0.0)	13 (10.2)	0.599			
Positive anti-HCV serostatus, n (%)	0 (0.0)	5 (3.9)	1.000			
Pre-transplant renal replacement therapy, n (%)	10 (90.9)	109 (85.8)	1.000			
Dialysis vintage [median (IQR)], months	19 (6.8–28.5)	12 (8–24)	0.585			
Donor age (mean ± SD), years	78.6 ± 3.1	76.3 ± 4.5	0.106			
Donor sCr level (mean ± SD), mg/dL	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.862			
Number of HLA mismatches [median (IQR)] <sup>c</sup>	4.5 (4–5)	4 (3–5)	<b>0.025</b>	1.98 (1.04–3.76)	2.17 (1.09–4.34)	0.028
Peak PRA level >10%, n (%) <sup>d</sup>	1 (16.7)	3 (3.6)	0.245			
Cold ischaemia time (mean ± SD), h	22.2 ± 3.9	22.5 ± 5.1	0.857			
Double KT, n (%)	0 (0.0)	7 (5.5)	1.000			
ATG as induction therapy, n (%)	0 (0.0)	6 (4.8)	1.000			

<sup>a</sup>Univariate P-values <0.05 are indicated in bold characters.

<sup>b</sup>Coronary artery disease, cerebrovascular disease and/or peripheral arterial disease in lower limbs.

<sup>c</sup>OR per unitary increment.

<sup>d</sup>Data on PRA levels were not available in 4 and 16 patients in the 'PNF' and 'graft function' groups, respectively.

<sup>e</sup>Hosmer and Lemeshow test P = 0.868.

PRA, panel reactive antibody.

= 3.74, 95% CI 1.75–7.98; P = 0.001), positive anti-HCV serology (HR = 3.97, 95% CI 1.36–11.59; P = 0.012) and DGF (HR = 2.52, 95% CI 1.18–5.39; P = 0.018) acted as independent risk factors (Table 7). Neither recipient nor donor age was found to have a significant impact on 1- or 5-year survival.

#### Graft outcomes

Once those patients that developed PNF were excluded (n = 11), seven recipients (5.1%) experienced graft loss after a median (IQR) interval of 175 days (34–805) from transplantation. One- and 5-year death-censored graft survival rates were 95.6 and 93.1%, respectively (Figure 2). The only factor that influenced 5-year death-censored graft survival was the presence of diabetic nephropathy (HR = 4.82, 95% CI 1.08–21.56; P = 0.040) (Table 8).

Regarding the evolution of graft function, eGFR remained essentially stable from Month 6 through Year 5 after transplantation (41.3 ± 16.7 versus 47.1 ± 17.1 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, respectively; P-value for trend = 0.218), whereas 24-h proteinuria decreased during this period (0.61 ± 1.34 versus 0.39 ± 0.31 g; P-value for trend = 0.045; Figure 3).

## DISCUSSION

Although favourable outcomes have been reported for old KT recipients [9–11], previous experiences included selected patients with low comorbidity burden that received grafts from substantially younger deceased or living donors. To our knowledge, the present study is the first one to analyse long-term

outcomes in a cohort of extremely elderly recipients—with substantial comorbidity—from similarly aged deceased donors (median ages of 77.5 and 77.0 years, respectively). Donor–recipient age matching prevents elderly subjects from competing on the waiting list with younger recipients for grafts from young donors. Our experience also clarifies a number of concerns regarding the benefits to be expected from KT in this rapidly increasing age segment within the ESRD population. Thus, we suggest that patients aged ≥75 years with no absolute contraindications (i.e. severe underlying conditions or recent malignancy) should be considered for transplantation. In addition, grafts used in this setting may come from extremely aged donors that would not be otherwise suitable for younger recipients. Our group had previously reported that a non-negligible number of kidneys from donors ≥60 years are discarded due to the absence of suitable elderly candidates [16]. Furthermore, the present experience supports that preserved renal function in the donor and adequate graft appearance are valid criteria to ensure an appropriate renal mass without the need of dual transplantation in this type of recipients.

An important consideration in the present study is that the long-term survival observed was significantly higher than that reported for ESRD patients of similar age that remain on dialysis in Spain [1]. Other series have observed a 5-year survival rate as low as 12.5% for dialysed patients ≥75 years and 29% for those on the waiting list [17]. Analyses from the US Renal Data System [2, 17, 18] and the Norwegian Renal Registry [19] have also found an increased survival for older ESRD patients that underwent KT as compared with those listed or on dialysis,

Table 5. Cumulative incidence of major post-transplant events in the overall cohort (n = 138)

Post-transplant event	
BPAR, n (%)	21 (15.2)
Two or more episodes	1/21 (4.8)
Interval from transplantation [median (IQR)], days	55 (24–131.5)
Biopsy-proven chronic rejection, n (%)	6 (4.3)
Post-transplant infection, n (%)	97 (70.3)
Urinary tract infection	57 (41.3)
Bloodstream infection	43 (31.2)
Lower respiratory tract infection and pneumonia	32 (23.2)
Surgical site infection	26 (18.8)
CMV disease	27 (19.6)
Viral syndrome	14 (10.1)
Colitis	12 (8.7)
Esophagitis	1 (0.7)
Digestive tract infection	24 (17.4)
Infective endocarditis	6 (4.3)
Proven or probable IFD	9 (6.5)
Invasive candidiasis	5 (3.6)
Invasive aspergillosis	4 (2.9)
Renal artery stenosis, n (%)	16 (11.6)
NODAT, n (%)	11 (8.0)
Cardiovascular event, n (%)	36 (26.1)
Congestive heart failure	26 (18.8)
Acute coronary syndrome	4 (2.9)
Stroke	3 (2.2)
Critical peripheral arterial disease <sup>a</sup>	3 (2.2)
Venous thromboembolic event, n (%)	6 (4.3)
De novo malignancy, n (%)	21 (15.2)
Solid organ tumour <sup>b</sup>	9 (6.5)
Non-melanoma skin carcinoma	8 (5.8)
Kaposi sarcoma	3 (2.2)
Multiple myeloma	1 (0.7)
Graft loss (including PNF), n (%)	18 (13.0)
All-cause mortality at the end of follow-up, n (%)	63 (45.7)
1-year mortality rate	20 (14.5)
5-year mortality rate	42 (30.4)

<sup>a</sup>Ischaemic pain at rest, ulcer or gangrene in one or both legs attributed to proven peripheral arterial disease.

<sup>b</sup>Primary sites included lung (n = 4), prostate (n = 2), pancreas (n = 1), bladder (n = 1) and kidney (n = 1).

NODAT, new onset diabetes mellitus after transplantation.

although recipients in these studies usually had a low comorbidity burden and received grafts from much younger donors. Likewise, an estimation tool based on a combination of the Kidney Donor Profile Index (KDPI) and the Estimated Post-Transplant Survival Score (EPTS) has demonstrated an absolute mortality reduction in patients receiving marginal kidneys compared with waitlisted individuals. For example, 5-year survival in subjects with an EPTS of 80 was 47% among KT candidates as compared with 70% for transplanted patients with a KDPI as high as 80. Of note, the impact of KDPI on survival benefit was greatly influenced by EPTS [20]. A recent analysis from the United Network of Organ Sharing reported lower mortality after the first year in patients >60 years that received a graft with a KDPI >85 years (either for pre-emptive and non-pre-emptive transplantation) [21]. It should be noted that data recently published from the French national cohort on KT recipients >70 years found no benefit in terms of survival as compared with those that remained listed, but survival was still better than in a similar population on dialysis [22]. In addition to increased

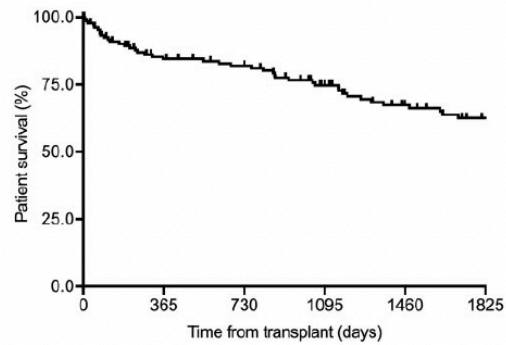


FIGURE 1: Kaplan–Meier curve for patient survival in the overall study cohort (n = 138).

survival rates, elderly recipients score higher in all HRQoL domains than dialysed patients and even than the general population of similar age and gender [23].

Patient survival at 1 (82.1%) and 5 years (60.1%) was remarkable considering the advanced age of the recruited patients (mean of 77.0 years, with one-fifth of them exceeding 80 years) and the amount of pre-transplant comorbidities. Perioperative mortality was lower than that reported after hip replacement surgery in a similarly aged cohort in Spain (2.9% versus 5.3%, respectively) [24], with deaths due to cardiovascular and infectious complications. An increased mortality risk in the elderly population during the first post-transplant months in comparison with listed patients has been already observed in an analysis from the Scientific Registry of Transplant Recipients including >5000 patients aged >70 years. Nonetheless, this risk appeared to significantly decrease in the longer term [18].

The only factor independently associated with 1-year mortality was previous BPAR. Haldal *et al.* reported that the occurrence of an acute rejection episode during the first 3 months was a strong predictor of premature death in recipients >60 years old. However, in the younger group, early rejection only predicted death-censored graft loss [9]. In the study by Lemoine *et al.* [25] on KT recipients aged >70 years, acute rejection was identified as a risk factor for patient death or graft loss within the first year. Since the infection was the main cause of death in our cohort (accounting for 46.0% of fatal cases), it is plausible that the host's increased susceptibility resulting from the combined effect of immunosenescence and anti-rejection therapy could have played a negative impact on patient survival through the first post-transplant year. High mortality rates due to infectious complications in elderly recipients have been described in the previous series [19, 25, 26]. Thus, targeted prevention practices should be encouraged in this patient population, including prolonged prophylaxis or tapering of immunosuppression (with particular focus on strategies aimed at early steroid withdrawal).

The incidence observed for BPAR (15.2%) was lower than that reported from the Eurotransplant Senior Program (ESP) study (43.2%) [27], in which recipient mean age (67.9 years) was notably lower than in our cohort. The greater immunogenicity

**Table 6. Factors predicting 1-year patient survival in the overall cohort (n = 138)**

	Survivors (n = 118)	Non-survivors (n = 20)	P-value <sup>a</sup>	Univariate, HR (95% CI)	P-value	Multivariate, HR (95% CI)	P-value
Recipient age (mean ± SD), years	78.1 ± 2.3	78.1 ± 2.9	0.920				
Recipient gender (male), n (%)	69 (58.5)	14 (70.0)	0.330				
Pre-transplant conditions, n (%)							
Diabetes mellitus	41 (34.7)	4 (20.0)	0.193				
Heart disease	50 (42.4)	13 (65.0)	0.060				
Cerebrovascular disease	20 (16.9)	1 (5.0)	0.310				
Lower limb peripheral arterial disease	14 (11.9)	3 (15.0)	0.714				
Atherothrombotic disease <sup>b</sup>	42 (35.6)	6 (30.0)	0.627				
Chronic obstructive pulmonary disease	16 (13.7)	3 (15.0)	1.000				
Venous thromboembolic event	6 (5.2)	4 (20.0)	<b>0.040</b>	3.27 (1.09–9.79)	0.034	–	–
Obesity	30 (25.9)	7 (35.0)	0.396				
Malignancy	21 (18.1)	4 (20.0)	0.763				
Prior KT, n (%)	6 (5.1)	3 (15.0)	0.124				
Chronic hypertensive nephropathy, n (%)	31 (26.3)	5 (25.0)	0.905				
Diabetic nephropathy, n (%)	31 (26.3)	2 (10.0)	0.158				
Glomerular disease, n (%)	12 (10.2)	1 (5.0)	0.692				
Tubulointerstitial nephritis, n (%)	9 (7.6)	3 (15.0)	0.382				
Positive anti-HCV serostatus, n (%)	3 (2.5)	2 (10.0)	0.153				
Pre-transplant renal replacement therapy, n (%)	101 (85.6)	18 (90.0)	1.000				
Dialysis vintage [median (IQR)], months	12 (8–22.5)	22.5 (7–35.3)	0.131				
Baseline haemoglobin (mean ± SD), g/dL	13.1 ± 1.6	12.6 ± 1.8	0.161				
Baseline albumin (mean ± SD), g/dL	4.2 ± 0.9	4.1 ± 0.4	0.617				
Donor age (mean ± SD), years	76.3 ± 4.3	77.3 ± 4.9	0.368				
Number of HLA mismatches [median (IQR)]	4 (3–5)	4.5 (4–5)	0.163				
Peak PRA level >10%, n (%) <sup>c</sup>	2 (2.6)	2 (15.4)	0.098				
Cold ischaemia time (mean ± SD), h	22.3 ± 4.9	23.7 ± 5.3	0.292				
ATG as induction therapy, n (%)	5 (4.3)	1 (5.0)	1.000				
CMV antiviral prophylaxis, n (%) <sup>d</sup>	7 (6.1)	1 (5.0)	1.000				
Early initiation of anticoagulant therapy, n (%) <sup>d</sup>	16 (13.9)	4 (20.0)	0.498				
DGF, n (%) <sup>e</sup>	64 (57.1)	10 (66.7)	0.482				
BPAR in the first year, n (%)	13 (11.0)	7 (35.0)	<b>0.011</b>	3.63 (1.44–9.14)	0.006	4.21 (1.64–10.82)	0.003

<sup>a</sup>Univariate P-values <0.05 are indicated in bold characters.

<sup>b</sup>Coronary artery disease, cerebrovascular disease and/or peripheral arterial disease in lower limbs.

<sup>c</sup>Data on PRA levels were not available in 20 patients.

<sup>d</sup>Data on prophylaxis and anticoagulation therapy were not available in three patients.

<sup>e</sup>Patients with PNF were excluded.

PRA, panel reactive antibody.

of kidneys from aged donors is well described as well as the higher impact of acute rejection on graft function due to less functional reserve and lower recovery capacity [28]. Although BPAR was not associated with graft loss, we did find an association with patient mortality within the first year.

Currently, there is no agreement on the optimal immunosuppression for elderly recipients. Tacrolimus-based regimens, either with early initiation after transplantation or in a delayed fashion, followed by steroid withdrawal have shown favourable results [29]. Although evidence is scarce, standard triple immunosuppression containing low doses of MPA, steroids and calcineurin inhibitors—with or without anti-CD25 induction—is the most frequently used in the elderly segment of KT recipients [30].

The incidence of PNF in the present cohort (6.5%) was very similar to that reported from the ESP (7.9%) [31]. A global analysis of the ESP reported similar percentages of PNF in the group of donors ≥65 years whose grafts were allocated to recipients ≥65 years (7.3%) or to recipients of any age (8.3%). On the other hand, PNF was less common in the group of recipients between 60 and 64 years of age that received a kidney from

a younger donor, suggesting an impact for donor age [32]. We found no association between PNF and donor age, presumably due to the extremely aged donor pool in our study. Nevertheless, the fact that previous transplantation and the number of HLA mismatches were identified as independent risk factors for PNF would rather point to an immunological basis.

Once excluding patients with never-functioning grafts, 1- and 5-year death-censored graft survival was excellent (95.6% and 93.1%, respectively). Diabetic nephropathy was the only risk factor for graft loss identified. However, it is possible that the low number of events would have prevented the identification of additional predisposing factors. Of note, neither donor age nor the extent of glomerular sclerosis in the pre-implantation biopsy were associated with long-term graft loss. As expected, the main cause of graft loss was recipient death. In fact, as many as 84.1% of the patients died with a functioning graft, suggesting that pre-transplant donor and graft assessment on the basis of clinical and macroscopic features constitutes a valid method for ensuring good outcomes and obviates the need for pre-implantation biopsy. Although graft outcomes are

Table 7. Factors predicting 5-year patient survival in the overall cohort (n = 138)

	Survivors (n = 96)	Non-survivors (n = 42)	P-value <sup>a</sup>	Univariate, HR (95% CI)	P-value	Multivariate, P-value HR (95% CI)
Recipient age (mean ± SD), years	78.2 ± 2.4	77.9 ± 2.4	0.541			
Recipient gender (male), n (%)	56 (58.3)	27 (64.3)	0.511			
Pre-transplant conditions, n (%)						
Diabetes mellitus	31 (32.3)	14 (33.3)	0.904			
Heart disease	34 (35.4)	29 (69.0)	<b>0.0002</b>	2.84	0.002	3.74 0.001
Cerebrovascular disease	15 (15.6)	6 (14.3)	0.840			
Lower limb peripheral arterial disease	8 (8.3)	9 (21.4)	<b>0.031</b>	2.41	0.020	– –
Atherothrombotic disease <sup>b</sup>	29 (30.2)	19 (45.2)	0.088			
Chronic obstructive pulmonary disease	13 (13.7)	6 (14.3)	0.925			
Venous thromboembolic event	4 (4.3)	6 (14.3)	0.069			
Obesity	22 (23.4)	15 (35.7)	0.136			
Malignancy	17 (18.1)	8 (19.0)	0.893			
Prior KT, n (%)	5 (5.2)	4 (9.5)	0.455			
Chronic hypertensive nephropathy, n (%)	26 (27.1)	10 (23.8)	0.687			
Diabetic nephropathy, n (%)	22 (22.9)	11 (26.2)	0.678			
Glomerular disease, n (%)	11 (11.5)	2 (4.8)	0.343			
Tubulointerstitial nephritis, n (%)	7 (7.3)	5 (11.9)	0.512			
Positive anti-HCV serostatus, n (%)	1 (1.0)	4 (9.5)	<b>0.030</b>	3.95	0.009	3.97 0.012
Donor age (mean ± SD), years	76.3 ± 4.3	76.8 ± 4.8	0.555			
Number of HLA mismatches [median (IQR)]	4 (3–5)	4.5 (4–5)	0.311			
Peak PRA level >10%, n (%) <sup>c</sup>	2 (3.2)	2 (7.1)	0.586			
CMV antiviral prophylaxis, n (%) <sup>d</sup>	7 (7.4)	1 (2.4)	0.434			
Early initiation of anticoagulant therapy, n (%) <sup>d</sup>	14 (14.9)	6 (14.6)	0.969			
DGF, n (%) <sup>e</sup>	47 (51.6)	27 (75.0)	<b>0.016</b>	2.72	0.010	2.52 0.018
BPAR, n (%)	12 (12.5)	9 (21.4)	0.179			
Graft function at Month 12 (CKD-EPI), mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	40.5 ± 13.6	39.8 ± 14.3	0.840			

<sup>a</sup>Univariate P-values <0.05 are indicated in bold characters.

<sup>b</sup>Coronary artery disease, cerebrovascular disease and/or peripheral arterial disease in lower limbs.

<sup>c</sup>Data on PRA levels were not available in 20 patients.

<sup>d</sup>Data on prophylaxis and anticoagulation therapy were not available in three patients.

<sup>e</sup>Patients with PNF were excluded.

CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation; PRA, panel reactive antibody.

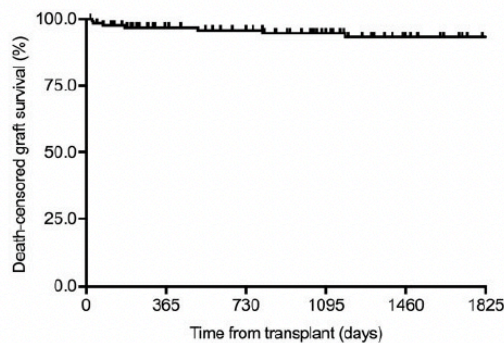


FIGURE 2: Kaplan–Meier curve for death-censored graft survival after excluding patients that developed PNF (n = 127).

worse when aged deceased donors are used as compared with younger ones, our series shows that the long-term function of grafts obtained from donors with a median age of 77 years is expected to be good enough to ensure an acceptable dialysis-free survival among extremely elderly ESRD patients, since most of them died with a functioning graft. On the contrary, we consider that the use of grafts from younger donors in the very elderly population is inadequate since ‘effective’ time of graft

function is lost because of lower life expectancy [5]. Indeed, donor–recipient age matching (old-for-old) has shown good results, as already shown by our group [11, 33] and further supported by reports from other registries that described a survival benefit for patients receiving grafts from donors aged >65 years [34–36].

The main limitation of our study lies in the lack of a control group composed of ESRD patients with comparable age and comorbidities remaining on dialysis or on the waiting list. Therefore, all comparisons have been made with previous experiences reported in the literature. We did not assess HRQoL following transplantation. The relatively small sample and low number of certain events (i.e. graft loss) may have limited statistical power to detect outcome determinants. Finally, the single-centre design could compromise the external validity of our results.

In conclusion, the present experience suggests that ESRD patients aged ≥75 years without absolute contraindications (i.e. severe conditions or recent malignancy) can successfully undergo KT from extremely aged deceased donors, resulting in a survival benefit when compared with those that remain on dialysis or listed for transplantation. The use of kidneys from extremely aged deceased donors would offer the possibility of transplantation to very old recipients without a detrimental impact on younger candidates in terms of organ allocation.

Table 8. Factors predicting 5-year death-censored graft survival after excluding those patients that developed PNF (n = 127)

	Graft survival (n = 120)	Graft failure (n = 7)	P-value <sup>a</sup>	HR (95% CI)	P-value
Recipient age (mean ± SD), years	77.9 ± 2.3	79.8 ± 3.5	0.229		
Recipient gender (male), n (%)	69 (57.5)	5 (71.4)	0.698		
Pre-transplant conditions, n (%)					
Diabetes mellitus	35 (29.2)	4 (57.1)	0.200		
Heart disease	56 (46.7)	4 (57.1)	0.706		
Atherothrombotic disease <sup>b</sup>	41 (34.2)	4 (57.1)	0.244		
Venous thromboembolic event	9 (7.6)	0 (0.0)	1.000		
Obesity	29 (24.6)	3 (42.9)	0.371		
Prior KT, n (%)	6 (5.0)	0 (0.0)	1.000		
Chronic hypertensive nephropathy, n (%)	32 (26.7)	1 (14.3)	0.676		
Diabetic nephropathy, n (%)	24 (20.0)	4 (57.1)	<b>0.042</b>	4.82 (1.08–21.56)	0.040
Glomerular disease, n (%)	13 (10.8)	0 (0.0)	1.000		
Tubulointerstitial nephritis, n (%)	10 (8.3)	0 (0.0)	1.000		
Positive anti-HCV serostatus, n (%)	5 (4.2)	0 (0.0)	1.000		
Dialysis vintage [median (IQR)], months	12 (8 - 23.8)	23 (9 - 34.5)	0.317		
Donor age (mean ± SD), years	76.4 ± 4.5	74.9 ± 3.3	0.387		
Donor sCr level (mean ± SD), mg/dL	0.7 ± 0.2	0.6 ± 0.3	0.305		
Number of HLA mismatches [median (IQR)]	4 (3–5)	5 (2–6)	0.597		
Peak PRA level >10%, n (%) <sup>c</sup>	3 (3.8)	0 (0.0)	1.000		
Cold ischaemia time (mean ± SD), h	22.4 ± 5.2	24.2 ± 2.1	0.417		
ATG as induction therapy, n (%)	6 (5.1)	0 (0.0)	1.000		
DGF, n (%)	69 (57.5)	5 (71.4)	0.698		
BPAR, n (%)	19 (15.8)	1 (14.3)	1.000		

<sup>a</sup>P-values <0.05 are indicated in bold characters.

<sup>b</sup>Coronary artery disease, cerebrovascular disease and/or peripheral arterial disease in lower limbs.

<sup>c</sup>Data on PRA levels were not available in 16 patients.

<sup>d</sup>Data on prophylaxis and anticoagulation therapy were not available in three patients.

PRA, panel reactive antibody.

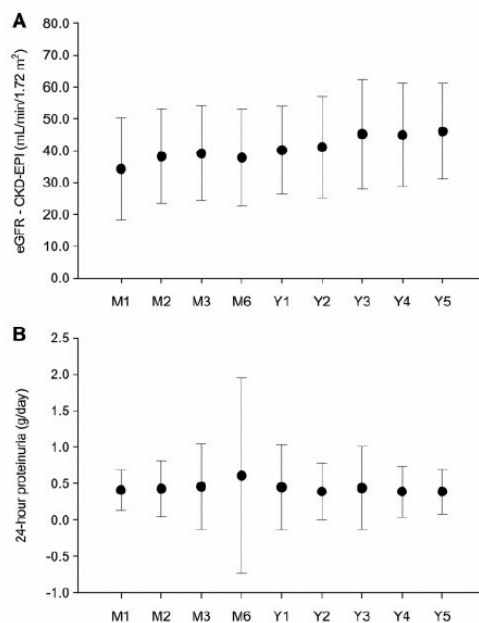


FIGURE 3: Evolution of graft function throughout the first 5 years after transplantation: (A) eGFR and (B) 24-h proteinuria. Mean values are represented by circles and SDs are represented by whiskers. CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to acknowledge Mari Paz Cebrián, Sofía Vázquez, María Soledad Vereda, Enriqueta Nuño, Tomás Bello, Dr Rosario Berterretche, Dr Alicia Alemán, Dr Oscar Noboa, Dr Alejandro Ferreiro and Dr Ec Fiorella Cavalleri for their valuable collaboration in patient management and data collection.

## FUNDING

This research was supported by 'Plan Nacional de I + D + I' and Instituto de Salud Carlos III [Proyecto Integrado de Excelencia (PIE) 13/00045], Subdirección General de Redes y Centros de Investigación Cooperativa, Spanish Ministry of Science, Innovation and Universities, Spanish Renal Research Network [REDinREN (RD12/0021/0029)]—co-financed by the European Development Regional Fund (EDRF) 'A way to achieve Europe' and by the Fundación Mutua Madrileña (FMM 2017). J.C. holds an ISN-Saulo Klahr-funded fellowship. M.F.-R. holds a clinical research contract 'Miguel Servet' (CP 18/00073) from the Spanish Ministry of Science, Innovation and Universities, Instituto de Salud Carlos III.

## AUTHORS' CONTRIBUTIONS

J.C., M.F.-R., H.T., E.G. and A.A. designed the original research; J.C., M.F.-R., H.T., E.G., M.M., N.P., E.H., E.M., E.G., J.R.M. and A.C. carried out carried assessment and data collection; J.C. and M.F.-R. performed statistical analysis; J.C., M.F.-R. and H.T. drafted the manuscript; and A.R.-A., M.P.

and A.A. critically reviewed and completed the final draft of the manuscript.

#### CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors have no conflicts of interest to disclose. The results presented in this article have not been published previously in whole or part, except in abstract format.

#### REFERENCES

1. Martín Escobar E; Registro Español de Enfermos Renales (REER). The Spanish Renal Registry: 2013 report and evolution from 2007-2013. *Nefrología* 2016; 36: 97-120
2. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL *et al*. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341: 1725-1730
3. Whiting JF, Kiberd B, Kalo Z *et al*. Cost-effectiveness of organ donation: evaluating investment into donor action and other donor initiatives. *Am J Transplant* 2004; 4: 569-573
4. Laupacis A, Keown P, Pus N *et al*. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int* 1996; 50: 235-242
5. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Gaston RS *et al*. Kidneys from deceased donors: maximizing the value of a scarce resource. *Am J Transplant* 2005; 5: 1725-1730
6. Waiser J, Schreiber M, Budde K *et al*. Age-matching in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 696-700
7. Chavalitdharmong D, Gill J, Takemoto S *et al*. Patient and graft outcomes from deceased kidney donors age 70 years and older: an analysis of the organ procurement transplant network/united network of organ sharing database. *Transplantation* 2008; 85: 1573-1579
8. Spanish National Transplant Organization (Organización Nacional de Trasplantes). Memorias de actividad y donación en trasplantes, año 2018. Memoria trasplante renal. [http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria Renal 2018\\_para\\_colgar.pdf](http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria%20Renal_2018_para_colgar.pdf) (4 August 2019, date last accessed)
9. Haldal K, Hartmann A, Leivestad T *et al*. Clinical outcomes in elderly kidney transplant recipients are related to acute rejection episodes rather than pretransplant comorbidity. *Transplantation* 2009; 87: 1045-1051
10. Lønning K, Midtvedt K, Leivestad T *et al*. Are octogenarians with end-stage renal disease candidates for renal transplantation? *Transplantation* 2016; 100: 2705-2709
11. Andrés A, Morales JM, Herrero JC *et al*. Double versus single renal allografts from aged donors. *Transplantation* 2000; 69: 2060-2066
12. European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry. ERA-EDTA Registry Annual Report 2017, 2019
13. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH *et al*; for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-612
14. Humar A, Michaels M; AST ID Working Group on Infectious Disease Monitoring. American Society of Transplantation recommendations for screening, monitoring and reporting of infectious complications in immunosuppression trials in recipients of organ transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 262-274
15. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP *et al*. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1813-1821
16. Andrés A, Polanco N, Cebrian MP *et al*. Kidneys from elderly deceased donors discarded for transplantation. *Transplant Proc* 2009; 41: 2379-2381
17. Macrae J, Friedman AL, Friedman EA *et al*. Live and deceased donor kidney transplantation in patients aged 75 years and older in the United States. *Int Urol Nephrol* 2005; 37: 641-648
18. Rao PS, Merion RM, Ashby VB *et al*. Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the scientific registry of transplant recipients. *Transplantation* 2007; 83: 1069-1074
19. Haldal K, Hartmann A, Grootendorst DC *et al*. Benefit of kidney transplantation beyond 70 years of age. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1680-1687
20. Bae S, Massie AB, Thomas AG *et al*. Who can tolerate a marginal kidney? Predicting survival after deceased donor kidney transplant by donor-recipient combination. *Am J Transplant* 2019; 19: 425-433
21. Jay CL, Washburn K, Dean PG *et al*. Survival benefit in older patients associated with earlier transplant with high KDPI kidneys. *Transplantation* 2017; 101: 867-872
22. Legeai C, Andrianasolo RM, Moranne O *et al*. Benefits of kidney transplantation for a national cohort of patients aged 70 years and older starting renal replacement therapy. *Am J Transplant* 2018; 18: 2695-2707
23. Rebollo P, Ortega F, Baltar JM *et al*. Is the loss of health-related quality of life during renal replacement therapy lower in elderly patients than in younger patients? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1675-1680
24. Alvarez-Nebreda MI, Jiménez AB, Rodríguez P *et al*. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone* 2008; 42: 278-285
25. Lemoine M, Titeca Beauport D, Lobbedez T *et al*. Risk factors for early graft failure and death after kidney transplantation in recipients older than 70 years. *Kidney Int Rep* 2019; 4: 656-666
26. Morales JM, Marcén R, Del Castillo D *et al*. Risk factors for graft loss and mortality after renal transplantation according to recipient age: a prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: iv39-iv46
27. Fritsche L, Hörstrup J, Budde K *et al*. Old-for-old kidney allocation allows successful expansion of the donor and recipient pool. *Am J Transplant* 2003; 3: 1434-1439
28. de Fijter JW, Mallat MJ, Doxiadis II *et al*. Increased immunogenicity and cause of graft loss of old donor kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1538-1546
29. Andrés A, Budde K, Clavien P-A *et al*. A randomized trial comparing renal function in older kidney transplant patients following delayed versus immediate tacrolimus administration. *Transplantation* 2009; 88: 1101-1108
30. Montero N, Pérez-Sáez MJ, Pascual J *et al*; DESCARTES Working Group; DESCARTES ERA-EDTA Board. Immunosuppression in the elderly renal allograft recipient: a systematic review. *Transplant Rev (Orlando)* 2016; 30: 144-153
31. Bahde R, Vowinkel T, Unser J *et al*. Prognostic factors for kidney allograft survival in the Eurotransplant Senior Program. *Ann Transplant* 2014; 19: 201-209
32. Frei U, Noeldeke J, Machold-Fabrizzi V *et al*. Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients—a 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Program. *Am J Transplant* 2008; 8: 50-57
33. Herrero JC, Gutiérrez E, Martínez A *et al*. Results of kidney transplantation in recipients over 70 years of age: experience at a single center. *Transplant Proc* 2003; 35: 1675-1676
34. Oppenheimer F, Aljama P, Asensio PC *et al*. The impact of donor age on the results of renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (Suppl 3): iii11-15
35. Perez Saez MJ, Arcos E, Comas J *et al*. Survival benefit from kidney transplantation using kidneys from deceased donors aged  $\geq 75$  years: a time-dependent analysis. *Am J Transplant* 2016; 16: 2724-2733
36. Lloveras J, Arcos E, Comas J *et al*. A paired survival analysis comparing hemodialysis and kidney transplantation from deceased elderly donors older than 65 years. *Transplantation* 2015; 99: 991-996

Received: 6.11.2019; Editorial decision: 10.12.2019

# BIBLIOGRAFÍA

---

1. Artiles A, Domínguez A, Subiela JD, Boissier R, Campi R, Prudhomme T, et al. Kidney Transplant Outcomes in Elderly Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Open Sci.* 2023 May;51:13–25.
2. Singh P, Ng YH, Unruh M. Kidney Transplantation Among the Elderly: Challenges and Opportunities to Improve Outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2016 Jan;23(1):44–50.
3. Rao PS, Merion RM, Ashby VB, Port FK, Wolfe RA, Kayler LK. Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Transplantation.* 2007 Apr 27;83(8):1069–74.
4. Pippias M, Kramer A, Noordzij M, Afentakis N, Alonso de la Torre R, Ambühl PM, et al. The European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association Registry Annual Report 2014: a summary. *Clin Kidney J.* 2017 Apr;10(2):154–69.
5. Vigneau C, Kolko A, Stengel B, Jacquelinet C, Landais P, Rieu P, et al. Ten-years trends in renal replacement therapy for end-stage renal disease in mainland France: Lessons from the French Renal Epidemiology and Information Network (REIN) registry. *Nephrol Ther.* 2017 Jun;13(4):228–35.
6. Hebert SA, Ibrahim HN. Kidney Transplantation in Septuagenarians: 70 Is the New 60! *Kidney Int Rep.* 2019 Mar 23;4(5):640–2.
7. Tullius SG, Rabb H. Improving the Supply and Quality of Deceased-

Donor Organs for Transplantation. *N Engl J Med*. 2018 May 17;378(20):1920–9.

8. Tullius SG, Tran H, Guleria I, Malek SK, Tilney NL, Milford E. The combination of donor and recipient age is critical in determining host immunoresponsiveness and renal transplant outcome. *Ann Surg*. 2010 Oct;252(4):662–74.

9. Chavalitdhamrong D, Gill J, Takemoto S, Madhira BR, Cho YW, Shah T, et al. Patient and graft outcomes from deceased kidney donors age 70 years and older: an analysis of the Organ Procurement Transplant Network/United Network of Organ Sharing database. *Transplantation*. 2008 Jun 15;85(11):1573–9.

10. Messina M, Diena D, Dellepiane S, Guzzo G, Lo Sardo L, Fop F, et al. Long-Term Outcomes and Discard Rate of Kidneys by Decade of Extended Criteria Donor Age. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Feb 7;12(2):323–31.

11. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2003;3 Suppl 4:114–25.

12. Peters-Sengers H, Berger SP, Heemskerk MBA, Al Arashi D, Homan van der Heide JJ, Hemke AC, et al. Stretching the Limits of Renal Transplantation in Elderly Recipients of Grafts from Elderly Deceased Donors. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Feb;28(2):621–31.

13. Lehner LJ, Kleinstauber A, Halleck F, Khadzhyonov D, Schrezenmeier E, Duerr M, et al. Assessment of the Kidney Donor Profile Index in a European cohort. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Aug 1;33(8):1465–72.

14. Lee APK, Abramowicz D. Is the Kidney Donor Risk Index a step forward in the assessment of deceased donor kidney quality? *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Aug;30(8):1285–90.
15. Formica RN. Perspectives on the Strengths and Weaknesses of the National Kidney Allocation System. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Dec 7;12(12):2056.
16. Cooper M, Formica R, Friedewald J, Hirose R, O'Connor K, Mohan S, et al. Report of National Kidney Foundation Consensus Conference to Decrease Kidney Discards. *Clin Transplant*. 2019 Jan;33(1):e13419.
17. Mohan S, Chiles MC, Patzer RE, Pastan SO, Husain SA, Carpenter DJ, et al. Factors leading to the discard of deceased donor kidneys in the United States. *Kidney Int*. 2018 Jul;94(1):187–98.
18. Mathur AK, Ashby VB, Sands RL, Wolfe RA. Geographic variation in end-stage renal disease incidence and access to deceased donor kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2010 Apr;10(4 Pt 2):1069–80.
19. Nyberg SL, Matas AJ, Rogers M, Harmsen WS, Velosa JA, Larson TS, et al. Donor scoring system for cadaveric renal transplantation. *Am J Transplant*. 2001 Jul;1(2):162–70.
20. Nyberg SL, Matas AJ, Kremers WK, Thostenson JD, Larson TS, Prieto M, et al. Improved scoring system to assess adult donors for cadaver renal transplantation. *Am J Transplant*. 2003 Jun;3(6):715–21.
21. Remuzzi G, Cravedi P, Perna A, Dimitrov BD, Turturro M, Locatelli G, et al. Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med*. 2006 Jan 26;354(4):343–52.
22. Savoye E, Legendre C, Neuzillet Y, Peraldi MN, Grimbert P, Ouali

N, et al. Long-term survival benefit from dual kidney transplantation using kidneys from donors with very extended criteria—a French cohort between 2002 and 2014. *Nephrol Dial Transplant*. 2022 Apr 25;37(5):982–90.

23. Ramspek CL, El Moumni M, Wali E, Heemskerk MBA, Pol RA, Crop MJ, et al. Development and external validation study combining existing models and recent data into an up-to-date prediction model for evaluating kidneys from older deceased donors for transplantation. *Kidney Int*. 2021 Jun;99(6):1459–69.

24. Schold JD, Kaplan B, Baliga RS, Meier-Kriesche HU. The broad spectrum of quality in deceased donor kidneys. *Am J Transplant*. 2005 Apr;5(4 Pt 1):757–65.

25. Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, Andreoni KA, Wolfe RA, Merion RM, et al. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. *Transplantation*. 2009 Jul 27;88(2):231–6.

26. Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Peng Y, Weinhandl ED. A simple tool to predict outcomes after kidney transplant. *Am J Kidney Dis*. 2010 Nov;56(5):947–60.

27. Watson CJE, Johnson RJ, Birch R, Collett D, Bradley JA. A simplified donor risk index for predicting outcome after deceased donor kidney transplantation. *Transplantation*. 2012 Feb 15;93(3):314–8.

28. Molnar MZ, Nguyen DV, Chen Y, Ravel V, Streja E, Krishnan M, et al. Predictive Score for Posttransplantation Outcomes. *Transplantation*. 2017 Jun;101(6):1353–64.

29. Vinson AJ, Kiberd BA, Davis RB, Tennankore KK.

Nonimmunologic Donor-Recipient Pairing, HLA Matching, and Graft Loss in Deceased Donor Kidney Transplantation. *Transplant Direct*. 2019 Jan;5(1):e414.

30. Organ Procurement and Transplantation Network. A Guide to Calculating and Interpreting the Kidney Donor Profile Index (KDPI) [Internet]. 2023 Apr [cited 2023 Sep 27]. Available from: <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/allocation-calculators/kdpci-calculator/learn-about-kdpci/>

31. Dahmen M, Becker F, Pavenstädt H, Suwelack B, Schütte-Nütgen K, Reuter S. Validation of the Kidney Donor Profile Index (KDPI) to assess a deceased donor's kidneys' outcome in a European cohort. *Sci Rep*. 2019 Aug 2;9:11234.

32. Crannell WC, Perkins JD, Leca N, Kling CE. Deceased donor kidneys are discarded at higher rates when labeled as high kidney donor profile index. *Am J Transplant*. 2022 Dec;22(12):3087–92.

33. Organ Procurement and Transplantation Network. A Guide to Calculating and Interpreting the Estimated Post-Transplant Survival (EPTS) Score Used in the Kidney Allocation System (KAS) [Internet]. 2023 Apr [cited 2023 Sep 27]. Available from: <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/allocation-calculators/epts-calculator/learn-about-epts/>

34. Bae S, Massie AB, Thomas AG, Bahn G, Luo X, Jackson KR, et al. Who can tolerate a marginal kidney? Predicting survival after deceased donor kidney transplant by donor-recipient combination. *Am J Transplant*. 2019 Feb;19(2):425–33.

35. S. Levey A, A. Stevens L, H. Schmid C, Yaping (Lucy) Zhang,

- F. Castro III A, I. Feldman H, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* 150(9):604–12.
36. Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RB. Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions. *Stat Med.* 2004 May 30;23(10):1631–60.
37. Breiman L, Friedman J, Stone CJ, Olshen RA. *Classification and Regression Trees.* Taylor & Francis; 1984. 372 p.
38. Ibrahim M, Greenhall GHB, Summers DM, Mumford L, Johnson R, Baker RJ, et al. Utilization and Outcomes of Single and Dual Kidney Transplants from Older Deceased Donors in the United Kingdom. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020 Sep 7;15(9):1320–9.
39. Fleetwood VA, Caliskan Y, Rub FAA, Axelrod D, Lentine KL. Maximizing opportunities for kidney transplantation in older adults. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2023 Mar 1;32(2):204–11.
40. Iske J, Roesel MJ, Martin F, Schroeter A, Matsunaga T, Maenosono R, et al. Transplanting Old Organs Promotes Senescence in Young Recipients. *Am J Transplant [Internet].* 2023 Oct 30 [cited 2023 Oct 31];0(0). Available from: [https://www.amjtransplant.org/article/S1600-6135\(23\)00803-1/fulltext](https://www.amjtransplant.org/article/S1600-6135(23)00803-1/fulltext)
41. Boesmueller C, Biebl M, Scheidl S, Oellinger R, Margreiter C, Pratschke J, et al. Long-term outcome in kidney transplant recipients over 70 years in the Eurotransplant Senior Kidney Transplant Program: a single center experience. *Transplantation.* 2011 Jul 27;92(2):210–6.
42. Huang E, Poommipanit N, Sampaio MS, Kuo HT, Reddy P, Gritsch HA, et al. Intermediate-term outcomes associated with kidney

- transplantation in recipients 80 years and older: an analysis of the OPTN/UNOS database. *Transplantation*. 2010 Nov 15;90(9):974–9.
43. Heldal K, Hartmann A, Grootendorst DC, de Jager DJ, Leivestad T, Foss A, et al. Benefit of kidney transplantation beyond 70 years of age. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 May;25(5):1680–7.
44. Heldal K, Hartmann A, Leivestad T, Svendsen MV, Foss A, Lien B, et al. Clinical outcomes in elderly kidney transplant recipients are related to acute rejection episodes rather than pretransplant comorbidity. *Transplantation*. 2009 Apr 15;87(7):1045–51.
45. Macrae J, Friedman AL, Friedman EA, Eggers P. Live and deceased donor kidney transplantation in patients aged 75 years and older in the United States. *Int Urol Nephrol*. 2005;37(3):641–8.
46. Legeai C, Andrianasolo RM, Moranne O, Snanoudj R, Hourmant M, Bauwens M, et al. Benefits of kidney transplantation for a national cohort of patients aged 70 years and older starting renal replacement therapy. *Am J Transplant*. 2018 Nov;18(11):2695–707.
47. Hellemans R, Kramer A, De Meester J, Collart F, Kuypers D, Jadoul M, et al. Does kidney transplantation with a standard or expanded criteria donor improve patient survival? Results from a Belgian cohort. *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Apr 26;36(5):918–26.
48. Giessing M, Fuller TF, Friedersdorff F, Deger S, Wille A, Neumayer HH, et al. Outcomes of transplanting deceased-donor kidneys between elderly donors and recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Jan;20(1):37–40.
49. Shi B, Ying T, Chadban SJ. Survival after kidney transplantation compared with ongoing dialysis for people over 70 years of age: A

- matched-pair analysis. *Am J Transplant*. 2023 Oct;23(10):1551–60.
50. Faravardeh A, Eickhoff M, Jackson S, Spong R, Kukla A, Issa N, et al. Predictors of graft failure and death in elderly kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2013 Dec 27;96(12):1089–96.
51. Grams ME, Kucirka LM, Hanrahan CF, Montgomery RA, Massie AB, Segev DL. Candidacy for kidney transplantation of older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Jan;60(1):1–7.
52. Lemoine M, Titeca Beauport D, Lobbedez T, Choukroun G, Hurault de Ligny B, Hazzan M, et al. Risk Factors for Early Graft Failure and Death After Kidney Transplantation in Recipients Older Than 70 Years. *Kidney Int Rep*. 2019 May;4(5):656–66.
53. Anglicheau D, Loupy A, Lefaucheur C, Pessione F, Létourneau I, Côté I, et al. A simple clinico-histopathological composite scoring system is highly predictive of graft outcomes in marginal donors. *Am J Transplant*. 2008 Nov;8(11):2325–34.
54. Ruggenenti P, Silvestre C, Boschiero L, Rota G, Furian L, Perna A, et al. Long-term outcome of renal transplantation from octogenarian donors: A multicenter controlled study. *Am J Transplant*. 2017 Dec;17(12):3159–71.
55. De Vusser K, Lerut E, Kuypers D, Vanrenterghem Y, Jochmans I, Monbaliu D, et al. The predictive value of kidney allograft baseline biopsies for long-term graft survival. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Nov;24(11):1913–23.
56. Naesens M. Zero-Time Renal Transplant Biopsies: A Comprehensive Review. *Transplantation*. 2016 Jul;100(7):1425–39.

57. Jay CL, Washburn K, Dean PG, Helmick RA, Pugh JA, Stegall MD. Survival Benefit in Older Patients Associated With Earlier Transplant With High KDPI Kidneys. *Transplantation*. 2017 Apr;101(4):867–72.
58. Doucet BP, Cho Y, Campbell SB, Johnson DW, Hawley CM, Teixeira-Pinto ARM, et al. Kidney Transplant Outcomes in elderly Recipients: An Australia and New Zealand Dialysis and Transplant (ANZDATA) Registry Study. *Transplant Proc*. 2021;53(6):1915–26.
59. Bhargava V, Meena P, Agrawaal K, Gaur L, Rana D, Bhalla A, et al. Outcomes of Kidney Transplantation in the Elderly Recipients. *Indian J Nephrol*. 2021;31(4):370–6.
60. Sociedad Española de Nefrología. Registro Español de Enfermos Renales [Internet]. 2022 Nov [cited 2023 Oct 5]. Available from: <https://www.senefro.org/modules.php?name=webstructure&idwebstructure=29>
61. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Bragg-Gresham J, Balkrishnan R, et al. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2019 Mar;73(3 Suppl 1):A7–8.
62. Wachterman MW, O’Hare AM, Rahman OK, Lorenz KA, Marcantonio ER, Alicante GK, et al. One-Year Mortality After Dialysis Initiation Among Older Adults. *JAMA Intern Med*. 2019 Jul 1;179(7):987–90.
63. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999 Dec 2;341(23):1725–30.

64. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JLR. How great is the survival advantage of transplantation over dialysis in elderly patients? *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Apr;19(4):945–51.
65. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int*. 2000 Jan;57(1):307–13.
66. Dieplinger G, Everly MJ. Understanding trends and predictors of outcome in elderly renal transplant recipients: an analysis of the UNOS registry. *Clin Transpl*. 2013;1–11.
67. Lai X, Chen G, Qiu J, Wang C, Chen L. Recipient-related risk factors for graft failure and death in elderly kidney transplant recipients. *PLoS One*. 2014;9(11):e112938.
68. Kim JS, Jeong KH, Lee DW, Lee SY, Lee SH, Yang J, et al. Epidemiology, risk factors, and clinical impact of early post-transplant infection in older kidney transplant recipients: the Korean organ transplantation registry study. *BMC Geriatr*. 2020 Dec 2;20(1):519.
69. Hemmersbach-Miller M, Alexander BD, Sudan DL, Pieper C, Schmader KE. Infections after kidney transplantation. Does age matter? *Clin Transplant*. 2019 Apr;33(4):e13516.
70. Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC, Couchoud C, Sánchez-Álvarez JE, Garneata L, et al. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int*. 2020 Dec 1;98(6):1540–8.
71. Krenzien F, ElKhal A, Quante M, Rodriguez Cetina Biefer H, Hirofumi U, Gabardi S, et al. A Rationale for Age-Adapted

Immunosuppression in Organ Transplantation. *Transplantation*. 2015  
Nov;99(11):2258–68.