

Trasplante renal procedente de donante pediátrico

A. GÓMEZ VEGAS, J. BLÁZQUEZ IZQUIERDO, A. SILMI MOYANO,
J.A. DELGADO MARTÍN, L. RESEL ESTÉVEZ

Cátedra y Servicio de Urología
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

La supervivencia del paciente y del injerto se encuentran condicionadas en el trasplante renal, por diversos factores. Así determinadas características del donante, del órgano a trasplantar, del manejo de dicho órgano o del propio receptor constituyen elementos de importancia a menudo considerada capital.

Por otra parte, la aparición de la ciclosporina en 1978 cambió radicalmente el pronóstico en la supervivencia de los injertos, estos buenos resultados han llevado a ampliar los criterios de inclusión en lista de espera de trasplante renal, y consiguientemente en la necesidad de más órganos para trasplante. Las respuestas a esta realidad han sido múltiples, pero cabe destacar, el aumento en el número de donaciones y el mayor aprovechamiento de los recursos disponibles, de modo que los grupos de trasplante, con cada vez mayor frecuencia incluyen órganos clásicamente considerados como «marginales», como son los procedentes de donantes en asistolia, de donantes añosos o de donantes infantiles. En el año 1998 en nuestro hospital se implantaron 86 riñones, de los cuales 29 (33,7%) procedían de donantes en asistolia y 8 (9,3%) de donante infantil.

Históricamente Carrel¹ en 1908 describe la técnica de trasplante renal en bloque sobre animales. Goodwin y cols² en 1963 intentan realizar el trasplante en humanos con órganos procedentes de un donante anencéfalo. En 1967 Kelly y cols³ obtenían una función adecuada en solo 1 de 5 riñones trasplantados como unidades separadas, posteriormente aparecen artículos aislados y de nuevo Martin⁴ en 1969 y Meackins⁵ en 1972 aconsejan el trasplante de riñones en bloque.

Compartimos la opinión con otros autores, en **la existencia de tres cuestiones básicas a dilucidar, en este tipo de trasplantes:**

1. ¿ Existe diferencia en la supervivencia del injerto en los receptores de riñones infantiles, comparados con los receptores de riñones de adulto?
2. ¿ Existe diferencia en el numero y tipo de complicaciones?
3. ¿Existe una edad crítica, a partir de la cual deban ser rechazados como donantes?

En el caso de trasplante procedente de donante infantil, **evaluar la supervivencia de estos injertos presenta no pocas dificultades**, existiendo fuertes discordancias dado que los estudios publicados difieren en cuanto a edades de los donantes y de los receptores, si se trasplantaron en bloque o por separado, de los protocolos de inmunosupresión, etc.

Salvatierra⁶ en 1975 publica en Arch.Surg un artículo que hace retomar el interés por el trasplante renal con riñones procedentes de donante infantil. Presenta la evolución de 32 riñones obtenidos de donantes con edades comprendidas entre 1 día a 9 años, y con edades de receptor de entre 18 meses y 53 años. Los riñones fueron trasplantados por separado, a los 6 meses del trasplante 18 pacientes presentaban riñones funcionantes, 7 pacientes habían perdido el riñón por rechazo, 2 pacientes perdieron el riñón por complicaciones y 5 pacientes murieron con riñón funcional. El autor concluye su trabajo en que el trasplante de riñones infantiles obtiene unos resultados excelentes y que la practica del injerto en bloque no es necesaria. Examinando su serie 11 donantes tenían 3 o menos años, y de las 5 complicaciones documentadas 3 se presentan en estos riñones, 2 de las cuales conducen a la trasplantectomia.

Memel⁷ en 1992 publica un artículo en A.J.R. en que examina los resultados del trasplante en bloque en 132 pacientes con una media de edad de 37 años. La edad media del donante se sitúa en 24 meses. La supervivencia global del injerto al año es del 70%, y en el subgrupo de los pacientes que recibieron los riñones después de 1989 y que habían recibido FK 506 fue del 78%.

En nuestra serie⁸ de 37 trasplantes realizados en bloque y procedentes de donantes menores de 3 años de edad y/o 15 kilos de peso, en receptores con una edad media de 50,1 años (20-67). La supervivencia actuarial a los 12 meses es del 80.83%, manteniéndose invariable a los 24 meses (Gráfico 1).

Existen pues, múltiples autores que consideran que un injerto único es suficiente para un receptor adulto, sin embargo, otros autores advierten de un empobrecimiento de los resultados a medida que los riñones son más pequeños, de forma que muchos de ellos recomiendan la utilización de riñones pareados en esta circunstancia. Esta filosofía es compartida por Satterhwaite⁹ que publica en 1997 los resultados de 91 trasplantes, en ellos incluye 59 trasplantados en solitario y 22 en bloque, de los cuales 7 en soli-

tario y 3 en bloque se realizaron como segundo trasplante, obteniendo los siguientes resultados al año y 5 años: La supervivencia de los bloques es del 82% y 70% respectivamente. En los riñones implantados en solitario la supervivencia fue del 64% y del 40% respectivamente. El estudio de las gráficas de supervivencia, pone de manifiesto una peor evolución en los riñones más pequeños. El autor recomienda trasplantar en bloque los riñones con menos de 6 cm de longitud.

Roberto Robles¹⁰, en 27 trasplantes con donantes menores de 5 años, 7 de ellos realizados en bloque y el resto trasplantados de forma aislada, aprecia una supervivencia mejor en los trasplantes en bloque con donantes menores de 2 años y sólo ligeramente superior en donantes mayores de esta edad.

De un estudio más detenido de nuestra serie, hemos de decir que no encontramos diferencia estadísticamente significativa cuando relacionamos dicha supervivencia con la edad del donante, dato que aparentemente contrasta con los reseñados en la literatura, ya que tanto los donantes entre 0 y 12 meses como los de 25-36 meses muestran supervivencias iguales. (Tabla 2)

TABLA 2. Relación supervivencia/edad del donante

	1 mes	6 meses	24 meses
0-12 meses	85,71%	85,71%	85,71
13-24 meses	89,47%	78,95%	78,95%
25-36 meses	85,71%	85,71%	85,71%

Pero, sin embargo, cuando comparamos el peso del donante con la supervivencia del injerto, el grupo con un peso superior a los 12 kilos presenta una supervivencia mejor que la del grupo de donantes por debajo de este peso. (Tabla 3)

TABLA 3. Relación supervivencia/peso del donante

	1 mes	6 meses	24 meses
Hasta 12 kilos	90,91%	70,71%	70,71%
Más de 12 kilos	100%	100%	100%

Las complicaciones vasculares, como veremos más adelante, representan el principal problema técnico en este tipo de trasplantes, problema

inherente a la utilización de vasos renales de muy pequeño tamaño y de gran importancia en la supervivencia global de este tipo de implantes. En consecuencia, se han desarrollado variaciones técnicas en la realización de las anastomosis vasculares: anastomosis del extremo distal de aorta y cava tras el cierre del extremo proximal de ambos vasos, con la arteria y vena ilíaca externas (Meackin); anastomosis del cabo distal de la cava, tras cierre del extremo proximal en termino-lateral con ilíaca externa y anastomosis arterial utilizando parche aórtico del donante con arteria ilíaca externa del receptor (Vroemen); parche de vena cava e interposición de arteria aorta (Andersen); ambos riñones por separado o en serie (García Buitron); interposición de vena cava u arteria aorta (Amante), etc.

En nuestra serie, la principal causa de pérdida del injerto ha estado representada por los problemas vasculares, que supusieron 6 trasplantes, de las 7 que hemos realizado. Todas las nefrectomías del injerto se realizaron en los 2 primeros meses postrasplante.

La mayor vulnerabilidad de estos riñones parece depender de su incapacidad para tolerar episodios de rechazo agudo durante la fase inicial de crecimiento, aproximadamente 8 semanas del postoperatorio, sumándose a esto que el número de rechazos se encuentra aumentado con respecto a los donantes adultos. Según Bergmeijen¹¹ el rechazo conduciría a una disminución de la masa renal funcionante, exponiendo a estos órganos a lesiones por hiperfiltración. Por otro lado, desde la aparición de la ciclosporina, se llama la atención sobre los efectos deletéreos que provocaría la nefrotoxicidad de esta sustancia. En estudios en ratas se aprecia que los bolos de ciclosporina interfieren con la hipertrofia compensadora en riñones jóvenes. Estos factores han conducido a valorar cambios en la inmunosupresión en estos trasplantes. En un interesante trabajo, Bretan¹² en 1997 y sobre 40 trasplantes en bloque, utiliza una terapia de inducción con OKT3, lo que conduce a un aumento en la supervivencia del injerto al año desde el 58% hasta el 90%. Portoles¹³ en 1996 había verificado los efectos positivos de la inducción con ATG.

Nosotros hemos observado el desarrollo de un 29% de episodios de rechazo. La pauta inmunosupresora se realizó con cuádruple terapia secuencial con inducción con globulina antitímocítica y retraso en la utilización de ciclosporina hasta los 5-7 días.

Estudios en animales demostraron que la disminución en la masa nefronal resulta en el desarrollo, a nivel glomerular de varios defectos por ruptura de la membrana capilar, haciendo su aparición la proteinuria. Hayes¹⁴ en un trabajo sobre 31 pacientes que habían recibido riñones de donante pediátrico con edad inferior a 6 años, función renal de más de 6 meses sin evidencia de rechazo crónico y trasplantados en solitario, realiza 10 biopsias, encontrando en 7 de las mismas glomeruloesclerosis y una excreción de proteínas superior a la normal. Bretan en el estudio antes

mencionado, achaca el desarrollo de hipertensión y/o proteinuria a los episodios de rechazo y no a las lesiones por hiperfiltración, estableciendo una serie de estrategias para aumentar la supervivencia del injerto: prevenir el rechazo mediante la utilización de cuádruple terapia, seleccionar pacientes no inmunizados y minimizar la desproporción donante/receptor. Nuestra serie no cuenta con estudios histológicos, sin embargo el no desarrollo de proteinuria (proteinuria al año 0.10 gr/24horas), función renal (creatinina al año 1.05 mg/dl), ni cambios sustanciales en la medicación hipertensora, nos invita a pensar en que probablemente no se halla desarrollado síndrome de hiperfiltración al menos en el primer año de evolución, tiempo por otra parte suficiente según otros autores. Creemos que ello se debe al trasplantar masa renal funcionante suficiente, mediante el trasplante en bloque y a la expansión volumétrica de estos riñones durante las primeras semanas postrasplante. Larson ha comunicado que dicha expansión es provocada por hipertrofia con mínima hiperplasia, no variando el número de nefronas.

Nuestro grupo comunico en 1995¹⁵ que los riñones estudiados mediante eco-doppler a los 6 meses del implante presentaban un aumento de su diámetro mayor cifrado en 1.19 cm (0.3-2) en los riñones situados en posición medial y 1.59 (0.9-2.2) los riñones situados en posición lateral.

Por lo tanto podemos concluir que los trasplantes con órganos procedentes de donantes infantiles, presentan en la actualidad una supervivencia a medio y largo plazo similar a la obtenida con órganos procedentes de donantes adultos. La edad y el peso del donante son factores determinantes, con una disminución de la supervivencia al utilizar órganos más pequeños. Estos resultados mejoran utilizando una técnica de implantación en bloque en donantes con menos de 15 kilos de peso y unas pautas de inmunosupresión dirigidas a disminuir en lo posible el rechazo agudo en las primeras semanas postrasplante.

En cuanto a la segunda cuestión que nos habíamos planteado al principio del capítulo, **¿existe diferencia entre el número y tipo de complicaciones?** parece unánime la opinión de todos los autores en que el manejo de vasos de pequeño tamaño y los frecuentes episodios de rechazo hacen a estos trasplantes más vulnerables a las complicaciones, fundamentalmente vasculares. Memel⁷ observa un 18% de complicaciones vasculares, sobre 125 trasplantes en bloque, incluyendo estenosis arterial, trombosis arterial y venosa, y pseudoaneurismas.

El diagnóstico de este tipo de complicaciones se realiza por sospecha clínica, utilización de eco-doppler y escintografía. Es de destacar que varios autores refieran que los episodios de trombosis arterial suceden como epifenómenos de una crisis de rechazo agudo, siendo por tanto la prevención de los episodios de rechazo el mecanismo para disminuir las trombosis vasculares. De rutina en estos estudios los pacientes no se anti-

cuagularon preoperatoriamente. Se ha recomendado la anticoagulación en sujetos con historia o estados de hipercoagulabilidad, ejemplificados por numerosos accesos arteriovenosos ocluidos, siendo sin embargo excluidos por otros grupos, como candidatos para trasplante en bloque de donante infantil.

El desarrollo de linfoceles (fig. 1) en este tipo de trasplante también parece se encuentra elevado, llegando a un 17%. Nghiem obvia la formación de dichos linfoceles mediante la intraperitonización del riñón medial.

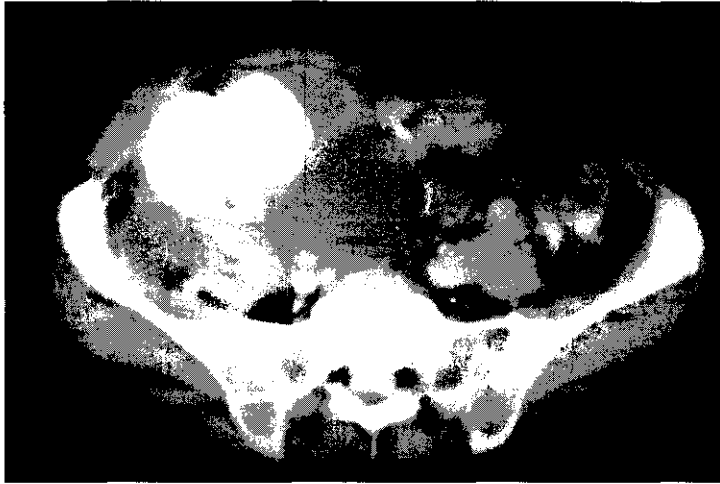


Figura 1. TAC. Linfocele en un trasplante en bloque

En cuanto a las complicaciones ureterales las cifras de obstrucción y fistula son de un 6% para ambas.

En nuestra experiencia, las complicaciones vasculares fueron, con mucho, las más frecuentes. Las trombosis arterial y venosa se presentaron en un 16.2%, conduciendo a la pérdida de la función del riñón. Otros 6 riñones desarrollaron estenosis arterial, una de ellas diagnosticada mediante eco-doppler, confirmándolo posteriormente con angiografía. Fueron resueltas mediante angioplastia y en una ocasión se requirió la colocación de un stent.

El linfocele se presentó en un 8.1% y complicaciones de la vía en un 2.7%. Es de señalar la técnica empleada en la anastomosis uretero-vesical. Los ureteres fueron implantados por separado con una técnica extravesical, dejando la vía tutorizada con un doble J.

Por lo tanto, parece que estamos en condición de dar respuesta a la segunda pregunta, puesto que existe una clara diferencia en el número y

tipo de complicación quirúrgica, con un claro aumento del compromiso vascular, tanto de trombosis como de estenosis, y que en estas últimas, un seguimiento cuidadoso y un alto grado de sospecha nos deberían conducir a un diagnóstico temprano y a un tratamiento exitoso en un alto porcentaje de casos, mediante angioplastia.

Con respecto a la tercera interrogante planteada. **¿Existe una edad crítica, a partir de la cual deban ser rechazados como donantes?** Ha sido parcialmente examinada en el desarrollo de la primera parte del capítulo, pero debemos llegar a otro de los temas que ha suscitado polémica, la utilización de órganos procedentes de anencéfalos. Con respecto a estos donantes es común parecer que la utilización de estos órganos debe ser muy restringida, invocándose para justificar dicha actitud un tamaño extremadamente pequeño y la alta incidencia de anomalías congénitas, sin embargo existen autores como Gómez-Campdera¹⁶ que publica los resultados de 5 trasplantes con órganos procedentes de donantes anencéfalos, todos realizados en bloque. Los trasplantes números 1 y 3 de su serie se perdieron durante los primeros días del postoperatorio, y los 3 restantes presentaban una buena función.

Por lo tanto creemos que no existe una edad crítica por debajo de la cual sea necesario excluir los riñones procedentes de donantes infantiles, recomendando como anteriormente hemos citado su implante en bloque en donantes por debajo de 15 kilos de peso.

Como apéndice a lo expuesto, acompañamos nuestra experiencia en el trasplante en bloque de donante infantil a adulto:

Desde Noviembre de 1991 hasta Diciembre de 1997 hemos realizado 37 trasplantes en bloque de riñones procedentes de niños menores de 3 años y/o de 15 kilos de peso.

La técnica de implantación consiste en un abordaje retroperitoneal de los vasos ilíacos. Anastomosis venosa término-lateral del extremo distal de la cava inferior del donante con vena ilíaca externa del receptor. Anastomosis arterial utilizando parche aórtico del donante con arteria ilíaca externa del receptor. Ureteroneocistostomía según técnica de Woodruff por separado de ambos ureteres, con utilización de doble J de forma rutinaria. Previamente en banco, se ha cerrado el extremo proximal de la cava (figs. 2, 3 y 4).

Se utilizó un protocolo de cuádruple terapia secuencial: con prednisona; azatioprina; inducción con globulina antitimocítica y ciclosporina a los 5-7 días del trasplante.

La función renal fue evaluada usando métodos bioquímicos estándar tales como creatinina sérica, aclaramiento de creatinina y proteinuria. Los injertos fueron seguidos de forma regular mediante la utilización de ultrasonidos (fig. 5) y estudios isotópicos. En alguna ocasión se realizó una urografía intravenosa (fig. 6).

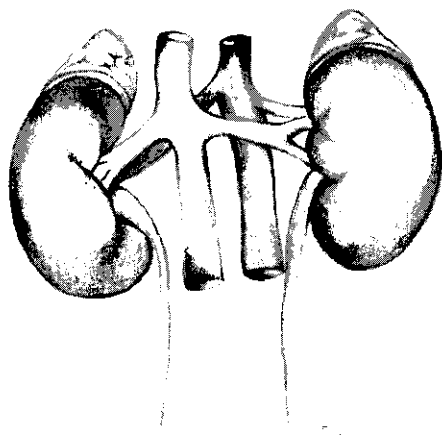


Figura 2. Riñones infantiles extraídos en bloque.

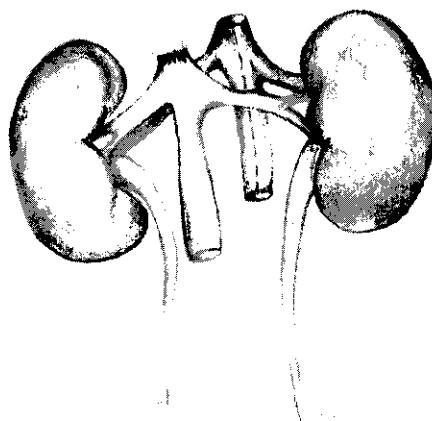


Figura 3. Sutura del extremo proximal de la cava y apertura aórtica.

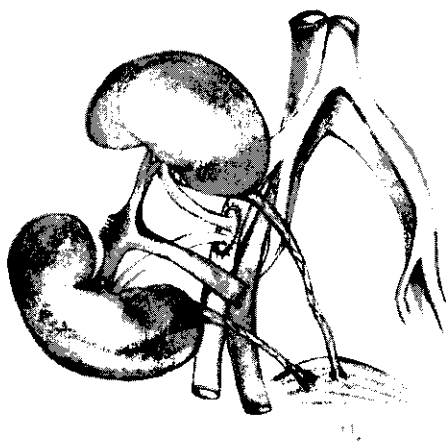


Figura 4. Tiempo final de la técnica.



Figura 5. Control ecográfico de un trasplante en bloque.



Figura 6. Urografía i.v. en un trasplante en bloque.

La edad media de los donantes es de 19,78 meses (9-42), con peso medio de 11,5 kilos (9-15). El tiempo de isquemia fría fue de 18,35 horas. La técnica de extracción fue multiórganica en un 40% y renal en el resto. En cuanto a las causas de la muerte predomina el traumatismo craneoencefálico con un 44,8%, seguido de encefalopatía anóxica en un 17.2%.

La edad de los receptores se situó en 50.1 años (20-67), con un peso medio de 64,3 kilos (42-89). El receptor fue predominantemente varón y el tiempo de diálisis previa a la cirugía se sitúa en 43.61 meses.

Tres injertos no llegaron a funcionar, probablemente por torsión del hilio. El resto de los bloques presentaron buena función inicial, no requiriendo diálisis postoperatoria. Se presentaron diez episodios de rechazo, que se trataron con corticoides y OKT3.

La complicación más frecuente fue la vascular. Presentaron trombosis arterial y/o venosa 6 injertos. No se desarrollaron pseudoaneurismas. Se diagnosticaron 4 estenosis arteriales unilaterales y 2 bilaterales, todas ellas resueltas mediante angioplastia. Una de ellas precisó de la colocación de un stent, con buena evolución posterior. Se presentaron complicaciones de la vía en un 2,7%, linfocele en un 8,1%.

Las 7 trasplantectomías se realizaron, en todos los casos, en los 2 primeros meses postrasplante.

Entre los estudios analíticos destaca una creatinina sérica al primer mes de 1.5 mg/dl siendo al año de 1,05 mg/dl. El aclaramiento de creatinina muestra un comportamiento similar siendo al primer mes de 67 ml/min y al año del 88 ml/min. La proteinuria en orina evoluciono de 0,2 gr/24h en el primer mes a 0,10 en el primer año (Tabla 4).

TABLA 4. Datos analíticos.

	1 mes	3 meses	6 meses	1 año
Creatinina (mg/dl)	1.5	1.2	1.1	1.05
Aclaramiento (ml/ min)	67	71	79	88
Proteinuria (gr/24 h)	0,2	0,11	0,12	0,10

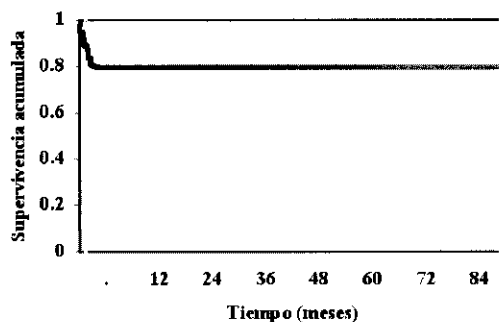


TABLA 5. Supervivencia actuarial del injerto

La supervivencia actuarial del paciente al primer año es del 92.44%, a los 5 años del 81.21. Las causas de muerte de los cuatro pacientes fallecidos fueron las siguientes: hemorragia digestiva, accidente cerebrovascular, adenocarcinoma no filiado y adenocarcinoma de páncreas.

La supervivencia actuarial del injerto (gráfico 5) al mes es del 89.1%, a los 12 meses del 80.83% y a los 24 meses del 80.83%. se compararon la edad del donante con la supervivencia del injerto, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, del mismo modo se comparó la supervivencia con el peso del donante, las diferencias no alcanzaron valores significativos, pero se apreció una tendencia clara a mejorar la supervivencia en el grupo de donantes por encima de 12 kilos. (Gráfico 1)

BIBLIOGRAFÍA

1. CARREL, A.: «Transplantation en mass of the kidneys.». J. Exp.Med., 10: 98, 1908
2. Goodwin, WE.; Kaufman, JJ.; Mims,MM y cols.: «Human renal transplantation I. Clinical experiences with six cases of renal homotransplantation». J.Urol., 89: 13, 1963.
3. KELLY, WD.; LILLCHI, RC.; AUST, JB.: «Kidney transplantation. Experience at the University of Minnesota Hospital». Surgery, 62: 704, 1967
4. MARTIN, LW.; GONZÁLEZ,LL.; WEST, CD.: «Homotransplantation of both kidneys from an anencephalic monster to a 17- pound boy with Eagle-Barret syndrome». Surgery, 62:603, 1969
5. MEAKINS, JL.; SMITH, EJ.; WESLEY ALEXANDER, J.: «En bloc transplantation of both kidneys from pediatric donors into adult patients». Surgery, 71:72, 1972

6. SALVATIERRA, O.; BELZER, FO.: Pediatric cadaver kidneys». Arch. Surg.; 110:181. 1975.
7. MEMEL, DS.; DODD, GD.; SHAH, AN Y COLS.: «Imaging of en bloc renal transplant: normal and abnormal postoperative findings». AJR, 160:75, 1993
8. GÓMEZ VEGAS, A.; BLÁZQUEZ IZQUIERDO, J.; PÉREZ CONTÍN, MJ Y COLS.:» Traslante renal en bloque de donante infantil a adulto». Arch. Esp. De Urol, 51, 10: 1002, 1998.
9. SAITERTHWAITTE, R.; ASWAD, S.; SUNGA, V Y COLS.: «Outcome of en bloc and single kidney transplantation from very young cadaveric donors». Transplantation, 63:1405, 1997
10. ROBLES, NR.; GÓMEZ CAMPDERA, FJ.; ANAYA, F Y COLS.: «Riñones de donantes menores de cinco años para trasplante:¿cómo utilizarlos?». Arch. Esp. Urol., 42:545, 1989.
11. BERGMEIJER, JH.; CRANSBERG, K.; NIJMAN, JM Y COLS.: «Functional adaptation of en bloc transplanted pediatric kidneys into pediatric recipients». Transplantation, 58:625, 1994.
12. BRETAN, PN.; KOYLE, M.; SINGH, K Y COLS.: «Improved survival of en bloc renal allografts from pediatric donors». J.Urol., 157: 1592, 1997
13. Portoles, J.; Marañes, A.; Prats, D y cols: «Double renal transplant from infant donors». Transplantation, 61:37, 1996
14. HAYES, JM.; NOCICK, AC., STREEM, SB Y COLS.: «The use of single pediatric cadaver kidneys for transplantation.». Transplantation, 45:106,1988
15. HERMIDA, J.: GÓMEZ, A.; BLÁZQUEZ, J Y COLS.: «Estudio y seguimiento de los implantes en bloque de riñones pediátricos en receptores adulto mediante ecografía y eco-doppler.». Comunicación a la XVI Reunión Nacional del grupo de Trasplantes de la Asociación Española de Urología. Sierra Nevada, 1995.
- 16 GÓMEZ- CAMPDERA, F.; ANAYA, F.; ROBLES, R Y COLS.: «Renal Transplantation from anencephalic donors». Nephron, 52:98, 1989