

Trasplante renal en el paciente frágil



María José Pérez-Sáez
mjoseperezsaez@gmail.com
@mjoperezsaez

Servicio de Nefrología, Hospital del Mar, Barcelona

27-11-2021

Introducción



Tres casos

¿El beneficio del trasplante renal?



Juan José, **79 años**
HD (2017) -- TR 05-19 (D 83 a)
Función renal: creat nadir 1.6 mg/dl
Urinoma, CMV, sepsis de rep, RA..
IS: TAC+P >> Vuelta a HD precoz

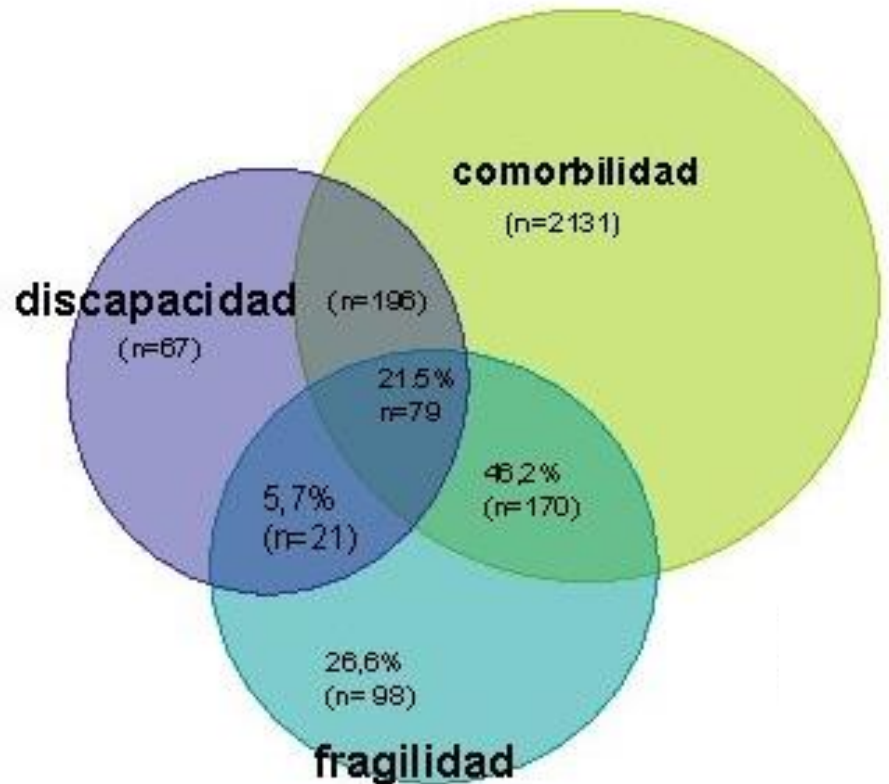


Josefa, **80 años**, HD (2017)
1^{er} TR 06-19(D 75 a) – Tromb venosa
2^o TR 22-02-21 (D 77 a)– estenosis ureteral -- relQ
Función renal: creat 2.3 mg/dl
Última visita 02/11: “Viene acompañada de su nieta. Refiere que camina en casa sin bastón, pero que para salir sí que lo utiliza. Más animada.”



Jesús, **83 años**, HD (2020)
TR 13-04-21 (D 84 a), creat 1.7 mg/dl
Última visita 01/11: “Acude con su esposa, lleva bastón. El paciente refiere que persiste con fatiga, a la auscultación presenta crepitantes bibasales.”

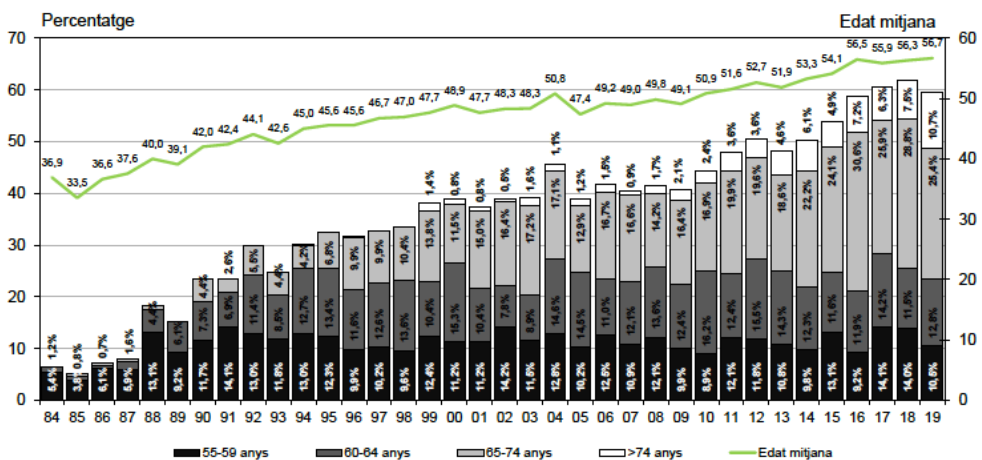
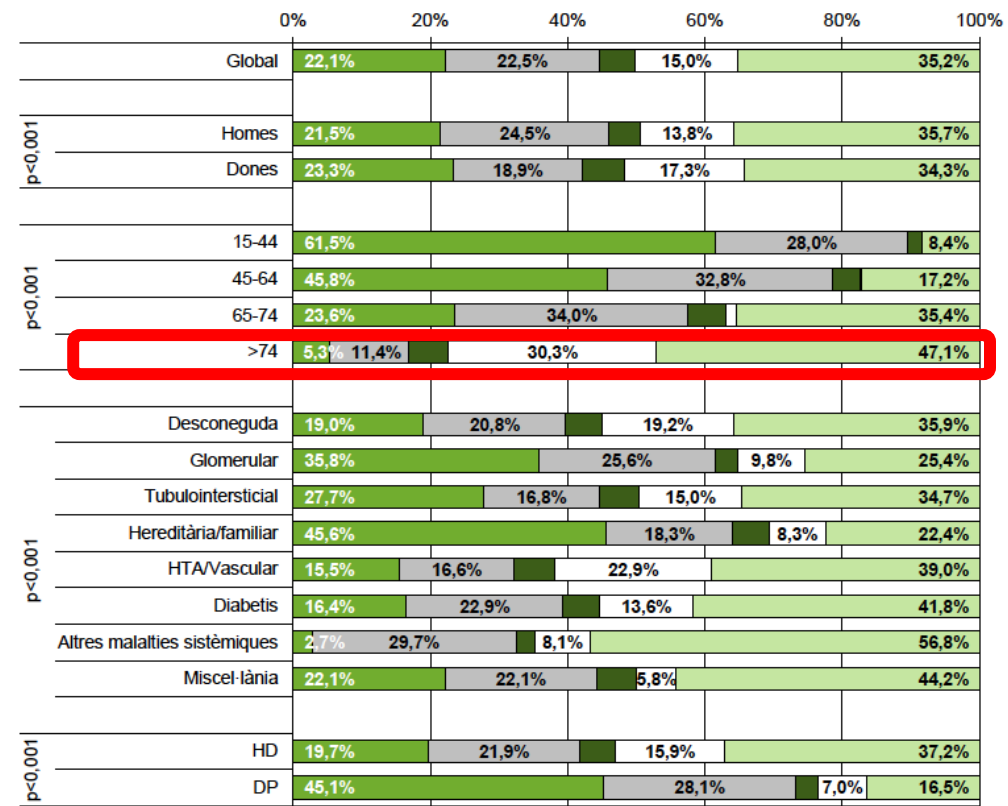
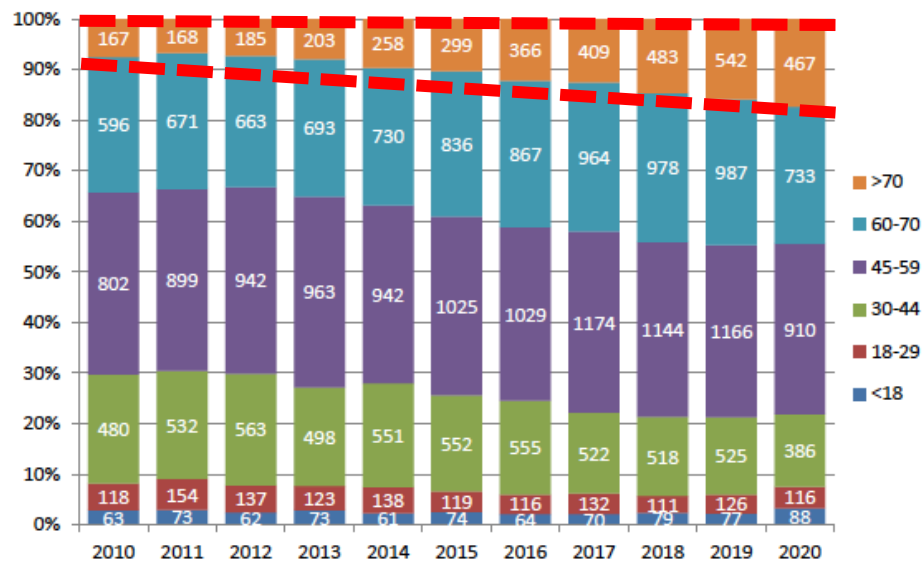
¿Cómo saber el beneficio real del TR en el receptor de edad avanzada/frágil?



Con lo bien que estaba el paciente en diálisis...

La realidad de nuestro entorno

Desde que yo tenía 15 años, la edad media de los receptores ha aumentado en 10 años

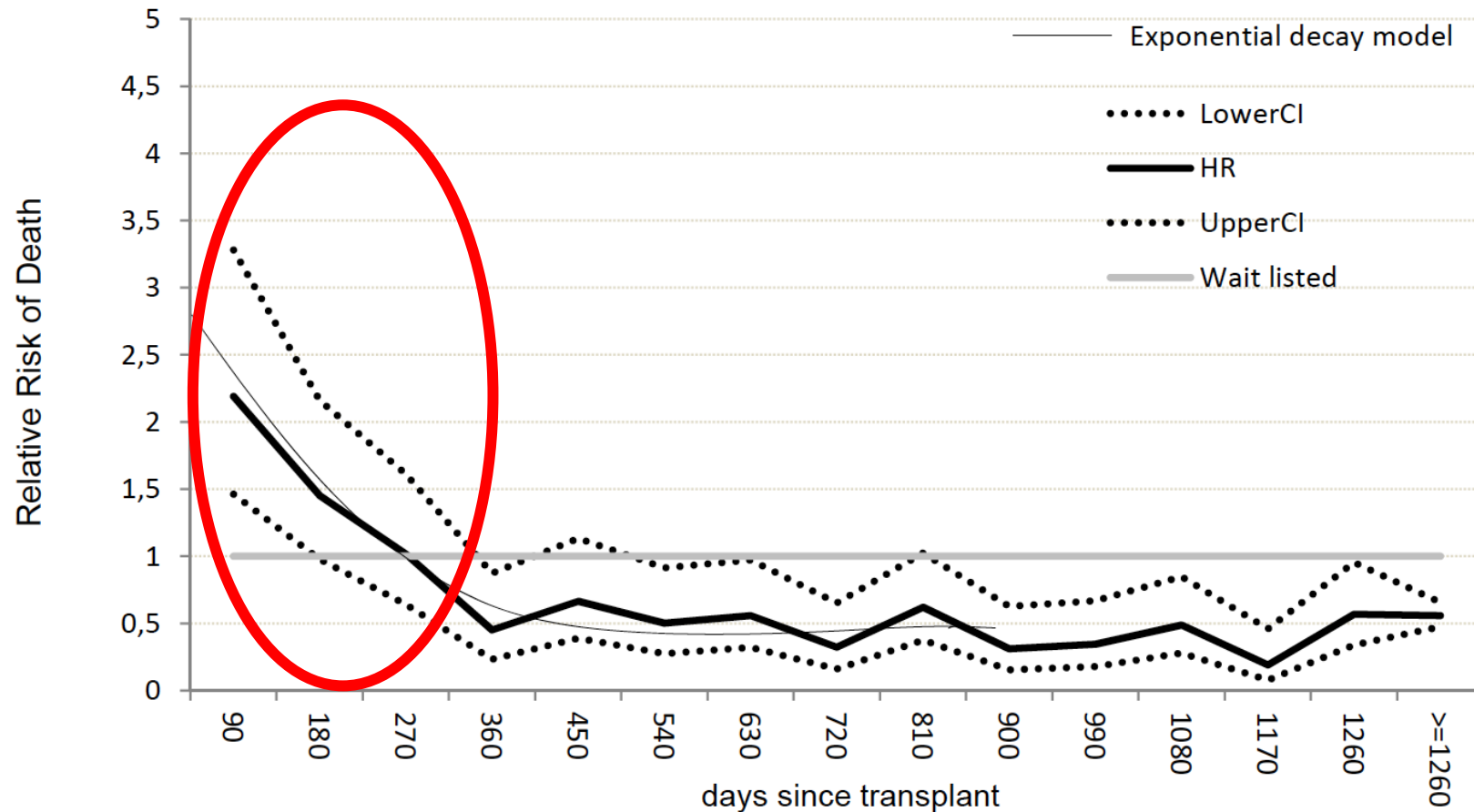


Manca informació en 762 casos (16%)
 Falta informació en 762 casos (16%)
 Missing information in 762 cases (16%)

Beneficios del trasplante renal en el receptor mayor

Donantes ≥ 80 años

Original Clinical Science—General



Assessing the Limits in Kidney Transplantation: Use of Extremely Elderly Donors and Outcomes in Elderly Recipients

Emma Arcos, BSc,¹ María José Pérez-Sáez, MD, PhD,^{2,3} Jordi Comas, BSc,¹ Josep Lloveras, MD,² Jaume Tort, MD,¹ Julio Pascual, MD, PhD,^{2,3} and The Catalan Renal Registry*

RMRC 1990-2014

2585 WL

1018 R >60 años de D 60-79 años

128 R >60 años de D ≥ 80 años

Edad media R 71.8 ± 4.2

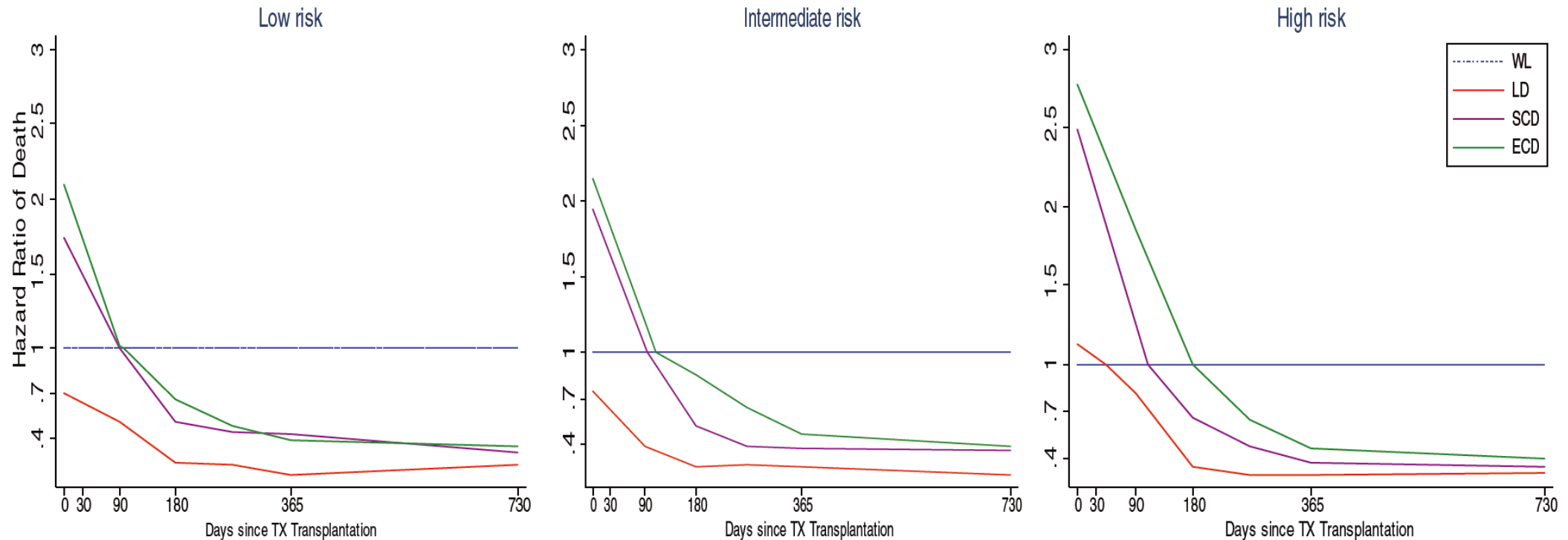
Mediana de seguimiento 4 años

TIME TO "EQUAL RISK" 270 días

"BENEFIT" 365 días

Beneficios del trasplante renal de donante expandido

El beneficio se mantiene en receptores de alto riesgo



USRDS 1995-2007

11072 receptores ≥ 65 años
0, 1, 2 comorbilidades CV

Ok, entonces es la edad y la comorbilidad



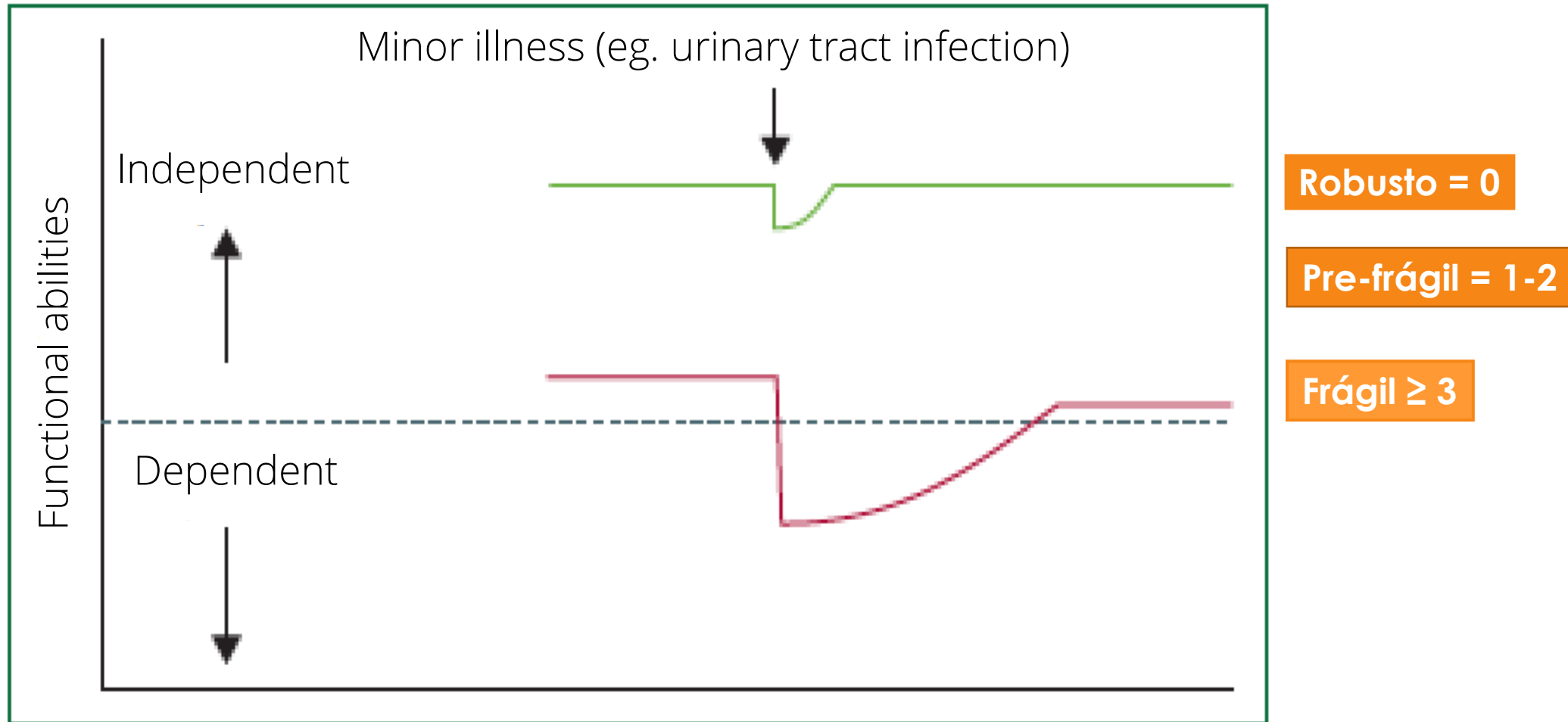
Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype

Linda P. Fried,¹ Catherine M. Tangen,² Jeremy Walston,¹ Anne B. Newman,³ Calvin Hirsch,⁴
John Gottdiener,⁵ Teresa Seeman,⁶ Russell Tracy,⁷ Willem J. Kop,⁸ Gregory Burke,⁹
and Mary Ann McBurnie² for the Cardiovascular Health Study
Collaborative Research Group

¹The John Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland.



Different effect of a minor illness related to functional abilities



Seleccionar el receptor que se va a beneficiar del TR



ES MUY DIFÍCIL

Clinical Frailty Scale*

- 

1 Very Fit – People who are robust, active, energetic and motivated. These people commonly exercise regularly. They are among the fittest for their age.
- 


2 Well – People who have **no active disease symptoms** but are less fit than category 1. Often, they exercise or are very **active occasionally**, e.g. seasonally.
- 

3 Managing Well – People whose **medical problems are well controlled**, but are **not regularly active** beyond routine walking.
- 


4 Vulnerable – While **not dependent** on others for daily help, often **symptoms limit activities**. A common complaint is being “slowed up”, and/or being tired during the day.
- 

5 Mildly Frail – These people often have **more evident slowing**, and need help in **high order IADLs** (finances, transportation, heavy housework, medications). Typically, mild frailty progressively impairs shopping and walking outside alone, meal preparation and housework.
- 


6 Moderately Frail – People need help with **all outside activities** and with **keeping house**. Inside, they often have problems with stairs and need **help with bathing** and might need minimal assistance (cuing, standby) with dressing.



7 Severely Frail – **Completely dependent for personal care**, from whatever cause (physical or cognitive). Even so, they seem stable and not at high risk of dying (within ~ 6 months).



8 Very Severely Frail – Completely dependent, approaching the end of life. Typically, they could not recover even from a minor illness.



9 Terminally Ill - Approaching the end of life. This category applies to people with a **life expectancy <6 months**, who are **not otherwise evidently frail**.

Scoring frailty in people with dementia

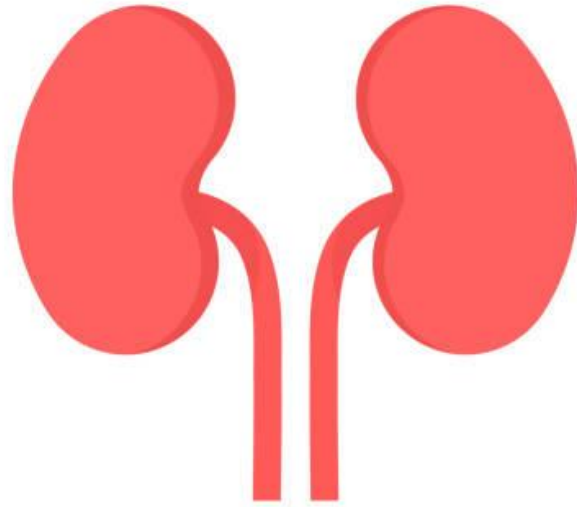
The degree of frailty corresponds to the degree of dementia. Common **symptoms in mild dementia** include forgetting the details of a recent event, though still remembering the event itself, repeating the same question/story and social withdrawal.

In **moderate dementia**, recent memory is very impaired, even though they seemingly can remember their past life events well. They can do personal care with prompting.

In **severe dementia**, they cannot do personal care without help.

* 1. Canadian Study on Health & Aging, Revised 2008.

2. K. Rockwood et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005;173:489-495.



Frailty prevalence 12-20%

And what if I'm frail and I got a KT???

Access to transplantation

Cognitive functions Emotional status

Tolerance to drugs

Complications

Readmissions

Mortality



4 Vulnerable – While **not dependent** on others for daily help, often **symptoms limit activities**. A common complaint is being “slowed up”, and/or being tired during the day.



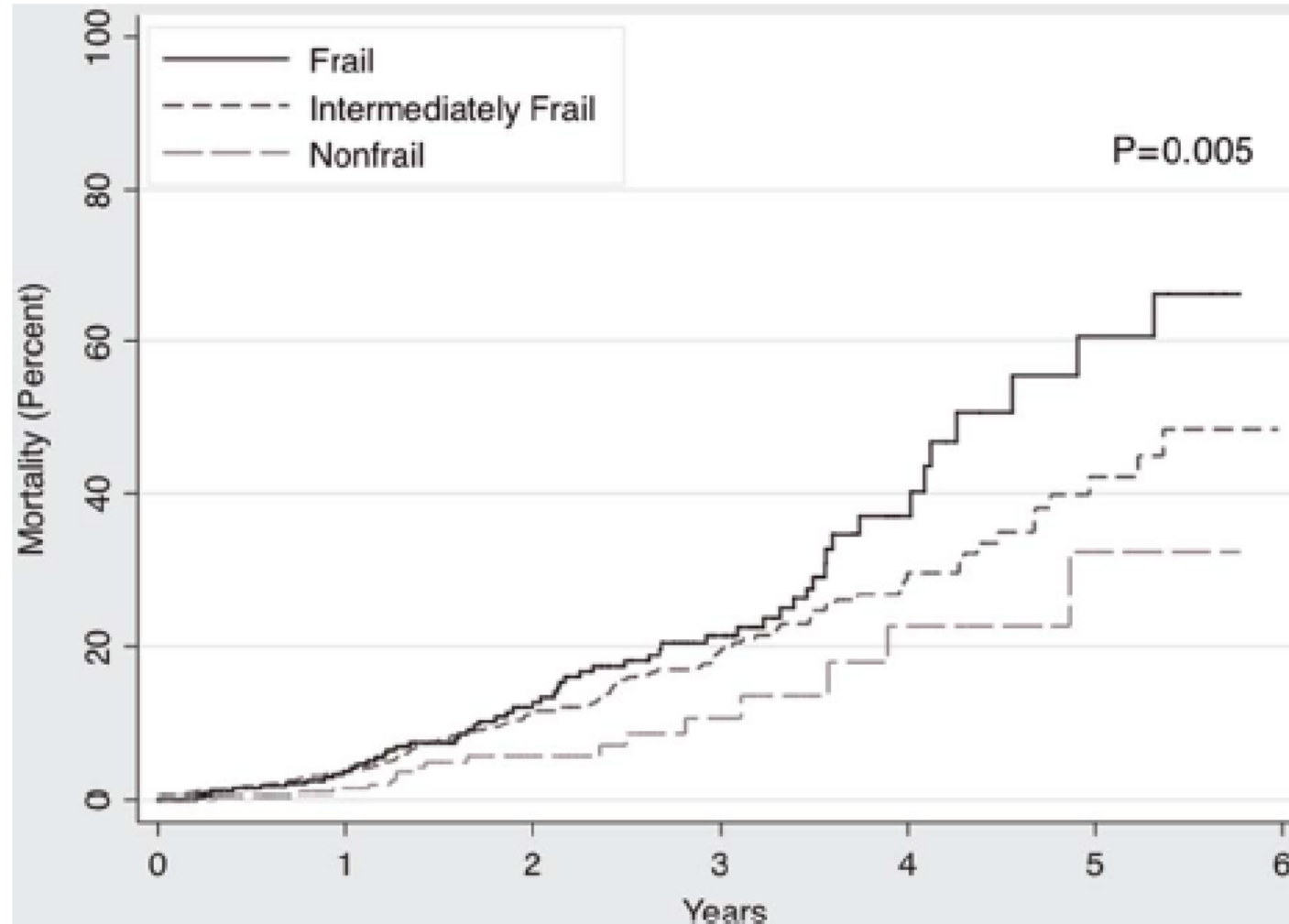
5 Mildly Frail – These people often have **more evident slowing**, and need help in **high order IADLs** (finances, transportation, heavy housework, medications). Typically, mild frailty progressively impairs shopping and walking outside alone, meal preparation and housework.



6 Moderately Frail – People need help with **all outside activities** and with **keeping house**. Inside, they often have problems with stairs and need **help with bathing** and might need minimal assistance (cuing, standby) with dressing.

Mortality while **kidney transplant waiting list** and frailty

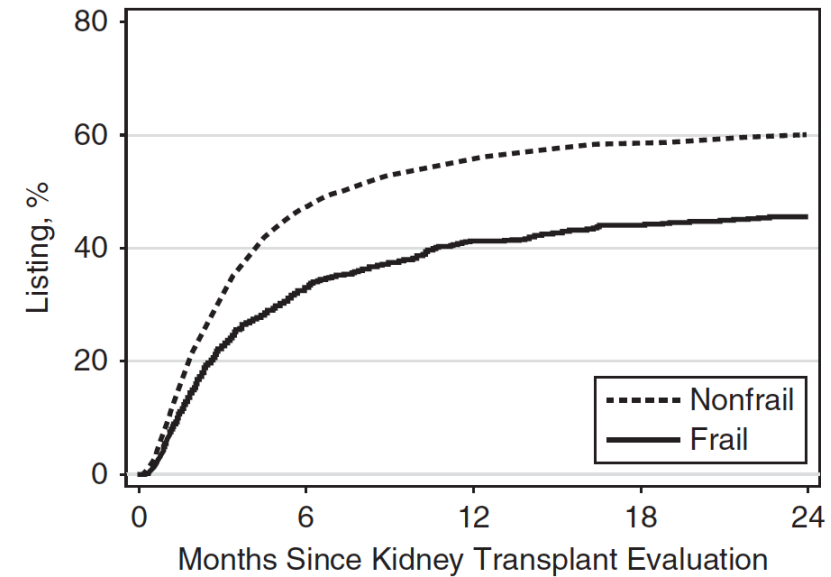
- **n=1975**
- Fried Frailty score



Frailty, **probability of listing/KT and mortality** among **KT candidates**

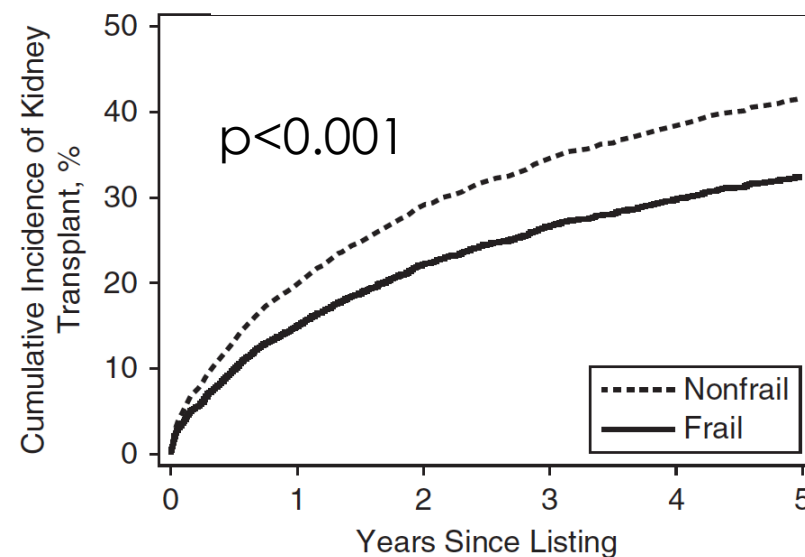
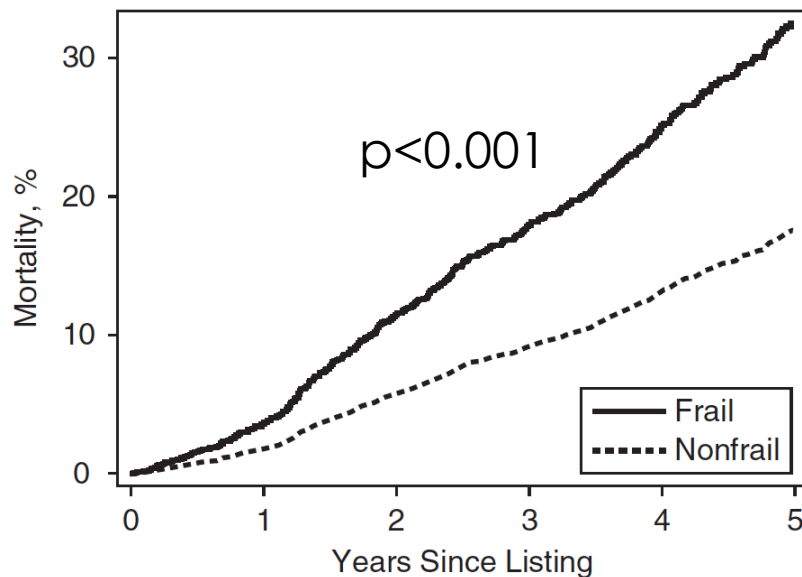
- **n=7078 potential KT candidates**
- Frailty Fried Score

HR for listing 0.62 (0.56-0.69) $p < 0.001$
HR for KT 0.68 (0.58-0.81) $p < 0.001$



$p < 0.001$

n=4558



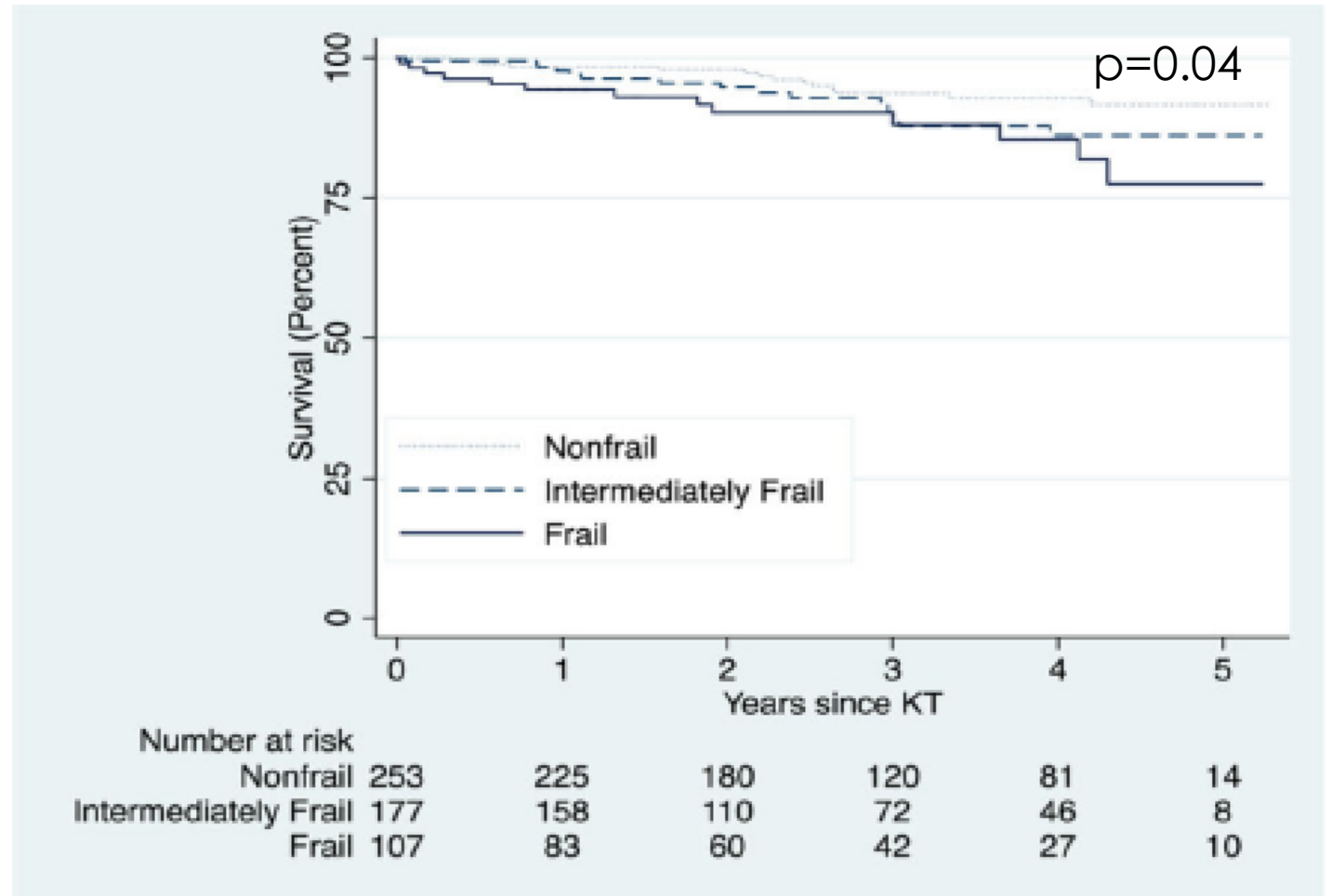
n=4552

Mortality **during the first 5 years after KT** and frailty

- **n=537**
- Fried Frailty score

aHR for mortality:

- Intermediate frail:
1.49 (0.73-3.06), $p=0.276$
- Frail:
2.17 (1.01-4.65), $p=0.047$



¿Y cómo mido la fragilidad en candidatos a TR?

Tabla 1 – Escalas y medidas de fragilidad utilizadas en pacientes con enfermedad renal crónica

Indicador	Componentes	Score	Fortalezas y limitaciones
Clinical Frailty Scale (CFS) ⁴⁴	Escala de 8 puntos basada en entrevista clínica. Tiene en cuenta: movilidad, energía, actividad física y funcionalidad.	De 1 (muy en forma) a 8 (frágil grave).	Subjetiva. No tiene en cuenta comorbilidades. Sí discapacidad.
Fenotipo físico de fragilidad (Fried) ¹	Cinco: pérdida de peso no intencionada, cansancio, inactividad física, debilidad, lentitud en la marcha.	De 1 a 5: 0 = robusto; 1-2 = intermedio; ≥ 3 = frágil.	Incluye componentes subjetivos y objetivos.
Indicador de fragilidad de Groningen ⁵²	Quince ítems: movilidad (4), autopercepción de estado físico (1), visión (1), audición (1), hidratación (1), morbilidad (1), cognición (1), psicosociales (5).	De 1 a 15.	Incluye componentes subjetivos y objetivos. Incluye comorbilidades y discapacidad.
Indicador de fragilidad de Tilburg ⁵³	Quince ítems: físicos (8), psicológicos (4), sociales (3).	De 1 a 15.	Subjetivo. No incluye comorbilidades ni discapacidad.
Frailty Index ⁴⁵	Acúmulo de déficits, incluyendo: comorbilidades, signos de enfermedad, discapacidades; incluye 40-70 déficits para evaluar.	De 0 a 1. Se calcula como el número de déficits del paciente/número total déficits evaluados.	Los déficits evaluados varían. Incluye comorbilidades y discapacidades.
Edmonton frail ⁵⁴	Ocho: cognición, estado general de salud, estado funcional de independencia, apoyo social, medicación, nutrición, ánimo, continencia, estado funcional actividades instrumentales.	De 0 a 17; > 7 = frágil.	Incluye componentes subjetivos y objetivos. Incluye comorbilidades y discapacidad.
Escala FRAIL ⁴⁷	Cinco: cansancio, resistencia (subir un piso), ambulación (100 m), enfermedades (> 5), pérdida de peso (> 5%).	De 0 a 5: 0 = no frágil; 1-2 = pre-frágil; 3 = frágil.	Subjetiva. Incluye comorbilidades y discapacidad.
Cuestionario Strawbridged medida de fragilidad 1994 ⁵⁵	Dieciséis ítems que incluyen 4 campos: función física (4), nutrición (4), cognición (4), problemas sensorio (6).	Si puntúa ≥ 3 en cualquiera de ellos = problema o dificultad en ese componente. Frágil = dificultad en ≥ 2 componentes.	Subjetivo. No incluye comorbilidades ni discapacidad.
SF-12 PCS	Doce ítems sobre función física Subescala del <i>Kidney Disease Quality of Life-36</i> .	De 0 a 100 (cuanto más bajo, peor).	Subjetivo
SPPB ⁵⁶	Tres ítems: equilibrio, sedestación, velocidad marcha.	De 0 a 12.	No incluye comorbilidades ni discapacidad.
Timed up and go ⁵⁷	Levantarse de la silla, caminar una distancia corta y volver a sentarse.	Score en segundos.	No incluye comorbilidades ni discapacidad.
Velocidad en la marcha ⁵⁸	Tiempo en recorrer una distancia corta.	Score en segundos o metros por segundo.	No incluye comorbilidades ni discapacidad.

Adaptada de Harhay M.N., et al. An overview of frailty in kidney transplantation: measurement, management and future considerations⁵⁹.

Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES
2001, Vol. 56A, No. 3, M146-M156

Copyright 2001 by The Gerontological Society of America

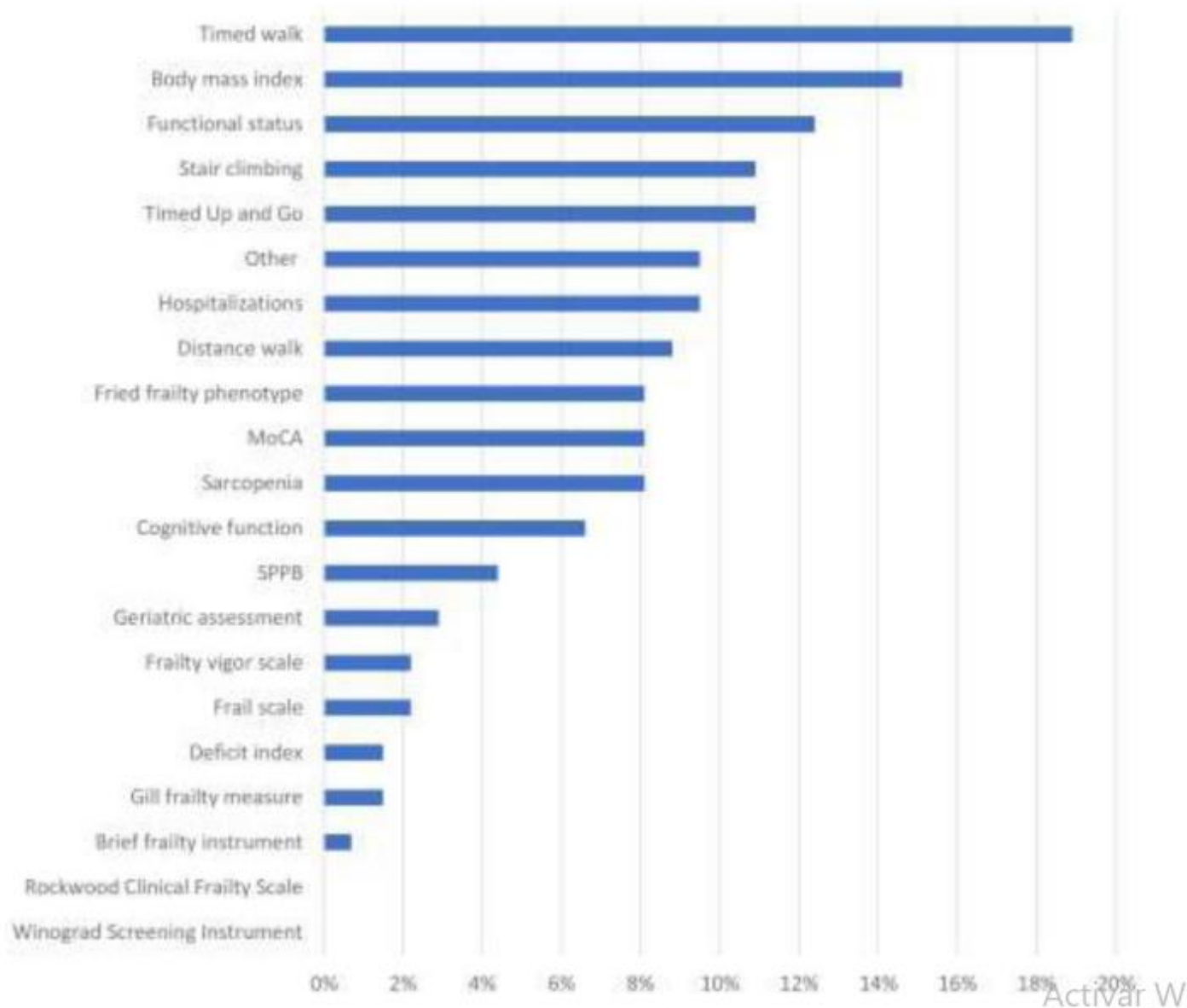
Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype

Linda P. Fried,¹ Catherine M. Tangen,² Jeremy Walston,¹ Anne B. Newman,³ Calvin Hirsch,⁴ John Gottdiener,⁵ Teresa Seeman,⁶ Russell Tracy,⁷ Willem J. Kop,⁸ Gregory Burke,⁹ and Mary Ann McBurnie² for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group

¹The Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland.

Weight loss	Unintentional loss of ≥ 4.5 kg in the past year
Weakness	Hand-grip strength in the lowest 20% quintile adjusted for sex and body mass index
Exhaustion	Poor endurance and energy, self-reported from the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale
Slowness	Walking speed under the lowest quintile adjusted for sex and height
Low physical activity level	Lowest quintile of kilocalories of physical activity during the past week, measured by the Minnesota Leisure Activity Scale

Al final, se trata de medir ALGO que ayude a predecir resultados



Herramientas para medir fragilidad en programas de TR en USA

n=131 centros

Fragilidad en receptores de TR en nuestro medio

Cohorte FRAILMAR

Estudio observacional prospectivo
Junio 2016



I. Descripción de la cohorte

Resultados de la cohorte FRILMAR: sociodemográficas

n=455 pacientes incluidos jun-2020

30.3% pacientes frágiles (Fried ≥ 2) (10.3% Fried ≥ 3)

ANÁLISIS UNIVARIANTE	Robustos (n=317)	Frágiles (n=138)	p	ANÁLISIS MULTIVARIANTE	OR	IC 95%	p	
Edad (años, media \pm SD)	60.6 \pm 12.4	60.5 \pm 12.6	0.380					
Sexo mujer (n, %)	76 (24)	68 (49.3)	<0.001			1.91	1.01-3.6	0.047
Raza caucásica (n, %)	284 (95.9)	128 (95.5)	0.922					
Adherencia a tratamiento (n, %)	238 (85.6)	95 (75.4)	0.010			1.46	0.75-2.85	0.266
Falta apoyo familiar (n, %)	35 (11.3)	29 (21)	0.017			2.57	1.3-5.1	0.008
Sin estudios/estudios básicos (n, %)	184 (58)	89 (64.5)	0.363					
Sin ingresos económicos (n, %)	23 (7.3)	18 (13)	0.047			1.48	0.6-3.7	0.391

La edad no determina la fragilidad
Ser mujer duplica el riesgo de ser frágil
La falta de apoyo familiar también es factor de riesgo

I. Descripción de la cohorte

Resultados de la cohorte FRAILMAR: comorbilidad

ANÁLISIS UNIVARIANTE	Robustos (n=317)	Frágiles (n=138)	p	ANÁLISIS MULTIVARIANTE	OR	IC 95%	p	
HTA (n, %)	305 (96.5)	133 (96.4)	0.940					
DM (n, %)	110 (34.8)	58 (42)	0.143					
Insuficiencia cardíaca(n, %)	13 (4.1)	13 (9.4)	0.025		2.97	1.03-8.5	0.043	
Cardiopatía isquémica (n, %)	52 (16.4)	23 (16.7)	0.945					
Vasculopatía cerebral(n, %)	15 (4.7)	20 (14.5)	<0.001		3.96	1.4-11.6	0.012	
Hemodiálisis (n, %)	171 (57.2)	86 (64.2)	0.204					
Índice de Barthel ≤ 90 (n, %)	52 (16.4)	39 (28.3)	<0.001		2.67	1.05-6.8	0.039	
Test Lawton y Brody <8 (n, %)	75 (23.6)	64 (46.4)	<0.001	2.5	1.3-4.8	0.003		

La comorbilidad y dependencia son factores de riesgo de fragilidad

I. Descripción de la cohorte

Resultados de la cohorte FRAILMAR: sex-frailty paradox



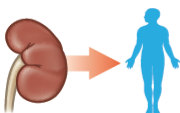
Frailty status among chronic kidney disease patients on the kidney transplant waiting list: the sex–frailty paradox

Frailty prevalence in CKD patients who are kidney transplant (KT) candidates is high, and its presence is associated with a higher rate of complications and death after transplant

Aim and methods



Barcelona, Spain



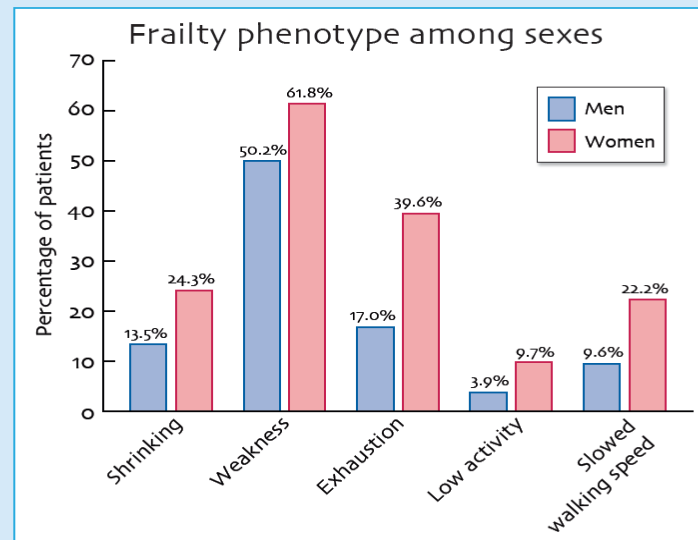
Prospective longitudinal study of **455 KT** candidates evaluated for frailty



Physical frailty phenotype:

- Pre-frailty = 2 criteria
- Frailty \geq 3 criteria

Results



	Pre-frail	Frail
Total	20.0%	10.3%
M : F	Male 22.5% Female 47.2%	
Characteristics:	<ul style="list-style-type: none"> • Poor family/social support • Comorbidities • Disabilities 	

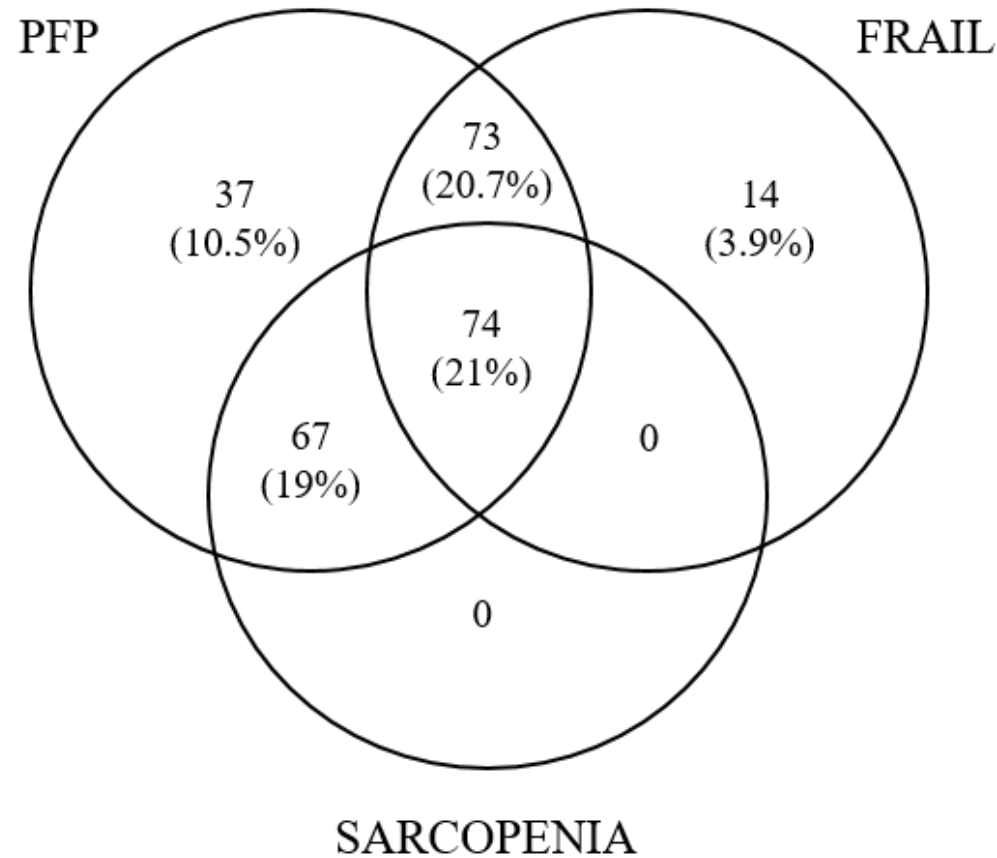
Conclusion: Frailty is twice as frequent in women with advanced CKD than in men. Criteria distribution and phenotype seem also to differ among sexes.

II. Fried, FRAIL y sarcopenia

El índice kappa de correlación es de 0.317

n=**451** pacientes incluidos jun-2020

40% con criterios de sarcopenia



III. Resultados en lista de espera según escalas de Fried y FRAIL

Cohorte FRAILMAR, n=449

n=**449** pacientes incluidos jun-2020

296 han recibido un TR

153 permanecen en lista (26m seguimiento)

III. Resultados en lista de espera según escalas de Fried y FRAIL

Cohorte FRAILMAR, n=449

	All (n=449)	WL (n=153)	KT (n=296)	p-value
Age (years, mean \pm sd)	60.4 \pm 14.1	61.5 \pm 13.5	59.8 \pm 14.3	0.20
Sex (female, n (%))	141 (31.4)	50 (23.7)	91 (30.7)	0.67
Diabetes mellitus, n (%)	164 (36.5)	63 (41.2)	101 (34.2)	0.15
Heart failure, n (%)	26 (5.8)	16 (10.5)	10 (3.4)	0.002
Ischemic coronary disease, n (%)	73 (16.3)	32 (20.9)	41 (13.9)	0.055
Peripheral vasculopathy, n (%)	41 (9.1)	16 (10.5)	25 (8.4)	0.48
Cerebral vasculopathy, n (%)	35 (7.8)	13 (8.5)	22 (7.4)	0.69
Hemodialysis as RRT modality, n (%)	295 (65.7)	107 (69.9)	188 (63.5)	0.53
Dialysis vintage (months, median [IQR])	7 (0-14)	6 (-2-13.5)	7 (1-14)	0.19
PFP 3 categories (0, 1-2, and \geq 3)				
0	129 (28.7)	39 (25.5)	90 (30.4)	0.013
1-2	273 (60.8)	89 (58.2)	184 (62.2)	
\geq 3	47 (10.5)	25 (16.3)	22 (7.4)	
FRAIL 3 categories (0, 1-2, and \geq 3)				
0	247 (55)	82 (53.6)	165 (55.7)	0.68
1-2	186 (41.4)	64 (41.8)	122 (41.2)	
\geq 3	16 (3.6)	7 (4.6)	9 (3)	

Hospitalizaciones y otros eventos ocurridos en lista de espera

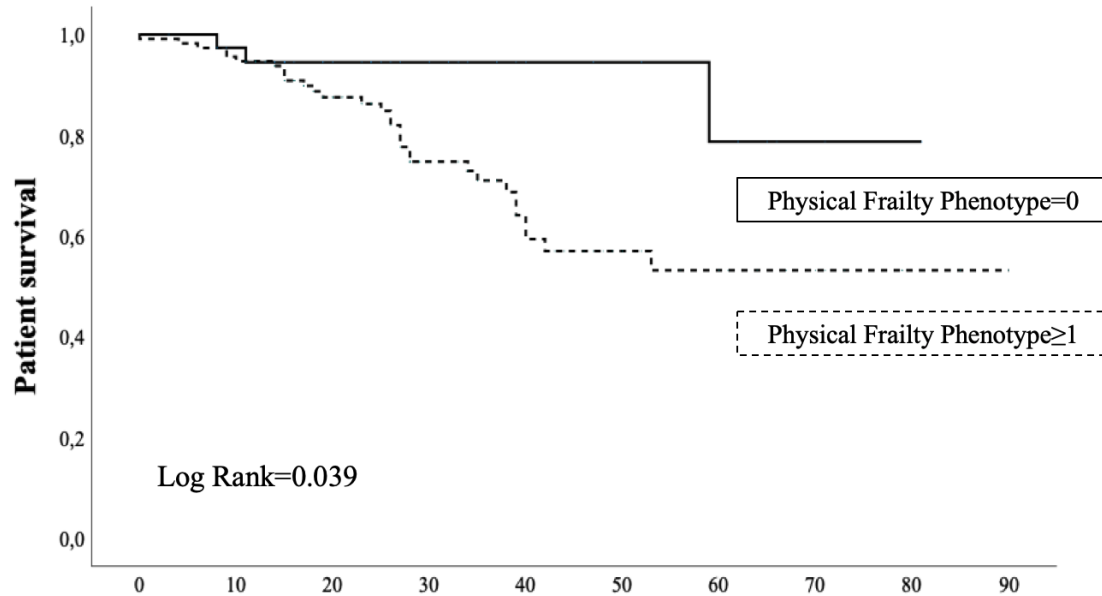
Pacientes con > 1 año en lista, n=277

PFP			
	0 (n=72)	≥ 1 (n=205)	p-value
Hospitalization requirement during 1 st year on the WL, n (%)	15 (20.8)	89 (43.4)	<0.001
FRAIL scale			
	0 (n=144)	≥ 1 (n=133)	
Hospitalization requirement during 1 st year on the WL, n (%)	39 (27.1)	65 (48.9)	<0.001

Pacientes que no se trasplantaron, n=153

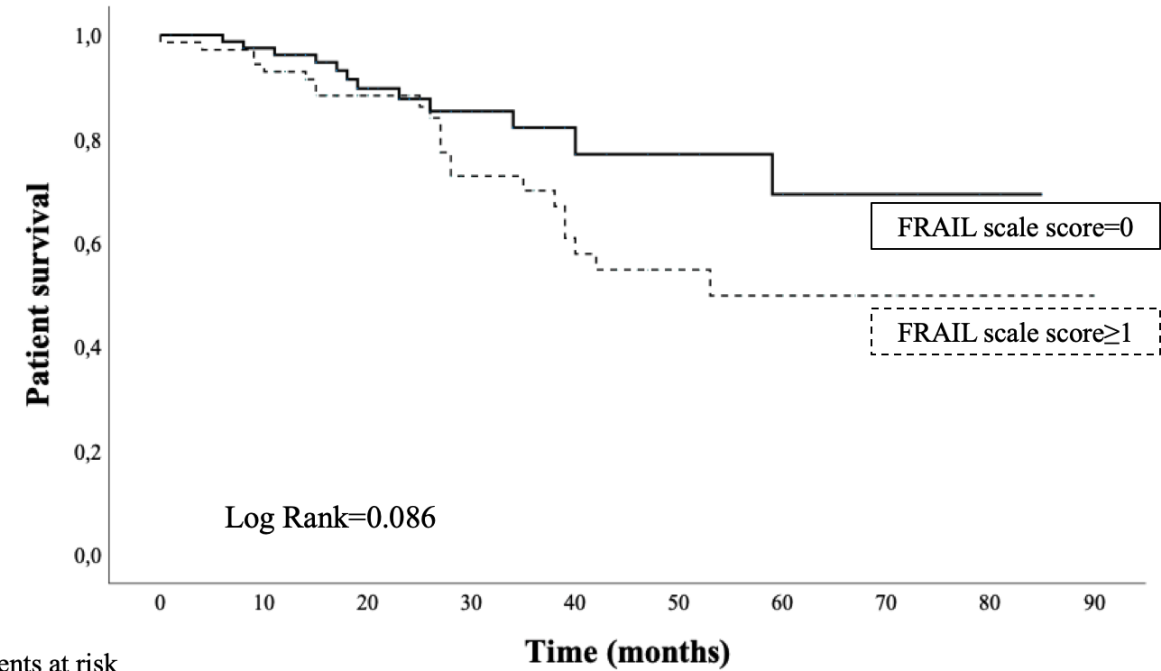
PFP			
	0 (N=39)	≥ 1 (N=114)	p-value
Cardiovascular event, n (%)	10 (25.6)	48 (42.1)	0.07
Major infection event, n (%)	7 (17.9)	40 (35.1)	0.04
Neoplasia, n (%)	2 (5.1)	13 (11.4)	0.25
Dialysis access problem, n (%)	4 (10.3)	22 (19.3)	0.19
Any event, n (%)	10 (25.6)	59 (51.9)	0.005
WL exclusion during the follow-up, n (%)	9 (23.1)	65 (57)	<0.001
FRAIL scale			
	0 (N=82)	≥ 1 (N=71)	p-value
Cardiovascular event, n (%)	23 (28)	35 (49.3)	0.007
Major infection event, n (%)	22 (26.8)	25 (35.2)	0.26
Neoplasia, n (%)	8 (9.8)	7 (9.9)	0.98
Dialysis access problem, n (%)	9 (11)	17 (23.9)	0.033
Any event, n (%)	31 (37.8)	38 (53.1)	0.05
WL exclusion during the follow-up, n (%)	29 (35.4)	45 (63.4)	<0.001

Supervivencia en lista del candidato a TR, n=153



Patients at risk

	Time (months)									
	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
PFP=0	39	34	22	15	9	7	5	2	1	
PFP≥1	114	108	73	44	27	18	13	8	3	1



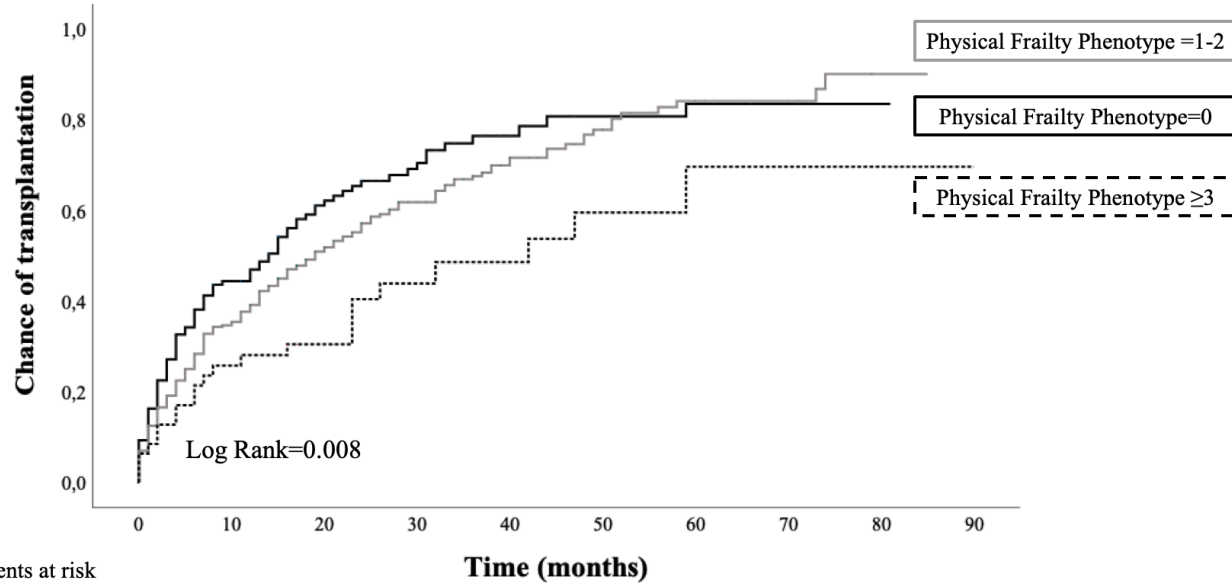
Patients at risk

	Time (months)									
	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
FRAIL=0	82	75	48	31	16	12	9	5	2	
FRAIL≥1	71	67	47	28	20	13	9	5	2	1

Análisis multivariante

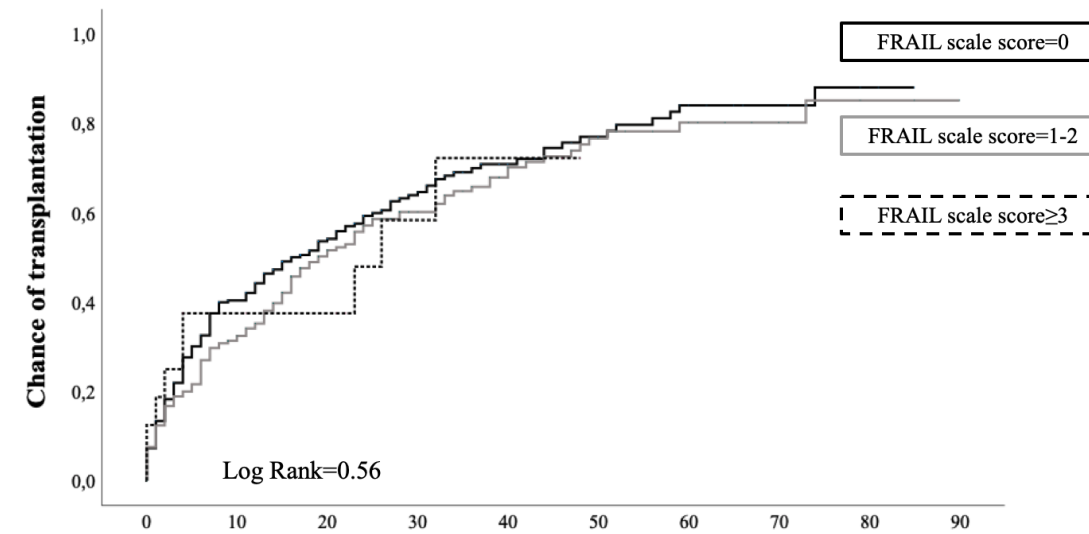
	HR	CI (95%)	p value
Age (per year)	1.098	1.003-1.015	0.003
Any CV disease	3.43	1.35-8.66	0.009
PFP ≥1	4.07	0.78-21.15	0.09
FRAIL ≥1	1.51	0.62-3.70	0.35

Probabilidad de TR, n=449



Patients at risk

	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
PFP=0	313	177	105	62	34	20	13	7	2	
PFP=1-2	89	65	38	24	13	8	4	3		
PFP≥3	47	33	24	12	10	6	3	2	2	1



Patients at risk

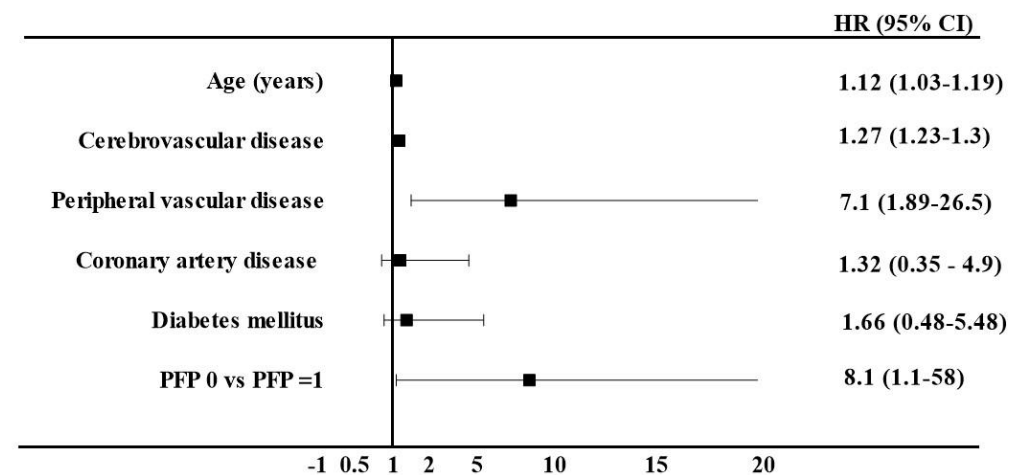
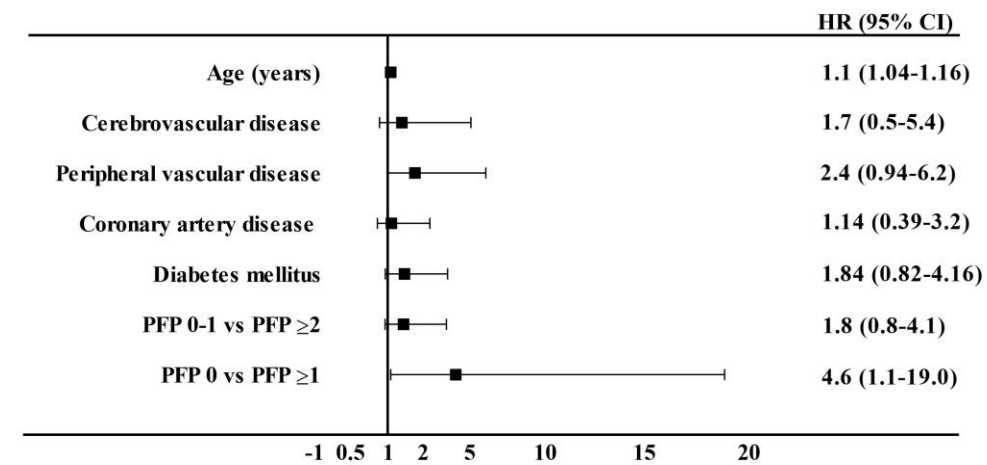
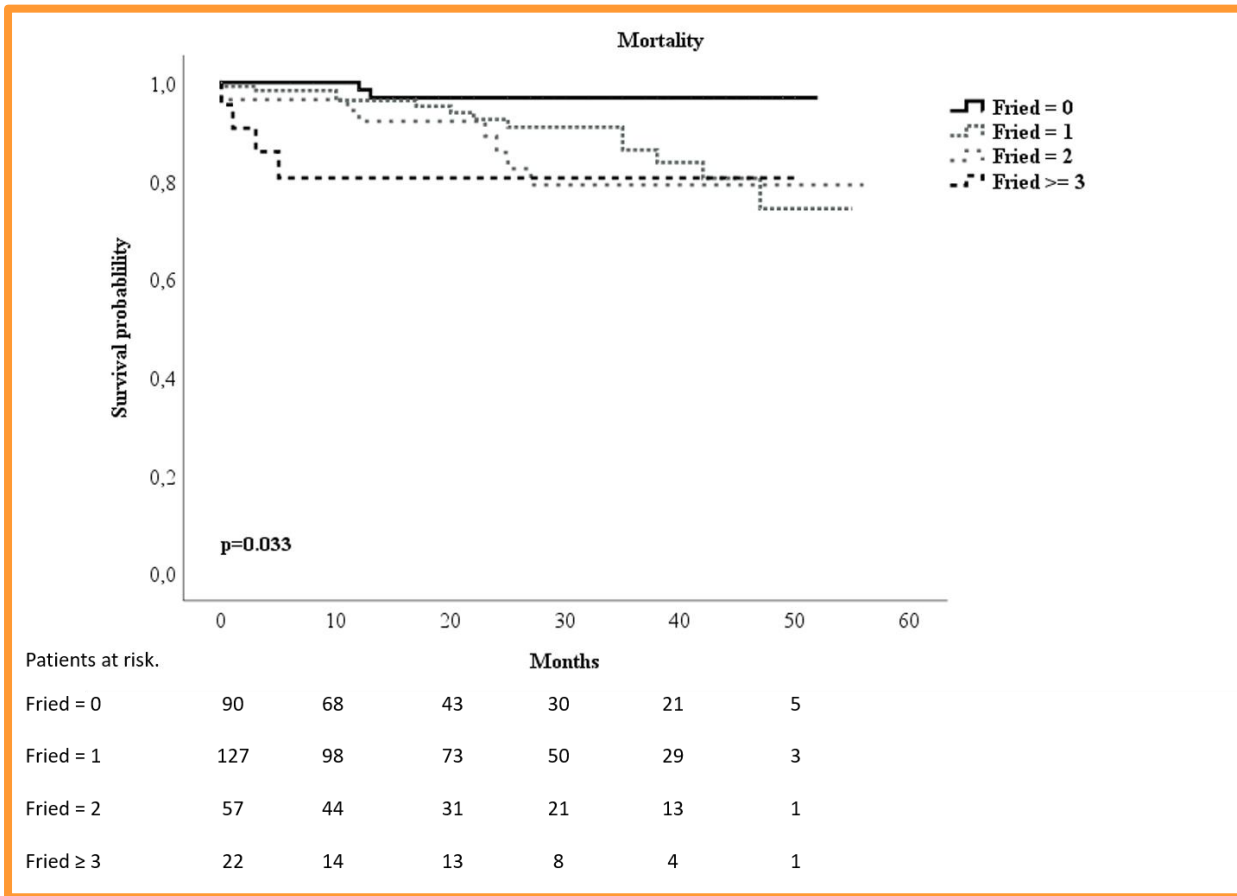
	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
PFP=0	247	141	85	51	27	18	10	6	2	
PFP=1-2	186	125	74	44	28	16	10	6	2	1
PFP≥3	16	9	8	3	2					

Análisis multivariante

	HR	CI (95%)	p value
Any CV disease	0.72	0.54-0.95	0.02
Dialysis vintage (per month)	1.005	1.001-1.009	0.007
PFP ≥ 3	0.45	0.26-0.77	0.004
FRAIL ≥ 3	0.70	0.32-1.51	0.37

IV. Resultados postrasplante

Cohorte FRAILMAR, n=296



Entonces, ¿excluyo a mis pacientes frágiles de lista de espera?



JOHNS HOPKINS



Programa de ejercicio físico (semanas)

18 pacientes (baja aceptación) en lista de espera
5 se trasplantaron

- ✓ Mejoría en la actividad física 64% ($p=0.004$) (vs controles históricos)
- ✓ 100% “muy satisfechos”
- ✓ Ingreso más corto en aquellos que se prehabilitan

frontiers
in Medicine

STUDY PROTOCOL
published: 19 May 2021
doi: 10.3389/fmed.2021.675049



The FRAILMar Study Protocol: Frailty in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease Awaiting Kidney Transplantation. A Randomized Clinical Trial of Multimodal Prehabilitation

OPEN ACCESS

María José Pérez-Sáez¹, Andrea Morgado-Pérez^{2,3}, Anna Faura¹,
Elena Muñoz-Redondo^{2,3}, Miguel Gárriz⁴, María Dolors Muns⁵, Xavier Nogués⁶,
Ester Marco^{2,3*} and Julio Pascual^{1*} on behalf of The FRAILMar Study Group

Edited by:
Ondrej Viklicky,

Conclusiones



Fragilidad en LISTA de ESPERA de TR y postTR

Globalmente, un paciente pre-frágil o frágil por ambas escalas presenta más hospitalizaciones y eventos en lista de espera

PFP ≥ 3 – 10.3%
FRAIL ≥ 3 – 3.6%

Ser frágil mediante la escala de Fried es un factor de riesgo independiente para **no** trasplantarse

Además, el estado de pre-fragilidad ya tiene un impacto en los resultados postTR

La fragilidad se erige como un factor de riesgo (modificable) en los resultados de los pacientes en lista de espera de TR y postTR

Líneas de futuro



- Estudio **FRAILIST**

- Estudio multicéntrico sobre la prevalencia de fragilidad en candidatos a TR en España ≥ 50 años (n=2500 pacientes)
- Uso de escala FRAIL* (Robusto=0, Pre-frágil=1-2, Frágil ≥ 3)



Ítem	Valoración	Respuesta		Puntos
Fatiga	¿Se siente cansado la mayor parte del tiempo?	Sí	No	1 (Sí)
Resistencia	¿Puede subir un piso de escaleras sin hacer pausas y sin ayuda?	Sí	No	1 (No)
Ambulación	¿Es capaz de caminar 100 m sin hacer pausas y sin ayuda?	Sí	No	1 (No)
Tiene más de los 5 diagnósticos siguientes	Artritis, diabetes, angina/infarto, hipertensión, accidente cerebrovascular, asma, bronquitis crónica, enfisema, osteoporosis, cáncer colorrectal, cáncer cutáneo, depresión/ansiedad, demencia, úlceras en piernas	Sí	No	1 (Sí)
Pérdida de peso	Pérdida de peso > 5% en el último año	Sí	No	1 (Sí)

- Relacionar con variables sociodemográficas y clínicas



Gracias por la invitación
@mjoperezsaez