



# Proyecto Prometeo 2

TRASPLANTE RENAL CON DONANTES Y RECEPTORES LÍMITE

Organizado por:







Con la colaboración de:

**SANDOZ** A Novartis  
Division





## TRASPLANTE RENAL CON DONANTES Y RECEPTORES LÍMITE

-  **Grupo 1** Evaluación del Receptor Límite para Trasplante Renal.
-  **Grupo 2** Evaluación del Donante para Trasplante Renal con Criterios Expandidos.
-  **Grupo 3** Tratamiento Inmunosupresor con Donantes Expandidos y Receptores Límite.
-  **Grupo 4** Trasplante Renal con Donantes y Receptores Límite.

### Coordinadores

**Dr. Francesc Moreso**

Jefe Clínico de Trasplante Renal, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona.

**Dr. Alex Gutiérrez Dalmau**

Unidad de Trasplante Renal, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.



# GRUPO 1

## EVALUACIÓN DEL RECEPTOR LÍMITE PARA TRASPLANTE RENAL

Organizado por:



Con la colaboración de:

**SANDOZ** A Novartis  
Division





Proyecto  
**Prometeo 2**

# GRUPO 1

## EVALUACIÓN DEL RECEPTOR LÍMITE PARA TRASPLANTE RENAL

**PORTAVOZ:** DRA. NATALIA POLANCO FERNÁNDEZ

- Frederic Cofan Pujol
- Leónidas Luis Cruzado Vega
- M<sup>o</sup> Pilar Fraile Gómez
- Ernesto Fernández Tagarro
- Pilar Galindo Sacristán
- Cristina Galeano
- Nuria Garra
- Santiago Llorente Viñas
- María Ovidia López Oliva
- Paloma Martín Moreno
- Álvaro Molina Ordás
- David Ramos Escorihuela
- Rosa Sánchez Hernández
- Núria Serra Cabañas
- M<sup>o</sup> Luisa Suárez Fernández

Organizado por:



Con la colaboración de:



### ÍNDICE

---

- 1. Introducción: justificación de la revisión y objetivo.**
- 2. Fragilidad. Receptor de edad avanzada.**
- 3. Receptor obeso.**
- 4. Receptor con patología sistémica.**
  - A. Cardiopatía.**
  - B. Hipotensión crónica.**
  - C. Síndromes de hipercoagulabilidad.**
- 5. Receptor con patología infecciosa: VIH.**
- 6. Receptor con psicopatología.**

\* El receptor con dificultad quirúrgica no se aborda por quedar fuera de los objetivos de esta revisión. El receptor con antecedentes oncológicos fue el tema de la edición del Prometeo 2016.

### 1- INTRODUCCIÓN

#### JUSTIFICACIÓN:

- Aumento de la complejidad de los pacientes incluidos en diálisis → posibles candidatos a trasplante renal (TR).
- Crecimiento exponencial de la literatura científica en este sentido.

#### OBJETIVO:

- Ayudar al clínico con recomendaciones basadas en la evidencia actual.
- Establecer una serie de recomendaciones/sugerencias en cuanto a la inclusión/exclusión de pacientes en lista de espera (LE) de TR.
- Mejorar el acceso al TR.

RECEPTOR DE EDAD AVANZADA.  
FRAGILIDAD.

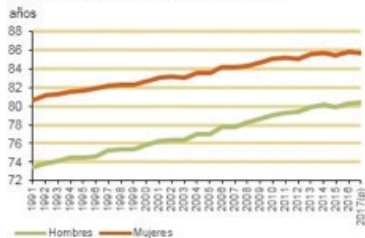
---

## INTRODUCCIÓN

RECEPTOR DE EDAD AVANZADA, FRAGILIDAD

En España entre 1997 y 2017 la esperanza de vida al nacimiento de los hombres ha pasado de 75.3 a 80.4 años y la de las mujeres de 82.2 a 85.7 años, según los indicadores demográficos básicos que publica el INE.

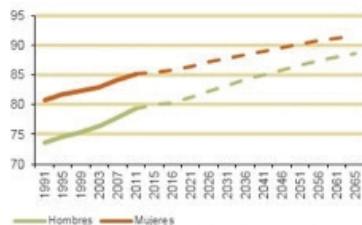
Evolución de la esperanza de vida al nacimiento



(p) Datos provisionales

Fuente: Indicadores demográficos básicos. INE

Esperanza de vida al nacimiento (años)

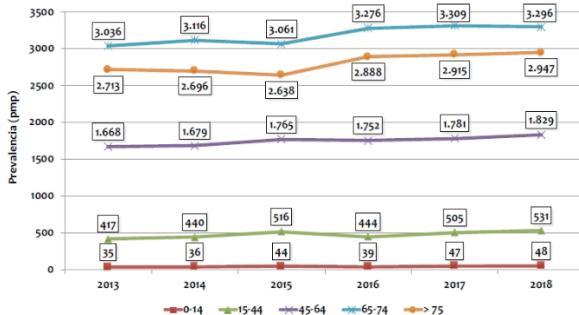


Fuente: Proyecciones de población. INE. Hipótesis de mortalidad en España. Tablas de mortalidad proyectadas 2016-2066. Esperanza de vida por edad y sexo

Publicaciones INE. Esperanza de vida (Septiembre 2018)

## INTRODUCCIÓN

*Evolución de la Prevalencia por grupos de edad (pmp)*  
N = 61764 (1321.9 pmp)



Informe REER 2018. [www.senefro.org](http://www.senefro.org) (1)

## INTRODUCCIÓN

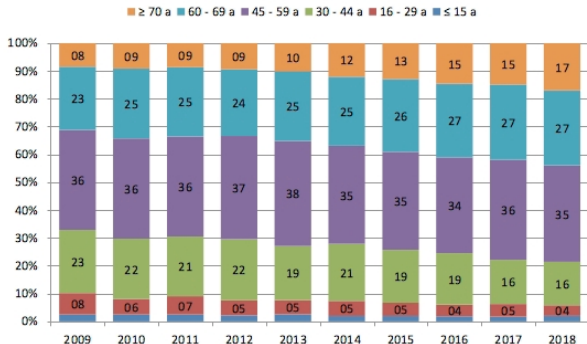


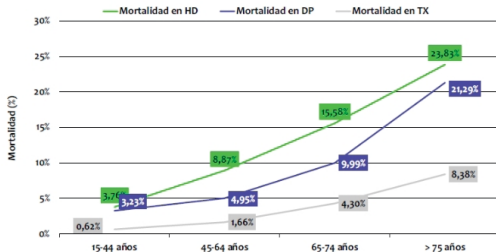
Figura 41. Evolución grupos de edad de pacientes trasplantados de riñón (N y %). España 2009-2018.

### RECEPTORES

2018: 3313 TR, de los cuales el 17% (563) se realizaron en receptores >70 años.

## ¿ES EL TR UNA OPCIÓN TERAPÉUTICA ADECUADA PARA CUALQUIER GRUPO DE EDAD?

- Los pacientes con TR de edad avanzada tienen una supervivencia (SPV) del injerto y del paciente significativamente disminuida en comparación con los receptores jóvenes (86, 97, 100). (EVIDENCIA ALTA).



GUIAS: **la edad por sí misma no es una contraindicación para el TR**  
(5-9)

## ¿ES EL TR UNA OPCIÓN TERAPÉUTICA ADECUADA PARA CUALQUIER GRUPO DE EDAD?

AUTOR	PERIODO	n	POBLACIÓN	OBJETIVO	RESULTADOS
Wolfe et al NEJM 1999 (3)	USA 1991-1997	228552	Todos los pacientes en diálisis, LE y TR	Mortalidad en los 3 grupos y con un subanálisis según grupos de edad	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mayor mortalidad en grupo que permanece en diálisis</li> <li>- Primeras 2 semanas: más mortalidad en TR vs diálisis</li> <li>- A los 18 meses post-TR: <b>SPV en TR mejor LE</b></li> <li>- Se cumple en todos los grupos de edad</li> </ul>
Ojo AO et al. JASN 2001 (10)	USA 1992-1997	122175 ECD: 7454	Pacientes en LE y TR con donante ideal y ECD	Análisis de mortalidad en los pacientes en LE y en TR según el tipo de donante	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SPV del injerto y del paciente mayor en los pacientes que reciben donante ideal</li> <li>- Pacientes <b>TR con ECD aumentan en 5 años su SPV en comparación a los pacientes en LE</b></li> </ul>
Rao et al Transplantation 2007 (11)	USA 1999-2004	5667	Pacientes >70 años en LE y TR	Analizar mortalidad de pacientes >70 años en LE y TR	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Primeros 4 meses: más mortalidad TR vs LE</li> <li>- <b>TR 41% menos mortalidad que LE</b></li> <li>- Se cumple en receptores de injertos de ECD y diabéticos</li> </ul>
Gill et al AJT 2013 (12)	USA 1995-2007	25468	Pacientes >65 años en LE y TR	Analizar mortalidad de pacientes >65 años en LE y TR	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Riesgo mortalidad perioperatoria mayor en todos los TR excepto TR de vivo</li> <li>- <b>A largo plazo mejoría de la SPV en TR</b> de alto riesgo (368 días), ECD (521 días) y vivo de alto riesgo (130 días)</li> </ul>
Legai et al AJT 2018 (13)	Francia 2002-2013	4279	Pacientes >70 años en diálisis, LE y TR	Analizar mortalidad de pacientes >70 años en diálisis, LE y TR	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Primeros 3 meses: TR 3 veces más riesgo de muerte que LE</li> <li>- <b>Mes 9 post-TR: se igualan riesgo de muerte con LE</b></li> </ul>
Arcos et al Transplantation 2019 (14)	España 1990-2014	2585	Pacientes >60 años en diálisis, LE y TR	Analizar evolución de pacientes >60 años que reciben injertos de donantes 60-79 años y >80 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TR con donante &gt;80 años más mortalidad que TR de donante 60-79</li> <li>- <b>TR con donante &gt;80 años mejor SPV que mantenerse en diálisis</b></li> </ul>

### ¿ES EL TR UNA OPCIÓN TERAPÉUTICA ADECUADA PARA CUALQUIER GRUPO DE EDAD?

- El TR es una alternativa terapéutica adecuada para los pacientes en diálisis de cualquier grupo de edad.
- La edad no debe considerarse por sí misma una limitación a la hora de incluir en LE a un paciente de edad avanzada.  
(EVIDENCIA ALTA).

## ¿ES EL TR UNA OPCIÓN TERAPÉUTICA ADECUADA PARA CUALQUIER GRUPO DE EDAD?

AUTOR	PERIODO	n	POBLACIÓN	OBJETIVO	RESULTADOS
Wolfe et al. NEJM 1999 (3)	USA 1991-1997	228552	Todos los pacientes en diálisis, LE y TR	Mortalidad en los 3 grupos y con un subanálisis según grupos de edad	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mayor mortalidad en grupo que permanece en diálisis</li> <li>Primeras 2 semanas: más mortalidad en TR vs diálisis</li> <li>A los 18 meses post-TR: SPV en TR mejor LE</li> <li>Se cumple en todos los grupos de edad</li> </ul>
Ojo AO et al. JASN 2001 (10)	USA 1992-1997	122175 ECD: 7454	Pacientes en LE y TR con donante ideal y ECD	Análisis de mortalidad en los pacientes en LE y en TR según el tipo de donante	<ul style="list-style-type: none"> <li>SPV del injerto y del paciente mayor en los pacientes que reciben donante ideal</li> <li>Pacientes TR con ECD aumentan en 5 años su SPV en comparación a los pacientes en LE</li> </ul>
Rao et al. Transplantation 2007 (11)	USA 1999-2004	5667	Pacientes >70 años en LE y TR	Analizar mortalidad de pacientes >70 años en LE y TR	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primeros 4 meses: más mortalidad TR vs LE</li> <li>TR 41% menos mortalidad que LE</li> <li>Se cumple en receptores de injertos de ECD y diabéticos</li> </ul>
Gill et al. AJT 2013 (12)	USA 1995-2007	25468	Pacientes >65 años en LE y TR	Analizar mortalidad de pacientes >65 años en LE y TR	<ul style="list-style-type: none"> <li>Riesgo mortalidad perioperatoria mayor en todos los TR excepto TR de vivo</li> <li>A largo plazo mejoría de la SPV en TR de alto riesgo (368 días), ECD (521 días) y vivo de alto riesgo (130 días)</li> </ul>
Legai et al. AJT 2018 (13)	Francia 2002-2013	4279	Pacientes >70 años en diálisis, LE y TR	Analizar mortalidad de pacientes >70 años en diálisis, LE y TR	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primeros 3 meses: TR 3 veces más riesgo de muerte que LE</li> <li>Mes 9 post-TR: se igualan riesgo de muerte con LE</li> </ul>
Arcos et al. Transplantation 2019 (14)	España 1990-2014	2585	Pacientes >60 años en diálisis, LE y TR	Analizar evolución de pacientes >60 años que reciben injertos de donantes 60-79 años y >80 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>TR con donante &gt;80 años más mortalidad que TR de donante 60-79</li> <li>TR con donante &gt;80 años mejor SPV que mantenerse en diálisis</li> </ul>

### ¿CÓMO PODEMOS IDENTIFICAR A LOS PACIENTES CON MÁS RIESGO DE MALA EVOLUCIÓN?

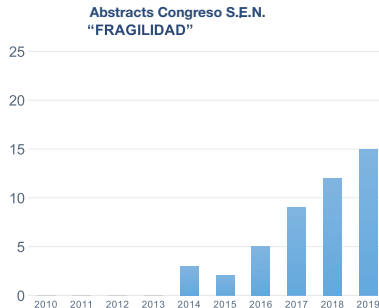
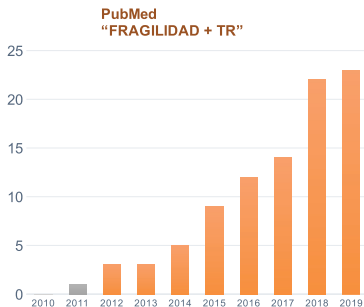
#### FRAGILIDAD. DEFINICIÓN Y RELEVANCIA:

- **DEFINICIÓN:** síndrome que se caracteriza por una disminución de la fuerza y de la resistencia, con un incremento de la vulnerabilidad frente a agentes estresantes de baja intensidad, producido por una alteración en múltiples sistemas interrelacionados (15).
- El paciente frágil sufre un aumento del riesgo de deterioro funcional, dependencia, hospitalización y mortalidad.
- En España en la **población general la prevalencia de fragilidad en los mayores de 65 años está en 7-12%** (15).

## ¿CÓMO PODEMOS IDENTIFICAR A LOS PACIENTES CON MÁS RIESGO DE MALA EVOLUCIÓN?

### FRAGILIDAD. DEFINICIÓN Y RELEVANCIA:

- La FRAGILIDAD, como medio para estratificar el riesgo antes del trasplante, ha sido el foco de una considerable investigación en los últimos años.



### ¿CÓMO PODEMOS IDENTIFICAR A LOS PACIENTES CON MÁS RIESGO DE MALA EVOLUCIÓN?

#### FRAGILIDAD. DEFINICIÓN Y RELEVANCIA:

- En la **población dependiente de diálisis** la fragilidad tiene una alta prevalencia, **42-73%** en algunos estudios (EEUU y Canadá) (16-19), casi 5 veces más alta que la prevalencia en la población general.
  - » Los datos disponibles en España son escasos, reportando una prevalencia de fragilidad del 5.6-55% (20-22).
  - » La presencia de fragilidad implica una peor evolución en los pacientes de todas las edades con enfermedad renal crónica (ERC) aumentando el riesgo de hospitalización, deterioro cognitivo y mortalidad (16-21). (EVIDENCIA ALTA).

### ¿CÓMO PODEMOS IDENTIFICAR A LOS PACIENTES CON MÁS RIESGO DE MALA EVOLUCIÓN?

#### FRAGILIDAD. DEFINICIÓN Y RELEVANCIA:

- En los **pacientes candidatos** a TR la prevalencia de la fragilidad es del **15-30%** (22-32). (solo datos de un centro en España presentados en la S.E.N. 2019: 30% fragilidad). (EVIDENCIA ALTA).
- Se han descrito varios factores que se asocian a mayor riesgo de fragilidad en la población TR siendo el más relevante la **edad** (23, 28, 30, 33).
  - » La prevalencia de fragilidad se incrementa con la edad.
  - » Sin embargo, en los candidatos a TR no existen claras diferencias de prevalencia de fragilidad a partir de los 55 años (23). Este hecho posiblemente esté sesgado porque solo los pacientes añosos más sanos son incluidos en programa de TR.

## ¿CÓMO PODEMOS IDENTIFICAR A LOS PACIENTES CON MÁS RIESGO DE MALA EVOLUCIÓN?

### FRAGILIDAD COMO MARCADOR PRONÓSTICO EN EL TRASPLANTE RENAL.

- En portadores de TR la fragilidad se ha asociado con diferentes eventos post-TR:

CORTO PLAZO	LARGO PLAZO
Retraso en la función del injerto (32)	Deterioro cognitivo (38)
Complicaciones quirúrgicas post-TR (26)	Intolerancia a micofenolato (39)
Ingreso post-TR más prolongado (30, 34, 35)	Mortalidad (25,30,34)
Reingreso temprano tras el TR (27, 36)	
Delirio post-TR inmediato (37)	

## ESTUDIOS FRAGILIDAD COMO MARCADOR EVOLUCIÓN POST-TR

RECEPTOR DE EDAD AVANZADA, FRAGILIDAD

### ESTUDIOS FRAGILIDAD COMO MARCADOR EVOLUCIÓN POST-TR

ESTUDIO	CENTRO (PAIS)	TIPO ESTUDIO	n	MEDIDA FRAGILIDAD	PREVALENCIA FRAGILIDAD	OBJETIVO	RESULTADOS
Garonzik-Wang et al Arch Surg 2012 (32)	Johns Hopkins (EEUU)	Prospectivo Cohortes	183	- Bandeen-Roche - FFP	25%	- RFI	- Fragilidad se asoció con un incremento de 1.94 veces el riesgo de RFI (0.02)
Schopmeyer et al. Transplant Int 2019 (25)	Groninger (Holanda)	Prospectivo Cohortes	150	- Groninger	15%	- Complicaciones post-34	- Fragilidad es un factor Independientemente asociado a la incidencia de complicaciones post-operatorias
Chu NM et al Transplantation 2019 (34)	Johns Hopkins (EEUU)	Prospectivo Cohortes	*80	- FFP	24.5%	- Variabilidad de la fragilidad durante el tiempo en LE	- 44% de los pacientes modifican su estatus de fragilidad - Incremento de 2.2 veces al riesgo de mortalidad post-TR - Incremento de 2 veces el riesgo de estancia prolongada post-TR
Konel JM et al Clin Transplant 2018 (30)	Johns Hopkins Michigan (EEUU)	Prospectivo Cohortes	773	- FFP	18%	- Estancia prolongada - SPV injerto - SPV paciente	- Los pacientes frágiles + síntomas depresivos tenían más riesgo de tener una estancia prolongada post-TR - Aunque la presencia de ed. Depresivo influye negativamente en la SPV del injerto y el paciente, esto NO se modificaba con la fragilidad
McAdams-DeMarco MA et al Am J Transplant 2013 (27)	Johns Hopkins (EEUU)	Prospectivo Cohortes	383	- FFP	18.8%	- Reingreso precoz post-TR	- Los pacientes frágiles tenían un 48% de reingresos precoces (vs 28% en los no frágiles)
Haugen CE et al JASN 2018 (37)	Johns Hopkins (EEUU)	Retrospectivo Cohortes	893	- FFP		- Incidencia delirio post-TR	- Riesgo de delirio aumenta con la fragilidad (9% vs 3%) en no-frágiles - La presencia de delirio se relaciona con: estancias más prolongadas, pérdida del injerto y mortalidad
Chu NM et al JASN 2019 (38)	Johns Hopkins (EEUU)	Prospectivo Cohortes	663	- FFP	15%	- Evolución de la función cognitiva post-TR y su relación con la fragilidad	- 3-12 meses: todos los pacientes mejoran su función cognitiva - 1-4 años: los pacientes frágiles experimentan un deterioro cognitivo frente a la estabilidad en los pacientes no-frágiles
McAdams-DeMarco MA et al Transplantation 2015 (39)	Johns Hopkins (EEUU)	Prospectivo Cohortes	525	- FFP	19.5%	- Relación de la fragilidad con la necesidad de minimizar MMF	- Los pacientes frágiles precisan disminuir más frecuentemente y de forma más precoz la dosis de MMF - Esta disminución de la dosis de MMF se asoció a un mayor riesgo de pérdida del injerto
McAdams-DeMarco MA et al Ann Surg 2017 (35)	Johns Hopkins (EEUU)	Prospectivo Cohortes	589	- FFP		- Estancia prolongada - Mortalidad	- Los pacientes frágiles presentaron un riesgo aumentado de estancia prolongada (incluso tras ajuste por presencia de RFI) - El riesgo de mortalidad fue mayor en los pacientes estancia larga
Nastasi AJ et al Am J Transplant 2008 (25)	Johns Hopkins (EEUU)	Prospectivo Cohortes	719	- SPPB	46.7%	- Evaluar la influencia de la disfunción de MMII en la mortalidad post-TR	- Los pacientes con déficit funcional en MMII, presentaban a los 2 años una tasa de mortalidad del 20% (vs 4% de los pacientes no-frágiles)

## ESTUDIOS FRAGILIDAD COMO MARCADOR EVOLUCIÓN POST-TR

RECEPTOR DE EDAD AVANZADA. FRAGILIDAD

### ESTUDIOS FRAGILIDAD COMO MARCADOR EVOLUCIÓN POST-TR

ESTUDIO	CENTRO (PAIS)	TIPO ESTUDIO	n	MEDIDA FRAGILIDAD	PREVALENCIA FRAGILIDAD	OBJETIVO	RESULTADOS
Garonzik-Wang et al Arch Surg 2012 [32]	Johns Hopkins (EEUU)	Prospectivo Cohortes	183	- Bandeen-Roche - FFP	25%	- RFI	- Fragilidad se asoció con un incremento de 1,94 veces el riesgo de RFI (0,02)
Schopmeyer et al. Transplant Int 2019 [26]	Groninger (Holanda)	Prospectivo Cohortes	150	- Groninger	15%	- Complicaciones post-34	- Fragilidad es un factor independientemente asociado a la incidencia de complicaciones post-operatorias
Chu NM et al Transplantation 2019 [34]	Johns Hopkins (EEUU)	Prospectivo Cohortes	180	- FFP	24,5%	- Variabilidad de la fragilidad durante el tiempo en LE	- 44% de los pacientes modifican su estatus de fragilidad - Incremento de 2,2 veces el riesgo de mortalidad post-TR - Incremento de 2 veces el riesgo de estancia prolongada post-TR
Konel JM et al Clin Transplant 2018 [30]	Johns Hopkins Michigan (EEUU)	Prospectivo Cohortes	773	- FFP	16%	- Estancia prolongada - SPV injerto - SPV paciente	- Los pacientes frágiles + síntomas depresivos tenían más riesgo de tener una estancia prolongada post-TR - Aunque la presencia de sd. Depresivo influía negativamente en la SPV del injerto y el paciente, esto NO se modificaba con la fragilidad
McAdams-DeMarco MA et al Am J Transplant 2013 [27]	Johns Hopkins (EEUU)	Prospectivo Cohortes	383	- FFP	18,8%	- Reingreso precoz post-TR	- Los pacientes frágiles tenían un 48% de reingresos precoces (vs 28% en los no frágiles)
Haugen CE et al JASN 2018 [37]	Johns Hopkins (EEUU)	Retrospectivo Cohortes	883	- FFP		- Incidencia delirio post-TR	- Riesgo de delirio aumenta con la fragilidad (9% vs 3%) en no-frágiles - La presencia de delirio se relaciona con: estancias más prolongadas, pérdida del injerto y mortalidad
Chu NM et al JASN 2019 [38]	Johns Hopkins (EEUU)	Prospectivo Cohortes	663	- FFP	15%	- Evolución de la función cognitiva post-TR y su relación con la fragilidad	- 3-12 meses: todos los pacientes mejoran su función cognitiva - 1-4 años: los pacientes frágiles experimentan un deterioro cognitivo frente a la estabilidad en los pacientes no-frágiles
McAdams-DeMarco MA et al Transplantation 2015 [39]	Johns Hopkins (EEUU)	Prospectivo Cohortes	625	- FFP	18,5%	- Relación de la fragilidad con la necesidad de minimizar MMF	- Los pacientes frágiles precisan disminuir más frecuentemente y de forma más precoz la dosis de MMF - Esta disminución de la dosis de MMF se asoció a un mayor riesgo de pérdida del injerto
McAdams-DeMarco MA et al Ann Surg 2017 [35]	Johns Hopkins (EEUU)	Prospectiva Cohortes	589	- FFP		- Estancia prolongada - Mortalidad	- Los pacientes frágiles presentaron un riesgo aumentado de estancia prolongada (incluso tras ajuste por presencia de RFI) - El riesgo de mortalidad fue mayor en los pacientes estancia larga
Nasrati AJ et al Am J Transplant 2009 [25]	Johns Hopkins (EEUU)	Prospectivo Cohortes	719	- SPPB	46,7%	- Evaluar la influencia de la clasificación de MMII en la mortalidad post-TR	- Los pacientes con déficit funcional en MMII, presentaban a los 2 años una tasa de mortalidad del 20% (vs 4% de los pacientes no-frágiles)

### ¿CÓMO PODEMOS IDENTIFICAR A LOS PACIENTES CON MÁS RIESGO DE MALA EVOLUCIÓN?

#### ¿SE PUEDE MODIFICAR LA FRAGILIDAD?

- La fragilidad está asociada a menor posibilidad de ser incluido en LE y, una vez en lista, menor posibilidad de ser trasplantado (28). (EVIDENCIA BAJA).
- Sin embargo **la fragilidad es un proceso dinámico y puede modificarse** como parte de su historia natural (24, 34).
  - » LISTA DE ESPERA: Un 45% de los candidatos a TR modifica su perfil de fragilidad (34).
  - » POST-TR INMEDIATO: empeoramiento inicial tras la cirugía, con mejoría posterior significativa a partir del tercer mes pos-TR (24) (EVIDENCIA BAJA).
- Los factores implicados en el cambio de la condición de fragilidad son (34):
  - » Edad: a mayor edad más riesgo de pasar a situación de fragilidad.
  - » Tiempo en diálisis: cada año en LE disminuye la posibilidad de mejorar la situación de fragilidad.
  - » DM: los pacientes diabéticos tienen más riesgo de permanecer frágiles.

### ¿CÓMO PODEMOS IDENTIFICAR A LOS PACIENTES CON MÁS RIESGO DE MALA EVOLUCIÓN?

### ¿SE PUEDE MODIFICAR LA FRAGILIDAD?

#### PREHABILITACIÓN FÍSICA COMO MÉTODO PARA MODIFICAR LA FRAGILIDAD:

- **DEFINICIÓN:**

La prehabilitación se define como el proceso de mejorar la capacidad funcional del paciente antes de una intervención quirúrgica para mejorar la tolerancia al estrés de la cirugía y la recuperación postoperatoria; comúnmente incluye un componente de ejercicio con fuerza, ejercicios aeróbicos y componentes de estiramiento, y algunas veces incluye componentes nutricionales y/o psicológicos.

- **EXPERIENCIA EN OTROS CAMPOS QUIRÚRGICOS:**

La prehabilitación basada en el ejercicio se ha estudiado en un número limitado de intervenciones quirúrgicas: cirugía abdominal electiva, artroplastia/reemplazo total de rodilla, cirugía de aneurisma aórtico abdominal, cirugía de revascularización coronaria y cirugía de cáncer colorrectal. En estas situaciones, la prehabilitación resultó en un aumento de la actividad física y una mejora de la capacidad funcional en los pacientes previo a la intervención. Esta preparación contribuyó a una reducción del tiempo de recuperación postoperatoria y un retorno más rápido a la capacidad funcional previa (40).

### ¿CÓMO PODEMOS IDENTIFICAR A LOS PACIENTES CON MÁS RIESGO DE MALA EVOLUCIÓN?

### ¿SE PUEDE MODIFICAR LA FRAGILIDAD?

#### PREHABILITACIÓN FÍSICA COMO MÉTODO PARA MODIFICAR LA FRAGILIDAD:

##### EXPERIENCIA EN TRASPLANTE RENAL:

- Existen numerosos trabajos analizando el efecto del ejercicio físico en los **pacientes en diálisis** habiéndose encontrado solo una tendencia a la mejoría de la capacidad física de los pacientes (41).
- En el **periodo post-TR** los estudios han demostrado una mejoría de los pacientes en cuanto a su actividad física diaria, su reserva funcional cardiovascular y su fuerza en miembros inferiores (MMII) (42, 43).
- En los pacientes **candidatos a TR** datos muy limitados.
  - » Solo un estudio piloto ha reportado una importante mejoría de la actividad física de los candidatos a TR tras solo 2 meses en programa de prehabilitación (44).
  - » Posiblemente este grupo podría ser el más beneficiado por su mayor grado de concienciación.
  - » Sin embargo, si estos posibles cambios en su capacidad física y grado de fragilidad influirán de forma positiva en su evolución post-TR está aún por demostrar.

### ¿CÓMO PODEMOS IDENTIFICAR A LOS PACIENTES CON MÁS RIESGO DE MALA EVOLUCIÓN?

#### FRAGILIDAD. CÓMO Y CUÁNDO MEDIRLA.

- **No existe un método universalmente aceptado para medir la fragilidad.**
- En la literatura en relación con el TR los diferentes autores utilizan métodos muy variables para medir fragilidad (15, 45):
  - » Fenotipo de Fragilidad de Fried (FFP): 5 componentes. Fácil de aplicar (46).
  - » Índice de Fragilidad (Rockwood).
  - » Índice de fragilidad de Groninger: valora 8 parámetros físicos y cognitivos.
  - » Escala de fragilidad clínica: con 7 niveles progresivos desde robustez a dependencia.
  - » Timed Up Go Test: test que valora movilidad y funcionalidad del paciente.

### ¿CÓMO PODEMOS IDENTIFICAR A LOS PACIENTES CON MÁS RIESGO DE MALA EVOLUCIÓN?

#### FRAGILIDAD. CÓMO Y CUÁNDO MEDIRLA.

- Fenotipo de fragilidad de Fried es el método más frecuente en los estudios sobre fragilidad y TR, siendo el utilizado en más del 70% de los estudios publicados (45, 47).

##### CRITERIOS DE SÍNDROME DE FRAGILIDAD DE FRIED

1. Pérdida de peso involuntaria (4.5 kg o más por año)
2. Sentimiento de agotamiento general
3. Debilidad medida por fuerza prensora
4. Lenta velocidad al caminar (basado en una distancia de 4-5 metros)
5. Bajo nivel de actividad física (menor de 400 calorías a la semana)

DIAGNÓSTICO DE FRAGILIDAD: 3 o más criterios

- ¿Utilidad en pacientes TR? (23, 45, 47):
  - » Sintomatología con alta prevalencia en pacientes en diálisis.
  - » Se precisan estudios que analicen cual es la herramienta más adecuada para medir fragilidad en la población con ERC y portadora de TR.

### ¿CÓMO PODEMOS IDENTIFICAR A LOS PACIENTES CON MÁS RIESGO DE MALA EVOLUCIÓN?

#### OTROS COMPONENTES QUE AYUDAN A DEFINIR A RECEPTORES CON RIESGO DE MALA EVOLUCIÓN.

- **Discapacidad:** existen medidas objetivas de equilibrio y fuerza en MMII.
  - » La presencia de discapacidad en MMII pre-TR se ha relacionado con la mortalidad post-TR incrementándola 2.3 veces en comparación con los pacientes sin dicha discapacidad pre-TR (25). (EVIDENCIA BAJA).
- **Sarcopenia:** pérdida de masa muscular medida por bioimpedancia y pérdida de fuerza evaluada por dinamometría.
  - » Estudios recientes han relacionado la pérdida de masa muscular durante el tiempo en LE con un mayor riesgo de pérdida del injerto y de mortalidad (48, 49). (EVIDENCIA BAJA).
- **Malnutrición:** la hipoalbuminemia, como marcador subrogado de malnutrición, se ha asociado con un mayor riesgo de pérdida del injerto y mortalidad (50, 51). (EVIDENCIA BAJA).

### ¿CÓMO PODEMOS IDENTIFICAR A LOS PACIENTES CON MÁS RIESGO DE MALA EVOLUCIÓN?

- La fragilidad puede ser una importante herramienta para la valoración pre-TR.
- Se sugiere utilizar el FENOTIPO de FRAGILIDAD de FRIED como método para medir fragilidad dado que es una herramienta sencilla y fácil de aplicar.
- Se sugiere, en caso de incluir medidas de fragilidad en la valoración pre-TR, que se realicen valoraciones de forma periódica (6-12 meses) en los candidatos a TR en LE.
- Una vez reconocida la situación de fragilidad en el candidato a TR, se recomienda valorar instaurar programas de prehabilitación, mejoría de la nutrición y revisión de la medicación, como herramientas para mejorar fragilidad. (EVIDENCIA BAJA).

### FUTURAS INVESTIGACIONES

- La mayoría de las asociaciones FRAGILIDAD-TRASPLANTE RENAL descritas están basadas en estudios observacionales, unicéntricos, con número de pacientes limitados y realizados en EEUU.
  - » Sería, por tanto, necesaria la realización de estudios multicéntricos, en nuestro medio sobre el papel de la fragilidad como predictor de los resultados post-TR antes de que uso rutinario pueda ser recomendado.
- Es importante investigar sobre la utilidad de los programas de rehabilitación pre-TR para modificar la fragilidad en los candidatos a TR y su influencia en los resultados post-TR.

## RECEPTOR OBESO

---

### RECEPTOR OBESO

#### Definición:

- El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.
- En adultos, la OMS define:
  - » sobrepeso: IMC igual o superior a 25.
  - » obesidad: IMC igual o superior a 30.

#### Prevalencia:

- Desde 1975, la obesidad se ha casi triplicado en todo el mundo. En 2016, el 39% de las personas adultas de 18 o más años tenían sobrepeso, y el 13% eran obesas. *(Datos OMS. [www.who.int](http://www.who.int))*
- En la **población en diálisis** se ha descrito una prevalencia del **25-38%** de pacientes con IMC >25 (52).
- En los pacientes **incluidos en LE** esta prevalencia se incrementa hasta un **40-60%**, existiendo diferencias según los países (48, 53-57).

## ¿ES EL TR UNA OPCIÓN ADECUADA PARA EL PACIENTE OBESO?

### ¿Qué nos dicen las guías?

Canadian Society of Transplantation (2007) (7)	KDIGO Guidelines (2009) (5)	Clinical Guidelines of the Renal Associations (2015) (9)	European Renal Best Practice (2015) (6)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>No dejan claro</b> si se debería excluir a pacientes con IMC &gt;30</li> <li>• Recomiendan una pérdida de peso supervisada para todos aquellos pacientes con IMC &gt;30</li> <li>• Recomiendan una valoración más exhaustiva en estos pacientes de todos los factores de riesgo cardiovascular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>No excluir</b> pacientes solo por obesidad</li> <li>• Valorar cirugías bariátricas en pacientes con obesidad previas al TR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aunque la <b>obesidad no debe considerarse como una contraindicación</b> absoluta para el TR, los individuos con IMC &gt;40 puede que no obtengan beneficio del TR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomiendan <b>reducir el IMC a &lt;30 antes de ser incluidos en LE</b></li> </ul>

### ¿ES EL TR UNA OPCIÓN ADECUADA PARA EL PACIENTE OBESO?

- **ESTUDIOS ANÁLISIS SPV PACIENTE TR VERSUS LE:** estudios con datos de registros americanos han descrito que, en pacientes con IMC >30, el TR ofrece un beneficio significativo en SPV en comparación con mantenerse en programa de diálisis. Este beneficio disminuye en pacientes con IMC >40 (58, 59). (EVIDENCIA MODERADA).
- No es infrecuente que en los centros trasplantadores se retrase la entrada en LE a pacientes con IMC >30 o >35, exigiéndose una pérdida de peso previamente a ser incluido en LE (60).
  - » Un estudio español que analizó las causas de exclusión de LE de TR, el 30% de las contraindicaciones fueron motivadas por la obesidad (61).
- La obesidad se ha descrito como un factor determinante en la elegibilidad del paciente para el TR una vez incluido en LE (62). (EVIDENCIA BAJA).

## ¿INFLUYE LA OBESIDAD EN LA EVOLUCIÓN POST-TR A CORTO PLAZO?

RECEPTOR OBESO

ESTUDIO	TIPO ESTUDIO	n	VARIABLE	OBJETIVO	RESULTADOS
Howard et al Transplant Proc 2001 (63)	Retrospectivo	833	IMC	- RFI - DM postTR	- La obesidad incrementa el riesgo tanto de RFI como de aparición de DM postTR
Meier-Kriesche et al. Transplantation 2002 (64)	Retrospectivo	51927	IMC	- RFI - RA	- Aumento de riesgo de RFI en los pacientes obesos - No influencia del IMC en la incidencia de RA
Johnson et al Transplantation 2002 (65)	Retrospectivo	493	IMC	- Dehiscencia herida quirúrgica - Infección herida quirúrgica - Otras complicaciones postquirúrgicas - RFI - Días de ingreso postTR	- Obesidad incrementa riesgo de: dehiscencia de herida quirúrgica - Obesidad no influye en otras complicaciones postquirúrgicas o en los días de ingreso postTR
Yamamoto et al Clin Transplant 2002 (66)	Retrospectivo	56	IMC	- RFI - RA - SPV Injerto en el primer año postTR	- NO DIFERENCIAS ENTRE PACIENTES OBESOS O NO OBESOS EN LAS VARIABLES ANALIZADAS
Merka et al Am J Surg 2004 (67)	Retrospectivo	247	IMC	- Complicaciones postquirúrgicas - Días de ingreso postTR - Reingreso precoz (<6 meses postTR)	- Pacientes obesos también incrementado el riesgo de todas las variables analizadas: complicaciones postquirúrgicas, días de ingreso y reingreso precoz
Bennett et al Clin Transplant 2004 (68)	Retrospectivo	173	IMC	- Infección de la herida quirúrgica - Otras complicaciones postquirúrgicas	- Aumento de incidencia de infección de la herida quirúrgica en obesos - No diferencias significativas en la aparición de otras complicaciones postquirúrgicas
Massarweh et al Transplantation 2005 (69)	Retrospectivo	193	IMC	- Complicaciones postquirúrgicas	- Los pacientes con IMC >30 tienen mayor incidencia de complicaciones quirúrgicas
Gore et al Am J Transplant 2006 (70)	Retrospectivo	27377	IMC	- Complicaciones precoces postTR	- Aumento de riesgo de RFI - Aumento de riesgo de RA postTR inmediato - Aumento de los días de hospitalización
Schwarzau et al Transplant Proc 2008 (71)	Retrospectivo	81	IMC	- Pérdida precoz del injerto	- Los pacientes obesos tienen más riesgo de pérdida precoz del injerto en comparación con los no obesos
Lynch et al Ann Surg 2009 (72)	Retrospectivo	889	IMC	- Infección de herida quirúrgica	- Los pacientes obesos tienen más riesgo de infección de la herida quirúrgica en comparación con los no obesos
Curran et al Transplantation 2014 (55)	Retrospectivo	1151	IMC	- RFI - RA	- Pacientes con IMC >30 tienen riesgo aumentado de RFI - Pacientes con IMC >35 tienen riesgo aumentado de RA
Kwan et al Proc Clin 2016 (73)	Retrospectivo	191091	IMC	- RFI - RA - Proteinuria	- La obesidad es un factor de riesgo independiente para RFI, RA, proteinuria y fallo del injerto

## ¿INFLUYE LA OBESIDAD EN LA EVOLUCIÓN POST-TR A CORTO PLAZO?

RECEPTOR OBESO

ESTUDIO	TIPO ESTUDIO	n	VARIABLE	OBJETIVO	RESULTADOS
Howard et al Transplant Proc 2001 (63)	Retrospectivo	833	IMC	- RFI - DM postTR	- La obesidad incrementa el riesgo tanto de RFI como de aparición de DM postTR
Melen-Kriesche et al. Transplantation 2002 (64)	Retrospectivo	51927	IMC	- RFI - RA	- Aumento de riesgo de RFI en los pacientes obesos - No influencia del IMC en la incidencia de RA
Johnson et al Transplantation 2002 (65)	Retrospectivo	493	IMC	- Dehiscencia herida quirúrgica - Infección herida quirúrgica - Otras complicaciones postquirúrgicas - RFI - Días de Ingreso postTR	- Obesidad incrementa riesgo de: dehiscencia de herida quirúrgica - Obesidad no influye en otras complicaciones postquirúrgicas o en los días de ingreso postTR
Yamamoto et al Clin Transplant 2002 (66)	Retrospectivo	56	IMC	- RFI - RA - SPV Injerto en el primer año postTR	- NO DIFERENCIAS ENTRE PACIENTES OBESOS O NO OBESOS EN LAS VARIABLES ANALIZADAS
Merka et al Am J Surg 2004 (67)	Retrospectivo	247	IMC	- Complicaciones postquirúrgicas - Días de ingreso postTR - Reingreso precoz (<6 meses postTR)	- Pacientes obesos tenían incrementado el riesgo de todas las variables analizadas: complicaciones postquirúrgicas, días de ingreso y reingreso precoz
Bennett et al Clin Transplant 2004 (68)	Retrospectivo	173	IMC	- Infección de la herida quirúrgica - Otras complicaciones postquirúrgicas	- Aumento de incidencia de infección de la herida quirúrgica en obesos - No diferencias significativas en la aparición de otras complicaciones postquirúrgicas
Massarweh et al Transplantation 2005 (69)	Retrospectivo	193	IMC	- Complicaciones postquirúrgicas	- Los pacientes con IMC >30 tienen mayor incidencia de complicaciones quirúrgicas
Core et al Am J Transplant 2006 (70)	Retrospectivo	27377	IMC	- Complicaciones precoces postTR	- Aumento de riesgo de RFI - Aumento de riesgo de RA postTR Inmediato - Aumento de los días de hospitalización
Schwarzau et al Transplant Proc 2008 (71)	Retrospectivo	81	IMC	- Pérdida precoz del injerto	- Los pacientes obesos tienen más riesgo de pérdida precoz del injerto en comparación con los no obesos
Lynch et al Ann Surg 2009 (72)	Retrospectivo	869	IMC	- Infección de herida quirúrgica	- Los pacientes obesos tienen más riesgo de infección de la herida quirúrgica en comparación con los no obesos
Curran et al Transplantation 2014 (55)	Retrospectivo	1151	IMC	- RFI - RA	- Pacientes con IMC >30 tienen riesgo aumentado de RFI - Pacientes con IMC >35 tienen riesgo aumentado de RA
Kamen et al Proc One 2016 (73)	Retrospectivo	191091	IMC	- RFI - RA - Proteinuria	- La obesidad es un factor de riesgo independiente para RFI, RA, proteinuria y fallo del injerto

## ¿EXISTE UNA ASOCIACIÓN ENTRE OBESIDAD Y RETRASO EN LA FUNCIÓN DEL INJERTO?

ESTUDIO	TIPO ESTUDIO	n	VARIABLE	OBJETIVO	RESULTADOS
Howard et al Transplant Proc 2001 (63)	Retroactivo	833	IMC	- RFI - DM posTR	- La obesidad incrementa el riesgo tanto de RFI como de aparición de DM posTR
Moler-Kriesche et al. Transplantation 2002 (64)	Retroactivo	51927	IMC	- RFI - RA	- Aumento de riesgo de RFI en los pacientes obesos - No influencia del IMC en la incidencia de RA
Johnson et al Transplantation 2002 (65)	Retroactivo	493	IMC	- Dehiscencia herida quirúrgica - Infección herida quirúrgica - Otras complicaciones postquirúrgicas - RFI - Días de ingreso posTR	- Obesidad incrementa riesgo de: dehiscencia de herida quirúrgica - Obesidad no influye en otras complicaciones postquirúrgicas o en los días de ingreso posTR
Yamamoto et al Clin Transplant 2002 (66)	Retroactivo	/6	IMC	- RFI - RA - SPV injerto en el primer año posTR	- NO DIFERENCIAS ENTRE PACIENTES OBESOS O NO OBESOS EN LAS VARIABLES ANALIZADAS
Merkx et al Am J Surg 2004 (67)	Retroactivo	247	IMC	- Complicaciones postquirúrgicas - Días de ingreso posTR - Reingreso precoz (<8 meses posTR)	- Pacientes obesos tenían incrementado el riesgo de todas las variables analizadas: complicaciones postquirúrgicas, días de ingreso y reingreso precoz
Bennett et al Clin Transplant 2004 (68)	Retroactivo	173	IMC	- Infección de la herida quirúrgica - Otras complicaciones postquirúrgicas	- Aumento de incidencia de infección de la herida quirúrgica en obesos - No diferencias significativas en la aparición de otras complicaciones postquirúrgicas
Messerweh et al Transplantation 2005 (69)	Retroactivo	193	IMC	- Complicaciones postquirúrgicas	- Los pacientes con IMC >30 tienen mayor incidencia de complicaciones quirúrgicas
Gore et al Am J Transplant 2006 (70)	Retroactivo	27377	IMC	- Complicaciones precoces posTR	- Aumento de riesgo de RFI - Aumento de riesgo de RA posTR inmediato - Aumento de los días de hospitalización
Schwarzau et al Transplant Proc 2008 (71)	Retroactivo	81	IMC	- Pérdida precoz del injerto	- Los pacientes obesos tienen más riesgo de pérdida precoz del injerto en comparación con los no obesos
Lynch et al Ann Surg 2009 (72)	Retroactivo	869	IMC	- Infección de herida quirúrgica	- Los pacientes obesos tienen más riesgo de infección de la herida quirúrgica en comparación con los no obesos
Curran et al Transplantation 2014 (55)	Retroactivo	1151	IMC	- RFI - RA	- Pacientes con IMC >30 tienen riesgo aumentado de RFI - Pacientes con IMC >35 tienen riesgo aumentado de RA
Kwan et al Plos One 2016 (73)	Retroactivo	191061	IMC	- RFI - RA - Proteinuria	- La obesidad es un factor de riesgo independiente para RFI, RA, proteinuria y fallo del injerto

## ¿EXISTE UNA ASOCIACIÓN ENTRE OBESIDAD Y LAS COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS POSTR?

RECEPTOR OBESO

ESTUDIO	TIPO ESTUDIO	n	VARIABLE	OBJETIVO	RESULTADOS
Howard et al Transplant Proc 2001 (63)	Retrospectivo	833	IMC	- RFI - DM postTR	- La obesidad incrementa el riesgo tanto de RFI como de aparición de DM postTR
Meler-Kriesche et al. Transplantation 2002 (64)	Retrospectivo	51927	IMC	- RFI - RA	- Aumento de riesgo de RFI en los pacientes obesos - No influencia del IMC en la incidencia de RA
Johnson et al Transplantation 2002 (65)	Retrospectivo	493	IMC	- Deficiencia herida quirúrgica - Infección herida quirúrgica - Otras complicaciones postquirúrgicas - RFI - Días de Ingreso postTR	- Obesidad incrementa riesgo de: deficiencia de heridas quirúrgicas - Obesidad <b>no influye en otras complicaciones postquirúrgicas</b> o en los días de ingreso postTR
Yamamoto et al Clin Transplant 2002 (66)	Retrospectivo	/5	IMC	- RFI - RA - SPV Injerto en el primer año postTR	- NO DIFERENCIAS ENTRE PACIENTES OBESOS O NO OBESOS EN LAS VARIABLES ANALIZADAS
Marka et al Am J Surg 2004 (67)	Retrospectivo	247	IMC	- Complicaciones postquirúrgicas - Días de ingreso postTR - Reingreso precoz (<8 meses postTR)	- Pacientes obesos tenían incrementado el riesgo de todas las variables analizadas: complicaciones postquirúrgicas, días de ingreso y reingreso precoz
Bennett et al Clin Transplant 2004 (68)	Retrospectivo	173	IMC	- Infección de la herida quirúrgica - Otras complicaciones postquirúrgicas	- Aumento de incidencia de infección de la herida quirúrgica en obesos - <b>No diferencias significativas en la aparición de otras complicaciones postquirúrgicas</b>
Masstrwah et al Transplantation 2005 (69)	Retrospectivo	193	IMC	- Complicaciones postquirúrgicas	- Los pacientes con IMC >30 tienen mayor incidencia de complicaciones quirúrgicas
Gore et al Am J Transplant 2006 (70)	Retrospectivo	27377	IMC	- Complicaciones precoces postTR	- Aumento de riesgo de RFI - Aumento de riesgo de RA postTR inmediato - Aumento de los días de hospitalización
Schwarzau et al Transplant Proc 2008 (71)	Retrospectivo	81	IMC	- Pérdida precoz del injerto	- Los pacientes obesos tienen más riesgo de pérdida precoz del injerto en comparación con los no obesos
Lynch et al Ann Surg 2009 (72)	Retrospectivo	869	IMC	- Infección de herida quirúrgica	- Los pacientes obesos tienen más riesgo de infección de la herida quirúrgica en comparación con los no obesos
Curran et al Transplantation 2014 (55)	Retrospectivo	1161	IMC	- RFI - RA	- Pacientes con IMC >30 tienen riesgo aumentado de RFI - Pacientes con IMC >35 tienen riesgo aumentado de RA
Kwan et al Proc Org 2016 (73)	Retrospectivo	191091	IMC	- RFI - RA - Proteinuria	- La obesidad es un factor de riesgo independiente para RFI, RA, proteinuria y fallo del injerto

## ¿INFLUYE LA OBESIDAD EN LA EVOLUCIÓN POST-TR A LARGO PLAZO?

RECEPTOR OBESO

ESTUDIO	TIPO ESTUDIO	n	VARIABLE	SEGUIMIENTO	OBJETIVO	RESULTADOS
Meier-Krische et al. Transplantation 1999 [74]	Retrospectivo	405	IMC	7 años	- SPV injerto - SPV paciente	- IMC >25 incrementa x2 veces el riesgo de pérdida del injerto y la mortalidad - SPV injerto obesos: 72% vs no-obesos: 88% - SPV paciente obesos: 81% vs no-obesos: 92%
Howard et al Transplant Proc 2001 [63]	Retrospectivo	833	IMC	5 años	- SPV injerto - SPV paciente	- No diferencias significativas
Meier-Krische et al. Transplantation 2002 [64]	Retrospectivo	51927	IMC	10 años	- SPV injerto - SPV paciente	- Aumento del riesgo de pérdida del injerto y nefropatía crónica del injerto - Aumento de riesgo de muerte del paciente
Johnson et al Transplantation 2002 [65]	Retrospectivo	493	IMC	5 años	- SPV injerto - SPV paciente	- No diferencias significativas
Markis et al Am J Surg 2004 [67]	Retrospectivo	247	IMC	3 años	- SPV injerto - SPV paciente	- No diferencias significativas
Bennett et al Clin Transplant 2004 [68]	Retrospectivo	173	IMC	3 años	- SPV injerto - SPV paciente	- No diferencias significativas
Massarweh et al Transplantation 2005 [69]	Retrospectivo	193	IMC	2 años	- SPV injerto	- No diferencias significativas
Gora et al Am J Transplant 2006 [70]	Retrospectivo	27377	IMC	6 años	- SPV injerto	- La SPV del injerto se encuentra disminuida en el grupo de pacientes obesos
Sancho et al Transplant Proc 2007 [56]	Retrospectivo	337	IMC	4,5 años	- SPV injerto - SPV paciente	- Los pacientes con IMC >30 tenían mayor riesgo de: HTA, HVI, DL y DM - No se observaron diferencias en la SPV del injerto - La SPV del paciente fue menor en obesos
Lynch et al Ann Surg 2009 [72]	Retrospectivo	669	IMC	3 años	- SPV injerto - SPV paciente	- No diferencias significativas
Strajs et al Clin JASN 2011 [53]	Retrospectivo	10090	IMC	5 años	- SPV injerto - SPV paciente	- Los pacientes obesos IMC >35 tienen disminuida la SPV del injerto - No se encontraron diferencias en la SPV del paciente
Hoogeveen et al Transplantation 2011 [75]	PROSPECTIVO	1810	IMC	20 años (Meda 8.5)	- SPV injerto - SPV paciente	- La obesidad incrementaba de forma independiente el riesgo tanto de pérdida del injerto como de muerte - Mayor influencia la obesidad POSTR que la obesidad en el momento del TR
Cannon et al Ann Surg 2013 [76]	Retrospectivo	81329	IMC	5 años	- SPV injerto	- No diferencias significativas

## ¿EXISTE UNA ASOCIACIÓN ENTRE OBESIDAD Y SPV DEL PACIENTE?

RECEPTOR OBESO

ESTUDIO	TIPO ESTUDIO	n	VARIABLE	SEGUIMIENTO	OBJETIVO	RESULTADOS
Meler-Kriesche et al. Transplantation 1999 (74)	Retrospectivo	405	IMC	7 años	- SPV injerto - SPV paciente	- IMC >25 incrementa x2 veces el riesgo de pérdida del injerto y la mortalidad - SPV injerto obesos: 72% vs no-obesos: 88% - SPV paciente obesos: 81% vs no-obesos: 92%
Howard et al Transplant Proc 2001 (63)	Retrospectivo	833	IMC	5 años	- SPV injerto - SPV paciente	- No diferencias significativas
Meler-Kriesche et al. Transplantation 2002 (64)	Retrospectivo	51927	IMC	10 años	- SPV injerto - SPV paciente	- Aumento del riesgo de pérdida del injerto y nefropatía crónica del injerto - Aumento de riesgo de muerte del paciente
Johnson et al Transplantation 2002 (65)	Retrospectivo	493	IMC	5 años	- SPV injerto - SPV paciente	- No diferencias significativas
Merks et al Am J Surg 2004 (67)	Retrospectivo	247	IMC	3 años	- SPV injerto - SPV paciente	- No diferencias significativas
Bennett et al Clin Transplant 2004 (68)	Retrospectivo	173	IMC	3 años	- SPV injerto - SPV paciente	- No diferencias significativas
Meserweh et al Transplantation 2005 (69)	Retrospectivo	193	IMC	2 años	- SPV Injerto	- No diferencias significativas
Gore et al Am J Transplant 2006 (70)	Retrospectivo	27377	IMC	6 años	- SPV injerto	- La SPV del injerto se encuentra disminuida en el grupo de pacientes obesos
Sancho et al Transplant Proc 2007 (56)	Retrospectivo	337	IMC	4.5 años	- SPV injerto - SPV paciente	- Los pacientes con IMC >30 tenían mayor riesgo de: HTA, HVI, DL y DM - No se observaron diferencias en la SPV del injerto - La SPV del paciente fue menor en obesos
Lynch et al Ann Surg 2009 (72)	Retrospectivo	869	IMC	3 años	- SPV injerto - SPV paciente	- No diferencias significativas
Streja et al Clin JASN 2011(53)	Retrospectivo	10090	IMC	8 años	- SPV Injerto - SPV paciente	- Los pacientes obesos IMC >35 tienen disminuida la SPV del Injerto - No se encontraron diferencias en la SPV del paciente
Hoogveen et al Transplantation 2011 (75)	PROSPECTIVO	1610	IMC	20 años (Media 6,5)	- SPV Injerto - SPV paciente	- La obesidad incrementaba de forma independiente el riesgo tanto de pérdida del Injerto como de muerte - Mayor influencia la obesidad POSTR que la obesidad en el momento del TR
Cannon et al Ann Surg 2013 (76)	Retrospectivo	81329	IMC	5 años	- SPV injerto	- No diferencias significativas

## ¿EXISTE UNA ASOCIACIÓN ENTRE OBESIDAD Y SPV DEL PACIENTE?

ESTUDIO	TIPO ESTUDIO	n	VARIABLE	SEGUIMIENTO	OBJETIVO	RESULTADOS
Meier-Kriesche et al. Transplantation 1999 [74]	Retrospectivo	406	IMC	7 años	- SPV injerto - SPV paciente	- IMC >25 incrementa x2 veces el riesgo de pérdida del injerto y la mortalidad - SPV injerto obeso: 72% vs no-obeso: 88% - SPV paciente obeso: 81% vs no-obeso: 92%
Howard et al Transplant Proc 2001 [63]	Retrospectivo	833	IMC	5 años	- SPV injerto - SPV paciente	- No diferencias significativas
Meier-Kriesche et al. Transplantation 2002 [64]	Retrospectivo	51827	IMC	10 años	- SPV injerto - SPV paciente	- Aumento del riesgo de pérdida del injerto y nefropatía crónica del injerto - Aumento de riesgo de muerte del paciente
Johnson et al Transplantation 2002 [65]	Retrospectivo	493	IMC	5 años	- SPV injerto - SPV paciente	- No diferencias significativas
Marica et al Am J Surg 2004 [67]	Retrospectivo	247	IMC	3 años	- SPV injerto - SPV paciente	- No diferencias significativas
Bennett et al Clin Transplant 2004 [68]	Retrospectivo	173	IMC	3 años	- SPV injerto - SPV paciente	- No diferencias significativas
Massarwah et al Transplantation 2005 [69]	Retrospectivo	193	IMC	2 años	- SPV injerto	- No diferencias significativas
Gore et al Am J Transplant 2006 [70]	Retrospectivo	27377	IMC	6 años	- SPV injerto	- La SPV del injerto se encuentra disminuida en el grupo de pacientes obesos
Sancho et al Transplant Proc 2007 [56]	Retrospectivo	337	IMC	4.5 años	- SPV injerto - SPV paciente	- Los pacientes con IMC >30 tenían mayor riesgo de: HTA, HVI, DL y DM - No se observaron diferencias en la SPV del injerto - La SPV del paciente fue menor en obesos
Lynch et al Ann Surg 2009 [72]	Retrospectivo	868	IMC	3 años	- SPV injerto - SPV paciente	- No diferencias significativas
Štrelja et al Clin JASN 2011 [53]	Retrospectivo	10080	IMC	6 años	- SPV injerto - SPV paciente	- Los pacientes obesos IMC >35 tienen disminuida la SPV del injerto - No se encontraron diferencias en la SPV del paciente
Hoogwerf et al Transplantation 2011 [75]	PROSPECTIVO	1810	IMC	20 años (Media 6.5)	- SPV injerto - SPV paciente	- La obesidad incrementa de forma independiente el riesgo tanto de pérdida del injerto como de muerte - Mayor influencia la obesidad POSTR que la obesidad en el momento del TR
Cannon et al Ann Surg 2013 [76]	Retrospectivo	81329	IMC	5 años	- SPV injerto	- No diferencias significativas

## ¿EXISTE UNA ASOCIACIÓN ENTRE OBESIDAD Y SPV DEL PACIENTE?

ESTUDIO	TIPO ESTUDIO	n	VARIABLE	SEGUIMIENTO	OBJETIVO	RESULTADOS
Melar-Kriesche et al. Transplantation 1999 (74)	Retrospectivo	405	IMC	7 años	- SPV injerto - SPV paciente	- IMC >25 incrementa x2 veces el riesgo de pérdida del injerto y la mortalidad - SPV injerto obesos: 72% vs no-obesos: 88% - SPV paciente obesos: 81% vs no-obesos: 92%
Howard et al Transplant Proc 2001 (63)	Retrospectivo	833	IMC	5 años	- SPV Injerto - SPV paciente	- No diferencias significativas
Melar-Kriesche et al. Transplantation 2002 (64)	Retrospectivo	51927	IMC	10 años	- SPV Injerto - SPV paciente	- Aumento del riesgo de pérdida del injerto y nefropatía crónica del injerto - Aumento de riesgo de muerte del paciente
Johnson et al Transplantation 2002 (65)	Retrospectivo	493	IMC	5 años	- SPV injerto - SPV paciente	- No diferencias significativas
Marks et al Am J Surg 2004 (67)	Retrospectivo	247	IMC	3 años	- SPV Injerto - SPV paciente	- No diferencias significativas
Bennett et al Clin Transplant 2004 (68)	Retrospectivo	173	IMC	3 años	- SPV injerto - SPV paciente	- No diferencias significativas
Massarweh et al Transplantation 2005 (69)	Retrospectivo	193	IMC	2 años	- SPV injerto	- No diferencias significativas
Gore et al Am J Transplant 2006 (70)	Retrospectivo	27377	IMC	6 años	- SPV Injerto	- La SPV del injerto se encuentra disminuida en el grupo de pacientes obesos
Sancho et al Transplant Proc 2007 (56)	Retrospectivo	337	IMC	4.5 años	- SPV Injerto - SPV paciente	- Los pacientes con IMC >30 tenían mayor riesgo de: HTA, HVI, DL y DM - No se observaron diferencias en la SPV del injerto - La SPV del paciente fue menor en obesos
Lynch et al Ann Surg 2009 (72)	Retrospectivo	889	IMC	3 años	- SPV Injerto - SPV paciente	- No diferencias significativas
Straja et al Clin JASN 2011 (53)	Retrospectivo	10090	IMC	6 años	- SPV injerto - SPV paciente	- Los pacientes obesos IMC >35 tienen disminuida la SPV del injerto - No se encontraron diferencias en la SPV del paciente
Hogevsen et al Transplantation 2011 (75)	PROSPECTIVO	1810	IMC	20 años (Media 6.5)	- SPV injerto - SPV paciente	- La obesidad incrementaba de forma independiente el riesgo tanto de pérdida del injerto como de muerte - Mayor influencia la obesidad POSTR que la obesidad en el momento del TR
Cannon et al Ann Surg 2013 (76)	Retrospectivo	81329	IMC	5 años	- SPV Injerto	- No diferencias significativas

## ¿EXISTE UNA ASOCIACIÓN ENTRE OBESIDAD Y EVOLUCIÓN POST-TR?

RECEPTOR OBESO

### Datos de los metaanálisis publicados:

		Ahmadl et al. Am J Nephrol 2014 (77)	Nicoletto et al. Transplantation 2014 (78)	Hill et al. Neph Dialysis Transplant 2015 (79)	Lafranca et al. BMC Medicine 2015 (80)	Sood et al. Exp Clin Transplant 2016 (81)
	<b>Número de estudios Incluidos</b>	<b>11</b>	<b>21</b>	<b>17</b>	<b>37</b>	<b>21</b>
	<b>n</b>	<b>305392</b>	<b>9296</b>	<b>138081</b>	<b>209000</b>	<b>241381</b>
<b>CORTO PLAZO</b>	RFI	-	AUMENTADO	AUMENTADO	AUMENTADO	AUMENTADO
	Estancia hospitalaria	-	-	-	AUMENTADO	-
	Complicaciones herida quirúrgica	-	-	-	AUMENTADO	-
	RA	-	NO DIFERENCIAS	-	AUMENTADO	AUMENTADO
<b>LARGO PLAZO</b>	Pérdida injerto	AUMENTADO	NO DIFERENCIAS	AUMENTADO	AUMENTADO	AUMENTADO
	Mortalidad	AUMENTADO	NO DIFERENCIAS	NO DIFERENCIAS	NO DIFERENCIAS	

### ¿INFLUYE LA OBESIDAD EN LA EVOLUCIÓN POST-TR A CORTO PLAZO?

- La mayoría de los trabajos confirman el efecto negativo de la obesidad en la evolución post-TR inmediato (73, 55, 63-65, 67-72). (EVIDENCIA MODERADA).
  - » Existe un mayor riesgo de **complicaciones postquirúrgicas** en los pacientes obesos, especialmente la dehiscencia y la infección de la herida quirúrgica (65,67,68,69,72). (EVIDENCIA BAJA-MODERADA).
  - » El receptor obeso tiene un riesgo aumentado de **RFI** (55,63,64,70,73,76). (EVIDENCIA MODERADA).
  - » Otras variables como los días de ingreso post-TR inmediato, la aparición de RA o la pérdida precoz del injerto también se han asociado con la obesidad. En este sentido existe mayor controversia por existir trabajos en ambos sentidos. (EVIDENCIA BAJA).

### ¿INFLUYE LA OBESIDAD EN LA EVOLUCIÓN POST-TR A LARGO PLAZO?

- Existe un mayor riesgo de pérdida del injerto en sujetos con IMC >30. (EVIDENCIA MODERADA).
- Hay publicaciones con resultados contradictorios en relación con la influencia de la obesidad en disminuir la SPV del paciente post-TR.
- La variabilidad en el número de pacientes analizados o el tiempo de seguimiento puede, en parte, justificar las diferentes conclusiones.
- Es un hecho destacable que los trabajos con tiempo de seguimiento más prolongado, más allá de los 5 años, son los que sí objetivaron una influencia negativa entre la obesidad y la SPV del injerto y del paciente.

### ¿DEBEMOS CONTRAINDICAR EL TR A LOS PACIENTES OBESOS?

- En todos los candidatos a TR con **IMC >30** se debe recomendar la pérdida de peso y realizar una valoración individualizada de su situación para determinar su entrada en LE de TR.
- A los pacientes con **IMC >35** se debe recomendar pérdida de peso previa a su entrada en LE hasta que el IMC sea <35.
  - » En los pacientes con IMC >35 con posibilidad de TR de vivo se podría valorar la cirugía robótica (82,83).
- En los casos en los que no se consiga el objetivo de pérdida de peso por medio de cambios en nutrición y estilo de vida, se sugiere valorar la cirugía bariátrica, habiéndose descrito buenos resultados con la gastrectomía laparoscópica (60,84).

## RECEPTOR CON PATOLOGÍA SISTÉMICA

---

### PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

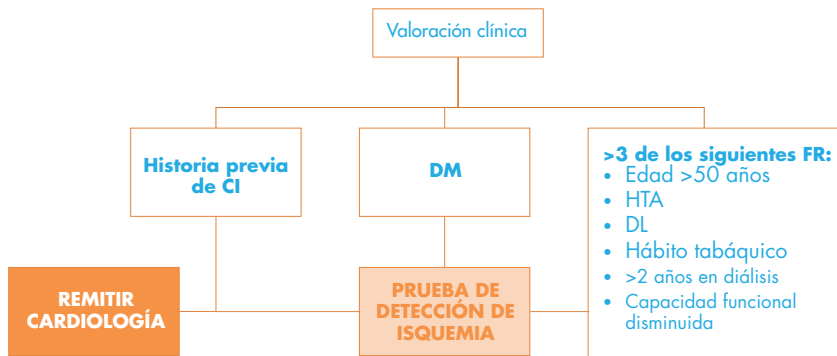
#### CARDIOPATÍA ISQUÉMICA. RELEVANCIA.

- La enfermedad cardiovascular (ECV), se mantiene como una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en los pacientes portadores de TR (10). (EVIDENCIA ALTA).
- La muerte por ECV figura entre una de las principales causas de pérdida precoz del injerto (85, 86). (EVIDENCIA MODERADA).
- En este contexto es fundamental realizar un adecuado screening de riesgo cardiovascular (CV) en los pacientes candidatos a TR con los siguientes objetivos:
  - » Pacientes con ECV tratable → valorar tratamiento de enfermedad pre-TR.
  - » Pacientes con ECV severa no tratable en los que los riesgos del TR superen los beneficios → contraindicación de TR.

PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

RECEPTOR CON PATOLOGÍA SISTÉMICA

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA. ¿A QUIÉN REALIZAR SCREENING? (87-91).



### PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

RECEPTOR CON PATOLOGÍA SISTÉMICA

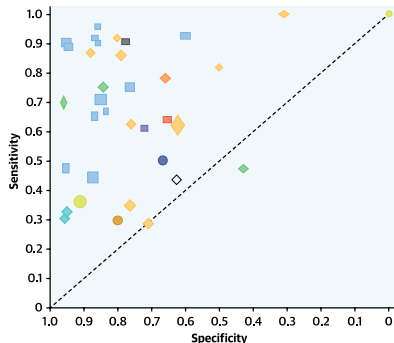
#### CARDIOPATÍA ISQUÉMICA. ¿CÓMO REALIZAR EL SCREENING?

- **ECOCARDIOGRAMA:** ampliamente utilizado en la población en diálisis.
  - » La disfunción ventricular puede ser un indicador de una enfermedad coronaria subyacente aunque con escasa sensibilidad (92).
  - » Muchos centros de trasplante establecen una FEVI límite por debajo de la cual contraindican el TR.
  - » No existe una evidencia sobre cual es el nivel de disfunción ventricular a partir del cual existe alto riesgo de fallo primario del injerto, pérdida precoz del injerto o disminución de la SPV del paciente.
- **PRUEBA DE ESFUERZO:** es uno de los test más utilizados para la detección de isquemia en la población general.
  - » En los candidatos a TR existe una alta prevalencia de discapacidad en MMII, lo que limita su utilidad.
  - » La alta prevalencia de hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI) también dificulta la interpretación de los resultados.

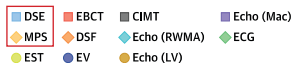
## PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

RECEPTOR CON PATOLOGÍA SISTÉMICA

### CARDIOPATÍA ISQUÉMICA. ¿CÓMO REALIZAR EL SCREENING?



- **GANMAGRAFÍA DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA** y el **ECOCARDIOGRAMA-DOBUTAMINA** test con mejor sensibilidad/especificidad (93).



### PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR: CONCLUSIONES

RECEPTOR CON PATOLOGÍA SISTÉMICA

- Se recomienda realizar prueba de detección de isquemia en los candidatos a TR diabéticos y en aquellos pacientes con historia previa de CI. En el resto de los pacientes se realizará estudio de detección de isquemia cuando tengan >3 factores de riesgo CV. (EVIDENCIA BAJA).
- Se sugiere realizar las pruebas de detección de isquemia con eco-dobutamina o gammagrafía de perfusión miocárdica, dado que son los test que presentan la mejor sensibilidad/especificidad. (EVIDENCIA MODERADA).
- Se recomienda realizar una reevaluación de la situación cardiovascular del paciente en LE de forma periódica cada 2 años (EVIDENCIA BAJA).
- Actualmente en marcha el **ensayo clínico CARSK** en pacientes con ERC en LE de TR (en proceso de reclutamiento y con una n esperada de 3300 pacientes) que responderá dos preguntas:
  - » ¿se debe hacer screening de CI silente a todos los pacientes?
  - » ¿se debe revascularizar las estenosis en pacientes asintomáticos?

### HIPOTENSIÓN CRÓNICA

- La hipoTA crónica en diálisis afecta al 5-10% de los pacientes en Hemodiálisis crónica, dependiendo de los criterios que se establezcan para su diagnóstico (94).
- Aunque su fisiopatología no está aclarada, sí se ha descrito una mayor morbimortalidad para los pacientes que la sufren.
- Dadas las posibles implicaciones negativas en el post-TR con mayor riesgo de eventos tromboticos, fallo primario del injerto y RFI, hay grupos que contraindican la entrada en LE a pacientes con hipoTA crónica (95). (EVIDENCIA BAJA).
- No existe evidencia en cuanto a la inclusión de estos pacientes en LE, dado que las escasas publicaciones se limitan a casos clínicos o series de casos con buena evolución pero posiblemente por sesgo de publicación (96-99).
- **Se recomienda no contraindicar el TR en pacientes con hipoTA crónica de forma generalizada** (EVIDENCIA BAJA).

### HIPERCOAGULABILIDAD

- La existencia de un estado de hipercoagulabilidad, congénito o adquirido, no representa una contraindicación absoluta para el TR.
- Sin embargo la incidencia de eventos tromبóticos, incluida la trombosis del injerto, está aumentada (100).
- No existe consenso para establecer si se debe realizar **screening de trombofilia** a todos los pacientes en LE o limitarlo en aquellos que presenten algún factor de riesgo (100,101).
- En referencia al **manejo perioperatorio** de estos pacientes con riesgo tromбótico aumentado, tampoco existe consenso sobre el beneficio de tratamiento perioperatorio o cómo realizar dicho tratamiento.
  - » Algunos trabajos destacan la disminución de la incidencia de eventos tromбóticos peri-TR al instaurar medidas terapéuticas bien con heparina (102-104), bien con antiagregación (105). (EVIDENCIA BAJA).
  - » Sin embargo otros autores han reportado un importante incremento de complicaciones hemorrágicas (100,106). (EVIDENCIA BAJA).

### RECEPTOR VIH

---

Dr. F. Cofan

### ¿ES ADECUADO EL TR EN PACIENTES VIH?

#### TRASPLANTE RENAL

- El trasplante renal debe considerarse como un tratamiento válido en pacientes infectados por el VIH adecuadamente seleccionados, ya que la supervivencia del paciente y del injerto es similar a la de los pacientes sin infección por VIH y no hay evidencia de una evolución desfavorable de la infección por VIH en el periodo posterior al trasplante (107,108). (EVIDENCIA ALTA) (Grado de recomendación: Fuerte).

#### TRASPLANTE PANCREAS-RIÑÓN (TRP)

- Se deben evaluar los pacientes con infección por VIH, DM tipo 1 y ERC avanzada que cumplen con los criterios generales de trasplante renal en pacientes VIH y los criterios de TRP según el protocolo estándar de cada Centro. (Grado de recomendación: Basada en el consenso).
- La experiencia de TRP en pacientes VIH+ es muy limitada. Se han descrito un mayor riesgo de complicaciones infecciosas y quirúrgicas, y su indicación debe ser individualizada (109). (EVIDENCIA BAJA) (Grado de recomendación: Basada en el consenso).

### ¿ES ADECUADO EL TR EN PACIENTES VIH?

#### CRITERIOS PARA LA INCLUSIÓN O EXCLUSIÓN DE PACIENTES VIH EN LE DE TR (109)

- Criterios necesarios para la inclusión de pacientes con infección VIH en LE:
  - » Criterios generales idénticos a la población VIH- según la política de cada Centro.
  - » Ausencia de eventos definitorios de SIDA en el momento actual.
  - » Recuento de linfocitos CD4 + debe ser superior a 200 células / ml.
  - » Carga viral del VIH (RNA) debe ser indetectable en plasma.
  - » Tratamiento antiretroviral estable y efectivo en los 6 meses previos.
- Contraindicaciones absolutas para la inclusión en LE de TR en pacientes con infección VIH:
  - » Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
  - » Criptosporidiasis crónica.
  - » Sarcoma de Kaposi visceral.
  - » Cáncer o linfoma no controlado.

*(Grado de recomendación: Basado en el consenso).*

### CONSIDERACIONES ESPECIALES DEL CANDIDATO VIH EN LE

- Existe una mayor mortalidad de los pacientes en diálisis VIH+ durante su tiempo en LE en comparación con los pacientes no infectados. (110,111). (EVIDENCIA ALTA). *(Grado de recomendación: Fuerte).*
- Los pacientes VIH+ candidatos a recibir un TR están más tiempo en lista de espera antes de ser trasplantados (112-114). Deben eliminarse las barreras y mejorarse el acceso al trasplante de estos pacientes. (EVIDENCIA ALTA). *(Grado de recomendación: Fuerte).*

### CONSIDERACIONES ESPECIALES DEL CANDIDATO VIH EN LE COINFECCIÓN VIH + VHC Y/O VHB

- En los pacientes con coinfección VIH+/VHC+ o VIH+/VHB+ candidatos a entrar en LE de TR, se debe realizar una evaluación completa de su enfermedad hepática (carga viral, ecografía, fibroscan, estudio hemodinámico hepático y biopsia hepática transyugular) (109). *(Grado de recomendación: Fuerte).*
- Si el paciente con coinfección VIH+/VHB+ o VIH+/VHC+ tiene enfermedad hepática crónica avanzada, se evaluará el trasplante combinado de hígado y riñón, aunque la experiencia es muy limitada y su indicación debe ser individualizada (109). *(EVIDENCIA BAJA). (Grado de recomendación: Débil).*

### CONSIDERACIONES ESPECIALES DEL CANDIDATO VIH EN LE COINFECCIÓN VIH + VHC

- El trasplante renal en pacientes con coinfección VIH+/VHC+ se asocia a una peor SPV del paciente y del injerto y una mayor frecuencia de RA (107,115,116) aunque el tratamiento con los antivirales de acción directa (DAAs) es muy probable que modifiquen estos datos. (EVIDENCIA ALTA). (Grado de recomendación: Fuerte).
- Los DAAs frente al VHC tienen una extraordinaria eficacia clínica con respuesta viral sostenida tras interrumpir el tratamiento anti-VHC (117). (EVIDENCIA ALTA). (Grado de recomendación: Fuerte).
- Todos los TR/VIH+/VHC+ deben ser tratados con DAAs anti-VHC (109) (Grado de recomendación: Fuerte).
- Está debatido el momento del tratamiento anti-VHC antes o después del TR. La decisión se basará en función del grado de enfermedad hepática, la política sanitaria o la utilización de donantes VHC+. Sin embargo, se recomienda el tratamiento antes del TR con el fin de evitar las interacciones farmacológicas potenciales debido al empleo de antiretrovirales, inmunosupresores y antivirales anti-VHC. En caso de realizarse después del TR, el tratamiento anti-VHC debe instaurarse de forma precoz (109,118,119). (EVIDENCIA MODERADA). (Grado de recomendación: Moderado).

### CONSIDERACIONES ESPECIALES DEL CANDIDATO VIH EN LE

#### COINFECCIÓN VIH + VHB

- Los pacientes con coinfección VIH+/VHB+ que son candidatos para un TR deben recibir tratamiento antiviral frente VHB antes y después del trasplante de forma indefinida (109). (EVIDENCIA ALTA). *(Grado de recomendación: Fuerte).*
- En paciente VIH+/VHB+ se recomienda el empleo de un tratamiento antirretroviral que incluya dos fármacos con actividad frente VHB como Tenofovir (TDF) y Lamivudina (3TC) o emtricitabina (109). (EVIDENCIA BAJA). *(Grado de recomendación: Débil).*

### CONSIDERACIONES ESPECIALES DEL RECEPTOR VIH PORTADOR DE TR

#### RECHAZO

- Clásicamente, la frecuencia de RA en el TR/VIH+ es superior (20- 40%) en relación a la población VIH- (EVIDENCIA BAJA). (108,111,120,121).
- El mecanismo no está bien establecido pero se relaciona con la disfunción del sistema inmune asociada con el VIH, una inmunosupresión inadecuada, las interacciones farmacológicas con dificultad de conseguir niveles de inmunosupresores adecuados o factores raciales.
- Sin embargo, en series recientes de TR/VIH+ con esquemas de ART sin interacción farmacológica se ha descrito una frecuencia reducida de RA similar a la de la población general (122) (EVIDENCIA BAJA). (Grado de recomendación: Moderado).

### CONSIDERACIONES ESPECIALES DEL RECEPTOR VIH PORTADOR DE TR

#### INFECCIONES

- La incidencia de infecciones oportunistas y otras afecciones definitorias del SIDA son infrecuentes después del TR (118). *(Grado de recomendación: Moderado).*
- La incidencia de infecciones posteriores al TR en pacientes VIH+ es similar a los receptores de un TR/VIH- (118,123). *(Grado de recomendación: Moderado).*
- Las infecciones en los pacientes coinfectados VIH+/VHC+ son superiores en relación a los pacientes VIH- (107,108). *(Grado de recomendación: Moderado).*
- Las infecciones, pero no el status VIH, tuvieron efectos adversos en la supervivencia del paciente y del injerto (118). *(Grado de recomendación: Moderado).*

### CONSIDERACIONES ESPECIALES DEL RECEPTOR VIH PORTADOR DE TR

#### PROFILAXIS INFECCIOSA

- Deben realizarse las mismas medidas de profilaxis infecciosa (bacterias, CMV, Pneumocystis, hongos) según la pauta estándar de cada Centro (109,124). (EVIDENCIA MODERADO). (Grado de recomendación: Moderado).
- La profilaxis frente a la infección por Pneumocystis jirovecii se aconseja que sea indefinida. No obstante, debe tenerse en cuenta los efectos adversos relacionados con esta terapia que pueden justificar la interrupción temprana (109). (EVIDENCIA BAJA). (Grado de recomendación: Débil).
- La profilaxis primaria y secundaria contra patógenos oportunistas en receptores de TR/VIH+ deben basarse en las recomendaciones nacionales sobre el VIH especialmente en situaciones de linfopenia [profilaxis frente a Toxoplasma gondii, Mycobacterium avium Complex (MAC), Mycobacterium tuberculosis, Histoplasma capsulatum, Coccidioidomycosis] (109). (Grado de recomendación: Moderado).
- La vacunación de los TR VIH+ deben seguir las mismas recomendaciones que los TR VIH-. Se desaconsejan las vacunaciones con gérmenes vivos atenuados (109). (EVIDENCIA MODERADA). (Grado de recomendación: Moderado).

### CONSIDERACIONES ESPECIALES DEL RECEPTOR VIH PORTADOR DE TR

#### MONITORIZACIÓN POSTRASPLANTE

- Se recomienda reintroducir el tratamiento antiretroviral después del TR tan pronto como sea posible.
- Se aconseja utilizar esquemas de tratamiento antiretroviral que no contengan inhibidores de la proteasa siempre que sea posible. Un esquema seguro y eficaz son 2 NRTI [abacavir y lamivudina (ajustada a función renal)] y 1 inhibidor de la integrasa (Raltegravir o dolutegravir).
- Se debe determinar la carga viral VIH y los recuentos de células T CD4+ en el primer mes después del TR y después cada 3 meses para asegurar el control de la infección VIH (109) (EVIDENCIA BAJA). *(Grado de recomendación: Bajo).*
- Los pacientes con viremia positiva post-TR deben someterse a un genotipo y pruebas fenotípicas de resistencia (109). (EVIDENCIA MODERADA). *(Grado de recomendación: moderado).*
- Se recomienda crear equipos conjuntos con especialistas en Nefrología y Enfermedades Infecciosas con experiencia en VIH para el seguimiento clínico de estos pacientes. Estos equipos analizarán la terapia inicial de inmunosupresión, el tratamiento antiretroviral, las posibles interacciones, los cambios en la dosis o los cambios de tratamiento en función de su evolución clínica (109). *(Grado de recomendación: Basada en el consenso).*

### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN EL RECEPTOR VIH

- Si se utilizan los Inhibidores no-nucleósidos de la transcriptasa reversa (**inductores del citocromo P450/3A4**), será necesario aumentar la dosis de inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus, sirolimus y everolimus. El grado de inducción del CYP3A4 es moderado. (*Grado de recomendación: Fuerte*).
- Si se utilizan los Inhibidores de la Proteasa (**inhibidores del citocromo P450/3A4**), será necesario reducir de forma drástica la dosis de inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus, sirolimus y everolimus. El grado de inhibición del CYP3A4 es muy potente, siendo necesario utilizar por lo general dosis muy bajas de inmunosupresores (en algunos casos Tacrolimus 1 mg cada 7 días o incluso menores). (*Grado de recomendación: Fuerte*).  
(109,118).

**Web (disponible app) para valorar interacciones medicamentosas en VIH:**  
[www.interaccionesvih.com](http://www.interaccionesvih.com)

### CONCLUSIÓN

- La experiencia actual indica que el TR en los pacientes VIH+ seleccionados es el tratamiento de elección habiendo demostrado unos excelentes resultados de supervivencia del paciente y del injerto renal, una baja incidencia de infecciones oportunistas y sin efectos negativo en la evolución de la infección VIH.

## RECEPTOR CON PSICOPATOLOGÍA

---

## INTRODUCCIÓN

RECEPTOR CON PATOLOGÍA COGNITIVA. DEPENDENCIAS

Canadian Society of Transplantation (2007) (7)	KDIGO Guidelines (2009) (5)	Clinical Guidelines of the Renal Associations (2015) (9)	European Renal Best Practice (2015) (6)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cáncer activo</li> <li>• Infección activa</li> <li>• Enfermedad sistémica con corta esperanza de vida</li> <li>• Consumo activo de drogas</li> <li>• No-adherencia confirmada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cáncer activo</li> <li>• Infección activa</li> <li>• Enfermedad pulmonar obstructiva severa irreversible</li> <li>• Amiloidosis sistémica con afectación cardiaca.</li> <li>• Enfermedad neurodegenerativa progresiva</li> <li>• Enfermedad psiquiátrica activa o consumo activo de drogas</li> <li>• No-adherencia confirmada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cáncer activo</li> <li>• Enfermedad sistémica severa con corta esperanza de vida</li> <li>• Relativa en pacientes con IMC &gt;40</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cáncer activo</li> <li>• Enfermedad sistémica severa con corta esperanza de vida</li> <li>• Pacientes con IMC &gt;30</li> <li>• Consumo activo de drogas "duras" con alto riesgo de no-adherencia</li> </ul>

## INTRODUCCIÓN

RECEPTOR CON PATOLOGÍA COGNITIVA. DEPENDENCIAS

Canadian Society of Transplantation (2007) (7)	KDIGO Guidelines (2009) (5)	Clinical Guidelines of the Renal Associations (2015) (9)	European Renal Best Practice (2015) (6)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cáncer activo</li> <li>• Infección activa</li> <li>• Enfermedad sistémica con corta esperanza de vida</li> <li>• <b>Consumo activo de drogas</b></li> <li>• <b>No-adherencia confirmada</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cáncer activo</li> <li>• Infección activa</li> <li>• Enfermedad pulmonar obstructiva severa irreversible</li> <li>• Amiloidosis sistémica con afectación cardiaca.</li> <li>• Enfermedad neurodegenerativa progresiva</li> <li>• <b>Enfermedad psiquiátrica activa o consumo activo de drogas</b></li> <li>• <b>No-adherencia confirmada</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cáncer activo</li> <li>• Enfermedad sistémica severa con corta esperanza de vida</li> <li>• Relativa en pacientes con IMC &gt;40</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cáncer activo</li> <li>• Enfermedad sistémica severa con corta esperanza de vida</li> <li>• Pacientes con IMC &gt;30</li> <li>• <b>Consumo activo de drogas "duras" con alto riesgo de no-adherencia</b></li> </ul>

## INTRODUCCIÓN

RECEPTOR CON PATOLOGÍA COGNITIVA. DEPENDENCIAS



### NO ADHERENCIA TERAPÉUTICA

RECEPTOR CON PATOLOGÍA COGNITIVA. DEPENDENCIAS

- La no-adherencia es uno de los factores de riesgo más reconocidos para la pérdida del injerto (125-127). (EVIDENCIA MODERADA).
- La tasa de no-adherencia es elevada en los pacientes portadores de TR, entre un 10-30% según los diferentes estudios (126-128). (EVIDENCIA BAJA).
- Los factores pre-TR asociados a no-adherencia post-TR (126,129-131):
  - » **Edad:** adolescentes, ancianos.
  - » Otros factores: aislamiento social, ansiedad, depresión, hostilidad, no-adherencia pre-TR, abuso de sustancias, TR de larga evolución, complejidad terapéutica (128,132).
- Se han publicado algunas experiencias positivas en la mejora de los índices de adherencia con intervenciones educativas y conductuales, así como sistemas electrónicos de recuerdo de toma de medicación (133,134).

### PSICOPATOLOGÍA

RECEPTOR CON PATOLOGÍA COGNITIVA. DEPENDENCIAS

- El impacto de las enfermedades mentales pre-TR en la evolución post-TR no está bien estudiada (estudios de baja calidad, n pequeña, unicéntricos, corto seguimiento).
- Es recomendable realizar screening de enfermedad mental en los pacientes candidatos a TR de mayor riesgo y, en caso de detectarla, es imperativo tratarla de manera adecuada.
- **DEPRESIÓN y ANSIEDAD:** se ha relacionado con un deterioro de la calidad de vida y un mayor riesgo de no-adherencia (126,132,135). (EVIDENCIA MODERADA).
- **DEPRESIÓN:** se ha asociado con un mayor riesgo de pérdida del injerto y de mortalidad del paciente post-TR (129,136). (EVIDENCIA BAJA).

### ABUSO DE SUSTANCIAS

RECEPTOR CON PATOLOGÍA COGNITIVA. DEPENDENCIAS

- En los pacientes con antecedentes personales de ex-consumo de drogas se sugiere valorar remitir al paciente a Psiquiatría/Unidad de drogodependencia, para confirmar la ausencia de consumo activo.

#### **CANNABIS:**

- No existen recomendaciones claras sobre los candidatos con consumo activo de cannabis.
- Existen pocos estudios disponibles sobre la influencia del consumo de cannabis en la evolución del TR.
- No se ha demostrado una relación entre el consumo pre-TR de cannabis y una peor evolución del TR en cuanto a pérdida del injerto o mortalidad del paciente. Sí se ha asociado el consumo de cannabis con un mayor riesgo de desarrollo de trastornos psicosociales post-TR (137,138). (EVIDENCIA BAJA).

### SOPORTE FAMILIAR/SOCIAL

RECEPTOR CON PATOLOGÍA COGNITIVA. DEPENDENCIAS

- La ausencia de un adecuado soporte social y/o familiar no es una contraindicación para ser incluido en LE de TR.
- La ausencia de soporte social se relaciona con un mayor riesgo de no-adherencia (139).
- Está descrita una mejor evolución del TR entre los pacientes que cuentan con un buen soporte social (140). (EVIDENCIA BAJA).

### DEMENCIA

RECEPTOR CON PATOLOGÍA COGNITIVA. DEPENDENCIAS

- En la evaluación del candidato a TR es fundamental diferenciar entre deterioro cognitivo reversible de aquel permanente y progresivo que sí podría implicar una contraindicación de cara al TR (135).
- El paciente con ERC puede desarrollar problemas cognitivos en su periodo en diálisis como consecuencia de diferentes factores asociados a la misma enfermedad (141,142).
- En muchos casos el daño cognitivo puede mejorar tras el TR (143), aunque existen pocos datos sobre los cambios cognitivos tras el TR en población de edad avanzada en la que estos cambios pueden tener mayor relevancia. (EVIDENCIA BAJA).

### BIBLIOGRAFÍA

---

1. Informe diálisis y trasplante 2018. Registros Autonómicos de Enfermos Renales.
2. Memoria actividad de donación y trasplante renal España 2018. [www.ont.es](http://www.ont.es)
3. Wolfe RA, Ashby VB, Mildford EL et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant. N Eng J Med 1999; 341:1725-1730
4. OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: Kidney. Am J Transplant 2014
5. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. Oct 2018
6. Abramowicz D, Cochat P, Claas FH et al. European Renal Best Practice Guideline on Kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. Nephrol Dial Transplant 2015 Nov; 30 (11):1790-7
7. Bunnapradist S and Danovitch GM. Evaluation of Adult Kidney Transplant Candidates. Am J Kidney Dis 2007 Nov; 50 (5):890-8
8. Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T et al. Canadian Society of Transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. CMAJ 2005 Nov; 173 (10):S1-25
9. Dudley C and Harden P. Renal association clinical practice guideline on the assessment of the potential kidney transplant recipient. Nephron Clin Pract 2011; 118 (Suppl 1):209-224
10. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche HU et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. J Am Soc Nephrol 2001; 12:589-597

11. Rao PS, Merion RM, Ashby VB et al. Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results
12. Gill JS, Schaeffner E, Chadban S et al. Quantification of the early risk of death in elderly kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2013; 13:427-432
13. 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
14. Arcos E, Pérez-Sáez MJ, Comas J et al. Assessing the limits in kidney transplantation: use of extremely elderly donors and outcomes in elderly recipients. *Transplantation* 2019; 104 (1):176-183
15. Abianza-Soler P, Alamo-González C, Cuesta-Triana F et al. Guía de buena práctica clínica en Geriatria. ISBN: 978-86-7867-286-8
16. Bao Y, Dalrymple L, Chertow GM et al. Frailty, dialysis initiation and mortality in end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 2012; 172(14):1071-1077
17. Johansen KL, Chertow GM, Jin C et al. Significance of frailty among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2960-2967
18. McAdams-DeMarco MA, Law A, Salter ML et al. Frailty as a novel predictor of mortality and hospitalization in individuals of all ages undergoing hemodialysis. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61:896-901
19. Fitzpatrick J, Sozio SM, Jaar BG et al. Frailty, body composition and the risk of mortality in incident hemodialysis patients: the predictors of arrhythmic and cardiovascular risk in end stage renal disease study. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34:346-354

20. García-Canton C, Rodenas A, López-Aperador C et al. Frailty in hemodialysis and prediction of poor short-term outcome: mortality, hospitalization and visits to hospital emergency services. *Ren Failure* 2019; 41 (1):567-575
21. Bancu I, Graterol F, Bonal J et al. Frail patient in hemodialysis: a new challenge in Nephrology. Incidence in our area, Barcelonès Nord and Maresme. *J Aging Res* 2017; 7624139
22. Perez-Saez MJ, Arias-Cabrales CE, Davalos-Yerovi V et al. Frailty among chronic kidney disease patients on the kidney transplant waiting list: the sex-frailty paradox. *Clin Kidney J* 2021
23. McAdams-DeMarco MA, Ying H, Olorundare I et al. Individual Frailty Components and Mortality in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 2017 Sep; 101 (9):2126-2132
24. McAdams-DeMarco MA, Isaacs K, Darko L et al. Changes in Frailty After Kidney Transplantation. *J Am Geriatr Soc* 2015 Oct; 63 (10):2152-7
25. Natasi AJ, McAdams-DeMarco MA, Schrack J et al. Pre-Kidney Transplant Lower Extremity Impairment and Post-Kidney Transplant Mortality. *Am J Transplant* 2018 Jan; 18 (1):189-196
26. Schopmeyer L, El Moumni M, Nieuwenhuijs-Moeke GJ et al. Frailty has a significant influence on postoperative complications after kidney transplantation, a prospective study on short-term outcomes. *Transplant Int* 2019 Jan; 32 (1):66-74
27. McAdams-DeMarco MA, Law A, Salter ML et al. Frailty and early hospital readmission after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2013 Aug; 13 (8):2091-5
28. Haugen CE, Chu NM, Ying H et al. Frailty and access to kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019 Apr 5; 14 (4):576-582

29. Pérez-Fernández M, Martínez Miguel P, Ying H et al. Comorbidity, Frailty and Waitlist mortality among kidney transplant candidates of all ages. *Am J Nephrol* 2019; 49 (2): 103-110
30. Konel JM, Warsame F, Ying H et al. Depressive symptoms, frailty and adverse outcomes among kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 2018 Oct;32 (10):e13391
31. McAdams-DeMarco MA, Ying H, Thomas AG et al. Frailty, Inflammatory markers and waitlist mortality among patients with end-stage renal disease in a prospective cohort study. *Transplantation* 2018 Oct; 102 (10):1740-1746
32. Garonzik-Wang JM, Govindan P, Grinnan JW et al. Frailty and delayed graft function in kidney transplant recipients. *Arch Surg* 2012 Feb; 147 (2):190-193
33. McAdams-DeMarco MA, Olorundare IO, Ying H et al. Frailty and Postkidney transplant health-related quality of life. *Transplantation* 2018 Feb; 102 (2):291-299
34. Chu NM, Deng A, Ying H et al. Dynamic Frailty before kidney Transplantation. Time of measurement matters. *Transplantation* 2019 Feb 4.
35. McAdams-DeMarco MA, King EA, Luo X et al. Frailty, length of stay and mortality in kidney transplant recipients. *Ann Surg* 2017; 266:1084-1090
36. Haugen CE, King EA, Bae S et al. Early Hospital Readmission in older and younger kidney transplant recipients. *Am J Nephrol* 2018; 48 (4):235-241
37. Haugen CE, Mountford A, Warsame F et al. Incidence, risk factors and sequelae of post-kidney transplant delirium. *J Am Soc Nephrol* 2018 Jun; 29 (6):1752-1759

38. Chu NM, Gross AL, Shaffer AA et al. Frailty and Changes in cognitive function after kidney transplantation. J Am Soc Nephrol 2019 Feb; 30 (2):336-345
39. McAdams-DeMarco MA, Law A, Tan J et al. Frailty, mycophenolate reduction and graft loss in kidney transplant recipients. Transplantation 2015; 99:805-810
40. Cabilan CJ, Hines S, Munday J. The effectiveness of prehabilitation or preoperative exercise for surgical patients: a systematic review. JBI Database System Rev Implement Rep. 2015;13(1):146-187.
41. Cheng XS, Myers JN, Chertow GM et al. Prehabilitation for kidney transplant candidates: it is time? Clin Transplant 2017 Aug; 31 (8)
42. Painter PL, Hector L, Ray K et al. A randomized trial of exercise training after renal transplantation. Transplantation 2002; 74 (1):42-48
43. Greenwood SA, Koufaki P, Mercer TH et al. Aerobic resistance training and pulse wave velocity in kidney transplant recipients: a 12-week pilot randomized controlled trial (ExeRT Trial). Am J Kidney Dis 2015; 66 (4):689-698
44. McAdams-DeMarco MA, Ying H, Van Pilsum Rasmussen S et al. Prehabilitation prior to kidney transplantation: results from pilot study. Clin Transplant 2019; 33:e13450
45. Kobashigawa J, Dadhanian D, Bhorade S et al. Report from the AST on frailty in solid organ transplantation. Am J Transplant 2019 Apr; 19 (4):984-994
46. Fried LP, Tangen CM, Walston J et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol 2001; 56 (3):146-156
47. Chowdhury R, Peel NM, Krosch M et al. Frailty and chronic kidney disease: a systematic review. Arch Gerontol Geriatr 2017 Jan-Feb; 68:135-142

48. Harhay MN, Ranganna K, Boyle SM et al. Association between weight loss before deceased donor kidney transplantation and posttransplantation outcomes. *Am J Kidney Dis* 2019 May 16.
49. Kalantar-Zadeh K, Abbott KC, Salahudeen AK et al. Survival advantages of obesity in dialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2005; 81:543-554
50. Anderson BÇ, Khalil K, Evison F et al. Hypoalbuminemia at time of surgery is associated with an increased risk for overall graft loss after kidney transplantation. *Nephrology (Carlton)* 2018 Aug 27
51. Hwang JH, Pyu J, An JN et al. Pretransplant malnutrition, inflammation, and atherosclerosis affect cardiovascular outcome after kidney transplantation. *BMC Nephrology* 2015; 16:109
52. Lorenzo V, Martin M, Rufino M et al. High prevalence of overweight in a stable Spanish hemodialysis population: a cross sectional study. *J Renal Nut* 2003; 13 (1):52-59
53. Streja E, Molnar MZ, Kovesdy CP et al. Associations of pretransplant weight and muscle mass with mortality in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:1563-1473
54. Schold JD, Srinivas TR, Guerra G et al. A "Weight-listing" paradox for candidates of renal transplantation? *Am J Transplant* 2007; 7:550-559
55. Curran SP, Famure O, Li Y et al. Increased recipient body mass index is associated with acute rejection and other adverse outcomes after kidney transplantation. *Transplantation* 2014; 97:64-70
56. Sancho A, Ávila A, Gavela E et al. Effect of overweight on kidney transplantation outcome. *Transplant Proc* 2007; 39:2202-2204
57. Friedman AN, Miskulin DC, Rosenberg IH et al. Demographics and trends in overweight and obesity in patients at time of kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (2):480-487

58. Gill JS, Lan J, Dong J et al. The survival benefit of kidney transplantation in obese patients. *Am J Transplant* 2013; 13:2083-2090
59. Pelletier SJ, Maraschio MA, Schaubel DE et al. Survival benefit of kidney and liver transplantation for obese patients on the waiting list. *Clin Transplant* 2003; (6):77-88
60. Bellini MI, Paoletti F, Herbert PE. Obesity and bariatric intervention in patients with chronic renal disease. *J Int Med Res* 2019 Jun; 47 (6):2326-2341
61. Toapanta-Gaibor NG, Suñer-Poblet M, Cintra-Cabrera M et al. Reasons for noninclusion on the kidney transplant waiting list: analysis in a set of hemodialysis centers. *Transplant Proc* 2018; 50:553-554
62. Segev DL, Simpkins CE, Thompson RE et al. Obesity impacts access to kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:349-355
63. Howard RJ, Thai VB, Patton PR et al. Obese kidney transplant recipients have good outcomes. *Transplant Proc* 2001; 33:3420-3421
64. Meier-Kriesche HU, Arndorfer JA and Kaplan B. The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation* 2002; 73 (1):70-74
65. Johnson DW, Isbel NM, Brown AM et al. The effect of obesity on renal transplant outcomes. *Transplantation* 2002; 74 (5):675-680
66. Yamamoto S, Hanley E, Hahn AB et al. The impact of obesity in renal transplantation: an analysis of paired cadaver kidneys. *Clin Transplant* 2002; 16:252-256
67. Marks WH, Florence LS, Chapman PH et al. Morbid obesity is not a contraindication to kidney transplantation. *Am J Surg* 2004; 187:635-638

68. Bennett WM, McEvoy KM, Henell KR et al. Morbid Obesity Does Not Preclude Successful Renal Transplantation. Clin Transplant 2004; 18 (1):89-93
69. Massarweh NN, Clayton JL, Mangum CA et al. High body mass index and short- and long-term renal allograft survival in adults. Transplantation 2005; 80:1430-1434
70. Gore JL, Pham PT, Danovitch GM et al. Obesity and outcome following renal transplantation. Am J Transplant 2006; 6:357-363
71. Schwarznau A, Matevossian E, Novotny A and Stangl M. Outcome of living donor renal transplantation in obese recipients. Transplant Proc 2008; 40:921-922
72. Lynch RJ, Ranney DN, Shijie C et al. Obesity, surgical site infection and outcome following renal transplantation. Ann Surg 2009; 250:1014-1020
73. Kwan JM, Hajjiri Z, Metwally A et al. Effect of the obesity epidemic on kidney transplantation: obesity is independent of diabetes as a risk factor for adverse renal transplant outcomes. PLoS One 2016 Nov 16; 11 (11):e0165712
74. Meier-Kriesche HU, Vaghela M, Thambuganipalle R et al. The effect of body mass index on long-term renal allograft survival. Transplantation 1999; 68 (9):1294-1297
75. Hoogeveen EK, Aalten J, Rothman KJ et al. Effect of obesity on the outcome of kidney transplantation: a 20-year follow up. Transplantation 2011; 91:869-874
76. Cannon RM, Jones CM, Hughes MG et al. The impact of recipient obesity on outcomes after renal transplantation. Ann Surg 2013; 257:978-984
77. Ahmadi SF, Zahmatkesh G, Streja E et al. Body mass index and mortality in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. Am J Nephrol 2014; 40:315-324

78. Nicoletto BB, Fonseca NKO, Manfro RC et al. Effects of obesity on kidney transplantation outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 2014; 98:167-176
79. Hill CJ, Courtney AE, Cardwell CR et al. Recipient obesity and outcomes after kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 0:1-9
80. Lafranca JA, IJermans JNM, Betjes MGH et al. Body mass index and outcome in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine* 2015; 13: 111
81. Sood A, Hakim DN and Hakim NS. Consequences of recipient obesity on postoperative outcomes in a renal transplant: a systematic review and meta-analysis. *Exp Clin Transplant* 2016; 2:121-128
82. Bruyère F and Doumerc N. Robotic kidney transplantation: dream or future? *Curr Opin Urol* 2018 Mar; 28 (2):139-142
83. Chan G, Hajjar R, Boutin L et al. Prospective study of the changes in pharmacokinetics of immunosuppressive medications after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Am J Transplant* 2020; 20:582-588
84. Al-Faraaz K, Mirza A, Kim Y et al. Long-term outcomes in patients with obesity and renal disease after sleeve gastrectomy. *Am J Transplant* 2020; 20:422-429
85. Helanterä I, Rähä J, Finne P and Lempinen M. Early failure of kidney transplants in the current era-a national cohort study. *Transplant Int* 2018; 31:880-886
86. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA et al. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 2000; 57:307-313
87. Pinilla-Echeverri N, Moreno-Reig AL, Romera-Segorbe AM et al. Prognostic factors of coronary heart disease in asymptomatic diabetics for inclusion on the kidney transplant waiting list. Screening with coronary angiography. *Nefrologia* 2012 Jul 17; 32 (4):502-507

88. de Albuquerque Seixas E, Carmello BL, Kojima CA et al. Frequency and clinical predictors of coronary artery disease in chronic renal failure renal transplant candidates. *Ren Fail* 2015 May; 37 (4):597-600
89. Mann DM, Fernandez S, Mondal Z et al. Role of coronary angiography in the assessment of cardiovascular risk in kidney transplant candidates. *Am J Cardiol* 2016 Sep 1; 118 (5):679-683
90. Patel RK, Mark PB, Johnston N et al. Prognostic value of cardiovascular screening in potential renal transplant recipients: a single-center prospective observational study. *Am J Transplant* 2008; 8:1673-1683
91. Lentine KL, Brennan DC and Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:496-506
92. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S et al. Chronic kidney disease and coronary artery disease. *J Am Col Card* 2019; 74 (14):1823-1838
93. Wang LW, Fahim MA, Hayden A et al. Cardiac testing for coronary artery disease in potential kidney transplant recipients. *Cochrane Database Sys Review* 2011; 12
94. Chronic hypotension in the dialysis patient. *J Nephrol* 2002
95. Alhmad T, Brennan DC, Brifkani Z et al. Pretransplant midodrine use: a newly identified risk marker for complications after kidney transplantation. *Transplantation* 2016 May; 100 (5):1086-1093
96. Ignacak E, Cieniawski D, Betkowska-Prokop A et al. Beneficial effect of kidney transplantation from a deceased donor on severe chronic refractory intradialytic hypotension, a case report. *BMC Nephrol* 2017 Jul 20; 18 (1):248
97. Muscroft L, Zehnder D, Fletcher S et al. Rapid resolution of severe sustained low blood pressure in haemodialysis patients after successful renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:4223-4227

98. Sun CY, Wu MS. Renal transplantation reversed intractable hypotension in a diabetic patient. *Diabetes Care* 2007; 30 (7):e65
99. Kim TW, Bailard N and Coveler LA. The anesthetic management of a child with chronic hypotension for renal transplantation. *J Clin Anesthesia* 2006; 18:297-299
100. Friedman GS, Meier-Kriesche HU, Kaplan B, et al. Hypercoagulable states in renal transplant candidates: impact of anticoagulation upon incidence of renal allograft thrombosis. *Transplantation* 2001; 72:1073-1078
101. Parajuli S, Lockridge JB, Langewisch ED et al. Hypercoagulability in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2016 Apr; 100 (4): 719-726
102. Kranz B, Vester U, Nadalin S, et al. Outcome after kidney transplantation in children with thrombotic risk factors. *Pediatr Transplant* 2006; 10:788-793
103. Alkhunaizi AM, Olyaei AJ, Barry JM, et al. Efficacy and safety of low molecular weight heparin in renal transplantation. *Transplantation* 1998;66: 533-534
104. Broyer M, Gagnadoux MF, Siervo A, et al. Prevention of vascular thromboses after renal transplantation using low molecular weight heparin. *Ann Pediatr* 1991; 38:397-399
105. Murphy GJ, Taha R, Windmill DC, et al. Influence of aspirin on early allograft thrombosis and chronic allograft nephropathy following renal transplantation. *Br J Surg* 2001; 88:261-266
106. Murashima M, Konkle BA, Bloom RD, et al. A single-center experience of preemptive anticoagulation for patients with risk factors for allograft thrombosis in renal transplantation. *Clin Nephrol* 2010; 74:351-357
107. Locke JE, Mehta S, Reed RD et al. A national study of outcomes among HIV-infected kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26:2222-2229

108. Stock PG, Barin B, Murphy B et al. Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients. N Engl J Medicine 2010; 363:2004-2014
109. Blumberg EA and Rogers CC on behalf of the AST Infectious Diseases Community of practice. Solid organ transplantation in the HIV-infected patient: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of practice. Clin Transplant 2019 Feb 17:e13499
110. Boyle SM, Lee DH, Wyatt CM. HIV in the dialysis population: current issues and future directions. Semin Dial 2017 Sep; 30 (5):430-437
111. Locke JE, Gustafson S, Mehta S et al. Survival benefit of kidney transplantation in HIV-infected patients. Ann Surg 2017; 265:604-608
112. Locke JE, Mehta S, Sawinski D et al. Access to kidney transplantation among HIV-infected waitlist candidates. Clin J Am Soc Nephrol 2017 Mar 7; 12 (3):467-475
113. Tourret J, Guiguet M, Lasalle M et al. Access to the waiting list and to kidney transplantation for people living with HIV: a national registry study. Am J Transplant 2019 Jun 17
114. Cohen JB, Locke JE, Shelton B et al. Disparity in access to kidney allograft offers among transplant candidates with human immunodeficiency virus. Clin Transplant 2019 Feb; 33 (2):e13466
115. Terrault NA, Roland ME, Schiano T et al. Outcomes of liver transplant recipients with HCV and HIV coinfection. Liver Transplant 2012; 18:716-726
116. Miro JM, Montejo M, Castells L et al. Outcome of HCV/HIV-coinfected liver transplant recipients: a prospective and multicenter cohort study. Am J Transplant 2012; 12:1866-1876

117. Hepatitis C in patients with renal disease: a deeper dive into the KDIGO guideline. *Hepatology* 2018; 68 (5):2035-2038
118. Werbel WA and Durand CM. Solid Organ Transplantation in HIV-infected recipients: history, progress and frontiers. *Curr HIV/AIDS Rep* 2019 Jun; 16 (3):191-203
119. Shelton BA, Berdahl G, Sawinski D et al. Optimal timing of hepatitis C treatment among HIV/HCV coinfecting ESRD patients: pre- vs post-transplant. *Am J Transplant* 2019 Jun; 19(6):1806-1819
120. Trullàs JC, Cofan F, Barril G et al. Outcome and prognostic factors in HIV-1-infected patients on dialysis in the cART era: a GESIDA/SEN cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 57:276-283
121. Malat GE, Ranganna KM, Sikalas N et al. High frequency of rejections in HIV-positive recipients of kidney transplantation: a single center prospective trial. *Transplantation* 2012; 94:1020-1024
122. Roland ME, Barin B, Huprikar S et al. Survival in HIV-positive transplant recipients compared with transplant candidates and with HIV-negative controls. *AIDS* 2016; 30:435-444
123. Karuthu S and Blumberg EA. Common infections in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:2058-2070
124. Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf). Accessed November 2019.
125. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant* 2012; 12:388-399

126. Denhaerynck K, Dobbels F, Cleemput I et al. Prevalence, consequences and determinants of nonadherence in adult renal transplant patients: a literature review. *Transplant Int* 2005; 18:1121-1133
127. Butler JA, Roderick P, Mullee M et al. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation* 2004; 77 (5):769-789
128. Weng FL, Chandwani S, Kurtyka KM et al. Prevalence and correlates of medication non-adherence among kidney transplant recipients more than 6 months post-transplant: a cross-sectional study. *BMC Nephrol* 2013 Dec 1; 14:261
129. Corbett C, Armstrong MJ, Parker R et al. Mental health disorders and solid-organ transplant recipients. *Transplantation* 2013 Oct 15; 96 (7):593-600
130. Engle D. Psychosocial aspects of the organ transplant experience: what has been established and what we need for the future. *J Clin Psychol* 2001 Apr; 57 (4):521-549
131. Bunzel B, Laederach-Hofmann K. Solid organ transplantation: are there predictors for posttransplant noncompliance? A literature overview. *Transplantation* 2000 Sep 15; 70 (5):711-6
132. De Pasquale C, Pistorio ML, Veroux M et al. Psychological and Psychopathological Aspects of Kidney Transplantation: A Systematic Review. *Front Psychiatry* 2020; 11:106
133. Foster BJ, Pai ALH, Zelikovskiy N et al. A randomized trial of a multicomponent intervention to promote medication adherence. *Am J Kidney Dis* 2018; 72 (1):30-41
134. Mathes T, Grobpietsch K, Neugebauer EAM, Pieper D. Interventions to increase adherence in patients taking immunosuppressive drugs after kidney transplantation: a systematic review of controlled trials. *Systematic Review* 2017; 6:236

135. Kunt K, Weinland SR, Butt Z. Psychosocial challenges in solid organ transplantation. J Clin Psychol Med Settings 2015 Sep; 22 (2-3):122-135
136. Dew MA, Rosenberger EM, Myaskovsky L et al. Depression and anxiety as risk factors for morbidity and mortality after organ transplantation: a systematic review and meta-analysis. Transplantation 2015 May; 100 (5):988-1003
137. Alhamad T, Koraisly FM, Lam NN et al. Cannabis dependence or abuse in kidney transplantation: implications for posttransplant outcomes. Transplantation 2019 Feb 4.
138. Greenan G, Ahmad SB, Anders MG et al. Recreational marijuana use is not associated with worse outcomes after renal transplantation. Clin Transplant 2016; 30:1340-1346
139. Di Matteo MR. Social support and patient adherence to medical treatment: a meta-analysis. Health Psychology 2004; 23 (2):207-218
140. Annunziato RA, Fisher MK, Jerson B et al. Psychosocial assessment prior to pediatric transplantation: A review and summary of key considerations. Pediatric Transplantation 2010; 14 (9)
141. Mendonca da Matta S, Matos Moreira J, Melo e Kummer A et al. Cognitive alterations in chronic kidney disease: an update. J Bras Nefrol 2014; 36 (2):241-245
142. Tamura MK and Yaffe K. Dementia and cognitive impairment in ESRD: diagnostic and therapeutic strategies. Kidney Int 2011; 79:14-22
143. van Sandwijk MS, Ten Berge U, Majoie CB et al. Cognitive changes in chronic kidney disease and after transplantation. Transplantation 2016 Apr; 100 (4):734-742



# GRUPO 2

## EVALUACIÓN DEL DONANTE PARA TRASPLANTE RENAL CON CRITERIOS EXPANDIDOS

Organizado por:



Con la colaboración de:





# GRUPO 2

## EVALUACIÓN DEL DONANTE PARA TRASPLANTE RENAL CON CRITERIOS EXPANDIDOS

**PORTAVOZ:** DRA. M. DOLORES REDONDO-PACHÓN

- Marta Artamendi Larrañaga
- Inmaculada Lorenzo
- Isabel Sáez Calero
- Antonio Franco Esteve
- Teresa García Álvarez
- Ana Ramos Verde
- Constantino Fernández Rivera
- Alicia Mendiluce Herrero
- Miguel Ángel Muñoz Cepeda
- Sonia Cillero Rego
- Román Hernández Gallego
- Emilio Rodrigo Calabia
- Marisa Agüera Morales
- Thais López Alba
- Marta Suñer Poblet

Organizado por:



Con la colaboración de:



### EVALUACIÓN DEL DONANTE PARA TRASPLANTE RENAL CON CRITERIOS EXPANDIDOS

---

1. Evaluación del donante fallecido en muerte encefálica con criterios expandidos.
  - » 1.1 Escores clínicos (sub-grupo 1).
  - » 1.2 Escores histológicos (sub-grupo 2).
  - » 1.3 Sistemas de preservación y tratamientos peri-TR (sub-grupo 3).  
*(farmacológicos y no farmacológicos)*
2. Evaluación del donante fallecido en asistolia con criterios expandidos (sub-grupo 4).
3. Evaluación del donante vivo con criterios expandidos (sub-grupo 5).

### ABREVIATURAS

---

- **DCE:** donante con criterio expandido.
- **FRI:** función retrasada del injerto.
- **SV:** supervivencia.
- **ACV:** accidente cerebro vascular.
- **FRA:** fracaso renal agudo.
- **OPTN:** Organ Procurement Transplant Network.
- **UNOS:** United Network for Organ Sharing.
- **GS:** glomeruloesclerosis.
- **BR:** biopsia renal.
- **HTA:** hipertensión arterial.
- **IMC:** índice de masa corporal.

## **1.- EVALUACIÓN DEL DONANTE FALLECIDO EN MUERTE ENCEFÁLICA CON CRITERIOS EXPANDIDOS**

---

### 1.1- ESCORES CLÍNICOS

#### LA EDAD

- No existe límite de edad para aceptar/descartar donante solo por la edad.
- Los donantes de edad muy avanzada (incluso con donantes > 80 años) son válidos porque ofrecen buenos resultados a corto y medio/largo plazo comparados con trasplante con DCE o donante estándar: {Pérez-Sáez, 2017 #1} {Pérez-Sáez, 2016 #2} {Gavela, 2009 #3} {Chavalitdhamrong, 2008 #4} {Collini, 2009 #5} {Foss, 2009 #6} {Giessing, 2009 #7} {Galeano, 2010 #8} {Gallinat, 2011 #9} {Marconi, 2013 #10} {Andrés, 2002 #11}.
  - » FRI: similar tasa de función retrasada del injerto.
  - » Supervivencia del injerto 1 y 5 años: mayor riesgo de pérdida de injerto.
  - » Supervivencia del paciente 1 y 5 años: mayor mortalidad a 1 año. Datos controvertidos con supervivencia del paciente a 5 años.
- Los donantes de edad muy avanzada (incluso con donantes > 80 años) son válidos porque ofrecen mejor/similar (si receptor añoso) supervivencia del paciente que permanecer en lista de espera de trasplante en diálisis. {Ojo, 2001 #12} {Puig, 2001 #13} {Schnitzler, 2003 #14} {Merion, 2005 #15} {Schold, 2006 #16} {Sung, 2007 #17} {Miles, 2007 #18} {Rao, 2007 #19} {Savoie, 2007 #20} {Kauffman, 2007 #21} {Gill, 2013 #22} {Lloveras, 2015 #23} {Pérez-Sáez, 2016 #2} {Arcos, 2020 #24}.

### 1.1- ESCORES CLÍNICOS

#### DONANTE CON CRITERIO EXPANDIDO (DCE)

- En 2002, la UNOS/OPTN adopta la definición de DCE para su política de asignación de órganos en EEUU. Se define DCE los donantes con >60 años o entre 50 y 59 con al menos 2 de los siguientes criterios: antecedentes de HTA, creatinina sérica >1.5 mg/dl o AVC como causa de muerte. {Port, 2002 #25} {Metzger, 2003 #26}.
- El uso de DCE se asoció a mayor FRI {Moers, 2009 #27} {Collins, 2009 #28}, mayor tasa de no función primaria {Moers, 2009 #27} {Johnston, 2004 #29}, y menor función renal a 5 años {Schnitzler, 2012 #30} {Collins, 2009 #28} cuando se comparan con donantes estándar. Sin embargo, la supervivencia del paciente y del injerto a 5 años es similar entre ambos grupos. {Dahmane, 2006 #31} {Hernandez, 2014 #32} {Collins, 2009 #28}.
- La supervivencia del receptor cuando se trasplanta con un DCE es superior a permanecer en lista de espera en diálisis. {Ojo, 2001 #12} {Schold, 2006 #16} {Sung, 2007 #17} {Merion, 2005 #15} {Schnitzler, 2003 #14} {Miles, 2007 #18} {Savoye, 2007 #20} {Pascual, 2008 #33}.

### 1.1- ESCORES CLÍNICOS

#### KIDNEY DONOR RISK INDEX (KDRI) / KIDNEY DONOR PROFILE INDEX (KDPI) (I)

- KDRI/KDPI se introduce recientemente en EEUU como nuevo sistema de asignación de órganos en un intento de mejorar la definición clásica de DCE. *{Rao, 2009 #34}*. Se basa en diez variables relacionadas con el donante que se asocian a la supervivencia del injerto y estima el riesgo de fracaso del injerto en relación con los resultados del año previo en EEUU.
  - » El KDRI calcula el riesgo relativo de fallo del injerto con respecto a los resultados del año anterior (oscila de 0.5 a 3.5) y atribuye el valor 1.00 al valor mediano (percentil 50).
  - » El KDPI es una extrapolación acumulada del KDRI en escala del 0 al 100%.
- Un KDPI >85% se considera equivalente a un DCE. *{Matas, 2015 #35}*.

## 1.1- ESCORES CLÍNICOS

### KIDNEY DONOR RISK INDEX (KDRI) / KIDNEY DONOR PROFILE INDEX (KDPI) (I)

- Algunas consideraciones del score KDPI: {Woodside, 2012 #36} {Lee, 2015 #37} {Woodside, 2012 #40} {Massie, 2014 #40} {Han, 2014 #40} {Zhong, 2019 #41}.
  - » Variables que incluye:
 

Edad	Antecedentes de diabetes
Peso	Causa de la muerte
Talla	Creatinina sérica
Raza	Hepatitis C
Antecedente de HTA	Muerte en asistolia
  - » KDPI=80%; significa que el 80% de los injertos renales del año anterior tienen mejor supervivencia que este.
  - » Calculadora online -> <https://optn.transplant.hrsa.gov/resources/allocation-calculators/kdpi-calculator>.
  - » No debe considerarse como único criterio para descartar injertos renales.
  - » Es un score fácilmente aplicable.
  - » No existe un umbral de KPDI para definir la aceptación/descarte de órgano.

### 1.1- ESCORES CLÍNICOS

#### KIDNEY DONOR RISK INDEX (KDRI) / KIDNEY DONOR PROFILE INDEX (KDPI) (II)

- Los pacientes que se trasplantan con injerto renales con KDRI elevado presentan una menor supervivencia del injerto. Sin embargo, los pacientes trasplantados con este tipo de injertos tienen una mejor supervivencia que sus controles que permanecen en diálisis. {Han, 2014 #39} {Massie, 2014 #38}
- El uso de KDPI/KDRI en cohortes europeas [Holanda {Peters-Sengers, 2018 #41}, Alemania, {Lehner, 2018 #42}, Bélgica {Philipse, 2017 #43}] es útil como herramienta para valorar la calidad de los órganos; sin embargo, las diferencias entre las características de los donantes en Europa con respecto a EEUU hacen que se necesite escores adaptados.  
Lo fundamental es la asignación del órgano en el receptor adecuado, hay injertos renales con elevado KDPI implantados en receptores de edad avanzada que presentan aceptables tasas de supervivencia a largo plazo. {Peters-Sengers, 2018 #41}.
- Este escore no está validado en nuestro país para descartar órganos y no existe un valor de KDPI para descartar. Tiene una moderada concordancia y correlación con escores histológicos y usar ambos combinados puede ayudar a tomar decisiones individualizadas. {del Moral Martín, 2018 #44} {Calvillo-Arbizu, 2018 #45} {Arias-Cabrales, 2018 #46}.

### 1.1- ESCORES CLÍNICOS

#### DONANTES CON FRACASO RENAL AGUDO (I)

- Los donantes con fracaso renal agudo no deben descartarse a priori. {Heilman, 2015 #47} {Zheng, 2018 #48}.
- Se han utilizado diferentes definiciones de fracaso renal agudo en los donantes renales.
  - » Acute Kidney Injury Network criteria (AKIN). {Mehta, 2007 #49}
  - » KDIGO {Fujii, 2014 #50}.
  - » RIFLE. {Bellomo, 2004 #51}.
- La definición más ampliamente utilizada es la AKIN. Se definen los grados de FRA. {Mehta, 2007 #54}:
  - » AKIN 1: aumento de la creatinina sérica de 1.5-2 veces comparada con la creatinina al ingreso o aumento de creatinina  $\geq 0.3$  mg/dL.
  - » AKIN 2: aumento de la creatinina sérica de 2-3 veces comparada con la creatinina al ingreso.
  - » AKIN 3: aumento de la creatinina sérica  $>3$  veces comparada con la creatinina al ingreso o creatinina sérica  $\geq 4.0$  mg/dl con aumento de  $\geq 0.5$  mg/dL.

### 1.1- ESCORES CLÍNICOS

#### DONANTES CON FRACASO RENAL AGUDO (II)

- No existen herramientas que nos ayuden a predecir la evolución de los injertos renales con FRA. La BR-preimplante tiene un dudoso valor como predictora de resultados. {Heilman, 2019 #52}.
- La utilización de injertos con FRA aumentan el riesgo de función retrasada del injerto, pero sin impacto en la supervivencia del injerto. {Zheng, 2018 #48} {Liu, 2020 #53}.
- La supervivencia del injerto con donantes con criterios expandidos con fracaso renal agudo (AKIN-1 y AKIN-2) es similar a la supervivencia con injertos sin fracaso renal agudo. La mayor parte de los estudios apoyan el uso de injertos renales con AKIN-3, con selección aceptables del resto de variables para resultados resultado. [Tabla 1].

## 1.1- ESCORES CLÍNICOS

TABLA 1. RESULTADOS CON DONANTES CON FRACASO RENAL AGUDO

	Nº casos	Nº Controles	Definición de FRA	% DCE	FRI	Supervivencia del injerto
Rodrigo. España (54)	33	279	RIFLE	16%	↑	↔
Lee. Corea del Sur (55)	57	147	AKIN	No reportado	↑	↔
Heilman. EEUU (47)	162	609	AKIN	21%	↑	No evaluada
Ali. Arabia Saudi (56)	101	160	AKIN	10%		↔
Hall. EEUU (57)	443	1189	AKIN	18%	↑	No evaluada
Hall. EEUU (58)	585	1845	AKIN	19%	No evaluada	↔
Boffa. UK (59)	1869	9350	AKIN	No reportado	↑	↔ AKIN-1 y -2 ↓ AKIN-3
Gwon. Corea (60)	64	37	AKIN	No reportado	↑	↔
Bauer. Alemania (61)	303	339	AKIN modificado	52%	↑	↔
Park. Corea del Sur (62)	270	239	KDIGO	28%	↑	↓ si DCE
Schütte-Nütgen. Alemania (63)	107	107	AKIN	No reportado	↑	↓
Kwon. Corea del Sur (64)	30	151	KDIGO	40%	↑	↔
Heilman. EEUU (52)	319	994	AKIN	No reportado	↑	↔
Liu. EEUU (53)	6832	15310	KDIGO	18%	↑	↔

### 1.1- ESCORES CLÍNICOS

#### OTROS ESCORES CLÍNICOS PARA PREDICCIÓN DE RESULTADOS EN TRASPLANTE RENAL

- Se dispone de otros escores que tienen una aceptable capacidad de predicción de la evolución del trasplante, aunque faltan validaciones en poblaciones “externas” y amplias. [Ver tabla 2].

## 1.1- ESCORES CLÍNICOS

**TABLA 2. OTROS ESCORES CLÍNICOS PARA PREDICCIÓN DE RESULTADOS EN TRASPLANTE RENAL**

	N	Variables	Resultados			Comentarios
			Grado	CICr (ml/min)	GS (5a)	
<b>Deceased donor score (DDS) of Nyberg (65)</b>	34.324	Edad HTA Aclaramiento de Creatinina HLA MM Causa muerte (ACV vs no-ACV)	Grado	CICr (ml/min)	GS (5a)	No evalúan la capacidad de predicción. No cohorte de validación
			A	61	82%	
			B	51.8	79%	
			C	42.6	72%	
			D	33.7	65%	
<b>Donor Risk Score (DRS) of Schold (66)</b>	45.850	Edad DM HTA Tiempo isquemia fría HLA-A -B -C MM CMV MM Raza africana americana Causa muerte (ACV vs no-ACV)	Grado	GS (5a)		Buena capacidad de predicción. No cohorte de validación
			I	76.7%		
			II	73.6%		
			III	66.3%		
			IV	54.8%		
			V	47.6%		
<b>United Kingdom KDRI (UKKDRI) (67)</b>	7.620	Edad HTA Peso Días de ingreso Uso de adrenalina	Grado	GS (5a)		Buena capacidad de predicción. No cohorte de validación
			<0.87	83.1%		
			0.88-1.02	77.2%		
			1.03-1.34	76.1%		
			>1.35	70%		
<b>Irish Score</b> **Riesgo de FRI (68)	13.846	16 variables de donante y receptor	**Variables incluidas relacionadas con el donante: Edad Tiempo isquemia fría Donante en asistolia (si vs no) HTA (si vs no) Última creatinina (mg/dl) Causa muerte (anoxia vs no //ACV Vs no)			Muy buena capacidad de predicción. Cohorte de validación externa (73)

### 1.1- ESCORES CLÍNICOS

#### OTRAS HERRAMIENTAS

##### Valoración macroscópica

- La valoración macroscópica que realiza el cirujano es muy utilizada en la práctica clínica habitual para aceptar/descartar injertos renales. No hay estudios que evalúen de forma sistemática esta valoración ni el valor predictivo en resultados en trasplante renal. *{Dare, 2014 #70} {Santangelo, 2007 #71}*. Existen algunos trabajos que reportan herramientas para estandarización de la valoración macroscópica. *{Ayorinde, 2020 #72}*.

##### Adecuación de tamaño y sexo entre donante y receptor

- Se debe conseguir una adecuación del tamaño entre donante y receptor. La disparidad en tamaño entre donante y receptor impacta en la supervivencia del injerto. *{#72-81}*.
- La no adecuación en cuanto al sexo entre donante y receptor también se ha asociado a una peor supervivencia del injerto, y este efecto parece ser independiente del peso. *{Jindal, 2005 #82} {Miller, 2017 #80} {Tillmann, 2019 #81}*.

## 1.1- ESCORES CLÍNICOS

**TABLA 3. ADECUACIÓN ENTRE EL TAMAÑO DEL DONANTE Y DEL RECEPTOR**

Referencia	Variable	Resultados
Miles 1996 (73)	Volumen renal ratio entre el volumen renal/área de superficie corporal	Este ratio no fue predictor de supervivencia del injerto ni de función renal (creatinina/proteinuria).
Moreso 1998 (74)	IMC	Diferencias en IMC > 10% entre D y R: > FRI y más HTA y peor función renal al año
Nicholson 2000 (75)	Ratio del tamaño del injerto/peso del donante	Peor Creatinina (durante 5 años de seguimiento) -> si la ratio es alta (vs ratio normal o baja) No diferencias en supervivencia
Kasiske 2002 (76)	Área de superficie corporal (ASC)	Receptores con ASC grande que recibieron riñones de donantes medianos -> 43% de riesgo de pérdida del injerto Receptores medianos que recibieron riñones de donantes pequeños -> 16% de riesgo de pérdida de injerto
Giral 2010 (77)	Ratio peso del injerto /peso del receptor	Si ratio>2.3 g/kg -> factor de riesgo independiente para pérdida de injerto (OR 1.55, p=0.016)
McGee 2010 (78)	IMC	IMC del donante > 2 unidades con respecto al receptor -> no es factor de riesgo independiente para pérdida de injerto.
Goldberg 2010 (79)	Área de superficie corporal (ASC)	La disparidad del ASC entre donante y receptor -> aumento de 15% del riesgo de pérdida del injerto. Sub-análisis en DCE -> la disparidad severa del ASC de donante y receptor -> peor supervivencia del injerto similar a la de toda la cohorte (RR 1,18; p=0,04).
Miller 2017 (80)	Peso	Una disparidad de >30 kg del donante con respecto al receptor -> aumento del riesgo de pérdida de injerto
Tillmann 2019 (81)	Peso	Una disparidad de >10 kg entre donante y receptor -> factor de riesgo independiente para pérdida de injerto y del paciente con injerto funcionante

### 1.1- ESCORES CLÍNICOS

#### EVIDENCIAS

##### Donante en muerte encefálica: escores clínicos

- No existe límite de edad para descartar un donante solo por este motivo. (EVIDENCIA ALTA).
- Los donantes de edad avanzada son válidos porque ofrecen mejor supervivencia del paciente que permanecer en diálisis. (EVIDENCIA MODERADA).
- Los donantes con fracaso renal agudo no deben ser descartados (EVIDENCIA ALTA).
- Los receptores de donantes con AKIN 1-2 tienen similar supervivencia que receptores sin AKIN. (EVIDENCIA MODERADA).
- Los escores clínicos tienen significación pronóstica, aunque no se deben utilizar como herramienta para descartar injertos renales. En la actualidad el KDRI es el más utilizado. (EVIDENCIA BAJA).
- Otros escores clínicos, como KDRI, Irish score... no deberían utilizarse como herramienta única para descartar riñones. (EVIDENCIA BAJA).
- La valoración macroscópica del órgano por el cirujano puede ser útil en práctica clínica habitual. (EVIDENCIA BAJA).
- Se debe adecuar el tamaño del donante y el receptor. (EVIDENCIA MODERADA).

### 1.2- ESCORES HISTOLÓGICOS

- La BR pre-implante es una herramienta útil para valorar la calidad de los injertos renales procedentes de donantes con criterios expandidos, pero su uso como único método para descartar órganos es controvertido. {Wang, 2015 #83} {Pérez-Sáez, 2017 #1}.
- Existe una gran heterogeneidad entre los escores histológicos utilizados en la práctica clínica habitual. Los más utilizados son {#84-93}:
  - » Score de Remuzzi.
  - » CADI (Chronic Allograft Damage Index).
  - » Maryland Aggregate Pathology Index.
  - » French clinico-histopathological composite score.
  - » Criterios de Banff para la biopsia preimplante.
- El uso de estos escores histológicos son útiles para predecir función del injerto a corto (3 meses) {Ortiz, 2005 #90} {Ibernon, 2007 #90} y medio/largo plazo (1, 3, 5 años). {Azancot, 2014 #91} {Anglicheau, 2008 #87} {Hofer, 2014 #92} {Kahu, 2011 #85}, pero no para función retrasada del injerto {Lopes, 2005 #93} ni supervivencia del injerto. {Wang, 2015 #94}.

## 1.2- ESCORES CLÍNICOS

**TABLA 4. ESCORES HISTOLÓGICOS**

Escore	Referencia	Variables que incluye
Escore de Remuzzi	Remuzzi G et al. NEJM 2006 (84)	Vasos, glomérulos, túbulos y tejido conectivo
Escore CADI (Chronic Allograft Damage Index)	Kahu J et al. Clin Transplant 2011 (85)	inflamación intersticial, atrofia tubular, proliferación íntima vascular, fibrosis intersticial, aumento de la matriz mesangial y glomeruloesclerosis
Maryland Aggregate Pathology Index	Munivenkatappa RB et al. AJT 2008 (86)	Fibrosis periglomerular, hialinosis arteriolar, cicatrices (focos de esclerosis e IFTA), glomeruloesclerosis global y relación pared-lumen de las arterias interlobulares.
French clinico- histopathological composite score	Anglicheau D et al. AJT 2008 (87)	Glomeruloesclerosis global, HTA y creatinina sérica del donante >150mmol/l
Escore de Banff	Liapis et al. AJT 2017 (88)	Número de glomérulos, número de esclerosis global, % de esclerosis global, número de arterias, fibrosis intersticial, atrofia tubular, inflamación intersticial, fibrosis íntima arterial, hialinosis arteriolar, trombos glomerulares y daño tubular agudo.

### 1.2- ESCORES HISTOLÓGICOS

- La glomeruloesclerosis es el compartimento histológico más estudiado en las biopsias pre-implante. La GS > 20% como único parámetro para descartar injertos no se debe utilizar *{Liapis, 2017 #88}*. El grado de GS que más se podría asociar a la evolución pos-TR a medio/largo plazo. No se ha demostrado una correlación entre el grado de GS y la función a largo plazo ni en la supervivencia del injerto. *{#95}*.
- La supervivencia de paciente con injertos renales “sub-óptimos” desde el punto de vista histológico puede ser óptima en receptores adecuadamente seleccionados. *{Liapis, 2017 #88}*
- El grupo de Banff (grupo de BR preimplante) propone recomendaciones para estudio, valoración y procesamiento de la BR-preimplante *{Liapis, 2017 #88}*. Además, existe un documento de consenso español con recomendaciones en relación con la BR preimplante. *{Serón, 2008 #107}*.
- Las BR-preimplante debería evaluarse por un patólogo experto. *{Azancot, 2014 #91}* *{Liapis, 2017 #92}*.

## 1.2- ESCORES HISTOLÓGICOS

### TABLA 5. ASOCIACIÓN DE GLOMERULOESCLEROSIS Y RESULTADOS POSTRASPLANTE

Referencia	Supervivencia del injerto	Función renal
Gaber 1995 (95)	↓ si GS>20%	↓ si GS>20%
Lu 2000 (96)	↔ (GS>20%)	↓ si GS>20%
Escofet 2003 (97)	↓ si GS>10%	↓
Edwards 2004 (98)	↔ (GS>20%)	No evaluada
Cicciarelli 2005 (99)	↓ si GS>10%	No evaluada
Bajwa 2007 (100)	↓ si GS>5%	No evaluada
Arias 2007 (101)	↓ si GS>20%	↔
Carroll 2008 (102)	↔ (GS>20%)	No evaluada
Kayler 2008 (103)	↔	No evaluada
Sung 2008 (104)	↔	↓ si GS>6%
Cockfield 2010 (105)	↔	↔
Traynor 2017 (106)	↔	↔

### 1.2- ESCORES HISTOLÓGICOS

#### EVIDENCIA

##### Donante en muerte encefálica: escores histológicos.

- La BR pre-implante es una herramienta que aporta información a la hora de valorar un donante renal. (EVIDENCIA ALTA).
- No se recomienda utilizar como único método de valoración para descarte de órganos. (EVIDENCIA MODERADA).
- El análisis de ningún compartimento histológico por si solo ha demostrado tener una buena correlación con resultados del trasplante renal. (EVIDENCIA MODERADA).
- Para la evaluación debe seguirse la recomendación del consenso de Banff para valoración de la BR-preimplante. (EVIDENCIA BAJA).

### 1.3- SISTEMAS DE PRESERVACIÓN

- Los injertos renales se pueden preservar hasta su implante en almacenamiento en frío o en máquinas de perfusión. *{O'callaghan, 2013 #108}.*
- La máquina de perfusión hipotérmica comparada con la preservación en frío mejora la FRI *{Tingle, 2019 #109}*. La reducción del riesgo de FRI es mayor cuando los tiempos de isquemia fría son largos (>24horas) *{Tedesco-Silva, 2017 #110}* y es menor o inexistente cuando los tiempos de isquemia fría son cortos (<24 horas). *{Moers, 2009 #111} {Zhong, 2017 #112}.*
- El uso de máquina de perfusión hipotérmica en el subgrupo de donantes con criterios expandidos reduce la incidencia de FRI. *{Moers, 2009 #111} {Gallinat, 2012 #113}.*
- El uso de máquina de perfusión disminuye los costes iniciales fundamentalmente por la reducción en los costes de diálisis y hospitalización? asociados a la menor FRI. *[USA {Garfield, 2009 #114}; Europa {Groen, 2012 #115}.*

### 1.3- SISTEMAS DE PRESERVACIÓN

- El uso de la máquina de perfusión mejora la supervivencia del injerto a medio plazo (1, 3 años), especialmente el el grupo de DCE. {Moers, 2009 #107}.
- La supervivencia de los pacientes a medio (1, 3 años) {Moers, 2009 #111}; {Watson, 2010 #116}; {Tedesco-Silva, 2017 #117} y largo plazo (10 años) {Kwiatkowski, 1996 #118} es similar con ambos sistemas de preservación.
- No existen estudios randomizados que comparen resultados con el uso de máquina de perfusión normotérmica vs hipotérmica vs preservación en frío. {Weissenbacher, 2017 #119} {Tingle, 2019 #109}.

### 1.3- SISTEMAS DE PRESERVACIÓN

---

- Ninguna otra maniobra de mantenimiento del donante he demostrado mejorar resultados en supervivencia del injerto y del paciente medio/largo plazo.
  - » La infusión de dopamina no ha demostrado beneficio. *(Schnuelle, 2017 #120)*.
  - » Perfusión del donante con un coctel de siRNA. *(Zheng, 2016#121)*.
  - » Hipotermia del donante (34-35°C vs 36.5-37.5°C): mejora FRI y supervivencia al año. No datos a largo plazo. *(Niemann, 2015#122)*.
- No hay diferencias en resultados de trasplante renal en función de los líquidos de perfusión utilizados en la actualidad. *(Latchana, 2015#123) (O'Callaghan, 2012#124)*.

### 1.3- SISTEMAS DE PRESERVACIÓN

---

#### EVIDENCIA

##### Donante en muerte encefálica: sistemas de preservación.

- La máquina de perfusión hipotérmica con respecto a la conservación en frío mejora la función retrasada del injerto. (EVIDENCIA ALTA).
- El uso de máquina de perfusión hipotérmica no mejora los resultados del trasplante a medio/largo plazo. (EVIDENCIA ALTA).
- No hay diferencias en los líquidos de perfusión que se utilizan en la actualidad. (EVIDENCIA BAJA).

### 2.- EVALUACIÓN DEL DONANTE FALLECIDO EN ASISTOLIA CON CRITERIOS EXPANDIDOS

---

### 2.1.- DONANTES EN ASISTOLIA CONTROLADA

- Los donantes en **asistolia controlada** con criterios expandidos son una fuente potencial de órganos. {Summers, 2015 #125} {Schaapherder, 2018 #126}.
  - » Tienen más función retrasada del injerto y fallo primaria.\* {Singh, 2016 #113}.
  - » Peor función renal a medio plazo\* (2 años). {Nagaraja, 2015 #127}.
  - » Los riñones en asistolia controlada <65 años tiene supervivencia similar a los donantes equivalentes en muerte encefálica. {Summers, 2013 #129} {Favi, 2018 #130}.
  - » Con datos basados en único estudio, en los receptores >65 años la supervivencia es similar respecto a permanecer en lista de espera. {Mirshakar-Syahkal, 2017 #131}.
  - » La máquina de perfusión a pesar de disminuir la función retrasada del injerto, parece que no ofrece beneficios SV del paciente e injerto a medio/largo plazo. {Deng, 2013 #132}.
  - » El factor modificable más relevante es el tiempo isquemia fría (relacionado FRI, PNF\*\* y SV del injerto-muerte censurada). {Summers, 2015 #129} {Schaapherder, 2018 #126} {Pérez-Sáez, 2019 #133}.

\* vs DA con criterio estándar

\*\* vs DAC<65 años

### 2.1.- DONANTES EN ASISTOLIA NO CONTROLADA

- Los donantes en **asistolia no controlada** son una fuente potencial de órganos, pero se limitan a donantes con <55-60 años y sin patología cardiovascular. Por tanto, los donantes en asistolia no controlada expandidos no se consideran como donantes aunque se podría evaluar de forma individual donantes con algún criterio expandido aislado. {Dominguez-Gil, 2016 #134} {Coll, 2020 #135}.

### 2.1.- DONANTES EN ASISTOLIA NO CONTROLADA

#### EVALUACIÓN

##### Donante expandido en asistolia

- Los donantes en asistolia controlada expandidos son válidos para ser considerados como donantes y en la actualidad son una fuente importante de órganos. (EVIDENCIA MODERADA).
- Los donantes en asistolia menores de 65 años presentan similar supervivencia del injerto que los donantes en muerte encefálica. (EVIDENCIA BAJA-MODERADA).
- El uso de máquina de perfusión reduce la FRI en estos donantes, pero no ofrece beneficios en supervivencia del injerto y del paciente. (EVIDENCIA BAJA).

### 2.1.- DONANTES EN ASISTOLIA NO CONTROLADA

#### EVIDENCIA

##### Donante expandido en asistolia

- El tiempo de isquemia fría es el factor de riesgo modificable que más se ha relacionado con la evolución postrasplante. Se deberían minimizar los tiempos de isquemia fría en este tipo de donantes. (EVIDENCIA MODERADA).
- En la asistolia no controlada no se consideran los donantes con criterios expandidos. Aunque podría valorarse donantes con algún criterio aislado de donante expandido. (EVIDENCIA BAJA).

### 3.- EVALUACIÓN DEL DONANTE VIVO CON CRITERIOS EXPANDIDOS

---

### 3.- DONANTE VIVO CON CRITERIOS EXPANDIDOS

- El número de donantes vivos con criterios expandidos está aumentando en los últimos años.
- No existe una definición establecida para el donante vivo con criterio expandido. Se suele considerar como criterio expandido a aquel donante "límite", "complejo" o "marginal", que era descartado en el pasado como donante renal y actualmente se está aceptando como donante.
- Dentro de esta definición se encuentran los donantes añosos, obesos, con HTA u otros factores de riesgo cardiovascular y/o filtrado glomerular reducido entre otras características. {Young,2008#136} {Lentine,2017 #137} {Andrews, 2018 #138}.

### 3.- DONANTE VIVO CON CRITERIOS EXPANDIDOS

#### LA EDAD

- La edad avanzada per sé no es una contraindicación absoluta para la donación renal de vivo.
- La edad del donante no influye en la supervivencia del paciente que recibe el injerto renal. {Englum, 2015 #139} {Dols, 2011 #140}.
- Los resultados en la supervivencia del injerto de los receptores que reciben un injerto renal de donante vivo añoso (>60 años {Dols, 2011 #140} >65 años {Englum, 2015 #139} {Gill, 2008 #141} >70 años {Englum, 2015 #139} {Berger, 2011 #142}) son heterogéneos, y dependen fundamentalmente del grupo control (DV joven, donante en muerte encefálica o permanecer en lista de espera). En general, la supervivencia del injerto es superior o similar cuando se comparan con donante con muerte encefálica tanto con criterios estándar como expandidos. {Ahmadi, 2015 #143}.

### 3.- DONANTE VIVO CON CRITERIOS EXPANDIDOS

#### LA HTA

- Se aceptan como donantes vivos aquellos pacientes con HTA controlada con 1 ó 2 fármacos y que no presentan lesión de órgano diana. {Young, 2008 #136} {Lentine, 2017 #137} {Andrews, 2018 #138}.
- La HTA en el donante no impacta en la función renal del receptor (salvo si el receptor desarrolla HTA que asocia con peor supervivencia del injerto) ni en la supervivencia del paciente. {Haugen, 2019 #144} {Ierino, 2010 #146} {Textor, 2004 #146}.
- Se desconoce la progresión de las lesiones histológicas de cronicidad en injertos renales procedentes de donantes vivos con HTA. {Dienemann, 2019 #147}.

### 3.- DONANTE VIVO CON CRITERIOS EXPANDIDOS

#### LA OBESIDAD

- La aceptación de donantes obesos ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ) debe ser individualizada y no se recomienda la aceptación de donantes obesos con otros factores de riesgo cardiovascular. {Young, 2008 #136} {Lentine, 2017 #137} {Andrews, 2018 #138}.
- La obesidad mórbida ( $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ ) se considera una contraindicación para la donación renal de vivo debido al incremento de riesgo de complicaciones a corto y largo plazo en el donante. {Lafranca, 2013 #148} {Tavakol, 2009 #149}.
- La obesidad del donante vivo no influye en la supervivencia del injerto. El IMC extremo del donante es factor de riesgo para una peor supervivencia del injerto. {Naik, 2020 #150}.

### 3.- DONANTE VIVO CON CRITERIOS EXPANDIDOS

#### FUNCIÓN RENAL LÍMITE

- No existe una definición de “función renal límite” para donante vivo, ya que no existen unos criterios uniformes establecidos por las diferentes guías de recomendación. {Claisse, 2020 #151} {Boudville, 2020 #152}.
- Los donantes con función renal límite son aquellos que presentan una función renal que está entre para la aceptación y el descarte como potencial donante y se debe hacer una valoración individualizada.
  - » UNOS (2019): no especifica límites de función renal. {#153}.
  - » Canadá (2019): no especifica límites de función renal. {#154}.
  - » UK (2018): según edad. {#155}.
  - » KDIGO (2017): 60 a 89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. {Lentine, 2017 #137}.
  - » Europa (2015): función renal “normal” según edad. {Abramowicz, 2015 #156}.
  - » Australia (2010): < 80 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. {Cohney, 2010 #157}.
  - » España (2010): según edad. {Gentil Govantes, 2010 #158}.

### 3.- DONANTE VIVO CON CRITERIOS EXPANDIDOS

#### EVIDENCIA

##### Donante expandido en asistolia

- El donante vivo expandido siempre debe evaluarse como potencial donante. (EVIDENCIA ALTA).
- El receptor de donante vivo añoso presenta mejor supervivencia del injerto que el donante fallecido con criterio expandido. (EVIDENCIA MODERADA).
- La HTA del donante no impacta en la función del receptor. (EVIDENCIA BAJA).
- La obesidad del donante, salvo en casos de IMC extremos, no parece tener repercusión en la función renal del receptor. (EVIDENCIA BAJA).
- No existe consenso en la definición de función renal límite para un donante vivo. (EVIDENCIA BAJA).

### BIBLIOGRAFÍA

---

1. Pérez-Sáez MJ, Montero N, Redondo-Pachón D, Crespo M, Pascual J. Strategies for an expanded use of kidneys from elderly donors. *Transplantation*. 2017;101(4):727-45
2. Pérez-Sáez M, Arcos E, Comas J, Crespo M, Lloveras J, Pascual J. Catalan Renal Registry Committee: Survival Benefit From Kidney Transplantation Using Kidneys From Deceased Donors Aged  $\geq 75$  Years: A Time-Dependent Analysis. *Am J Transplant*. 2016;16(9):2724-331.
3. Gavela E, Pallardó L, Avila A, Sancho A, Beltrán S, Kanter J, et al., editors. Renal allografts from donors older than 70 years are useful for single transplantation. *Transplantation proceedings*; 2009: Elsevier.
4. 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;85(11):1573-9.
5. Collini A, Kalmar P, Dharmo A, Ruggieri G, Carmellini M. Renal transplant from very old donors: how far can we go? *Transplantation*. 2009;87(12):1830-6.
6. Foss A, Heldal K, Scott H, Foss S, Leivestad T, Jørgensen PF, et al. Kidneys from deceased donors more than 75 years perform acceptably after transplantation. *Transplantation*. 2009;87(10):1437-41.
7. Giessing M, Fuller TF, Friedersdorff F, Deger S, Wille A, Neumayer H-H, et al. Outcomes of transplanting deceased-donor kidneys between elderly donors and recipients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;20(1):37-40.

8. Galeano C, Marcén R, Jimenez S, Rodríguez AF, Sosa H, Villafruela J, et al., editors. Utilization of elderly kidney donors (> 70 years) does not affect graft survival in the medium term. Transplantation proceedings; 2010: Elsevier.
9. Gallinat A, Feldkamp T, Schaffer R, Radünz S, Treckmann JW, Minor T, et al. Single-center experience with kidney transplantation using deceased donors older than 75 years. Transplantation. 2011;92(1):76-8
10. Marconi L, Figueiredo A, Campos L, Nunes P, Roseiro A, Parada B, et al., editors. Renal transplantation with donors older than 70 years: does age matter? Transplantation proceedings; 2013: Elsevier.
11. Andrés A, Herrero J, Gonzalez E, Morales E, Morales J, editors. Long-term results of renal transplantation in elderly cadaver donor recipients 65 years old or older. Transplantation proceedings; 2002.
12. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H-U, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. Journal of the American Society of Nephrology. 2001;12(3):589-97
13. Puig J, Sola R, Vela E, Cleries M, Lloveras J, editors. Renal transplantation using kidneys from elderly donors. Transplantation proceedings; 2001.
14. Schnitzler MA, Whiting JF, Brennan DC, Lin G, Chapman W, Lowell J, et al. The expanded criterial donor dilemma in cadaveric renal transplantation. Transplantation. 2003;75(12):1940-5.
15. Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA, Distant DA, Hulbert-Shearon TE, Metzger RA, et al. Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. Jama. 2005;294(21):2726-33.
16. Schold J, Howard R, Scicchitano M, Meier-Kriesche HU. The expanded criteria donor policy: an evaluation of program objectives and indirect ramifications. American journal of transplantation. 2006;6(7):1689-95.

17. Sung RS, Guidinger MK, Leichtman AB, Lake C, Metzger RA, Port FK, et al. Impact of the expanded criteria donor allocation system on candidates for and recipients of expanded criteria donor kidneys. *Transplantation*. 2007;84(9):1138-44.
18. Miles CD, Schaubel D, Jia X, Ojo A, Port F, Rao P. Mortality experience in recipients undergoing repeat transplantation with expanded criteria donor and non-ECD deceased-donor kidneys. *American journal of transplantation*. 2007;7(5):1140-7.
19. 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;83(8):1069-74.
20. Savoye E, Tamarelle D, Chalem Y, Rebibou J-M, Tuppin P. Survival benefits of kidney transplantation with expanded criteria deceased donors in patients aged 60 years and over. *Transplantation*. 2007;84(12):1618-24.
21. Kauffman HM, McBride MA, Cors CS, Roza AM, Wynn JJ. Early mortality rates in older kidney recipients with comorbid risk factors. *Transplantation*. 2007;83(4):404-10.
22. Gill J, Schaeffner E, Chadban S, Dong J, Rose C, Johnston O, et al. Quantification of the early risk of death in elderly kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2013;13(2):427-32.
23. Lloveras J, Arcos E, Comas J, Crespo M, Pascual J. A paired survival analysis comparing hemodialysis and kidney transplantation from deceased elderly donors older than 65 years. *Transplantation*. 2015;99(5):991-6.
24. Arcos E, Pérez-Sáez MJ, Comas J, Lloveras J, Tort J, Pascual J. Assessing the limits in kidney transplantation: use of extremely elderly donors and outcomes in elderly recipients. *Transplantation*. 2020;104(1):176-83.

25. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, Dykstra DM, Gillespie BW, Young EW, et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors I. *Transplantation*. 2002;74(9):1281-6.
26. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2003;3:114-25.
27. Moers C, Kornmann NS, Leuvenink HG, Ploeg RJ. The influence of deceased donor age and old-for-old allocation on kidney transplant outcome. *Transplantation*. 2009;88(4):542-52.
28. Collins MG, Chang SH, Russ GR, McDonald SP. Outcomes of transplantation using kidneys from donors meeting expanded criteria in Australia and New Zealand, 1991 to 2005. *Transplantation*. 2009;87(8):1201-9.
29. Johnston TD, Thacker LR, Jeon H, Lucas BA, Ranjan D. Sensitivity of expanded-criteria donor kidneys to cold ischaemia time. *Clinical transplantation*. 2004;18:28-32.
30. Schnitzler MA, Lentine KL, Gheorghian A, Axelrod D, Trivedi D, L'Italien G. Renal function following living, standard criteria deceased and expanded criteria deceased donor kidney transplantation: impact on graft failure and death. *Transplant International*. 2012;25(2):179-91.
31. Dahmane D, Audard V, Hiesse C, Pessione F, Bentaarit B, Barrou B, et al. Retrospective follow-up of transplantation of kidneys from 'marginal' donors. *Kidney international*. 2006;69(3):546-52.
32. Hernandez RA, Malek SK, Milford EL, Finlayson SR, Tullius SG. The combined risk of donor quality and recipient age: higher quality kidneys may not always improve patient and graft survival. *Transplantation*. 2014;98(10):1069.

33. Pascual J, Zamora J, Pirsch JD. A systematic review of kidney transplantation from expanded criteria donors. American journal of kidney diseases. 2008;52(3):553-86.
34. 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;88(2):231-6.
35. Matas AJ, Smith J, Skeans M, Thompson B, Gustafson S, Stewart D, et al. OPTN/SRTR 2013 annual data report: kidney. American Journal of Transplantation. 2015;15(S2):1-34.
36. Woodside K, Merion R, Leichtman A, Santos RdI, Arrington C, Rao P, et al. Utilization of kidneys with similar kidney donor risk index values from standard versus expanded criteria donors. American Journal of Transplantation. 2012;12(8):2106-14.
37. Lee AP, Abramowicz D. Is the Kidney Donor Risk Index a step forward in the assessment of deceased donor kidney quality? Nephrology Dialysis Transplantation. 2015;30(8):1285-90.
38. Massie AB, Luo X, Chow E, Alejo J, Desai NM, Segev D. Survival benefit of primary deceased donor transplantation with high-KDPI kidneys. American journal of transplantation. 2014;14(10):2310-6.
39. Han M, Jeong JC, Koo TY, Jeon HJ, Kwon HY, Kim YJ, et al. Kidney donor risk index is a good prognostic tool for graft outcomes in deceased donor kidney transplantation with short, cold ischemic time. Clinical transplantation. 2014;28(3):337-44.
40. Zhong Y, Schaubel DE, Kalbfleisch JD, Ashby VB, Rao PS, Sung RS. Reevaluation of the Kidney Donor Risk Index. Transplantation. 2019;103(8):1714-21.

41. Peters-Sengers H, Heemskerk MB, Geskus RB, Kers J, van der Heide JJH, Berger SP, et al. Validation of the prognostic Kidney Donor Risk Index scoring system of deceased donors for renal transplantation in the Netherlands. *Transplantation*. 2018;102(1):162-70.
42. Lehner UJ, Kleinsteuber A, Halleck F, Khadzhyrov D, Schrezenmeier E, Duerr M, et al. Assessment of the kidney donor profile index in a European cohort. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018;33(8):1465-72.
43. Philippe E, Lee AP, Bracke B, Hartman V, Chapelle T, Roeyen G, et al. Does Kidney Donor Risk Index implementation lead to the transplantation of more and higher-quality donor kidneys? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2017;32(11):1934-8.
44. del Moral Martín RMG, Díaz JAR, Molina MC, Tornel BMC, Soto JB, Ortega AO, et al. Validation of KDRI/KDPI for the selection of expanded criteria kidney donors. *Nefrología (English Edition)*. 2018;38(3):297-303.
45. Calvillo-Arbizu J, Pérez-Valdivia MA, Gentil-Govantes MA, Castro-de-la-Nuez P, Mazuecos-Blanca A, Rodríguez-Benot A, et al. ¿Predice el Kidney Donor Profile Index (KDPI) la supervivencia del injerto y del paciente en una población española? *nefrología*. 2018;38(6):587-95.
46. Arias-Cabrales C, Pérez-Sáez MJ, Redondo-Pachón D, Buxeda A, Burballa C, Bermejo S, et al. Usefulness of the KDPI in Spain: A comparison with donor age and definition of standard/expanded criteria donor. *Nefrología (English Edition)*. 2018;38(5):503-13.
47. Heilman R, Smith M, Kurian S, Huskey J, Batra R, Chakkera H, et al. Transplanting kidneys from deceased donors with severe acute kidney injury. *American Journal of Transplantation*. 2015;15(8):2143-51.
48. Zheng Y-T, Chen C-B, Yuan X-P, Wang C-X. Impact of acute kidney injury in donors on renal graft survival: a systematic review and Meta-Analysis. *Renal failure*. 2018;40(1):649-56.

49. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical care*. 2007;11(2):R31.
50. Fujii T, Uchino S, Takinami M, Bellomo R. Validation of the Kidney Disease Improving Global Outcomes criteria for AKI and comparison of three criteria in hospitalized patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;9(5):848-54.
51. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical care*. 2004;8(4):R204.
52. Heilman RL, Smith ML, Smith BH, Kumar A, Srinivasan A, Huskey JL, et al. Long-term outcomes following kidney transplantation from donors with acute kidney injury. *Transplantation*. 2019;103(9):e263-e72.
53. Liu C, Hall IE, Mansour S, Philbrook HRT, Jia Y, Parikh CR. Association of Deceased Donor Acute Kidney Injury With Recipient Graft Survival. *JAMA Network Open*. 2020;3(1):e1918634-e.
54. Rodrigo E, Miñambres E, Piñera C, Llorca J, Fernández-Fresnedo G, Vallejo A, et al. Using RIFLE criteria to evaluate acute kidney injury in brain-deceased kidney donors. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010;25(5):1531-7.
55. Lee MH, Jeong E-G, Chang JY, Kim Y, Kim J-I, Moon IS, et al. Clinical outcome of kidney transplantation from deceased donors with acute kidney injury by Acute Kidney Injury Network criteria. *Journal of critical care*. 2014;29(3):432-7.
47. Heilman R, Smith M, Kurian S, Huskey J, Batra R, Chakkera H, et al. Transplanting kidneys from deceased donors with severe acute kidney injury. *American Journal of Transplantation*. 2015;15(8):2143-51.

56. Ali T, Dimassi W, Elgamal H, Alabassi A, Aleid H, Altalhi M, et al. Outcomes of kidneys utilized from deceased donors with severe acute kidney injury. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2015;108(10):803-11.
57. Hall IE, Schröppel B, Doshi MD, Ficek J, Weng FL, Hasz RD, et al. Associations of deceased donor kidney injury with kidney discard and function after transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2015;15(6):1623-31.
58. Hall IE, Akalin E, Bromberg JS, Doshi MD, Greene T, Harhay MN, et al. Deceased-donor acute kidney injury is not associated with kidney allograft failure. *Kidney international*. 2019;95(1):199-209.
59. Boffa C, Van de Leemkolk F, Curnow E, Homan van der Heide J, Gilbert J, Sharples E, et al. Transplantation of kidneys from donors with acute kidney injury: friend or foe? *American Journal of Transplantation*. 2017;17(2):411-9.
60. Gwon J, Kim M-G, Park K, Ko S-Y, Jung CW, editors. Clinical outcomes in kidney transplantation from deceased donors with acute kidney injury based on acute kidney injury network criteria. *Transplantation proceedings*; 2018: Elsevier.
61. Bauer J, Grzella S, Bialobrzecka M, Berger L, Westhoff TH, Viebahn R, et al. Success of kidney transplantations from deceased donors with acute kidney injury. *Annals of transplantation*. 2018;23:836.
62. Park WY, Choi M-S, Kim YS, Choi BS, Park CW, Yang CW, et al. Impact of acute kidney injury in expanded criteria deceased donors on post-transplant clinical outcomes: multicenter cohort study. *BMC nephrology*. 2019;20(1):39.
63. Schütte-Nütgen K, Finke M, Ehlert S, Thölking G, Pavenstädt H, Suwelack B, et al. Expanding the donor pool in kidney transplantation: Should organs with acute kidney injury be accepted?—A retrospective study. *PLoS one*. 2019;14(3).

64. Kwon JA, Park H, Park SJ, Cho HR, Noh M, Kwon EK, et al., editors. Factors of acute kidney injury donors affecting outcomes of kidney transplantation from deceased donors. Transplantation proceedings; 2019: Elsevier.
52. Heilman RL, Smith ML, Smith BH, Kumar A, Srinivasan A, Huskey JL, et al. Long-term outcomes following kidney transplantation from donors with acute kidney injury. Transplantation. 2019;103(9):e263-e72.
53. Liu C, Hall IE, Mansour S, Philbrook HRT, Jia Y, Parikh CR. Association of Deceased Donor Acute Kidney Injury With Recipient Graft Survival. JAMA Network Open. 2020;3(1):e1918634-e.
65. 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. American Journal of Transplantation. 2003;3(6):715-21.
66. Schold JD, Kaplan B, Baliga RS, Meier-Kriesche HU. The broad spectrum of quality in deceased donor kidneys. American journal of transplantation. 2005;5(4):757-65.
67. Watson CJ, Johnson RJ, Birch R, Collett D, Bradley JA. A simplified donor risk index for predicting outcome after deceased donor kidney transplantation. Transplantation. 2012;93(3):314-8.
68. Irish WD, McCollum DA, Tesi RJ, Owen AB, Brennan DC, Bailly JE, et al. Nomogram for predicting the likelihood of delayed graft function in adult cadaveric renal transplant recipients. Journal of the American Society of Nephrology. 2003;14(11):2967-74.
69. Kers J, Peters-Sengers H, Heemskerk MB, Berger SP, Betjes MG, Van Zuilen AD, et al. Prediction models for delayed graft function: External validation on the Dutch prospective renal transplantation registry. Nephrology Dialysis Transplantation. 2018;33(7):1259-68.
70. Dare AJ, Pettigrew GJ, Saeb-Parsy K. Preoperative assessment of the deceased-donor kidney: from macroscopic appearance to molecular biomarkers. Transplantation. 2014;97(8):797-807.

71. Santangelo M, Zuccaro M, De Rosa P, Tammaro V, Grassia S, Federico S, et al., editors. Older kidneys donor transplantation: five years' experience without biopsy and using clinical laboratory and macroscopic anatomy evaluation. *Transplantation proceedings*; 2007. Jul-Aug;39(6):1835-7.
72. Ayorinde JO, Hamed M, Goh MA, Summers DM, Dare A, Chen Y, et al. Development of an objective, standardized tool for surgical assessment of deceased donor kidneys: The Cambridge Kidney Assessment Tool. *Clinical Transplantation*. 2020;34(2):e13782.

### TABLA 3 – referencias #73-81

82. Jindal RM, Ryan JJ, Sajjad I, Murthy MH, Baines LS. Kidney transplantation and gender disparity. *American journal of nephrology*. 2005;25(5):474-83.
80. Miller AJ, Kiberd BA, Alwayn IP, Odutayo A, Tennankore KK. Donor-recipient weight and sex mismatch and the risk of graft loss in renal transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;12(4):669-76.
81. Tillmann F-P, Quack I, Woznowski M, Rump LC. Effect of recipient-donor sex and weight mismatch on graft survival after deceased donor renal transplantation. *PloS one*. 2019;14(3).
73. Miles AMV, Sumrani N, John S, Markell MS, Distant DA, Maursky V, et al. The effect of kidney size on cadaveric renal allograft outcome. *Transplantation*. 1996;61(6):894-7.
74. Moreso F, Serón D, Anunciada AI, Hueso M, Ramón JM, Fulladosa X, et al. Recipient body surface area as a predictor of posttransplant renal allograft evolution. *Transplantation*. 1998;65(5):671-6.
75. Nicholson M, Windmill D, Horsburgh T, Harris K. Influence of allograft size to recipient body-weight ratio on the long-term outcome of renal transplantation. *British journal of surgery*. 2000;87(3):314-9.

76. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D. Inadequate donor size in cadaver kidney transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2002;13(8):2152-9.
77. Giral M, Foucher Y, Karam G, Labrune Y, Kessler M, De Ligny BH, et al. Kidney and recipient weight incompatibility reduces long-term graft survival. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;21(6):1022-9.
78. McGee J, Magnus JH, Islam TM, Jaffe BM, Zhang R, Florman SS, et al. Donor-recipient gender and size mismatch affects graft success after kidney transplantation. *Journal of the American College of Surgeons*. 2010;210(5):718-25. e1.
79. Goldberg RJ, Smits G, Wiseman AC. Long-term impact of donor-recipient size mismatching in deceased donor kidney transplantation and in expanded criteria donor recipients. *Transplantation*. 2010;90(8):867-74.
80. Miller AJ, Kiberd BA, Alwayn IP, Odutayo A, Tennankore KK. Donor-recipient weight and sex mismatch and the risk of graft loss in renal transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;12(4):669-76.
81. Tillmann F-P, Quack I, Woznowski M, Rump LC. Effect of recipient-donor sex and weight mismatch on graft survival after deceased donor renal transplantation. *PloS one*. 2019;14(3).
83. Wang C, Wetmore J, Crary G, Kasiske BL. The donor kidney biopsy and its implications in predicting graft outcomes: a systematic review. *American Journal of Transplantation*. 2015;15(7):1903-14.
1. Pérez-Sáez MJ, Montero N, Redondo-Pachón D, Crespo M, Pascual J. Strategies for an expanded use of kidneys from elderly donors. *Transplantation*. 2017;101(4):727-45.

TABLA 4: referencias # 84-88

89. Ortiz F, Paavonen T, Törnroth T, Koskinen P, Finne P, Salmela K, et al. Predictors of renal allograft histologic damage progression. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005;16(3):817-24.
90. Ibernón M, González-Segura C, Moreso F, Gomà M, Serón D, Fulladosa X, et al., editors. Donor structural and functional parameters are independent predictors of renal function at 3 months. *Transplantation proceedings*; 2007: Elsevier.
91. Azancot MA, Moreso F, Salcedo M, Cantarell C, Perello M, Torres IB, et al. The reproducibility and predictive value on outcome of renal biopsies from expanded criteria donors. *Kidney international*. 2014;85(5):1161-8.
87. 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. *American Journal of Transplantation*. 2008;8(11):2325-34.
92. Hofer J, Regele H, Böhmig GA, Gutjahr G, Kikic Ž, Mühlbacher F, et al. Pre-implant biopsy predicts outcome of single-kidney transplantation independent of clinical donor variables. *Transplantation*. 2014;97(4):426-32.
93. Lopes JA, Moreso F, Riera L, Carrera M, Ibernón M, Fulladosa X, et al. Evaluation of pre-implantation kidney biopsies: comparison of Banff criteria to a morphometric approach. *Kidney international*. 2005;67(4):1595-600.
94. Wang C, Wetmore J, Crary G, Kasiske BL. The donor kidney biopsy and its implications in predicting graft outcomes: a systematic review. *American Journal of Transplantation*. 2015;15(7):1903-14.
84. Remuzzi G, Cravedi P, Perna A, Dimitrov BD, Turturro M, Locatelli G, et al. Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(4):343-52.
85. Kahu J, Kyllönen L, Räisänen-Sokolowski A, Salmela K. Donor risk score and baseline biopsy CADI value predict kidney graft outcome. *Clinical transplantation*. 2011;25(3):E276-E83.

86. Munivenkatappa R, Schweitzer E, Papadimitriou J, Drachenberg C, Thom K, Perencevich E, et al. The Maryland aggregate pathology index: a deceased donor kidney biopsy scoring system for predicting graft failure. *American Journal of Transplantation*. 2008;8(11):2316-24.
87. 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. *American Journal of Transplantation*. 2008;8(11):2325-34.
88. Liapis H, Gaut J, Klein C, Bagnasco S, Kraus E, Farris III A, et al. Banff histopathological consensus criteria for preimplantation kidney biopsies. *American Journal of Transplantation*. 2017;17(1):140-50.
88. Liapis H, Gaut J, Klein C, Bagnasco S, Kraus E, Farris III A, et al. Banff histopathological consensus criteria for preimplantation kidney biopsies. *American Journal of Transplantation*. 2017;17(1):140-50.

### Tabla 5: REFERENCIAS # 95-106

107. Serón D, Anaya F, Marcén R, García del Moral R, Vázquez Martul E, Alarcón A, et al. Recomendaciones para la indicación, obtención, procesamiento y evaluación de biopsias en el trasplante renal. *Nefrología*. 2008;28(4):385-96.
91. Azancot MA, Moreso F, Salcedo M, Cantarell C, Perello M, Torres IB, et al. The reproducibility and predictive value on outcome of renal biopsies from expanded criteria donors. *Kidney international*. 2014;85(5):1161-8.
95. Gaber LW, Moore LW, Alloway RR, Amiri MH, Vera SR, Gaber AO. Glomerulosclerosis as a determinant of posttransplant function of older donor renal allografts. *Transplantation*. 1995;60(4):334-9.
96. Lu AD, Desai D, Myers BD, Dafoe DC, Alfrey EJ. Severe glomerular sclerosis is not associated with poor outcome after kidney transplantation. *The American journal of surgery*. 2000;180(6):470-4.

97. Escofet X, Osman H, Griffiths DF, Woydag S, Jurewicz WA. The presence of glomerular sclerosis at time zero has a significant impact on function after cadaveric renal transplantation. *Transplantation*. 2003;75(3):344-6.
98. Edwards EB, Posner MP, Maluf DG, Kauffman HM. Reasons for non-use of recovered kidneys: the effect of donor glomerulosclerosis and creatinine clearance on graft survival. *Transplantation*. 2004;77(9):1411-5.
99. Cicciarelli J, Cho Y, Mateo R, El-Shahawy M, Iwaki Y, Selby R, editors. Renal biopsy donor group: the influence of glomerulosclerosis on transplant outcomes. *Transplantation proceedings*; 2005: Elsevier.
100. Bajwa M, Cho YW, Pham P-T, Shah T, Danovitch G, Wilkinson A, et al. Donor biopsy and kidney transplant outcomes: an analysis using the Organ Procurement and Transplantation Network/United Network for Organ Sharing (OPTN/UNOS) database. *Transplantation*. 2007;84(11):1399-405.
101. Arias L, Blanco J, Sanchez-Fructuoso A, Prats D, Duque E, Sáiz-Pardo M, et al. Histologic assessment of donor kidneys and graft outcome: multivariate analyses. *Transplantation proceedings*; 2007: Elsevier.
102. Carroll RP, MacGregor L, Walker RG. The improvement in survival of expanded criteria donor kidneys with transplantation era. *Clinical transplantation*. 2008;22(3):324-32.
103. Kayler LK, Mohanka R, Basu A, Shapiro R, Randhawa PS. Correlation of histologic findings on preimplant biopsy with kidney graft survival. *Transplant International*. 2008;21(9):892-8.
104. Sung R, Christensen L, Leichtman A, Greenstein SM, Distant D, Wynn J, et al. Determinants of discard of expanded criteria donor kidneys: impact of biopsy and machine perfusion. *American Journal of Transplantation*. 2008;8(4):783-92.

105. Cockfield SM, Moore RB, Todd G, Solez K, Gourishankar S. The prognostic utility of deceased donor implantation biopsy in determining function and graft survival after kidney transplantation. *Transplantation*. 2010;89(5):559-66.
106. Traynor C, Saeed A, O'Ceallaigh E, Elbadri A, O'Kelly P, de Freitas D, et al. Pre-transplant histology does not improve prediction of 5-year kidney allograft outcomes above and beyond clinical parameters. *Renal failure*. 2017;39(1):671-7.
108. O'callaghan J, Morgan R, Knight S, Morris P. Systematic review and meta-analysis of hypothermic machine perfusion versus static cold storage of kidney allografts on transplant outcomes. *British Journal of Surgery*. 2013;100(8):991-1001.
109. Tingle SJ, Figueiredo RS, Moir JA, Goodfellow M, Talbot D, Wilson CH. Machine perfusion preservation versus static cold storage for deceased donor kidney transplantation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019(3).
110. Tedesco-Silva H, Junior JCMO, Carneiro VA, de Paula MI, Neto ED, Lemos FBC, et al. Randomized trial of machine perfusion versus cold storage in recipients of deceased donor kidney transplants with high incidence of delayed graft function. *Transplantation direct*. 2017;3(5).
111. Moers C, Smits JM, Maathuis M-HJ, Treckmann J, van Gelder F, Napieralski BP, et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(1):7-19.
112. Zhong Z, Lan Jn, Ye S, Liu Z, Fan L, Zhang Y, et al. Outcome improvement for hypothermic machine perfusion versus cold storage for kidneys from cardiac death donors. *Artificial organs*. 2017;41(7):647-53.

113. Gallinat A, Moers C, Treckmann J, Smits JM, Leuvenink HG, Lefering R, et al. Machine perfusion versus cold storage for the preservation of kidneys from donors  $\geq 65$  years allocated in the Eurotransplant Senior Programme. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;27(12):4458-63.
114. Garfield S, Poret A, Evans R, editors. The cost-effectiveness of organ preservation methods in renal transplantation: US projections based on the machine preservation trial. *Transplantation proceedings*; 2009: Elsevier.
115. Groen H, Moers C, Smits J, Treckmann J, Monbaliu D, Rahmel A, et al. Cost-effectiveness of hypothermic machine preservation versus static cold storage in renal transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2012;12(7):1824-30.
111. Moers C, Smits JM, Maathuis M-HJ, Treckmann J, van Gelder F, Napieralski BP, et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(1):7-19.
116. Watson C, Wells A, Roberts R, Akoh J, Friend P, Akyol M, et al. Cold machine perfusion versus static cold storage of kidneys donated after cardiac death: a UK multicenter randomized controlled trial. *American Journal of Transplantation*. 2010;10(9):1991-9.
117. Tedesco-Silva H, Junior JCMO, Carneiro VA, de Paula MI, Neto ED, Lemos FBC, et al. Randomized trial of machine perfusion versus cold storage in recipients of deceased donor kidney transplants with high incidence of delayed graft function. *Transplantation direct*. 2017;3(5).
118. Kwiatkowski A, Danielewicz R, Polak W, Michalak G, Paczek L, editors. Storage by continuous hypothermic perfusion for kidney harvested from hemodynamically unstable donors. *Transplantation proceedings*; 1996.
119. Weissenbacher A, Hunter J. Normothermic machine perfusion of the kidney. *Current opinion in organ transplantation*. 2017;22(6):571-6.

109. Tingle SJ, Figueiredo RS, Moir JA, Goodfellow M, Talbot D, Wilson CH. Machine perfusion preservation versus static cold storage for deceased donor kidney transplantation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019(3).
120. Schnuelle P, Schmitt WH, Weiss C, Habicht A, Renders L, Zeier M, et al. Effects of dopamine donor pretreatment on graft survival after kidney transplantation: a randomized trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;12(3):493-501.
121. Zheng X, Zang G, Jiang J, He W, Johnston NJ, Ling H, et al. Attenuating ischemia-reperfusion injury in kidney transplantation by perfusing donor organs with siRNA cocktail solution. *Transplantation*. 2016;100(4):743-52.
122. Niemann CU, Feiner J, Swain S, Bunting S, Friedman M, Crutchfield M, et al. Therapeutic hypothermia in deceased organ donors and kidney-graft function. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(5):405-14.
123. Latchana N, Peck JR, Whitson BA, Henry ML, Elkhammas EA, Black SM. Preservation solutions used during abdominal transplantation: current status and outcomes. *World journal of transplantation*. 2015;5(4):154.
124. O'Callaghan JM, Knight S, Morgan R, Morris PJ. Preservation solutions for static cold storage of kidney allografts: a systematic review and meta-analysis. *American journal of transplantation*. 2012;12(4):896-906
125. Summers DM, Watson CJ, Pettigrew GJ, Johnson RJ, Collett D, Neuberger JM, et al. Kidney donation after circulatory death (DCD): state of the art. *Kidney international*. 2015;88(2):241-9.
126. Schaapherder A, Wijermars LG, de Vries DK, de Vries AP, Bemelman FJ, van de Wetering J, et al. Equivalent long-term transplantation outcomes for kidneys donated after brain death and cardiac death: conclusions from a nationwide evaluation. *EClinicalMedicine*. 2018;4:25-31.

127. Singh SK, Kim SJ. Epidemiology of kidney discard from expanded criteria donors undergoing donation after circulatory death. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;11(2):317-23.
128. Nagaraja P, Roberts GW, Stephens M, Horvath S, Kaposztas Z, Chavez R, et al. Impact of expanded criteria variables on outcomes of kidney transplantation from donors after cardiac death. *Transplantation*. 2015;99(1):226-31.
129. Summers DM, Johnson RJ, Hudson A, Collett D, Watson CJ, Bradley JA. Effect of donor age and cold storage time on outcome in recipients of kidneys donated after circulatory death in the UK: a cohort study. *The Lancet*. 2013;381(9868):727-34.
130. Favi E, Puliatti C, Iesari S, Monaco A, Ferraresso M, Cacciola R. Impact of donor age on clinical outcomes of primary single kidney transplantation from Maastricht category-III donors after circulatory death. *Transplantation direct*. 2018;4(10).
131. Mirshekar-Syahkal B, Summers D, Bradbury L, Aly M, Bardsley V, Berry M, et al. Local expansion of donation after circulatory death kidney transplant activity improves waitlisted outcomes and addresses inequities of access to transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2017;17(2):390-400.
132. Deng R, Gu G, Wang D, Tai Q, Wu L, Ju W, et al. Machine perfusion versus cold storage of kidneys derived from donation after cardiac death: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(3).
133. Pérez-Sáez MJ, Covarrubias OL, Hernández D, Moreso F, Melilli E, Juega J, et al. Early outcomes of kidney transplantation from elderly donors after circulatory death (GEODAS study). *BMC nephrology*. 2019;20(1):233.

134. Domínguez-Gil B, Duranteau J, Mateos A, Núñez JR, Cheisson G, Corral E, et al. Uncontrolled donation after circulatory death: European practices and recommendations for the development and optimization of an effective programme. *Transplant International*. 2016;29(8):842-59.
135. Coll E, Miñambres E, Sánchez-Fructuoso A, Fondevila C, Domínguez-Gil B. Uncontrolled donation after circulatory death: a unique opportunity. *Transplantation*. 2020.
136. Young A, Storsley L, Garg A, Treleaven D, Nguan C, Cuerden M, et al. Health outcomes for living kidney donors with isolated medical abnormalities: a systematic review. *American Journal of Transplantation*. 2008;8(9):1878-90.
137. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberú J, Bakr MA, et al. Summary of Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline on the evaluation and care of living kidney donors. *Transplantation*. 2017;101(8):1783.
138. Andrews PA, Burnapp L. British Transplantation Society / Renal Association UK Guidelines for Living Donor Kidney Transplantation 2018: Summary of Updated Guidance. *Transplantation*. 2018 Jul;102(7):e307
139. Englum BR, Schechter MA, Irish WD, Ravindra KV, Vikraman DS, Sanoff SL, et al. Outcomes in kidney transplant recipients from older living donors. *Transplantation*. 2015;99(2):309-15.
140. Dols L, Kok N, Roodnat J, Tran T, Terkivatan T, Zuidema W, et al. Living kidney donors: impact of age on long-term safety. *American Journal of Transplantation*. 2011;11(4):737-42.
141. Gill J, Bunnapradist S, Danovitch GM, Gjertson D, Gill JS, Cecka M. Outcomes of kidney transplantation from older living donors to older recipients. *American Journal of Kidney Diseases*. 2008;52(3):541-52.

142. Berger JC, Muzaale AD, James N, Hoque M, Wang JMG, Montgomery RA, et al. Living kidney donors ages 70 and older: recipient and donor outcomes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;6(12):2887-93.
143. Ahmadi AR, Lafranca JA, Claessens LA, Imamdí RM, Uzzermans JN, Betjes MG, et al. Shifting paradigms in eligibility criteria for live kidney donation: a systematic review. *Kidney International*. 2015;87(1):31-45.
136. Young A, Storsley L, Garg A, Treleaven D, Nguan C, Cuerden M, et al. Health outcomes for living kidney donors with isolated medical abnormalities: a systematic review. *American Journal of Transplantation*. 2008;8(9):1878-90.
137. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberú J, Bakr MA, et al. Summary of Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline on the evaluation and care of living kidney donors. *Transplantation*. 2017;101(8):1783.
138. Andrews PA, Burnapp L. British Transplantation Society / Renal Association UK Guidelines for Living Donor Kidney Transplantation 2018: Summary of Updated Guidance. *Transplantation*. 2018 Jul;102(7):e307
144. Haugen AJ, Langberg NE, Dahle DO, Pihlstrøm H, Birkeland KI, Reisæter A, et al. Long-term risk for kidney donors with hypertension at donation—a retrospective cohort study. *Transplant International*. 2019;32(9):960-4.
145. Ierino F, Boudville N, Kanellis J. Donors at risk: hypertension. *Nephrology*. 2010;15:S114-S20.
146. Textor SC, Taler SJ, Driscoll N, Larson TS, Gloor J, Griffin M, et al. Blood pressure and renal function after kidney donation from hypertensive living donors. *Transplantation*. 2004;78(2):276-82.

147. Dienemann T, Schellenberg J, Heller K, Daniel C, Amann K, Hilgers KF, et al. Association of donor hypertension and recipient renal function in living donor kidney transplantation: A single-center retrospective study. *Clinical transplantation*. 2019;33(10):e13697.
136. Young A, Storsley L, Garg A, Treleaven D, Nguan C, Cuerden M, et al. Health outcomes for living kidney donors with isolated medical abnormalities: a systematic review. *American Journal of Transplantation*. 2008;8(9):1878-90.
137. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberú J, Bakr MA, et al. Summary of Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline on the evaluation and care of living kidney donors. *Transplantation*. 2017;101(8):1783.
138. Andrews PA, Burnapp L. British Transplantation Society / Renal Association UK Guidelines for Living Donor Kidney Transplantation 2018: Summary of Updated Guidance. *Transplantation*. 2018 Jul;102(7):e307
148. Lafranca JA, Hagen SM, Dols LF, Arends LR, Weimar W, Ujzermans JN, et al. Systematic review and meta-analysis of the relation between body mass index and short-term donor outcome of laparoscopic donor nephrectomy. *Kidney international*. 2013;83(5):931-9.
149. Tavakol MM, Vincenti FG, Assadi H, Frederick MJ, Tomlanovich SJ, Roberts JP, et al. Long-term renal function and cardiovascular disease risk in obese kidney donors. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;4(7):1230-8.
150. Naik AS, Zhong Y, Parasuraman R, Doshi M, Norman S, Lu Y, et al. The temporal and long-term impact of donor body mass index on recipient outcomes after kidney transplantation—a retrospective study. *Transplant International*. 2020;33(1):59-67.

151. Claisse G, Gaillard F, Mariat C. Living kidney donor evaluation. *Transplantation*. 2020.
152. Boudville N, Kanellis J. KHA-CARI commentary on the KDIGO clinical practice guideline on the evaluation and care of living kidney donors. *Nephrology*. 2020;25(1):96-8.
153. OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network)/ UNOS (United Network for Organ Sharing). OPTN Policies, Policy 14: Living Donation. [http://optn.transplant.hrsa.gov/ContentDocuments/OPTN\\_Policies.pdf](http://optn.transplant.hrsa.gov/ContentDocuments/OPTN_Policies.pdf).
154. Clinical Guidelines for Living Donor Kidney Transplantation. 2019. <http://www.transplant.bc.ca/Documents/Clinical%20Guidelines%20for%20Living%20Donor%20Kidney%20Transplantation%202019.pdf>
155. Guidelines for Living Donor Kidney Transplantation. 2018. [https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2018/07/FINAL\\_LDKT-guidelines\\_June-2018.pdf](https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2018/07/FINAL_LDKT-guidelines_June-2018.pdf)
137. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberú J, Bakr MA, et al. Summary of Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline on the evaluation and care of living kidney donors. *Transplantation*. 2017;101(8):1783
156. Abramowicz D, Cochat P, Claas FH, Heemann U, Pascual J, Dudley C, et al. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015;30(11):1790-7.
157. Cohney S, Kanellis J, Howell M. CARI. The CARI guidelines Donor renal function Nephrol Carlton Vic. 2010;15(suppl 1):S137-S45.
158. Gentil Govantes MA, Pereira Palomo P. Assessing and selecting a living kidney donor. *Nefrologia*. 2010;30:47-59.



# GRUPO 3

## TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR CON DONANTES EXPANDIDOS Y RECEPTORES LÍMITE

Organizado por:



Con la colaboración de:





Proyecto  
**Prometeo 2**

# GRUPO 3

## TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR CON DONANTES EXPANDIDOS Y RECEPTORES LÍMITE

**PORTAVOZ: DRA. JOANA SELLARÉS ROIG**

- Juan José Amenábar
- Sheila Cabello
- Natividad Calvo
- Roberto Gallego
- Verónica López
- Domingo Marrero
- M. Luisa Martín
- Elena Monfá
- Mónica Pérez
- Alberto Rodríguez
- M. Luisa Rodríguez
- Manuel A. Rodríguez
- Laura Salanova
- Beatriz Sánchez

Organizado por:



Con la colaboración de:



### INTRODUCCIÓN

---

- En la última década se ha producido un incremento importante tanto del número de donantes con criterios expandidos como de la inclusión de receptores añosos (>60-65 años) en las listas de espera de trasplante renal.<sup>1,2</sup>
- Generalmente son excluidos de los principales ensayos clínicos<sup>3</sup>, por lo que no existe un protocolo de inmunosupresión específico para estos pacientes.

<sup>1</sup>Lassale M et al. Agency Biomed 2013

<sup>2</sup>Arcos E Transplantation 2019

<sup>3</sup>Meyer JM Transplantation 2013

## ASPECTOS A TENER EN CUENTA CUANDO ELEGIMOS LA INMUNOSUPRESIÓN DE RECEPTORES AÑOSOS

### 1 - INMUNOSENESENCIA

Alteraciones del sistema inmune que **se producen con la edad** que implican tanto a la inmunidad innata como a la adaptativa. Se producen modificaciones en el número de células, así como disminución en la activación y proliferación celular. Se **reduce el número de células T naïve**, se produce una **acumulación de células T de memoria** y se **invierte** la relación entre las células **T CD4+ y CD8+<sup>1</sup>**. También se asocia a cambios en las células B **disminuyendo la respuesta de producción de anticuerpos<sup>2</sup>**. Esto hace esta población frágil y más susceptible a desarrollar infecciones severas y cáncer.

### 2 - RIESGO DE RECHAZO E INFECCIÓN – Riesgo de rechazo controvertido.

- Riesgo reducido en comparación con donantes/receptores más jóvenes<sup>3</sup>.
- Riesgo aumentado (efecto no concordancia de HLA).
- **Impacto mayor** con menos recuperación a nivel histológico/funcional y aumento de la morbi/mortalidad asociada a tratamiento anti rechazo, **especialmente en infecciones**, que pueden ser más severas. Existe un aumento exponencial de muerte por infección con la edad<sup>4</sup>, siendo la **causa de muerte más importante en estos pacientes.**

<sup>1</sup>Gruver AL. et al. J. Pathol 2007; <sup>2</sup>Frasca D, Curr Opin Immunol 2009;

<sup>3</sup>Le Meur Y et al. Transpl Rev 2017; <sup>4</sup>Hedal K, Transplantation;

### ASPECTOS A TENER EN CUENTA CUANDO ELEGIMOS LA INMUNOSUPRESIÓN DE RECEPTORES AÑOSOS

#### 3 - RIESGO DE FUNCIÓN RETARDADA DEL INJERTO (DGF) Y NEFROTOXICIDAD POR INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA (ICN)

Más riesgo de función retardada del injerto (DGF) y aumento de susceptibilidad por ICN, por lo que en estos pacientes que se han propuesto estrategias de introducción retrasada del fármaco y minimización.

#### 4 - RIESGO DE DIABETES Y COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES

Riesgo elevado de DM de novo post-trasplante (hasta del 30 %)¹, que a su vez contribuye a aumentar la mortalidad².

#### 5 - RIESGO DE CÁNCER

El riesgo de cáncer aumenta con la edad y los pacientes trasplantados tienen mayor riesgo que la población general ³,⁴.

¹Shah T. et al. Transplantation 2006

²Cole EH et al. Clin J Am Soc Nephrol 2008

³Webster AC et al. AJT 2007

⁴Sampatio MS et al. Transplantation 2012

### TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR CON DONANTES EXPANDIDOS Y RECEPTORES AÑOSOS

---

- **Bloque 1.** Tratamiento de inducción.
- **Bloque 2.** Tratamiento de mantenimiento.
- **Bloque 3.** Mantenimiento vs. retirada de esteroides.
- **Bloque 4.** Belatacept.

## TRATAMIENTO INDUCCIÓN

---

## TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN: TIMOGLOBULINA VS. BASILIXIMAB

	Timoglobulina	Basiliximab
<b>Mecanismo de acción</b>	Deplección de linfocitos T (85% para las poblaciones CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD56 y CD57)	Antagonista de la cadena $\alpha$ del receptor de IL2 (activación linfocitos T)
<b>Toxicidad asociada a la infusión del fármaco</b>	Síndrome de liberación de citoquinas Enfermedad del suero	Ninguna
<b>Prevención de rechazo agudo</b>	+++	++
<b>Permite retrasar el inicio del ICN</b>	+++	++
<b>Infección bacteriana</b>	++	+
<b>Infección por CMV</b>	+++	+
<b>PTLD</b>	++	+/-

### TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN. META-ANÁLISIS

#### **Basiliximab or antithymocyte globulin for induction therapy in kidney transplantation: a meta-analysis. Liu Y Transpl Proc 2010.**

- Comparar eficacia y perfil de seguridad **Basiliximab vs. Timoglobulina** en ensayos clínicos randomizados
- 6 estudios. N = 853.
- No hay diferencias: tasa de rechazo agudo (RA), función retardada del injerto, pérdida del injerto o muerte.
- Incidencia más baja de infecciones y cáncer con basiliximab.

#### **Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. Webster AC. Cochrane Rev 2010.**

- 71 estudios. N=10537.
- Más rechazo sin inducción vs. con basiliximab. (Reducción de RA el 1º año un 28% con Basiliximab: 14 estudios : RR 0.72, 95% CI 0.64 to 0.81).
- Más RA el 1º año con Basiliximab (vs. timoglobulina) (8 estudios: RR 1.30 95% CI 1.01 to 1.67), pero menos infecciones y menos cáncer.

### TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN. ESTUDIO HARMONY

Thomusch O, Lancet 2016 Dec 17;388(1063):3006-3016.

- Ensayo clínico randomizado N= 615.
- Multicéntrico (21 centros).
- Tres brazos: Mantenimiento con MMF + tacrolimus.
  - » Tratamiento de inducción:
    - » A. Basiliximab + corticoides (N = 206).
    - » B. Baxiliximab + retirada precoz de corticoides (1 semana) (N=189).
    - » C. ATG + retirada precoz de corticoides (1 semana) (N=192).
- Edad media receptor 54 años.
- % **ECD** : **46%**.
- Resultados:
  - » Tasa de RA : A: 11.2% ; B: 10.6% ; C: 9.9% ; P=NS.
  - » NODAT: A: 39% ; B: 24% ; C: 23% (p=.0004 A vs. B y C).
- Conclusion= El grupo ATG no mostró superioridad frente a basiliximab en la prevención de rechazo agudo en los grupos de retirada precoz de esteroides al año de trasplante. La rápida retirada de corticoides en pacientes de bajo riesgo y tras tratamiento de inducción es segura sin pérdida de eficacia.

## TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN

Autor; año	Tipo trasplante	Basiliximab	Timoglobulina	Inicio ICN	NTA	Resultados			
						SV paciente	SV injerto	RA	Infecciones / EA
<b>Ensayo clínico controlado randomizado</b>									
Lebranchu Y. AJT 2002	Estándar. Bajo riesgo DGF	50	50	CsA diferida en rama timoglobulina	ND	ND	ND	ND	Mayor riesgo CMV timoglobulina
Mourad G. Transpl 2004	Estándar. Bajo riesgo DGF	53	52	CsA diferida en las dos ramas	ND	ND	ND	ND	Mayor riesgo CMV timoglobulina
Brenan DC. NEJM 2006	Alto riesgo DFG (asistolia, FRA, D >50a, TIF larga)	3+4	3*3 (7.5 mg./kg)	CsA diferida en las dos ramas	ND	ND	ND	Más RA basiliximab 25% vs. 15%	Mayor riesgo CMV basiliximab*. Más infec bacteriana y mas leucopenia en tmo
Amado A. Tx 2009	ECD	Basiliximab + intro inmediata TAC vs. Retraso 132 vs. 122			ND	ND	ND	ND	
Amado A. Clin Tx 2009	ECD	Basiliximab + intro inmediata CsA vs. Retraso N= 14			ND	ND	ND	ND	
<b>Estudios de cohorte retrospectivos</b>									
Gavela E Tx Proc 2008	ECD	36	27	CsA diferida	Menos DGF timoglobulina (p.08)	ND	ND	Más RA basiliximab 30% vs. 0%	ND
Sancho Tx Proc 2015	ECD	159	162	TAC diferida	--	ND	ND	Más RA basiliximab 22% vs. 9%	Mayor riesgo CMV timoglobulina
Patel SJ Clin Tx2011	D > 60 vs. Jóvenes	Timoglobulina		diferida	--	Peor SV > 60 a 3a (80% vs. 95%) Mayor dosis acumulada	ND	Menos RA > 60a 2% vs. 16%	Mayor riesgo CMV timoglobulina

\*Son pacientes que presentaron una mayor tasa de rechazo agudo por lo que recibieron tratamiento anti-rechazo de manera más frecuente aumentando el riesgo de infección por CMV.

## TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN EN ASISTOLIA CONTROLADA TIMOGLOBULINA (T) VS. BASILIXIMAB (B) VS. NINGUNA (N)

Diversas **pautas de inducción** usadas en distintos estudios con gran **heterogeneidad** en el perfil de **donantes y receptores**.

Autor/referencia	N	Tto. Inducc.	Inicio CNI	NTA	RA	Función renal	Supervivencia
Portoles-Perez J. Nefrología 2012	10	T: 1 mg/kgx7	7º día (Tac)	60%	0%	2.1 mg/dL	100%
Frutos-Sanz MA. Nefrología 2012	6	T: 1 mg/kgx7	5º día (Tac)	100%	0%	1.9 mg/dL	83% (1 fracaso por trombosis venosa)
Nagaraja P. Transplantation 2012	80	T: 1.2mg/kgx5	.	73%	23%	1.6 mg/dL	82% a 4 años (superv. global)
Jochmans I. Transplant Int 2012	287	T: 12.9% B: 48.4% N: 37.7%	Retrasada en 12.3%	31%	17.5%	-	95% a 5 años (muerte censurada)
Portoles J. (GEODAS) Nefrología 2016	398	T: 67.4% B: 31.8%*	.	49.7%	6.2%	1.6 mg/dL	92% a 2 años (muerte censurada)
Peter-Sengers H. Transplantation 2017	1090	T/B: 32% N: 68%	.	63.3%	-	46 mL/min	66.8% a 5 años (superv. global)
Lim WH. Transplantation 2017	148	T/B: 87.2% N: 12.8%	-	50%	17.6%	-	91.2% a 3 años (muerte censurada)

\*Riesgo de fracaso del injerto basiliximab vs. timoglobulina: 5.9 (intervalo confianza 95%: 1.5-22.7)


### CONCLUSIONES

- En **donantes y receptores estándar**, el tratamiento de inducción con timoglobulina y basiliximab son comparables con similar tasa de rechazos y supervivencia del paciente y del injerto a largo plazo.
- En **receptores añosos/donantes expandidos**, el uso de timoglobulina parece asociarse a una menor tasa de función retardada del injerto y a una menor tasa de rechazo agudo comparado con el uso de basiliximab en estudios retrospectivos.
- En estos pacientes el uso de timoglobulina permite retrasar la introducción del inhibidor de la calcineurina.
- Los receptores añosos que reciben una dosis acumulada de timoglobulina elevada (> 6 mg/Kg) presentan una peor supervivencia.
- En pacientes con **donantes en asistolia controlada** las pautas de inducción descritas son variables en función del centro, no disponiendo de ensayos clínicos comparativos.
- El tratamiento de inducción con timoglobulina se asocia a más infecciones en general, y en particular por CMV.
- El **Nivel de evidencia** de los estudios con inducción en receptores añosos /donantes expandidos es **baja**.

## TRATAMIENTO MANTENIMIENTO

---

### TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR DE MANTENIMIENTO EN DONANTES EXPANDIDOS - RECEPTORES LÍMITE

- 
2. Sin ICN (iMTOR + MMF; MMF+CS ).
  3. Exposición reducida a ICN + iMTOR.
  4. CNI + iMTOR con retirada temprana de CNI.

### ESTUDIO SYMPHONY 2007

Ekberg H et al. N Engl J Med 2007; 357: 2562-2575

- Ensayo clínico randomizado multicéntrico
- Evaluar eficacia y toxicidad de:
  - » Dosis estándar ciclosporina + MMF + corticoides.
  - » Daclizumab + Dosis baja ciclosporina + MMF + corticoides.
  - » Daclizumab + Dosis baja tacrolimus (3-7 ng/mL) + MMF + corticoides.
  - » Daclizumab + Dosis baja sirolimus (2-8 ng/mL) + MMF + corticoides.
- Objetivo primario : filtrado glomerular al año del trasplante.

N = 1645 (18-75a) receptores de bajo-medio riesgo inmunológico.

- » Edad media = 45 años.
- » 27-30% donante vivo.
- » ~ 18% donantes con criterios expandidos.

### ESTUDIO SYMPHONY 2007

*Ekberg H et al. N Engl J Med 2007; 357: 2562-2575*

- El **FG** al año fue superior en el grupo de tacrolimus comparado con el resto de grupos.
- La **incidencia de rechazo agudo** en el grupo tacrolimus fue menor comparado con el resto de grupos (1/2 en comparación con ciclosporina y 1/3 en comparación al grupo sirolimus).
- La **supervivencia del injerto** fue superior en el grupo de tacrolimus.
- El **fallo de tratamiento** fue inferior en el grupo tacrolimus (12,2%) y la tasa más elevada fue en el grupo de sirolimus (35,8%;  $p < 0.001$ ).
- El **grupo sirolimus** mostró una incidencia de efectos adversos graves superior a los otros grupos (53,2%).

**CONCLUSIÓN:** En pacientes receptores de trasplante renal con **daclizumab+ MMF + corticoesteroides + dosis bajas de tacrolimus** proporcionan una inmunosupresión adecuada con una mejor función renal y menos tasa rechazo agudo comparado con los otros regímenes de tratamiento estudiados (con un seguimiento de 12 meses).

- Limitación: Niveles diana del grupo de sirolimus muy bajos (4-8 ng/mL) que podría explicar falta de eficacia en la inmunosupresión.

### TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR DE MANTENIMIENTO EN DONANTES EXPANDIDOS - RECEPTORES LÍMITE

1. ICN + MMF.
2. Sin ICN (iMTOR + MMF; MMF+CS ).
3. Exposición reducida a ICN + iMTOR.
4. CNI + iMTOR con retirada temprana de CNI.

## COMBINACIÓN MMF + SRL

Grinyó JM Cruzado JM. Am J Transplant 2006

**Table 1:** Clinical studies on SRL-MMF combinations in *de novo* patients in renal transplantation

	Kreis et al. (35)	Flechner et al. (37)	Lo et al. (45)	Hamdy et al. (40)	Larson et al. (39)	Flechner et al. (41)
Randomized	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Multicenter	Yes	No	No	No	No	No
Immunosuppression	SRL + MMF + Cs	Basiliximab + SRL + MMF + Cs	rATG + SRL + MMF + Cs	Basiliximab + SRL + MMF + Cs	rATG + SRL + MMF + Cs	Alemtuzumab + SRL + MMF
Control group	CsA + MMF + Cs	Basiliximab + CsA + MMF + Cs	rATG + SRL + TAC + Cs	Basiliximab + SRL + TAC + Cs	rATG + SRL + MMF + Cs	No (pilot study)
Enrolled patients	78	61	53	132	165	22
Follow-up	12 m	24 m	12 m	12-24 m	13-47 m	12 m
BPAR% vs. control	27.5 vs. 18.4	6.5 vs. 16.6	7 vs. 10%	13.5 vs. 18.5	19 vs. 14	36
DGF% vs. control (deceased donors)	25 vs. 24	20 vs. 25	34 vs. 56 (high risk patients)			NA
Discontinuation (%)		NA		13.4 vs. 30.7		21.1
Renal function	Improve	Improve	Improve	Improve	Not different	NA
Renal histology	NA	Reduction of CAN	Reduction of CAN Trend to high sAR (15 vs. 6%)	Increased vascular intimal proliferation	Reduction of chronic vascular damage	NA
Adverse events (statistically significant vs. controls)	Thrombocytopenia	Not different from controls	Not different from controls	High interstitial inflammation Herpes zoster	Hypertlipidemia	NA
	Diarhea Hyperlipidemia			Diarhea Hyperlipidemia	Anemia Wound healing complications	
CMV (%) vs. control	Leukopenia 5 vs. 21	9.7 vs. 6.7	0% (prophylaxis)	Proteinuria NA	3 vs. 12	9
Proteinuria	NA	NA	NA	higher	NA	NA
% graft survival	92.5 vs. 89.5	93.5 vs. 93.3	89 vs. 80	95.4 vs. 90.7	94 vs. 92	86.3
% patient survival	97.5 vs. 94.7	93.5 vs. 100	100 vs. 98	100 vs. 96.9	98 vs. 96	95.4

BPAR, biopsy proven acute rejection; DGF, delayed graft function; CAN, chronic allograft nephropathy; sAR, subclinical acute rejection; rATG, rabbit ATG.

## COMBINACIÓN MMF + SRL

Variable	Larson TS AJT 2006	Flechner S AJT 2004	Ekberg H N Eng J Med 2007
Induction	ATG x 5 doses	Simulect x 2 doses	Zenapax x 5 doses
Control group	TAC + MMF	CsA + MMF	Low-TAC + MMF SD-CsA + MMF RD-CsA + MMF
SRL starting dose	From day 4	Before day 2	From day 0
SRL target levels (ng/mL)	0 to 4 m: 15-20 4 to 12 m: 10-15	0 to 6 m: 10-12 6 to 24: 5-10	0 to 12 m: 4-8
Withdrawal rate (SRL vs. C.)	38% vs. 16%	0% vs. 13%	49% vs. 20% vs. 30% vs. 27%
BPAR rate (SRL vs. C.)	19% vs. 14%	6.5% vs. 16.6%	40% vs. 15% vs. 30% vs. 27%
1-y GFR (SRL vs. C.)	63 vs. 61	81 vs. 61	57 vs. 65 vs. 57 vs. 59
Surveillance biopsies	IF/TA ns CV (23% vs. 46%)	Chronic Banf score 1.5 vs. 3.2	N / A

### IMTOR DE NOVO EN PACIENTES CON DONANTES EXPANDIDOS

#### Prospective Comparison of the Use of Sirolimus and Cyclosporine in Recipients of a Kidney From an Expanded Criteria Donor. Durrbag et al. Transplantation 2008.

- Estudio piloto experimental, abierto, aleatorizado, prospectivo y multicéntrico.
- **Objetivo:** Comparar el efecto de sirolimus (SRL) vs. Ciclosporina (CsA) en receptores de riñones de c. expandidos (ECD).
- **Población diana:** N =72 receptores ECD con PRA<50% (2002 – 2004).
  - » Inducción con timoglobulina + SRL en todos; a los 6 días, randomización a CsA (n=36) o a SRL (n=33) + MMF +CS.
- **Resultados:** a los 6 meses, supervivencia del paciente, injerto y función renal similares entre grupos.
  - » Discontinuación del tratamiento en 48.5% con SRL y 16.7% con CsA (p<0.01).
  - » DGF más frecuente en grupo SRL.
  - » No diferencias en rechazo, HTA, proteinuria ni lípidos.
  - » Efectos adversos con retirada de SRL en 42.4% y de CsA en 13.9% (p<0.01).
  - » Más linfocitos en el grupo de SRL.
- **Conclusiones:** Este estudio piloto no apoya el uso precoz de sirolimus en pacientes con EC.

### IMTOR DE NOVO EN PACIENTES CON DONANTES EXPANDIDOS (TR DOBLE)

#### Immunsuppression for Dual Kidney Transplantation with Marginal Organs: The Old Is Better Yet.

Cruzado JM et al. AJT 2007.

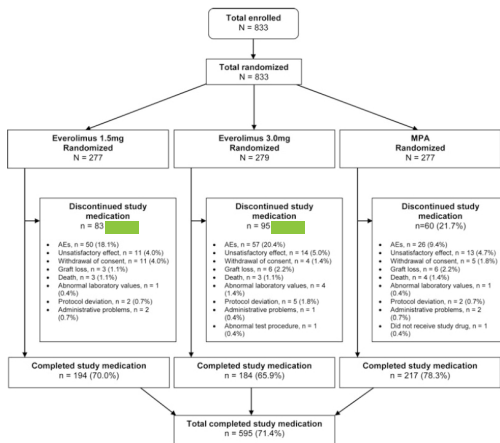
- Estudio de cohortes retrospectivas de un solo centro, no randomizado.
- **Objetivo:** evaluar si un tratamiento libre ICN (con iMTOR) puede mejorar los resultados del TR doble en pacientes ancianos que reciben un donante marginal.
- **Población diana:** N =98 TR doble (1997 – 2005).  
Dos grupos de tratamiento:
  - » 1) CsA + MMF + CS (n=36).
  - » 2) ATG + SRL + MMF + CS (n=42).
- **Resultados:** seguimiento a 5 años. Supervivencia del paciente, injerto y función renal similares entre grupos.
  - » DGF similar en los dos grupos.
  - » No diferencias en rechazo.
  - » Mayor proteinuria en SRL.
  - » Menos CMV grupo SRL.
- **Conclusiones:** Los autores concluyen que el protocolo con SRL no ofrece ninguna ventaja frente al clásico con CsA.

### TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR DE MANTENIMIENTO EN DONANTES EXPANDIDOS-RECEPTORES LÍMITE

1. ICN + MMF.
2. Sin ICN (iMTOR + MMF; MMF+CS).
3. Exposición reducida a ICN + iMTOR.
4. CNI + iMTOR con retirada temprana de CNI.

## EVEROLIMUS PLUS REDUCED-EXPOSURE CSA VERSUS MYCOPHENOLIC ACID PLUS STANDARD-EXPOSURE CSA IN RENAL-TRANSPLANT RECIPIENTS

Tedesco Silva Jr H et al. Am J Transplant 2010



- **Resultados:** no inferioridad de EVR+LCsA en eficacia (muerte, rechazo, pérdida injerto). No diferencias en función renal.

- Pacientes 18 – 70a
- **Criterios exclusión:** donante asistolia, edad donante > 65a.

>50% de los episodios de rechazo agudo en fueron en pacientes que no alcanzaron niveles diana de EVR.

### EXPOSICIÓN REDUCIDA DE INHIBIDOR DE LA CALCINEURINA E INHIBIDORES MTOR

#### Efficacy and Safety of Everolimus Plus Low-Dose Tacrolimus Versus Mycophenolate Mofetil Plus

Standard-Dose Tacrolimus in De Novo Renal Transplant Recipients: 12-Month Data. *Qazi et al. AJT 2017*

- Ensayo clínico multicéntrico, abierto, controlado, aleatorizado, de no inferioridad de dos grupos de tratamiento.
- **Objetivo:** Evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de Everolimus (EVR) + tacrolimus a dosis reducida (LTAC) VS. Micofenolato mofetil (MMF) y TAC a dosis estándar (STAC). Margen de no-inferioridad del 10%.
- **Población diana:** N = 613 (18-70a).
  - » Edad media= 48-50 años.
  - » PRAc > 20% 40 – 55% .
  - » 22-27% donante vivo.
  - » **27-34% donantes con criterios expandidos.**
- Inducción con Basiliximab o ATG (según riesgo inmunológico/tipo donante) y randomización:
  - » 1. EVR +LTAC + MMF + corticoides (N=309).
  - » 2. STAC + MMF + corticoides (N=304).

### EFFICACY AND SAFETY OF EVEROLIMUS PLUS LOW-DOSE TACROLIMUS VERSUS MYCOPHENOLATE MOFETIL PLUS STANDARD-DOSE TACROLIMUS IN DE NOVO RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS: 12-MONTH DATA.

Qazi et al. AJT 2017

- **Resultados:** No se consigue demostrar la no inferioridad entre grupos debido a la **mayor incidencia de rechazo agudo en el grupo EVR+LTAC** (19.1% vs 11.2;  $p=0.01$ ).

[Tasa de fallo de eficacia con EVR+LTAC: 24.6% y de MMF+STAC 20,4%. (CI:-3, 11.4%) - Supera el 10% del CI en el límite superior]

- » Más rechazo agudo en EVR+LTAC: un **37.2% ocurren en las dos primeras semanas** postTR, cuando entre el 34-64% pacientes no alcanzó niveles objetivo de EVR [3-8 ng/mL]. Subanálisis en centros dónde sí llegan a niveles objetivo se demuestra la no-inferioridad.
  - » Más neutropenia, dislipemia, edemas periféricos con EVR+LTAC.
  - » Más infecciones por CMV y más diarrea en MMF+STAC.
  - » Similar función renal, tasa de NODAT, tasa de complicaciones de cicatrización de la herida, incidencia de neoplasias e infecciones no virales en los dos grupos.
- **Conclusiones:** El estudio no llega a conseguir el objetivo propuesto de no inferioridad probablemente debido una infra-inmunosupresión en el postrasplante inmediato por no alcanzar los niveles objetivos de EVR, por lo que se sugiere aumentar la dosis de EVR inicial. Perfil de tolerabilidad comparable entre grupos.
    - » Nivel de calidad de evidencia. (MODERADO).

### ESTUDIO TRANSFORM 2018

*Pascual J et al. JASN 2018*

- Ensayo clínico randomizado multicéntrico (186 centros, 42 países).
- Evaluar eficacia y toxicidad de :
  - » Everolimus + Dosis bajas CNI (LCNI) + corticoides **VS.** Micofenolato mofetil + Dosis estándar CNI (SCNI) + corticoides.
- Mayor dosis de EVR que en el estudio Qazi et al. (1.5mgx<sup>2</sup>).
- Variable primaria combinada: incidencia de rechazo o eFG < 50 ml/min/1.73m<sup>2</sup> al año.
- N = 2037 (>18a) receptores de bajo-medio riesgo inmunológico.
  - » Edad media= 49 años.
  - » 50% donante vivo.
  - » **30% donantes con criterios expandidos.**
  - » 0.5% donantes en asistolia.
  - » 20% CsA.

### ESTUDIO TRANSFORM 2018

Pascual J et al. JASN 2018

#### Resultados:

- » La **variable primaria** (presencia de rechazo agudo o un filtrado <50 ml/min al año del trasplante) **comparable entre grupos** (48% EVR+LCNI vs. 45.1% MMF+SCNI; diferencia de 3.2% con un 95% IC : -1.3,7.6%). **Se demuestra la no inferioridad.**
- » Variables secundarias (pérdida injerto, muerte) fueron comparables entre grupos.
- » El desarrollo de anticuerpos donante específicos fue similar entre los dos grupos.
- » **Menos infecciones** por **CMV y BK** en la rama **EVR+LCNI**.
- » No diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos globales ni severos.
- » **Mayor discontinuidad de tratamiento** por a efectos adversos en grupo **EVR+LCNI** (23% vs 11.9%).
- **Conclusiones:** demuestra no inferioridad de EVR+LCNI respecto a tratamiento estándar.
  - » Nivel de calidad de evidencia. (ALTO).

### ESTUDIO TRANSFORM RESULTADOS A 2 AÑOS

---

#### Resultados:

- Confirman los hallazgos del primer estudio y se mantiene la demostración de no inferioridad de EVR+LCNI para la variable de eficacia principal combinada (rechazo agudo y eFG <50 ml/min) (47.9% vs 43.7%; diferencia = 4.2%; 95% confidence interval [CI] = -0.3, 8.7; P = 0.006).
  - La incidencia de rechazo agudo fue significativamente menor con la pauta EVR+LCNI en el grupo de pacientes que cumplieron con los niveles de CNI (3.2 vs. 7.9%).
  - La tasa de incidencia de anticuerpos donante específicos de novo fue similar en los dos grupos.
  - Función renal similar en los dos grupos a los dos años (52.6 vs 54.9 mL/min/1.73m<sup>2</sup> ).
- » Nivel de calidad de evidencia. (ALTO).

## ESTUDIO TRANSFORM RESULTADOS A 2 AÑOS

- Reproducción de resultados en un subanálisis que sólo incluye donantes con criterios expandidos.

TABLE 4 Efficacy endpoints at month 24 by donor category (full analysis set)

n (%)	LD				SCD			
	EVR + rCNI		Difference (95% CI)	P value	EVR + rCNI		Difference (95% CI)	P value
	N = 511	N = 507			N = 354	N = 345		
Primary endpoint <sup>a</sup>	196 (38.4)	176 (34.7)	3.6 (-2.4, 9.7)	.242	171 (48.3)	136 (39.4)	8.9 (1.3, 16.5)	.022
tBPAR, graft loss, or death	56 (11.7)	64 (13.1)	-1.4 (-5.8, 3.0)	.524	72 (24.0)	52 (20.3)	3.7 (-8.8, 16.1)	.566
tBPAR	48 (9.6)	52 (10.9)	-1.3 (-5.2, 2.6)	.507	49 (17.8)	34 (15.5)	2.3 (-10.6, 15.1)	.728
Graft loss	9 (1.8)	9 (1.8)	0.0 (-1.7, 1.6)	.973	16 (4.7)	10 (3.0)	1.7 (-1.2, 4.6)	.255
Death	5 (1.0)	11 (2.2)	-0.6 (-2.8, 1.5)	.569	17 (5.3)	13 (3.9)	1.4 (-1.9, 4.7)	.396
eGFR <50 mL/min per 1.73 m <sup>2a</sup>	185 (36.2)	161 (31.8)	4.5 (-1.4, 10.5)	.138	165 (46.6)	131 (38.0)	8.7 (1.1, 16.3)	.025

### EXPOSICIÓN REDUCIDA DE INHIBIDOR DE LA CALCINEURINA E INHIBIDORES MTOR

**An open-label, randomized trial indicates that everolimus with tacrolimus or cyclosporine is comparable to standard immunosuppression in de novo kidney transplant patients. Sommerer et al. Kidney Int 2019.**

- Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, abierto, en trasplantados renales de novo.
  - Comparar la no inferioridad de EVR+TAC o EVR+C<sub>s</sub>A vs. TAC+MMF en cuanto a función renal al año con similar exposición de TAC en los grupos.
  - N=612 [EVR+TAC (n=208), EVR+C<sub>s</sub>A (n=199) y MPA+TAC (n=205)] (2012 – 2016).
  - **Pacientes > 65a:** EVR+TAC N=54 (26%) ; EVR+C<sub>s</sub>A N=60 (30.2%); MPA+TAC N=49 (23.9%).
  - **Resultados:** No se alcanzó la no inferioridad (GFR al año) en la población por protocolo. Niveles de TAC elevados respecto a TRANSFORM (media 6ng/mL - TRANSFORM 4ng/mL).
    - » **En un subgrupo de n=123, con niveles de TAC (≤5 ng/mL), sí se alcanzó la no inferioridad.**
    - » Fallo de tratamiento (BPAR, pérdida del injerto o muerte) menor en el grupo de MPA+TAC (9,8%) que en EVR+TAC (13%) o EVR+C<sub>s</sub>A (24%) (p<0.01 EVR+C<sub>s</sub>A vs. MMF+TAC).
    - » Más infecciones por CMV y BK en MMF+TAC.
    - » No diferencias en cuanto a proteinuria.
    - » Alta tasa de discontinuación en grupo EVR y retirada prematura del fármaco (aunque no homogeneidad entre centros).
- Nivel de calidad de la evidencia: (MODERADA).

### PROSPECTIVE RANDOMIZED STUDY COMPARING EVOROLIMUS AND MYCOPHENOLATE SODIUM IN DE NOVO KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS FROM EXPANDED CRITERIA DECEASED DONOR

Alexandra Nicolau Ferreira<sup>1</sup> *Transplant International* 2019;32: 1127-1143

- N = 171 receptores ECD (2013 – 2016) con inducción ATG + corticoides y aleatorizados a: **TAC + EVR** [N=88] VS. **TAC + MMF** [N=83].
- TAC a dosis reducida (niveles objetivo 3-5 ng/mg), de introducción diferida (máx día 8).
- No se realizó profilaxis para CMV.
- Variable principal : incidencia infección/enfermedad CMV al año.
- Variable secundaria: fallo de tratamiento (rechazo, pérdida injerto, muerte), perfil de seguridad.
- **Resultados:**
  - » Pacientes con EVR reducción de un 89% del riesgo de infección/enfermedad CMV ( $p < .001$ )
  - » Rechazo agudo 16% vs. 5%  $p = .021$  (>50% RA en el primer mes; media EVR 2.6 ng/ml primeros 15d).
  - » Pérdida injerto 11% vs. 1%  $p = .008$ .
  - » Muerte 10% vs. 1%  $p = .013$ .
  - » Discontinuación de tratamiento 40% vs. 28%  $p = .12$ ).
  - » GFR  $31.8 \pm 18.8$  ml/min vs.  $42.6 \pm 14.9$ ,  $p < .001$ .

Discontinuación prematura del estudio por malos resultados en el grupo EVR.

### CONCLUSIONES

- **Existen pocos ensayos clínicos en inmunosupresión de mantenimiento diseñados específicamente para receptores límite y/o donantes con criterios expandidos.** Si bien estos pacientes son incluidos en los ensayos clínicos en una proporción variable (que puede llegar hasta el 30%) los estudios no ofrecen subanálisis para obtener conclusiones específicas para esta población.
- La **pauta estándar** de inmunosupresión de mantenimiento más utilizada es **TAC +MMF + CS.**
- La pauta inmunosupresora sin anticalcineurínico (**iMTOR + MMF**) **está asociada a peores resultados (más rechazo agudo, más pérdida injerto)** con una **alta tasa de discontinuación y toxicidades** asociadas importantes. Aunque en general los estudios publicados utilizan unas dosis inadecuadas (demasiado altas o bajas) que podrían explicar los malos resultados (más efectos adversos, falta de eficacia).

### CONCLUSIONES

---

- La combinación **iMOTR + dosis reducida ICN** parece ser una buena opción con una eficacia comparable a ICN+MMF, por lo que puede ser una pauta adecuada para receptores límite de edad avanzada.
    - » Permite minimización de la exposición de ICN.
    - » Protección frente a las infecciones por CMV y BK (incidencia menor que en tratamiento estándar).
    - » Potenciales efectos beneficiosos cardiovasculares.
    - » Efectos antitumorales.
- \*Estudios que no han sido capaces de repetir los niveles de exposición adecuada de la combinación inmunosupresora han tenido resultados desfavorables, por lo que es fundamental mantener los inmunosupresores en niveles objetivo para minimizar el riesgo de toxicidades y de rechazo agudo.

## MANTENIMIENTO VS. RETIRADA DE CORTICOIDES

---

## ESTUDIOS CON RETIRADA DE CORTICOIDES VS MANTENIMIENTO

Autor; año	N ensayos clínicos	N	Retirada	RESULTADOS Retirada vs. No retirada			Conclusión
				Rechazo	SV paciente/injerto	HTA, DLP, NODAT	
<b>RETIRADA PRECOZ DE CORTICOIDES</b>							
<b>Metaanálisis</b>							
Knight SR (Transpl. 2010)	34	5637	Heterogenio	RR : 1.56	No diferencias	HTA (RR 0.9) NODAT (RR 0.6) DLP (RR 0.7)	Mucha heterogelndad en la Inmunosupresión y pauta retirada de esteroides La mayor parte rechazo celular grado I Banff Mejoría perfil cardiovascular
Pascual J (NDT 2012)	9	1934	antes del día 10 postTR	CsA: RR: 1,56 TAC : RR: 1,09	No diferencias	No diferencias	Inducción+TAC+MMF es una pauta segura para la retirada precoz de esteroides Pauta con ciclosporina igual supervivencia a pesar de más rechazo agudo
<b>Estudio retrospectivo</b>							
Hussain (Ext Clin Transpl 2016)	Donantes ECD 2000-2008 Datos registro	7080	Precoz [6 grupos: t/moglobulina, alemtuzumab, basiliximab todos los grupos con/sin retirada precoz de corticoides]	No diferencias	No diferencias SV Injerto Peor SV paciente en grupo ATG + corticoides (HR 1.46)	NA	SV paciente fue inferior con mantenimiento de corticoides en el grupo ATG pero efecto limitado a la edad en pacientes >60 años, no diferencias en más jóvenes entre mantenimiento y retirada de esteroides en el grupo ATG
<b>RETIRADA INTERMEDIA Y TARDÍA DE CORTICOIDES</b>							
<b>Metaanálisis</b>							
Pascual J (Transpl 2010)	9	1820	3-6 meses postTR Inmunosupresión : [CN+MMF (6 CsA, 3 TAC). No Inducción	Más RA en grupo retirada con CsA , no con TAC.	No diferencias (seguimiento 3 años)	Menor DLP grupo retirada	La pauta con tacrolimus y retirada de corticoides entre 3-6 meses postTR es segura
Ali AK (Int JOTx Med 2011)	9	1907	> 6 meses postTR (media 7m) [6 ensayos CsA y MMF; 2 ensayos: TAC y MMF; 1 ensayo: TAC y SRL]	No diferencias	No diferencias (seguimiento medio 15m)	Menor DLP grupo retirada Resto no diferencias	heterogeneidad de IS de mantenimiento, tiempo de seguimiento corto. Muestra seguridad en la retirada y beneficio por mejorar el colesterol

## INCIDENCIA DE NODAT EN TAC VS. CSA Y RETIRADA DE ESTEROIDES

### Randomized controlled trial assessing the impact of tacrolimus vs. ciclosporine in the incidence of posttransplant diabetes mellitus. *Torres A et al. KIReports 2018*

- Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico que evalúa la incidencia de DM pos-trasplante en pacientes de riesgo con diferentes pautas inmunosupresoras.
- Inclusión de pacientes con riesgo de DM (> 60 años o > 45 + factores riesgo), PRAc < 50%
- Inducción basiliximab.
  - » 1. TAC + MMF + retirada rápida de esteroides (1 semana) (N=44).
  - » 2. CsA + MMF + minimización de esteroides (N=42) reducción progresiva hasgta 5mg/d a partir del día 28 y hasta el mes 5 y posteriormente reducción gradual hasta suspender.
  - » 3. TAC + MMF + minimización de esteroides (N=42).

### Resultados:

- Incidencia de NODAT fue mucho menor en la rama ciclosporina (**9.7% CsA** vs. 37.8% TAC+retirada, 25.7% TACsm);
- Incidencia de rechazo agudo más elevado en la rama ciclosporina (**21.4% CsA** vs. 11.4% TAC+retirada, 4.8% TACsm);
- Supervivencia del injerto y del paciente similar en los tres grupos.

**Conclusión:** en pacientes con alto riesgo de desarrollar DM, inmunosupresión con tacrolimus y minimización de esteroides proporciona el mayor balance entre riesgo de DM y rechazo agudo.

## ESTEROIDES Y RIESGO DE MUERTE CON INJERTO FUNCIONANTE

### Association Between Steroid Dosage and Death With a Functioning Graft After Kidney

Transplantation. Opelz G et al. AJT 2013

- Observacional, retrospectivo. TR 1995 - 2010.
- N=41953 (registro CTS).

#### Resultados:

- **Muerte con injerto funcionante a los 2-5 años del TR: 6.2%.** (CV 27.9%, infección 20.7%, neoplasia 18.3%, otras 13% y desconocida 20%).
- **Dosis esteroides >0.10 mg/kg/d al año del TR se asocia con un incremento de riesgo de muerte con injerto funcionante** comparado con menor dosis, independiente del régimen inmunosupresor.
- Factores de riesgo cardiovascular incluyendo incidencia de **HTA, diabetes de novo, e hipercolesterolemia** fueron reducidos significativamente en el grupo de retirada.

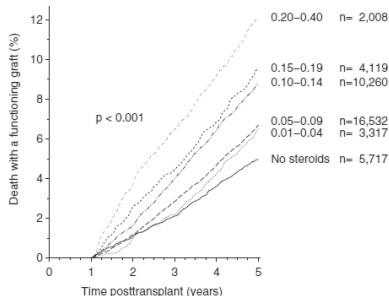


Figure 1: Cumulative incidence of death with a functioning graft during years 2-5 posttransplant in kidney transplant recipients according to dose of maintenance steroids administered at year 1. Steroid dose is indicated as mg/kg/day. Log rank  $p < 0.001$ .

### CONCLUSIONES RETIRADA ESTEROIDES

- Seguridad en la retirada de esteroides precoz (1 semana) en cuanto a supervivencia del injerto, en pacientes con bajo riesgo inmunológico y tratamiento inmunosupresor con inducción (timo/ basiliximab) + TAC+ MMF.
- La retirada de esteroides precoz en pacientes con uso de inducción es segura y parece tener más beneficio que la retirada tardía.
- Mejoría del perfil cardiovascular con la retirada: HTA, DM, DLP.
- No existen estudios con nivel de evidencia alto que incluyan donantes de criterios expandidos/ receptores límite, pero parecen extrapolables.
- El uso de ciclosporina reduce de forma importante el riesgo de Diabetes Mellitus post-trasplante en pacientes de riesgo, pero con una elevada tasa de rechazo agudo, en pacientes con inducción con basiliximab y minimización de corticoides. En estos pacientes, la inmunosupresión con tacrolimus y minimización de esteroides proporciona el mejor balance entre riesgo de DM y rechazo agudo.
- El **Nivel de evidencia** de los estudios con retirada precoz de esteroides en pacientes de bajo riesgo inmunológico es (ALTA).

## BELATACEPT

---

### BELATACEPT

---

- Proteína de fusión humana que combina una porción extracelular modificada del antígeno asociado a los linfocitos T citotóxicos 4 (CTLA-4) y el fragmento de la región constante (Fc) de IgG1.
- Bloquea la señal de coestimulación al unirse a los antígenos CD80 y CD86 de las células presentadoras de antígeno, y de este modo inhibe la activación completa de los linfocitos T y promueve su anergia y su apoptosis.
- Estrategias de inmunosupresión :
  - » Belatacept en TR de novo
  - » Conversión de INC o iMTOR a Belatacept (por nefrotoxicidad, proteinuria, función retardada del injerto)

### BENEFIT-EXT: BELATACEPT EVALUATION OF NEPHROPROTECTION AND EFFICACY AS FIRST-LINE IMMUNOSUPPRESSION TRIAL-EXTENDED CRITERIA DONORS

Durrbach A. Am J Transplant. 2010

- Ensayo clínico fase 3, multicéntrico, aleatorizado, parcialmente ciego y comparativo con un comparador activo (ciclosporina).
- **Objetivo:** Comparar la eficacia (supervivencia del paciente y del injerto) así como un criterio compuesto de deterioro renal incidencia de rechazo agudo en portadores de **TR con donantes con criterios expandidos** (seguimiento de hasta 7 años).
- **N = 543.**
- **Inmunosupresión:** inducción con basiliximab + CS + MMF y randomización a:
  - » Pauta más intensiva belatacept (MI) (**N= 184**).
  - » Pauta menos intensiva belatacept (LI) (**N=175**).
  - » Ciclosporina (CsA) (**N=184**).
- **Resultados a 1 año :**
  - » No diferencias en cuanto a la supervivencia del injerto.
  - » Mejor función renal grupo belatacept (MI vs. CsA FG entre 4-7 ml/min superior, p=. 008).
  - » Mejor perfil cardiovascular y metabólico con belatacept (menor HTA, lípidos más bajos, menos DM : MI 2% vs CsA 9% p=.002).
  - » Incidencia de rechazo agudo fue similar (18% MI, 18% LI, 14% CsA).
  - » Más casos de PTLD en belatacept.

### BENEFIT-EXT A 3 AÑOS – 5 AÑOS – 7 AÑOS

Pestana JO. Am J Transplant. 2012; Charpentier B. Am J Transplant 2013; Durrbach A. Am J Transplant. 2016

- Pacientes que completan el tercer año **N= 323**, quinto años **N= 304**, séptimo año **N= 215**.
- Supervivencia del paciente es similar en los tres grupos.
- No diferencias en cuanto a la supervivencia del injerto.
- **Mejor FG en grupos belatacept** (de 53.9 MI , 54.2 LI y 35.3 mL / min CsA; p <0.001).
- Valores de FG < a 30 ml/min se observaron en mayor proporción en el grupo de CSA (30% MI; 27% LI; 44% CsA).
- Incidencia de **rechazo agudo fue similar** (19% MI, 16% LI, 18% CsA).
- **Mayor proporción de pacientes con DSA en grupo CsA** al tercer año (8% MI; 6% LI; 15% CsA).
- Menos HTA en belatacept. Numéricamente menos DM pero no significativo. Perfil lipídico sin diferencias.
- Más casos de PTLD en grupo belatacept (1.7% MI; 1.1% LI; 0.4% CsA). Mayor riesgo los primeros 18m y luego se reduce.
- Incidencia de infecciones similar en belatacept y ciclosporina (79-82% vs. 81%). TBC más frecuente en belatacept (1.3% vs. 0.2%).
- La mortalidad asociada a los eventos adversos fue del 4.4% MI; 3.4% LI y 5.9% CsA, fundamentalmente por causas infecciosas y complicaciones cardíacas.

**\*\* En el estudio BENEFIT** (donantes óptimos) a 7 años los pacientes presentan una mejor supervivencia del paciente e injerto entre el 5° y el 7° año en la rama belatacept vs. Ciclosporina.

### CONVERSIÓN A BELATACEPT EN EL POST-TRASPLANTE

**Effect of an early switch to Belatacept among calcineurin inhibitor-intolerant graft recipients of kidneys from extended-criteria donors.** *Le Meur et al AJT 2016*

- Observacional retrospectivo, 2012 – 2014, multicéntrico.
- Uso de Belatacept en conversión precoz (6m postTR) en pacientes con TR de donantes con criterios expandidos con tratamiento : ATG o Simulect + ICN (mayoría TAC) +CS . N = 25.
- Conversión por DGF (N=12) y falta de recuperación función renal  $FG < 15 \text{ ml/min}$  o diálisis (N=13).
- Biopsia previa a la conversión: NTA, toxicidad por ICN, lesiones crónicas del donante.
- **Resultados :**
  - » A los 6m de la conversión 22/25 con injerto funcionante,  $FG 33.9 \pm 10 \text{ ml/min}$  ( $p < .001$ ).
  - » A los 12m 20/24 injerto funcionante,  $FG 34.9 \pm 14 \text{ ml/min}$  ( $p = .001$ ) (1 muerte).
  - » A los 24m 14/20 injerto funcionante,  $FG 35.6 \pm 13.6 \text{ ml/min}$  ( $p = .001$ ) (2 pérdidas injerto).
  - » 1 episodio de rechazo celular corticosenible.
  - » Ningún paciente desarrolló DSA.
  - » 7 pacientes no presentaron beneficios al cambio =1 MAT, 2 neverfuncion, 2 pérdida injerto precoz, 2 exitus.
- **Conclusión:** Buena opción terapéutica en pacientes con donantes con criterios expandidos que presentan intolerancia a ICN durante el periodo precoz pos-trasplante.

### CONVERSIÓN A BELATACEPT EN EL POST-TRASPLANTE

- Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico de pacientes bajo tratamiento con ICN de base que se randomizan 1:1 para conversión a Belatacept (N=84) o seguir bajo tratamiento con ICN (N=89) a partir de los 6m del trasplante (max 36m).
- TR de vivo y cadáver. Edad media pacientes 45a.
- **Resultados a 12 meses:** mejor función renal respecto a inicio del estudio en grupo belatacept (7 ml/min vs. 2 ml/min), no diferencias entre CsA y TAC. Seis rechazos celulares en grupo belatacept, ninguno en grupo ICN. No impacto en la supervivencia. No DSA. Buen perfil de seguridad.
- **Resultados a 2 años:** se confirma una mejor función renal en grupo belatacept. (cambio en función renal 8.8 ml/min vs 0.3 ml/min) No nuevos episodios de rechazo. Buen perfil de seguridad.
- **Resultados a 3 años:** Mejoría de la función renal sostenida de belatacept vs ICN en seguimiento a los 36 meses. Similar frecuencia efectos adversos entre grupos.

### CONCLUSIONES BELATACEPT EN RECEPTORES LÍMITE / DONANTES EXPANDIDOS

- Belatacept es un fármaco con una eficacia comparable al tratamiento con ciclosporina, sin diferencias a nivel de muerte, pérdida del injerto o incidencia de rechazo agudo a corto y largo plazo.
- Los pacientes que reciben tratamiento con belatacept tienen una mejor función renal comparados con los tratados con ciclosporina, y esto se mantiene en el tiempo.
- Los pacientes que reciben tratamiento con belatacept presentan un mejor perfil cardiovascular y metabólico que los tratados con ciclosporina.
- Belatacept tiene un buen perfil de seguridad y tolerabilidad en esta población.
- Belatacept podría ser una alternativa terapéutica en pacientes que intoleran o en los que sea conveniente retirar el tratamiento con inhibidor de la calcineurina manteniendo una eficacia comparable, tanto en el post-trasplante precoz, como más tardíamente (pacientes con función retardada del injerto prolongada, injerto disfuncionante con lesiones atribuibles a nefrotoxicidad por ICN, mejoría del perfil cardiovascular).
- No disponemos de ensayos clínicos comparando belatacept con tacrolimus.
- Belatacept no está comercializado para uso en trasplante renal.

### RECOMENDACIONES

---

- Recomendamos utilizar tratamiento de inducción al no disponer de estudios sin inducción en este perfil de pacientes.
- Recomendamos el uso de timoglobulina o basiliximab dado el buen perfil de eficacia y seguridad. No se dispone de evidencia de calidad suficiente para recomendar uno u otro.
- Recomendamos el uso de dosis reducidas de timoglobulina (<6 mg/kg) en el receptor añoso.
- En pacientes de bajo riesgo inmunológico en los que se requiera iniciar el tacrolimus de forma diferida, se recomienda tratamiento de inducción con timoglobulina, mientras que aquellos que inicien tacrolimus en día 0 se recomienda tratamiento de inducción con basiliximab.

### RECOMENDACIONES

---

- No recomendamos el uso de pautas libres de anticalcineurínico por presentar un alto riesgo de rechazo.
- Ante la falta de evidencias suficientes en la población de donantes expandidos/receptores límite, las recomendaciones sobre la inmunosupresión de mantenimiento se derivan de los grandes ensayos clínicos realizados en población estándar y que han establecido que la combinación tacrolimus a dosis reducidas y everolimus es equiparable en seguridad y eficacia a la combinación tacrolimus a dosis estándar y MMF.
- Recomendamos minimización y valorar la retirada de esteroides de forma precoz en pacientes con alto riesgo de diabetes mellitus.
- Recomendamos la realización de estudios con belatacept de novo vs. pauta estándar con tacrolimus en trasplantes con donantes expandidos /receptores límite.



# GRUPO 4

## TRASPLANTE RENAL CON DONANTES Y RECEPTORES LÍMITE

Organizado por:



Con la colaboración de:





# GRUPO 4

## TRASPLANTE RENAL PEDIÁTRICO CON DONANTES Y/O RECEPTORES LÍMITE

PORTAVOZ: DR. ÁNGEL ALONSO MELGAR

- Julia Fijo López-Viota
- Mireia Aguirre Meñica
- Javier Martín Benlloch
- Marina Muñoz López
- Yolanda Calzada

Organizado por:



Con la colaboración de:



### INTRODUCCIÓN AL DONANTE Y RECEPTOR LÍMITE EN TRASPLANTE RENAL PEDIÁTRICO

- El trasplante renal es la forma ideal y universalmente aceptada de tratamiento de la enfermedad renal terminal del niño, ofreciendo un sinfín de ventajas reales sobre los otros tratamientos alternativos de reemplazo renal como son la hemodiálisis hospitalaria o domiciliaria y la diálisis peritoneal. En el momento actual la tendencia compartida por nefrólogos pediátricos es la realización de un trasplante anticipado que permita obviar el paso transitorio por diálisis; este hecho permite minimizar el impacto de la enfermedad renal y disminuir el gasto sanitario tanto de la institución como de la comunidad permitiendo además innumerables ventajas sociales y familiares.
- Con todo ello, la realización de un trasplante renal anticipado en el estado español se consigue en nuestro medio tan sólo en el 40% de los pacientes.
- Es excepcional la exclusión definitiva de un niño de un programa de trasplante renal y cuando por motivos médicos, quirúrgicos o psicosociales se hace, es siempre de forma transitoria por un periodo corto de tiempo.

### INTRODUCCIÓN AL DONANTE Y RECEPTOR LÍMITE EN TRASPLANTE RENAL PEDIÁTRICO (2)

- Como norma general, podríamos definir que no hay receptores marginales en el trasplante renal pediátrico y sí situaciones comprometidas o de difícil abordaje.
- No existe una definición universal de donante límite para receptor pediátrico. En este apartado el nivel de evidencia científica es menor y habitualmente descansa una vez más en la experiencia de los centros que aceptando continuos y nuevos desafíos amplían las características del donante pediátrico.

## CONSIDERACIONES INICIALES DE EVIDENCIA CIENTÍFICA EN TRASPLANTE RENAL EN RECEPTORES PEDIÁTRICOS LÍMITE O CON DONANTES MARGINALES

- En este grupo de estudio existen dificultades especiales para extraer conclusiones debido a la influencia del llamado efecto centro y a la ausencia de grandes estudios que podemos resumir en:
  - » **1.** Ausencia de ensayos clínicos.
  - » **2.** Series cortas con resultados variables.
  - » **3.** Casos clínicos aislados.
  - » **4.** Recomendaciones de actuación basadas en opiniones de expertos.
  - » **5.** Protocolos de actuación y resultados influidos claramente por el nivel socio-económico del país <sup>[1]</sup>.
- Derivado de lo anterior el grupo pediátrico ha basado las líneas fundamentales para extraer conclusiones en:
  - » **1.** Series amplias de grandes cohortes (registros colaborativos nacionales e internacionales: europeo, americano, japonés y australiano y neozelandés).
  - » **2.** Amplio consenso de actuación en situaciones límites o marginales (actuaciones comunes consensuadas).

## ASPECTOS EVALUADOS EN ESTE DOCUMENTO

ASPECTO LÍMITE EVALUADO	PREGUNTAS CLAVE
Receptor muy pequeño	¿Cuál es el límite de la edad?
Gran disociación donante-receptor	¿Es viable? ¿Son necesarias actuaciones excepcionales?
Cuando el donante es muy pequeño	¿En qué receptor? Balance riesgo / beneficio
Donante en asistolia en niños	¿Es válido el donante en asistolia en pediatría?
Donante añoso en receptores pediátricos	Establecer edad límite. Complicaciones asociadas
Anomalías vasculares asociadas del receptor	¿Situación inabordable o centros especializados?
Anomalías urológicas graves del receptor	Trasplante renal en ausencia de vía urinaria
Obesidad	Dificultades y abordaje
Cáncer	Establecer periodos de contraindicación

### EDAD LÍMITE DEL RECEPTOR PEDIÁTRICO

---

- Los extremos de la edad pediátrica (lactantes y adolescentes) son los que de antemano presentan mayores dificultades para la realización de un trasplante constituyendo por sí mismos grupos de riesgo especial <sup>[1]</sup> <sup>[2]</sup> <sup>[3]</sup> (A).

### RECEPTOR DE TRASPLANTE RENAL MUY PEQUEÑO. EDAD Y PESO IDÓNEOS PARA EL TRASPLANTE

- El grupo de pacientes que presenta una mayor morbimortalidad en cualquier modalidad de tratamiento sustitutivo es el grupo de niños menores de 2 años (A) <sup>[1][4]</sup>.
- El hecho de iniciar tratamiento sustitutivo durante el primer año de vida está asociado a un riesgo relativo independiente de mortalidad de 3 a 6 veces mayor que en otros grupos de edad (A) <sup>[1][4]</sup>.
- En población pediátrica el inicio de tratamiento sustitutivo con trasplante tiene mejores resultados a corto y medio plazo que con diálisis, sin embargo, este hecho no está totalmente corroborado en menores de dos años <sup>[5][6]</sup>.
- La realidad nos muestra que el trasplante renal en menores de 2 años y especialmente en menores de 1 año no es una práctica universal, lejos de ello el 99% de estos pacientes inician tratamiento con diálisis, especialmente diálisis peritoneal <sup>[1][4][5][6]</sup>.
- El inicio de los programas de trasplante renal en receptores extremadamente pequeños se asocian con mayor número de complicaciones vasculares; especialmente trombosis arterial y venosa (B), así como fallo primario del injerto; estas complicaciones son especialmente frecuentes cuando la edad del donante es asimismo extremadamente baja, siendo en muchos programas desestimado este tipo de donante para el receptor pequeño <sup>[7]</sup>.

## RECEPTOR DE TRASPLANTE RENAL MUY PEQUEÑO. EDAD Y PESO IDÓNEOS PARA EL TRASPLANTE (2)

- En la realización de un trasplante renal con una edad inferior a 2 años o peso inferior a 10 kilogramos son fundamentales las consideraciones quirúrgicas y el manejo peri-operatorio y postoperatorio <sup>[6] [7] [8] [9] [10]</sup> (B).
- En esta población, aunque los datos son obtenidos en series cortas y con bajo nivel de evidencia, pero consensuadas de forma universal por la práctica clínica, una política adecuada de monitorización hemodinámica y de aporte adecuado de fluidos coloides y cristaloides se asocia con buenos resultados en receptores muy pequeños que reciben un trasplante renal, evitando pérdidas de injerto tempranas por causas técnicas como la trombosis vascular, la ausencia de función primaria o la necrosis tubular aguda <sup>[6] [7] [8] [9] [10]</sup>.
- Las aisladas experiencias cuando el peso del receptor es inferior a 6 kilogramos son en general negativas <sup>[7] [8]</sup>.

## CONSENSO DE LAS UNIDADES PEDIÁTRICAS ESPAÑOLAS SOBRE EL RECEPTOR PEDIÁTRICO MUY PEQUEÑO

- Los integrantes del Grupo Prometeo Pediátrico de la Sociedad Española de Trasplante donde están representadas todas las unidades de referencia de trasplante renal pediátrico del estado español y con datos avalados por Registro Español Pediátrico de Tratamiento Sustitutivo (REPIR) y de otros registros europeos e internacionales acuerdan como grupo de expertos:
  - » **1.** Se considera un peso aceptable límite de un receptor pediátrico 10 kilogramos, correspondiente a una edad de 2 años.
  - » **2.** El tratamiento sustitutivo ideal inicial en el receptor con peso inferior a 10 kilogramos es la diálisis peritoneal y post-poner el trasplante hasta que se haya alcanzado ese peso y/o edad si las circunstancias lo permiten.
  - » **3.** De forma excepcional (fracaso peritoneal o de accesos vasculares u otros riesgos no definidos) se podría realizar un trasplante renal en receptores de 6 a 10 kilogramos de peso en centros con experiencia realizando un cuidadoso balance entre riesgos y beneficios.

## CONSENSO DE LAS UNIDADES PEDIÁTRICAS ESPAÑOLAS SOBRE EL RECEPTOR PEDIÁTRICO MUY PEQUEÑO (2)

- Los integrantes del Grupo Prometeo Pediátrico de la Sociedad Española de Trasplante donde están representadas todas las unidades de referencia de trasplante renal pediátrico del estado español y con datos avalados por Registro Español Pediátrico de Tratamiento Sustitutivo (REPIR) y de otros registros europeos e internacionales acuerdan como grupo de expertos:
  - » **4.** Dado el importante riesgo de pérdida del injerto debería evitarse siempre la realización de un trasplante renal en receptores con peso inferior a 6 kilogramos.
  - » **5.** El abordaje de un trasplante renal en receptores muy pequeños requiere un equipo multidisciplinar que incluya: cirujanos y/o urólogos con amplia experiencia; anestesiólogos, nefrólogos, intensivistas, nutricionistas y un amplio respaldo de otros especialistas pediátricos.
  - » **6.** Por razones técnicas este tipo de trasplantes debe realizarse en centros pediátricos de referencia del estado español.

### RECEPTOR ADOLESCENTE: ¿ES UN RECEPTOR LÍMITE?

- La población pediátrica entre 12 y 18 años susceptible de recibir un trasplante convive con el proceso normalizado de la adquisición paulatina de autonomía y responsabilidades; este hecho, hace a esta población especialmente vulnerable al incumplimiento terapéutico y al riesgo permanente de rechazo <sup>[1]</sup> <sup>[2]</sup>.
- Los datos obtenidos de registros y de series muestran un incremento de pérdida del injerto por no adherencia al tratamiento con una incidencia máxima entre los 13 y los 21 años y una disminución en edades posteriores <sup>[1]</sup>.
- El tratamiento prolongado con diálisis no parece mitigar el riesgo posterior de incumplimiento terapéutico <sup>[2]</sup>.
- Aunque en líneas generales al adolescente no se le debe considerar un receptor límite, el proceso informativo antes, durante y después del trasplante y el apoyo mediante todas las armas de la institución (trabajadores sociales y psicólogos especialistas en adolescentes) es útil en la prevención de la no adherencia terapéutica <sup>[1]</sup> <sup>[2]</sup>.
- Es fundamental asegurar un proceso adecuado de transición a unidades de adultos.

## ACTITUD PERIOPERATORIA EN LA DISOCIACIÓN DONANTE-RECEPTOR EN RECEPTORES MUY PEQUEÑOS

- El trasplante renal de donante adulto a un receptor muy pequeño requiere una mayor presión de perfusión inicial y puede condicionar un secuestro de la volemia del 33 al 50% siendo el manejo peri-operatorio fundamental <sup>[7] [13] [14]</sup>. (A).
- Para mantener una correcta presión de perfusión y disminuir el riesgo de trombosis vascular, el manejo peri-operatorio debe incluir la administración de fluidos intravenosos (cristaloides y/o coloides) y fármacos inotrópicos junto con una correcta monitorización hemodinámica que incluye <sup>[14]</sup>:
  - » **1.** Monitorización de la presión venosa central (PVC) mediante con catéter venoso central.
  - » **2.** Monitorización directa arterial presión arterial (PA).

### ACTITUD PERIOPERATORIA EN LA DISOCIACIÓN DONANTE-RECEPTOR EN RECEPTORES MUY PEQUEÑOS (2)

- Para mantener una correcta presión de perfusión y disminuir el riesgo de trombosis vascular, el manejo peri-operatorio debe incluir la administración de fluidos intravenosos (cristaloides y/o coloides) y fármacos inotrópicos junto con una correcta monitorización hemodinámica que incluye <sup>[14]</sup>:
  - » **3.** La presión arterial media (PAM) obtenida a los diez minutos de la re-perfusión del injerto no debe ser inferior a la del desclampaje (Riesgo de función retrasada del injerto).
  - » **4.** La ratio PAM / peso: debería ser mayor de 4,3 en pacientes con peso de 13 a 21 Kilogramos (56 – 90 mmHg) mientras que la ratio PAM / peso: idealmente será mayor o igual de 2.5 en mayores de 22 kilogramos.
  - » **5.** La PVC (parámetro de antemano asociado a mucha variabilidad determinada por muchos factores) debe situarse entre 12 y 18 cm H<sub>2</sub>O.
  - » **6.** La monitorización del cociente entre la superficie corporal del donante y el receptor puede ser de utilidad; así un cociente > 0'8 predice una mejor función del injerto y una mayor supervivencia del injerto al año del trasplante.

## DONANTES PEQUEÑOS: ¿EXISTE UN MAYOR IMPACTO DE TROMBOSIS VENOSA E HIPERFILTRACIÓN? ¿SE ASOCIA CON PEOR SUPERVIVENCIA?

- La utilización de donantes con peso de diez a veinte kilogramos (entre 3 y 5 años) en receptores pediátricos muestra una tasa baja de complicaciones quirúrgicas con una incidencia de trombosis venosas y supervivencia del injerto al año y al quinto año equiparable a los descritos en otros grupos de donantes <sup>[15]</sup> <sup>[16]</sup>.
- El registro norteamericano muestra buenos resultados de supervivencia del injerto a los cinco años (resultados equiparables a la utilización de donante adulto) pero, sin embargo, con peor supervivencia al año <sup>[17]</sup>.
- Los mejores resultados, observados en la actualidad con respecto a series históricas, se deben fundamentalmente a la existencia de equipos quirúrgicos expertos y a la implantación de protocolos antitrombóticos junto a una cuidadosa selección del donante y receptor.
- La utilización de donante pequeño ha demostrado un efecto real de crecimiento del órgano junto con la mejoría progresiva del filtrado glomerular; este hecho se acompaña de una sobreexpresión de marcadores de proliferación y de diferenciación podocitaria <sup>[18]</sup>.
- Sin embargo, y en contraste con los buenos resultados obtenidos con donantes de peso de 10 kilogramos, no hay suficiente evidencia para utilizar donantes con peso inferior en población pediátrica.; de hecho los resultados de análisis de cohortes con donantes de peso inferior a 10 kilogramos son peores y con mayor incidencia de complicaciones quirúrgicas y trombosis vasculares.

### UTILIZACIÓN DE DONANTE AÑOSO EN RECEPTORES PEDIÁTRICOS. ¿CUÁL ES EL LÍMITE DE EDAD?

- En trasplante renal infantil se define donante añoso a aquel mayor de 50 años y tradicionalmente su utilización ha sido excepcional.
- Sin embargo, en los últimos años en los registros internacionales de trasplante pediátrico se observa una mayor utilización de donantes vivos añosos (DVA) en población pediátrica; así por ejemplo, el registro UNOS<sup>[17]</sup> muestra un aumento del 3,6% en 1994 al 7,4% en el 2011, por lo que debemos considerar que en el momento actual puede ser una opción considerable de donación si la edad no excede de forma importante los 50 años y si el estado de salud del posible donante permite la donación.
- La supervivencia a los 5 años en los trasplantes renales de DVA es inferior a la de los trasplantes de donantes vivos jóvenes pero mejor que la de cualquier trasplante de donante cadáver, incluido los jóvenes<sup>[20] [21] [22] [23] [24]</sup>, si bien, hay que tener en cuenta que el límite superior de la edad del DVA no está bien definida<sup>[21]</sup>.
- En el trasplante pediátrico con donante de cadáver añoso la supervivencia a largo plazo del injerto es peor a medida que aumenta la edad del donante por encima de los 50 años<sup>[21] [23] [24]</sup>.

### DONACIÓN EN ASISTÓLICA CONTROLADA EN RECEPTORES PEDIÁTRICOS

- Aunque la donación en asistolia controlada (datos de registros) en receptores pediátricos es sólo del 1,2 al 2,88%, en los últimos años va aumentando de forma progresiva.
- En los dos estudios más importantes la mediana de edad del donante es de 21 años <sup>[25]</sup><sup>[26]</sup> y ambos coinciden que pese a un mayor porcentaje de retraso en la función del injerto (19.7 y 25% respectivamente), la supervivencia del injerto y paciente al tercer y cuarto año y medio es similar a la de aquellos receptores pediátricos que reciben un riñón en muerte cerebral <sup>[25]</sup>; si bien, con pocos datos de seguimiento a largo plazo. También se ha observado una peor supervivencia del injerto a partir del cuarto año de trasplante <sup>[26]</sup>.
- Derivado de los estudios anteriores concluimos que los injertos procedentes de donación en asistolia controlada en donantes seleccionados, representa una opción válida y adecuada para pacientes pediátricos y puede ampliar el número de donantes para esta población <sup>[27]</sup>.

## ANOMALÍAS UROLÓGICAS COMPLEJAS DEL RECEPTOR PEDIÁTRICO

- Hemos considerado anomalías urológicas complejas todas aquellas en las que se requiera un abordaje médico y quirúrgico especial antes de la realización de un trasplante renal, incluyendo:
  - » **a.** Agenesia vesical.
  - » **b.** Síndrome de la cloaca.
  - » **c.** Seno urogenital.
  - » **d.** Asociación VACTER.
  - » **e.** Atresia ano-rectal.
  - » **f.** Extrofia vesical.
  - » **g.** Agenesia de sacro y/o regresión caudal.

### ANOMALÍAS UROLÓGICAS COMPLEJAS DEL RECEPTOR PEDIÁTRICO (2)

- En todas estas malformaciones congénitas se necesita un estudio pre-trasplante detallado que incluye estudios ecográficos y urodinámicos, y se debe considerar la reparación o reconstrucción completa de la vía urinaria, así como la planificación de derivaciones continentales, la ampliación vesical o incluso la creación de una neo-vejiga [28] [29] [30].
- Las anomalías del tracto urinario inferior deben ser estudiadas y preferentemente corregidas antes del trasplante (al menos entre 3-6 meses antes), siendo imprescindible conseguir un reservorio urinario y un adecuado vaciado del mismo, incluso con ampliación vesical si fuera necesario.
- Con frecuencia se precisa la realización de cateterismos vesicales intermitentes y en ocasiones la creación de una neo-uretra o derivación continente tipo *Mitrofanoff*.
- Con mucho, la complicación más frecuente después del trasplante en estas malformaciones es la infección del tracto urinario; sin olvidar el riesgo de malignidad en las ampliaciones vesicales con intestino. Pese a todo, después de un abordaje pre trasplante adecuado, la supervivencia del injerto y del paciente es similar a otras patologías; pese a un mayor riesgo de complicaciones y la necesidad de múltiples intervenciones. Se ha descrito, además, peor calidad de vida, pero ello nunca debe contraindicar el trasplante renal [28] [29] [30].

### ANOMALÍAS UROLÓGICAS COMPLEJAS DEL RECEPTOR PEDIÁTRICO (3)

---

- Es muy importante la existencia de un equipo multidisciplinar experimentado, con una buena planificación del tratamiento y de las intervenciones a seguir.
- El seguimiento urológico a largo plazo y el tratamiento de la vejiga neurógena son fundamentales para mantener un injerto sano.
- El reflujo de alto grado está asociado con mayor morbilidad post-trasplante y debe ser corregido previo al trasplante, siendo en ocasiones necesaria una nefrectomía previa de los riñones nativos.
- Finalmente, y después de un tratamiento individualizado, el tipo de donante siempre debería ser considerado antes del trasplante.

## ANOMALÍAS VASCULARES DEL RECEPTOR PEDIÁTRICO

---

- Las anomalías vasculares que comprometen al receptor pediátrico y deberían ser consideradas difíciles o especiales son:
  - » Trombosis oclusiva de iliacas y/o cava inferior.
  - » Síndrome de aorta media.
  - » Síndrome de regresión caudal con vascularización infra abdominal alterada o hipo-desarrollada.
- La anomalía vascular que con más frecuencia compromete la realización de un trasplante renal es la trombosis total oclusiva de la vena cava inferior que requiere un procedimiento especial <sup>[31]</sup>; sin embargo, existen líneas comunes de actuación.
  - » La exploración recomendada previa al trasplante es la RNM o TAC vascular.
  - » Se debe garantizar el aporte vascular al nuevo órgano considerando el uso de colaterales incluso con cirugía exploradora y reparadora previa.
  - » Hay que considerar el trasplante renal orto tópico como un recurso viable.
  - » Es muy importante la existencia de un equipo multidisciplinar experimentado que garantice una planificación del tratamiento e intervenciones a seguir, así como el mejor tipo de donante ajustado a las características del receptor.

### CÁNCER PREVIO AL TRASPLANTE. ¿QUÉ TIEMPO DE ESPERA ES NECESARIO?

- En los receptores que han tenido una neoplasia previa, no hay evidencia ni acuerdo en el tiempo de espera necesario para recibir un trasplante por lo que, en el momento actual, lo más aconsejable es valorar junto con los oncólogos, las probabilidades de recidiva, según el tipo, grado y extensión de la neoplasia, individualizando el tiempo de espera necesario [32].
- Los estudios genéticos actuales son muy útiles ya que ayudan a distinguir entre los diferentes subtipos biológicos y, por tanto, a la toma de decisiones.
- En la actualidad, tras la curación completa de un Tumor de Wilms, se aconseja un tiempo de espera corto, pudiendo ser considerado el posible receptor candidato a trasplante inmediatamente después del proceso de curación completa sin estar sujeto a una espera tradicional de 1-2 años [33].

### RETRASO PSICOMOTOR EN EL POSIBLE RECEPTOR DE UN TRASPLANTE RENAL PEDIÁTRICO

- Este documento de consenso, elaborado por expertos de todas las unidades de trasplante renal pediátrico españoles, no pretende en ningún momento ser dogmático sino que las recomendaciones emitidas tan sólo deberían ser una guía de ayuda a la toma de decisiones, en este sentido, la inclusión de un receptor pediátrico con retraso psicomotor grave en un programa de trasplante renal es una decisión difícil y siempre debe ser colegiada, incluyendo a todos los integrantes de los equipos multidisciplinares de trasplante y por supuesto a los padres.
- En el momento actual no existe ningún consenso publicado para estos casos, tan sólo pequeñas guías con preguntas de ayuda para la toma de decisiones<sup>[34]</sup>, y todas coinciden en la necesidad de basar la decisión en un consenso local del equipo trasplantador involucrando a los padres en el proceso.
- La supervivencia del paciente y del injerto en receptores pediátricos de trasplante renal con grave déficit intelectual es similar al resto, por lo que en el momento actual, no existen datos que justifiquen la exclusión definitiva o la contraindicación total para recibir un trasplante renal basados exclusivamente en el retraso neurológico<sup>[35]</sup>.
- Las contraindicaciones absolutas para recibir un trasplante renal en un niño con grave déficit intelectual derivan de la asociación del retraso psicomotor con otras situaciones concomitantes y que por sí mismas representan ya una restricción total (véase más adelante)<sup>[33] [34] [35] [36] [37] [38]</sup>.

## CRITERIOS ABSOLUTOS DE EXCLUSIÓN DE TRASPLANTE DEL RECEPTOR PEDIÁTRICO

---

- En el proceso de trasplante renal pediátrico se consideran causas absolutas de exclusión las siguientes <sup>[33] [35] [36] [37] [38]</sup>:
  - » **1.** Malignidad en los últimos 12 meses.
  - » **2.** Enfermedad pulmonar requiriendo tratamiento con oxígeno continuo.
  - » **3.** Fallo cardíaco irreversible.
  - » **4.** Infección activa.
  - » **5.** Negativa para completar el calendario habitual de vacunas.
  - » **6.** Inadecuado soporte social para realizar tratamiento post-trasplante.

## OBESIDAD EN EL RECEPTOR PEDIÁTRICO

---

- La decisión de realización de un trasplante renal a un receptor pediátrico con obesidad debe estar basado en decisiones del equipo, pero, en cualquier caso, receptores con un índice de masa corporal superior a  $35 \text{ Kg/m}^2$  tienen un riesgo aumentado de pérdida del injerto a los 10 años <sup>[39]</sup> por lo que se debe estimular la pérdida de peso mediante hábitos que modifiquen el estilo de vida del receptor antes, y después del trasplante.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Bonthuis M, Cuperus L, Chesnaye NC, Akman S, Alonso Melgar A et al. Results in the ESPN/ERA-EDTA Registry suggest disparities in access to kidney transplantation but little variation in graft survival of children across Europe. *Kidney Int.* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.029>.
2. Cecka JM, Gjertson DW, Terasaki PI. Pediatric renal transplantation: a review of the UNOS data. *United Network for Organ Sharing. Pediatr Transplant* 1997; 1: 55–64. (2).
3. Danilo Lofaro, Kitty J. Jager, and Ameen Abu-Hanna et al. Identification of subgroups by risk of graft failure after paediatric renal transplantation: application of survival tree models on the ESPN/ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* (2016) 31: 317–324 (3).
4. Chesnaye NC, Schaefer F, Bonthuis M. Mortality risk disparities in children receiving chronic renal replacement therapy for the treatment of end-stage renal disease across Europe: an ESPN ERA/ EDTA registry analysis. *Lancet* 2017; 389: 2128–37 (4).
5. Van Stralen KJ, Borzych-Dużalka D, Hataya H. Survival and clinical outcomes of children starting renal replacement therapy in the neonatal period. *Kidney Int.* 2014 Jul; 86(1):168-74.
6. Alexander RT, Foster BJ, Tonelli MA, Soo A, Nettel-Aguirre, Hemmelgarn BR and Samuel SM. Survival and transplantation outcomes of children less than 2 years of age with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* (2012) 27:1975–1983.
7. Salvatierra Jr, Millan M, Concepcion W. *Seminars in Pediatric Surgery*, Vol 15, No 3, August 2006.

8. Daphne Michelet, Christopher Brasher, Lucile Marsac, Nabil Zanoun. Intraoperative hemodynamic factors predicting early postoperative renal function in pediatric kidney transplantation. *Pediatric Anaesthesia*. 2017; 27: 927-934.
9. Mona Assefi1, Alaa Elghoneimi, Stephane Dauger, Souhayl Dahmani. Intraoperative hemodynamic factors predicting early postoperative renal function in pediatric kidney transplantation. *Pediatric Anaesthesia*. 2017;27:927-934.
10. Kaboré R, Couchoud C, Macher MA. Age-Dependent Risk of Graft Failure in Young Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2017 Jun; 1 01(6):1327-1335.
11. Prüfe J, Dierks ML, Bethe d et al. Transition structures and timing of transfer from paediatric to adult-based care after kidney transplantation in Germany: a qualitative study. *BMJ Open* 2017; 7: e015593. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015593.
12. Forbes TA, Watson AR, Zurowska A, Shroff R, Bakkaloglu S, Vondrak K, et al. Adherence to transition guidelines in European paediatric nephrology units. *Pediatr Nephrol*. 2014; 29:1617-24.
13. K. Cheng, Q. Ye, Y. Ming, Q. Wang, L. Liu, Y. Zhao, and Z. Peng. Impact and Application of Donor/Recipient Body Surface Area on Kidney Transplantation from Pediatric Donor to Adult Recipient. 58. *Transplant Proc*. 2016 Dec; 48(10):3274-3278.
14. Michelet D, Brasher C, Marsac L et al. Intraoperative hemodynamic factors predicting early postoperative renal function in pediatric kidney transplantation *Pediatric Anesthesia*. 2017; 27:927-934.

15. Gander R, Asensio M, Molino JA, Royo GF, Ariceta G, Muñoz M, Lopez M. Is donor age 6 years or less related to increased risk of surgical complications in pediatric kidney transplantation? J Pediatr Urol. 2018 Oct; 14 (5):442.e1-442.e8.
16. Gander R, Asensio M, Molino JA et al. Outcome of kidney transplantation from young pediatric donors (aged less than 6 years) to young size-matched recipients. J Pediatr Urol. 2019 May;15(3):213-220.
17. Yaffe HC, Friedmann P, Kayler LK. Very small pediatric donor kidney transplantation in pediatric recipients. Pediatr Transplant. 2017 Aug; 21(5).
18. Müller-Deile J, Bräsen JH, Pollheimer M et al. Graft Growth and Podocyte Dedifferentiation in Donor-Recipient Size Mismatch Kidney Transplants. Transplant Direct. 2017 Sep 5;3(10):e210.
19. Englum BR, Schechter MA, Irish WD, et al. Outcomes in kidney transplant recipients from older living donors. Transplantation. 2015; 99:309-315.
20. Fotios Papachristou F, Stabouli S, Printza N, Mitsioni A, et al. Long-term outcome of pediatric kidney transplantation: A single-center experience from Greece. Pediatr Transplantation 2016; 20: 500–506.
21. Chesnaye NC, van Stralen KJ, Bonthuis M, et al. The association of donor and recipient age with graft survival in paediatric renal transplant recipients in a European Society for Paediatric Nephrology/European Renal Association–European Dialysis and Transplantation Association Registry study Nephrol Dial Transplant. 2017; 32(11): 1949-1956.
22. Foster BJ, Dahhou M, Zhang X, et al. Relative Importance of HLA Mismatch and Donor Age to Graft Survival in Young Kidney Transplant Recipients Transplantation 2013;96: 469-475.

23. Opelz G, Döhler B. Pediatric Kidney Transplantation: Analysis of Donor Age, HLA Match, and Post-transplant Non-Hodgkin Lymphoma: A Collaborative Transplant Study. Report Transplantation 2010; 90: 292–297.
24. Dale-Shall AW, Smith JM, McBride MA, et al. The relationship of donor source and age on short- and long-term allograft survival in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplantation* 2009; 13: 711–718.
25. MacConmara M, El Mokdad A, Gattineni J, Hwang CS. Donation after cardiac death kidneys are suitable for pediatric recipients. *Pediatr Transplant*. 2019 Jul 6:e 13540.
26. Van Arendonk KJ, James NT, Locke JE et al. Late Graft Loss among Pediatric Recipients of DCD Kidneys. *Clin J Am Soc Nephrol* 6: 2705–2711, 2011.
27. Marlais M, Pankhurst L, Hudson A et al. UK National Registry Study of Kidney Donation after Circulatory Death for Pediatric Recipients. *Transplantation* 2017; 101: 1177–1181.
28. Torricelli FCM, Watanabe A, Piovesan AC et al. Urologic issues in pediatric transplant recipients. *Transl Androl Urol* 2019;8(2):134-140.
29. Sierralta MC, González G, Nome C, et al. Kidney transplant in pediatric patients with severe bladder pathology. *Pediatr Transplantation* 2015; 19:675-683.
30. Alan S, Sheldon C. Urological issues in pediatric renal transplantation. *Curr Opin Urol* 2008; 18:413-18.
31. Salvatierra O, Sarwal M. Renal transplantation in children with thrombosis of the inferior vena cava requires careful assessment. *Pediatr Nephrol*, 2008; 23: 2107-2109.

32. Watschinger B, Budde K, Crespo M, et al. Pre-existing malignancies in renal transplant candidates –time to reconsider waiting times. *Nephrol Dial Transplant* 2019. 1-9. doi: 10.1093/ndt/gfz026.
33. Grigoriev Y, Lange J, Peterson SM et al. Treatments and Outcomes for End Stage Renal Disease Following Wilms Tumor. *Pediatr Nephrol* 2012. Augst;27(8):1325-33.
34. Willem L, Knops N, Mekahli D et al. Renal Replacement Therapy in children with severe developmental disability: guiding questions for decision-making. *European Journal of Pediatrics* 2018. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3238-3>.
35. Chen A, Farney A, Russell GB et al. Severe intellectual disability is not a contraindication to kidney transplantation in children. *Pediatr Transplant* 2017. DOI: 10.1111/petr.12887.
36. Chandak P, Kessar N, Callaghan CJ et al. Insights in Transplanting Complex Paediatric Renal Recipients With Vascular Anomalies. *Transplantation* 2017 Oct;101(10):2562-25.
37. Diaz J, Chavers B, Chinnakotla S, Verghese P. Outcomes of kidney transplants in pediatric patients with the vertebral defects, anal atresia, cardiac defects, tracheoesophageal fistula, renal anomalies, limb abnormalities association. *Pediatric Transplantation* 2018. <https://doi.org/10.1111/petr.13341>.
38. Wall A, Lee GH, Maldonado J, Magnus D. Medical Contraindications to Transplant Listing in the USA: A Survey of Adult and Pediatric Heart, Kidney, Liver and Lung Programs. *World J Surgery*, 2019. <https://doi.org/10.1007/s00268-019-05030-x>.
39. Ladhani M, Lade S, Alexander SI et al. Obesity in pediatric kidney transplant recipients and the risks of acute rejection, graft loss and death. *Pediatr Nephrol* 32(8) 1443-50 2017.



Organizado por:



Con la colaboración de:

