

CONTROVERSIAS EN NEFROLOGIA

¿Merece la pena trasplantar de vivo en nuestro medio?

P. Barceló

Fundación Puigvert. Barcelona.

El trasplante renal de vivo constituye una terapéutica eficaz de la insuficiencia renal terminal. Sus resultados, a medio y largo plazo, superan en supervivencia y morbilidad a los obtenidos por el trasplante renal de cadáver^{1, 2}. Un alto grado de histocompatibilidad, el empleo de menores dosis de inmunosupresores, una disminución de la incidencia de necrosis tubular en el postrasplante, posibilitan estos mejores resultados en el trasplante renal por donación de vivo. El contrapunto de esta modalidad terapéutica viene determinado por el escaso número de donantes posibles y la propia necesidad de la exéresis de un riñón que comporta una monorrenia de por vida. Ello explica el aumento del trasplante renal de cadáver frente al donante de vivo y que algunos equipos postulen que el trasplante renal de vivo sólo se debe emplear como alternativa de emergencia. Esta afirmación viene sustentada por la aparición de drogas más eficaces para evitar el rechazo^{3, 4} y por los datos que aporta la experimentación animal acerca de que la hiperfiltración puede provocar lesiones de glomeruloesclerosis en el riñón restante que conducen a una disminución de la función renal⁵.

Defender una postura u otra de la controversia: ¿son necesarios los trasplantes renales de vivos? implica efectuar un análisis objetivo de las ventajas e inconvenientes que acaecen ante esta decisión terapéutica: el trasplante renal de vivo. En síntesis debatimos si el mejor ratio coste-beneficio que se obtiene con el donante de vivo justifican el riesgo que entraña y especialmente si la hiperfiltración en humanos provoca lesiones renales semejantes a las descritas en experimentación animal⁶.

Evolución y resultados del trasplante renal

Aunque el desarrollo de las técnicas quirúrgicas para el trasplante renal se inició a principios de

siglo, el verdadero comienzo del trasplante renal en humanos no se efectúa hasta la década de los años cincuenta y más específicamente con el éxito conseguido entre gemelos monozigotos obtenido en el hospital Peter Bent Brigham en 1954⁷. Éxito que fue refrendado en París y Boston al emplear gemelos idénticos. Se demostraba la eficacia del trasplante renal para devolver a urémicos terminales a su vida normal.

Superados diversos aspectos de la inmunosupresión que incluyó la irradiación total del cuerpo, el trasplante renal en humanos quedó establecido como una eficaz técnica terapéutica de la insuficiencia renal crónica avanzada o terminal. La morbilidad y mortalidad de esta técnica han disminuido favorablemente con la experiencia aportada en las posteriores décadas. Las cifras de mortalidad al año, que se cifraban en el 5 % para el trasplante de vivo y del 10 % para el de cadáver (estadísticas de los años ochenta), se han transformado en una supervivencia del 99 % para el paciente y del 84 % para el injerto en pacientes que recibieron un riñón de cadáver y que fueron tratados con ciclosporina⁸. Estos estudios de supervivencia quedan reflejados tanto en el informe anual de la EDTA⁹ como en el de nuestra sociedad (SEN), que en el de 1986 indicaba que las curvas de supervivencia con riñón de cadáver han aumentado desde el 46,78 % en 1975 hasta el 89,3 en 1984 a los cuatro años de seguimiento. El mismo informe señala que la supervivencia media, según sea riñón de cadáver o riñón de vivo, durante el período 1975-1984 es del 80,4 y del 89,9 % a los cuatro años de evolución¹.

Estos datos señalan una mejora constante de la supervivencia del trasplantado renal. Land¹⁰, en el artículo que denomina «Trasplante renal. Estado del arte», analiza esta mejora estadística y subraya la contribución de los donantes renales de cadáver (mantenimiento, estado, edad, etc.), la introducción de la ciclosporina y su mejor manejo por los clínicos, unos protocolos de tratamiento más razonables y menos agresivos, el empleo de los anticuerpos monoclonales, la histocompatibilidad y augura la capacidad de superar estos logros en el próximo decenio.

Correspondencia: Dr. Pedro Barceló.
Servicio de Nefrología.
Fundación Puigvert.
Cartagena, 340-350.
08025 Barcelona.

Trasplante renal de vivo. Justificación

El empleo de donante de vivo para el trasplante renal queda sustentado por los mejores resultados que se obtienen con esta técnica frente a los trasplantes que reciben un riñón de cadáver¹⁻⁴. Aunque Kreis¹¹ refiere que los trasplantes entre familiares no idénticos tienen resultados superiores a los de cadáver, parece claro que la mayoría de equipos prefieren restringir el trasplante renal de vivo para HLA idénticos. En esta disyuntiva, trasplante renal de vivo *versus* cadáver, cabe recordar el impacto producido por los trabajos de Terasaki¹² que mostraban una mejora importante en los trasplantados de cadáver politransfundidos. Las complicaciones acaecidas por las transfusiones (hepatopatías crónicas, VIH), el riesgo de la sensibilización y el empleo amplio de la ciclosporina han provocado una controversia en su uso que sugiere que las transfusiones pretrasplante no consiguen mejorar la supervivencia del injerto con los protocolos actuales^{8, 13}.

Una segunda razón que justifica el trasplante renal de vivo es que la intervención puede ser planificada. Ello significa que se acorta el tiempo de permanencia en diálisis y permite, por tanto, una más rápida recuperación del paciente y evita las secuelas derivadas de la insuficiencia renal crónica-diálisis de larga duración.

Asimismo, la terapéutica menos agresiva que se utiliza en estos pacientes comporta que las complicaciones derivadas de la terapéutica inmunosupresora se minimicen.

Finalmente se aduce otra justificación que viene determinada por las propias necesidades reales del trasplante renal. Los órganos obtenidos de cadáver no soslayan plenamente las necesidades actuales para todos los pacientes en lista de espera. La donación renal de vivo ayuda, por tanto, a paliar el déficit crónico de órganos que se padece y mejora los ratios socioeconómicos: coste/beneficio.

Todas estas razones que avalan la donación renal de vivo (elevada histocompatibilidad, menores necesidades transfusionales, planificación de la intervención, disminución de los efectos adversos del tratamiento inmunosupresor, etc.) no serían suficientes si esta técnica sustitutiva de la función renal provocara un perjuicio a corto o largo plazo para el donante renal de vivo. La exéresis de un riñón sano no debe repercutir en la calidad de vida del uninefrectomizado sano, ni en su morbilidad ulterior, ni provocar complicaciones perniciosas a largo plazo.

Es incuestionable que el alto grado de solidaridad humana que supone la donación altruista de un riñón de vivo, debe ser correspondido con fidelidad, ética y la seguridad necesaria que evite de ulteriores complicaciones a la persona que voluntariamente dona un riñón. Esta premisa es la que constituye la base de los trasplantes renales de vivo: no permitir que la nefrec-

tomía renal del donante comporte un perjuicio posnefrectomía que incida en su posterior sana vida.

Hipótesis de la hiperfiltración

La donación renal de vivo y sus repercusiones para el uninefrectomizado sano se han visto comprometidas desde la década de los ochenta por los estudios efectuados en los modelos experimentales que reflejan que la hiperfiltración a que son sometidas las nefronas remanentes puede conducir a su lenta destrucción¹⁴. La extrapolación de estos datos en humanos presupone que el uninefrectomizado podría desarrollar un deterioro progresivo de su función renal y convertirse en un urémico.

Chanutin y Fenis¹⁵ describieron en 1932 que la reducción amplia de la masa renal en la rata provocaba proteinuria, hipertensión e insuficiencia renal progresiva. Artículos posteriores^{14, 16} ratificaron estos datos y revelaban la presencia de esclerosis glomerular. Hosteter, en 1981, demuestra que las nefronas no resecaadas son sometidas a una hiperfiltración secundaria a un aumento del flujo plasmático renal y de la presión hidrostática a nivel del capilar glomerular¹⁷. La hiperfiltración y sus perniciosos efectos pueden ser reducidos con la disminución de la ingesta proteica¹⁸. Resultados similares han sido también descritos en humanos¹⁹. El aporte agudo de aminoácidos produce un aumento del filtrado glomerular y este incremento es inferior en los monorrenos por donación renal. Ello evidencia una disminución de la capacidad de reserva renal en éstos.

El aumento del filtrado glomerular por nefrona funcionante es proporcional a la masa renal resecaada. La exéresis del 50 % de nefronas produce una elevación del filtrado glomerular por nefrona funcionante del 40 % y con la resección del 75 % el incremento del filtrado glomerular es del 200 %²⁰. Los cambios hemodinámicos provocados por la resección amplia de la masa renal comportan lesiones funcionales y estructurales del glomérulo. Estudios con aclaramientos de proteínas de distinto peso molecular muestran la disfunción del capilar glomerular que permite el paso de proteínas catiónicas superiores a 38 Å. Esta anomalía funcional se acompaña del depósito de ferritina en el mesangio y de iniciales lesiones estructurales que incluyen el endotelio, células epiteliales y especialmente la matriz mesangial, cuyo incremento y expansión puede ser seguido por la aparición de áreas focales de esclerosis glomerular^{21, 22}. La rapidez de aparición y la extensión de la glomeruloesclerosis va unida a la cantidad de masa renal resecaada. Estas lesiones morfológicas de glomeruloesclerosis observadas en los modelos experimentales sometidos a la hiperfiltración son morfológicamente indistinguibles de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria y de las que aparecen en el reflujo, con la edad y ligadas a una hipertensión severa.

Los datos que aportan los modelos experimentales con la reducción de la masa renal funcionante indican que la hiperfiltración mantenida conduce a una esclerosis glomerular^{5, 15, 22}. Este mecanismo de lesión glomerular no inmunológico puede ser el responsable de la progresión de la insuficiencia renal en las nefropatías primarias y en otras enfermedades renales en humano²⁰. Los cambios intrarrenales a que son sometidas las nefronas remanentes y que se traducen por el aumento de perfusión y filtración glomerular serían los mediadores de la lesión glomerular en fases avanzadas de la nefropatía.

Donantes renales de vivo. Evolución a largo plazo

El análisis y seguimiento de los donantes de vivo muestra escasas o nulas secuelas de la función renal a medio y largo plazo^{23, 26}. Una editorial²⁷ no duda en señalar la inocuidad de la nefrectomía del donante renal seguido entre diez y veinte años y la revisión sobre varias series de donantes renales hasta 1986 que contiene datos de 939 nefrectomías de vivo⁶ no hallan deterioro de la función renal, aunque varios de ellos presentaron procesos renales asociados en su riñón único (síndrome hemolítico urémico, membrano proliferativa, síndrome nefrótico no filiado, etc.). La mayoría de estos estudios señalan la hipertensión y proteinuria como complicación tardía de la nefrectomía²⁴. Varios autores creen que el efecto de la hiperfiltración es más acusado en las primeras décadas de la vida; no obstante, el seguimiento de 27 niños durante veintitrés años posnefrectomía revela una función renal conservada (aclaramiento creatinina, $83,9 \pm 16$ ml/mm) con ausencia de hipertensión o proteinuria que sugiere que la hiperfiltración mantenida no provoca a largo plazo ninguna lesión renal en los niños²⁸. Artículos más recientes sobre adultos muestran la ausencia de insuficiencia renal a largo plazo y objetivan una recuperación casi total del filtrado glomerular basal (84 % a los 4,8 años) y ausencia de alteraciones endocrinas y hematológicas para el donante renal de vivo^{29, 30}.

Estos datos, por donación renal, no son comparables a los descritos por uninefrectomía por enfermedad renal o en los agenésicos renales^{31, 35}. En los primeros es difícil descartar otros factores de riesgo y el efecto de la propia enfermedad en el riñón aparentemente sano³⁶ y en los agenésicos pueden coexistir otras malformaciones o patología asociada³⁷ que propicie el deterioro de la función renal.

El contraste que existe entre los datos que aportan los modelos experimentales sometidos a hiperfiltración y la ausencia de lesiones glomerulares en los donantes renales de vivo valorados a largo plazo, probablemente venga determinado por el número de nefronas funcionales (en la experimentación en ratas suele ser del 70-80 %). La observación de lesiones

de glomeruloesclerosis en un polo de riñón trasplantado y su ausencia en el polo protegido por las estenosis de arteria renal sugieren el efecto nocivo de la hiperfiltración para un número crítico de nefronas³⁸. La presión de filtración glomerular efectiva por nefrona funcionante viene determinada por el estado anatómico de las arteriolas aferente y eferente y por su respuesta a los mecanismos intrarrenales (angiotensina II, prostaglandinas) que regulan su vasoconstricción o vasodilatación³⁹. Todo ello sugiere un número de nefronas crítico para cada individuo, a partir del cual se pueden sufrir los efectos de la hiperfiltración.

Conclusiones

La respuesta a la controversia es afirmativa y se basa:

1. En los mejores resultados que se obtienen con el trasplante renal de vivo.
2. La disminución de las complicaciones determinadas por el empleo de terapéuticas menos agresivas que inciden en la disminución del coste socioeconómico del trasplante renal de vivo.
3. La uninefrectomía no causa problemas a largo plazo para el donante de vivo.

Las circunstancias actuales que no cubren las necesidades de órganos reafirmann esta postura afirmativa, que deberá ser revisada ante un futuro que aporte una mejor cobertura del trasplante renal de cadáver, con una disminución de sus costes socioeconómicos, menor morbilidad y supervivencia similar a la obtenida con el donante de vivo.

Bibliografía

1. García M y Valles M: Informe anual de pacientes en diálisis y trasplante renal en España (1986). *Nefrología* 8 supl. 2:1-11, 1988.
2. Gilks WR, Gore SM y Bladley BA: Analyzing transplant survival data. *Transplantation* 42:46-49, 1986.
3. Cameron S: Aspectos actuales del trasplante renal: el uso de la ciclosporina. *Nefrología* 4:29-38, 1986.
4. Sterioff S, Engen DE y Zincke H: Current status of renal transplantation. *Mayo Clinic Proceedings* 61:573-578, 1986.
5. Brenner BM: Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int* 23:647-655, 1983.
6. Matesanz R y Gonzalo A: Teoría de la hiperfiltración. ¿Realmente tiene traducción clínica? *Nefrología* 6:20-28, 1986.
7. Hamilton D: Kidney transplantation: A history. En *Kidney Transplantation* edit. Morris PJ, págs. 1-12, London, 1984.
8. González Molina M, Frutos MA, Cabello M, Martín-Reyes G, Ramos B, Valera A y López de Novales E: Estudio de 100 pacientes trasplantados con riñón de cadáver tratados con ciclosporina. *Nefrología* 7:55-60, 1987.
9. Registry Report. *Nephrol Dial Transplant* 2:475-487, 1987.
10. Land W: Kidney transplantation - State of the art. *Transplant Proc* 1:1425-1429, 1989.
11. Kreis H: En *Renal Transplantation Theory and Practice*,

- págs. 36-39. Edit. Williams and Wilkins, Baltimore and London, 1981.
12. Terasaki PI, Dreisler M y Mickey AM: *Postgrad Med J* 47:89-100, 1971.
 13. Opelz G: Blood transfusions and renal transplantation. En kidney transplantation. Edit. Morris PJ, págs. 323-334, London, 1984.
 14. Shimamura T y Morrison AB: A progressive glomerulosclerosis occurring in partial five-sixth nephrectomized rats. *Am J Pathol* 79:95-101, 1975.
 15. Chanutin A y Ferris EB Jr: Experimental renal insufficiency produced by partial nephrectomy. *Arch Int Med* 49:767-787, 1932.
 16. Striker GE, Nagle RB, Kohnen PW y Smuckler EA: Response to unilateral nephrectomy in old rats. *Arch Pathol* 87:439-442, 1969.
 17. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA y Brenner BM: Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 10:F85-F93, 1981.
 18. Brenner BM, Meyer TW y Hostetter TH: Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 307:652-659, 1982.
 19. Rodríguez Iturbe B, Herrera J y García R: Response to acute protein load in kidney donors and in apparently normal post-acute glomerulonephritis patients: evidence for glomerular hyperfiltration. *Lancet* ii:461-464, 1985.
 20. Brenner BM y Meyer TW: Mechanisms of progression of renal disease. En Proceedings of the IX International Congress of Nephrology, págs. 1233-1246. Edit. Springer-Verlag, New York, 1984.
 21. Olson JL, Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM, Venka TA y Chalam MA: Altered glomerular permselectivity and progressive sclerosis following extreme ablation of renal mass. *Kidney Int* 22:112-126, 1982.
 22. Velosa JA, Glasser RJ, Nevins TE y Michael AF: Experimental model of focal sclerosis. II. Correlation with immunopathologic changes, macromolecular kinetics, and polyanion loss. *Lab Invest* 36:527-534, 1977.
 23. Williams SL, Oler J y Jorkasky DK: Long-Term renal function in kidney donors: A comparison of donors and their siblings. *Ann Int Medecine* 105:1-8, 1986.
 24. Hakim RM, Goldszer RC y Brenner BM: Hypertension and proteinuria: Long-term sequelae of uninephrectomy in humans. *Kidney Int* 25:930-936, 1984.
 25. Weiland D, Sutherland DER, Chavers B, Simmons RL, Ascher NL y Najarian JS: Information on 628 living-related kidney donors at a single institution with long term follow up in 472 cases. *Transplant Proc* 16:5-7, 1984.
 26. Stroom BS, Novick AL, Steinmuller DR, Bretan PN y Graneto D: Results of living-donor nephrectomy: considerations for the donor and recipient. *Transplant Proc* 21:1951-1952, 1989.
 27. Editorial: Unilateral nephrectomy in living related kidney donors is safe and beneficial. *Mayo Clin Proc* 60:423-424, 1985.
 28. Robitaille P, Mongeau JG, Lortie L y Sinnassamy P: Long-term follow-up of patients who underwent unilateral nephrectomy in childhood. *Lancet* i:1297-1299, 1985.
 29. Plaza JJ, Santos JC, Franco S, Dahen R, Núñez J y Hernando L: Trasplante renal de vivo. Riesgos y evolución a largo plazo de los donantes. *Nefrología* 3:283-290, 1987.
 30. González R, Butt KMH, Sumrani N y Tejani A: Long-term renal, Endocrine, and Hematologic evaluation of kidney donors. *Transplant Proc* 21:1946-1948, 1989.
 31. Yañez C, Barceló P, Ballarín JA y Del Río G: Secuelas de la nefrectomía. Estudio a largo plazo de 178 pacientes. (En prensa.)
 32. Kiproff DD, Colvin RB y McCluskey RT: Focal and segmental glomerulosclerosis and proteinuria associated with unilateral renal agenesis. *Lab Invest* 46:275-281, 1982.
 33. Zucchelli P, Cagnoli L, Casanova S, Doni V y Pascuali S: Focal glomerulosclerosis in patients with unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 24:649-655, 1983.
 34. Gonzalo A, Matesanz R, Orte L y Ortuño J: Función renal, hipertensión y proteinuria posnefrectomía unilateral. *Nefrología* 6:63-67, 1986.
 35. Gutiérrez-Millet V, Nieto J, Praga M, Usera G, Martínez MA y Morales JM: Focal glomerulosclerosis and proteinuria in patients with solitary kidneys. *Arch Intern Med* 146:705-709, 1986.
 36. Jiménez Mena M y Hernando L: Frecuencia de la insuficiencia renal terminal en monorrenos. Resultado de un estudio multicéntrico. *Nefrología* 8:140-145, 1988.
 37. Ashly OJB y Mostofi FR: Renal agenesis and dysgenesis. *J Urol* 83:211-228, 1960.
 38. Huarte E, Picazol A, Sanz A, Selgas R y Sánchez Sicilia L: Glomerulosclerosis segmentaria y focal parcial en un injerto renal. Comprobación de la teoría de la hiperfiltración (Abstract). *Nefrología* 6. supl., 213, 1986.
 39. Brenner BM, García DL y Anderson S: Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am J Hypertens* 1:335-347, 1988.