

Diálisis y Trasplante

Situación actual del trasplante renal anticipado: una reciente modalidad de trasplante en auge

Cristina Medrano Villarroya, Alejandro Soria Villén, M^a José Aladrén Regidor, Álex Gutiérrez Dalmau, Fco Javier Paúl Ramos, Raquel Pernaute Lavilla, Belén Campos Gutiérrez, Carmen Peralta Roselló, Luis Miguel Lou Arnal.

Hospital Universitario Miguel Servet, Servicio de Nefrología, Zaragoza, España.

Palabras Clave

Trasplante renal, trasplante renal anticipado, supervivencia del injerto, supervivencia del paciente.

Resumen

Introducción y objetivos:

El trasplante renal ha demostrado mejorar la cantidad y la calidad de vida en la enfermedad renal crónica terminal. El tiempo de permanencia en diálisis constituye un factor de mal pronóstico para la supervivencia del injerto y del paciente. En este trabajo pretendemos analizar la incidencia y resultados en los pacientes sometidos a trasplante renal anticipado en nuestro programa de trasplante.

Material y método:

Población a estudio: pacientes trasplantados de donante cadáver en situación prediálisis en la Comunidad Autónoma de Aragón. Periodo de inclusión: 1 Enero 2017 a 31 Diciembre 2018. Se recogen variables demográficas, comorbilidad, complicaciones postrasplante y evolución de la función renal.

Resultados:

Se han realizado un total de 11 trasplantes renales anticipados de un total de 168 trasplantes de donante cadáver (el 6.6%). La edad media de los donantes fue de $65,1 \pm 21$ años y de los receptores $69,5 \pm 7$ años. De las comorbilidades en los pacientes destaca la escasa incidencia de diabetes (9.10%), con una puntuación media del Índice de Charlson de 5.43 ± 1.63 . La evolución del trasplante fue satisfactoria, sin complicaciones graves y sin necesidad de iniciar diálisis postrasplante. La cifra media de creatinina más actual en estos pacientes es de $2,04 \pm 1,64$ mg/dl (mínimo de 0.82, máximo de 6.54 mg/dL).

Conclusiones:

El trasplante renal realizado de forma anticipada destaca por su baja tasa de complicaciones graves y sus favorables datos de supervivencia del receptor y del injerto, permitiendo reducir los costes del tratamiento de la enfermedad renal crónica terminal.

Current situation of preemptive renal trasplant: a new type of trasplant at its peak

Keywords

Kidney transplant, preemptive kidney transplant, graft survival, patient survival.

Abstract

Introduction and outcomes:

Kidney transplant has proved to improve both quantity and quality of life in terminal chronic kidney disease. The time on dialysis strongly associates with lower graft and recipient survival. In this study we want to analyze the incidence and the results in patients with preemptive kidney transplant in our transplant program.

Materials and Method:

Study population: deceased donor kidney transplants in pre-dialysis situation in the Autonomous Community of Aragon. Inclusion period: from the 1st of January 2017 to the 31st of December 2018. Demographic variables, comorbidities, post-transplant complications and the evolution of the renal function have been analyzed in this article.

Results:

11 preemptive kidney transplants have been done out of 168 deceased donor kidney transplants (6.6%). The mean age of the donors was $65,1 \pm 21$, while of the recipients was $69,5 \pm 7$. Talking about the comorbidities, it is interesting the fact that there is a low incidence of Diabetes (9.10%), with a mean Charlson Index punctuation of 5.43 ± 1.63 . We reported a satisfactory transplant evolution, without any severe complications and there was no need of post-transplant dialysis. The current mean creatinine level in these patients is 2.04 ± 1.64 mg / dl (minimum of 0.82, maximum of 6.54).

Conclusions:

Preemptive kidney transplant has a low rate of severe complications, with a favorable graft and recipients survival results. All of this allows to reduce the cost of the treatment of terminal kidney disease.

Introducción

El trasplante renal constituye hoy en día la mejor opción de tratamiento renal sustitutivo que podemos ofrecer a nuestros pacientes que se encuentran en situación de enfermedad renal crónica terminal, mostrando los mejores datos en cuestión de cantidad y calidad de vida.^{1,2} Esto queda ampliamente demostrado en múltiples estudios que se han ido realizando, por ejemplo, el estudio americano de Wolfe et al, con un datos de un 68% de menor riesgo de mortalidad en los pacientes trasplantados (tasa anual de mortalidad de 3.8/100 pacientes/año) frente a los pacientes en lista de espera (tasa de 6.3/100 pacientes/año).³

Los datos también favorecen al trasplante renal si lo comparamos frente a otras modalidades de tratamiento renal sustitutivo, como podemos apreciar en el registro anual de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) en 2017, donde, los datos de mortalidad anual van a favor del trasplante renal (un 2.8% de mortalidad anual frente al 16.8% de la hemodiálisis y el 10.1% de la diálisis peritoneal).⁴

Dentro del trasplante renal encontramos una modalidad en auge en los últimos años, la realización del trasplante de forma anticipada, es decir, antes de que el paciente haya iniciado cualquier otro tipo de terapia renal sustitutiva previa. El porcentaje de trasplante renal que se realiza pre-diálisis es muy variable en los distintos países. En países europeos como Noruega, supone un 15% del total de trasplantes, en Estados Unidos en torno a un 20-25%, mientras que en España, en el 2017 se llevaron a cabo 238 trasplantes de esta modalidad, una proporción en torno al 11% los últimos años.¹ Destacar la potenciación del trasplante anticipado en la población pediátrica, ya que, si bien, en este trabajo veremos las ventajas que presenta la realización del trasplante pre-diálisis en cualquier paciente, a nivel de los pacientes pediátricos es especialmente importante evitar el inicio de otras modalidades de tratamiento renal sustitutivo, de ahí que veamos como la proporción de trasplante anticipado en los pacientes infantiles es mayor en todos los países (España: 20%, Suecia: 70%).^{1,3,5} Cabe destacar también la importante indicación del trasplante anticipado en los pacientes diabéticos, ya que presentan unas mayores tasas de mortalidad que el resto de la población en hemodiálisis.^{1,5}

Con este trabajo, pretendemos ver la proporción de trasplante renal anticipado que se realiza dentro de nuestro programa de trasplante y analizar las características que presentan tanto donantes como receptores. Además, buscamos valorar cuáles son los resultados obtenidos, sobre todo en referencia a la evolución, tanto a corto como a largo plazo, y al pronóstico de nuestros pacientes trasplantados en estas circunstancias.

Material y métodos

Se trata de un estudio observacional, longitudinal y retrospectivo. La muestra de este estudio la componen los pacientes

trasplantados de donante cadáver en situación prediálisis en la Comunidad Autónoma de Aragón (Hospital Miguel Servet de Zaragoza), en el período que abarca desde el 1 de enero de 2017 al 31 de diciembre de 2018. Se ha incluido a los pacientes que contaban con uno o varios trasplantes previos, siempre que el paciente no hubiera iniciado cualquier otra modalidad de terapia renal sustitutiva previa. Como criterio de exclusión, no se ha incluido a pacientes que fueron trasplantados de otro órgano de forma concomitante (por ejemplo, los trasplantes cardio-renales).

Con respecto a las variables recogidas para la realización del estudio, del donante, se recogieron las variables edad y sexo. Del receptor, como variables sociodemográficas: edad, sexo, hospital de referencia, fecha de entrada en lista de espera, fecha de realización del trasplante, filtrado en el momento de inclusión y en el momento del trasplante renal. Con respecto a las comorbilidades del receptor, se han recogido la presencia de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, dislipemia, diabetes, evento cardiovascular como cardiopatía isquémica o accidente cerebrovascular previo), así como el cálculo del Índice de Charlson. Como variables referentes al trascurso del trasplante, se ha recogido el tipo de inmunosupresión utilizada en la inducción, así como la presencia de las siguientes complicaciones: infección del tracto urinario, sepsis, necesidad de transfusión, necesidad de realización de hemodiálisis, reintervención quirúrgica, trasplantectomía y rechazo agudo. Otras variables incluidas en este sentido han sido la fecha de ingreso y la fecha de alta. Con respecto a la evolución posterior al trasplante, a largo plazo, se ha registrado la cifra de creatinina al alta, 1 mes, 3 meses, 6 meses, 12 meses, 18 meses, 24 meses post-trasplante, y última cifra de creatinina registrada, junto con la fecha en la que se realizó la analítica.

Para definir la cifra de filtrado glomerular en los diferentes momentos del estudio se ha utilizado la fórmula CKD-EPI. Para considerar como presente un retraso en la función del injerto se utilizó el criterio clásico que lo define como necesidad de hemodiálisis en la primera semana post-trasplante⁶. Por último, se consideraría como rechazo agudo, la presencia de confirmación por lesión anatomopatológica en biopsia renal.

Así mismo, para la definición de sepsis, nos hemos basado en la establecida por el grupo de trabajo formado por expertos en sepsis de la European Society of Intensive Care Medicine y de la Society of Critical Care Medicine, utilizando la escala SOFA (Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment) para establecer el diagnóstico de sepsis.¹⁹

Con respecto a los métodos estadísticos empleados para la realización del trabajo, se han empleado únicamente parámetros de estadística descriptiva. Para las variables cuantitativas se ha calculado parámetros de dispersión (media y mediana), expresados siempre junto con el cálculo de la desviación estándar (DE). Los resultados obtenidos del análisis de parámetros de dispersión en las variables cuantitativas se han representado en forma de gráficos de líneas.

Para las variables cualitativas se ha realizado un análisis de fre-

cuencias, expresándolo tanto en números absolutos como mediante porcentajes. Para la representación gráfica de estos resultados se han utilizado gráficos de barras.

Dadas las características del estudio no se ha considerado la realización de parámetros de estadística analítica para variables de distribución no normal.

Resultados

De los 168 trasplantes renales que se realizaron en el período de dos años entre 2017 y 2018 en nuestro hospital, un total de 11 fueron trasplantes renales realizados prediálisis de donante cadáver (6,6%). La edad media de los donantes fue de $71,91 \pm 7,65$ años, siendo la de los receptores muy similar ($69,64 \pm 6,27$ años). El filtrado glomerular medio con el que los pacientes fueron incluidos en lista de espera fue de $13,41 \pm 2,99$, y se trasplantaron con un filtrado medio de $11,62 \pm 2,14$.

Con respecto a la etiología causante de la enfermedad renal de nuestros pacientes, destacaron las glomerulopatías como las entidades más frecuentes (5 casos), seguida por la nefroangioesclerosis (3 casos), frente a otras causas menos frecuentes (Figura 1).

Si analizamos el hospital de procedencia de los pacientes, la mayoría provenían del Hospital Miguel Servet (45.45%), seguido

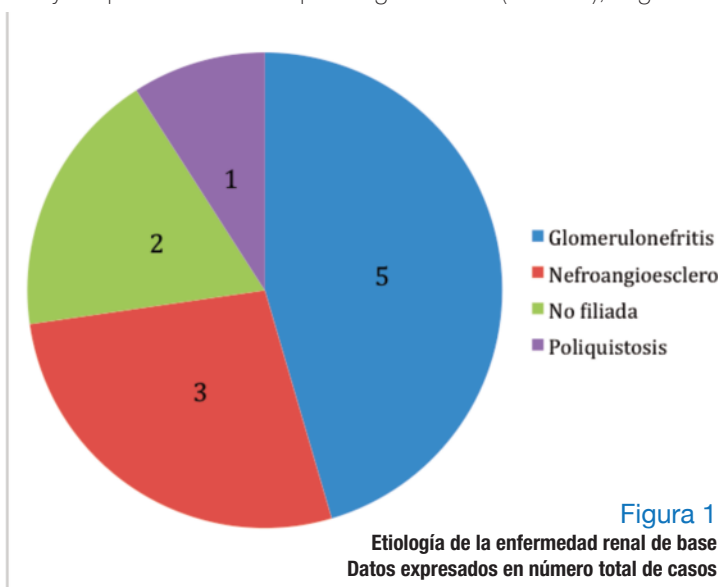


Figura 1

Etiología de la enfermedad renal de base
Datos expresados en número total de casos

del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (18.18%) y el Hospital Obispo Polanco de Teruel (18.18%), entre otros.

En el estudio de comorbilidades encontramos como predominantes aquellas patologías más frecuentes en la población (hipertensión en el 100% de los pacientes y dislipemia en un 81.80%), entre otras menos frecuentes. Es de interés el hecho de que la Diabetes Mellitus sólo está presente en un paciente de los 11 de la muestra (9.10%). (Figura 2.). Realizando el cálculo del índice de Charlson obtuvimos una media de 5.45 ± 1.44 (mínimo de 4.00- máximo de 8.00).

En referencia a la evolución post-trasplante inmediata, observamos que no hubo ninguna complicación grave (rechazo agudo, trombosis, sepsis ni trasplantectomía), así como que no se registró ningún caso que manifestara retraso en el funcionamiento del injerto (ningún paciente requirió hemodiálisis post-trasplante).

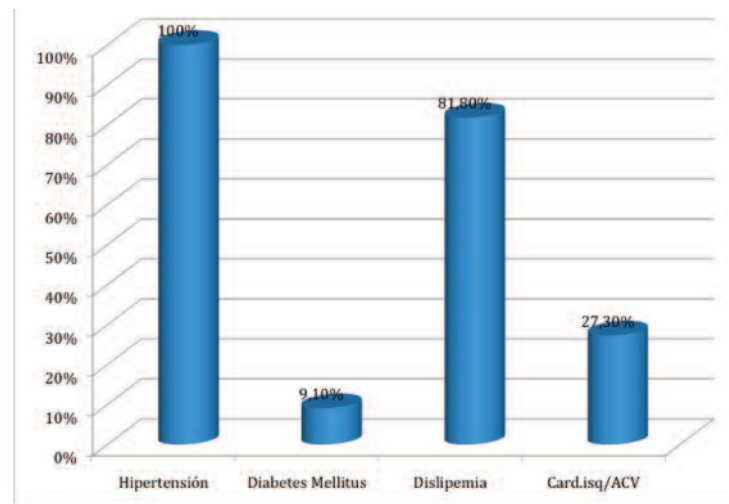


Figura 2

Comorbilidades de la población a estudio. (Datos de frecuencia expresados como porcentaje).

Card.isq: cardiopatía isquémica. ACV: accidente cerebrovascular.

Únicamente, como complicaciones leves, un 45.5% de los pacientes padeció una infección del tracto urinario no complicada, y también un 45.5% requirió transfusión post-trasplante.

Los resultados obtenidos en la evolución de la función renal post-trasplante quedan reflejados en la Figura 3. Como vemos, la evolución de la función renal es satisfactoria, y la cifra media de creatinina de los datos más actuales de los que disponemos de estos pacientes es de 2.09 ± 1.56 mg/dL, teniendo en

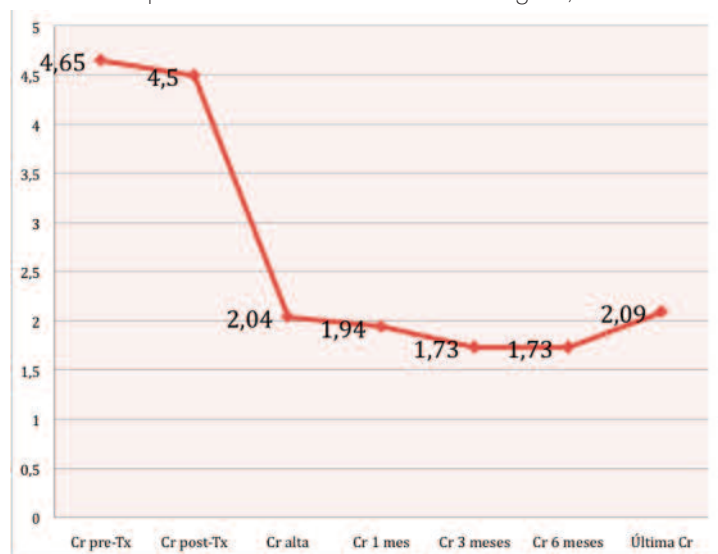


Figura 3

Evolución de la función renal post-trasplante (cifra media de creatinina en mg/dL)
Cr: cifra media de creatinina. Pre-Tx: pre-trasplante. Post-Tx: post-trasplante.

cuenta que dada la baja muestra del estudio, los valores extremos modifican en gran magnitud la media (valor mínimo de 0.82 y máximo de 6.54 mg/dL).

Discusión

El trasplante renal realizado en pacientes en situación prediálisis viene dándose desde hace años, y ya se han ido elaborado múltiples estudios en esta materia, sobretodo estableciendo comparaciones con el trasplante realizado una vez el paciente ya ha iniciado otra modalidad de tratamiento

renal sustitutivo. Algunos de esos trabajos son, por ejemplo, el estudio de Kakiske et al, (2002), que incluye 38836 pacientes, un estudio retrospectivo en el que se demostró la reducción de la pérdida del injerto renal (un 25% en el caso del trasplante anticipado de donante cadáver), y la reducción de la mortalidad (26% en donante cadáver).⁷

El estudio de Asderakis et al, con una muestra de 1463 pacientes trasplantados, halló unos mejores datos de supervivencia al año, 5 y 10 años a favor del trasplante renal anticipado, con una *p* significativa ($p=0.05$), tanto en el trasplante con donante cadáver como vivo.⁸

Por último, el trabajo realizado por Meier et al, con una muestra muy importante (73103 pacientes trasplantados), buscaba analizar la influencia del tratamiento sustitutivo mediante hemodiálisis previo al trasplante en la supervivencia del paciente posterior al trasplante, demostrando de forma estadísticamente significativa como la mortalidad post-trasplante va aumentando cuanto mayor tiempo ha pasado el paciente previamente en hemodiálisis.⁹

Los factores que se ven involucrados en el hecho de que el trasplante renal tenga mejor pronóstico cuando se realiza previamente a que el paciente haya iniciado otra modalidad de trasplante renal sustitutivo (destacando la hemodiálisis), también han sido objeto de estudio. En primer lugar, se han identificado varios factores que condicionan que el paciente en diálisis presente una situación basal desfavorable para enfrentarse a la coyuntura que supone someterse al trasplante renal. Estos pacientes presentan un incremento de sustancias proinflamatorias y pro-aterogénicas (como la homocisteína, PCR y lipoproteínas), un estado de malnutrición y de inflamación crónica, y están sometidos a un inadecuado aclaramiento de metabolitos. Todo ello influye negativamente en la supervivencia del injerto y del huésped una vez se ha realizado el trasplante renal.¹⁰

Otro factor implicado en el pronóstico favorable, sobre todo a corto plazo, que presenta el trasplante renal anticipado, tiene que ver con la baja tasa de retraso en la función del injerto que presenta. A este respecto, el estudio de Luo et al, que compara este y otros aspectos en 32 pacientes trasplantados de forma anticipada frente a 132 trasplantados de forma convencional, obtiene una tasa de 0 casos de retraso en la función del injerto en los pacientes trasplantados prediálisis, frente a un 14.64% en el otro grupo, con una *p* significativa ($p=0.03$).¹¹

También se ha visto una reducción de la tasa de rechazo agudo en el trasplante renal anticipado, como queda demostrado en el estudio anteriormente mencionado, en el cual el grupo de trasplante renal prediálisis muestra una tasa de rechazo agudo de un 12.5% frente a un 32.58% en el grupo de trasplante convencional, con una *p* significativa de 0.04.¹¹ Este resultado concuerda con otros estudios que evalúan este mismo aspecto del trasplante renal anticipado.^{12,13,14}

Los beneficios del trasplante renal anticipado también se aprecian en los pacientes de edad avanzada, como demuestra el

trabajo realizado por Morales et al., del Hospital 12 de Octubre de Madrid, en cuyo estudio, con una media de edad de donantes y receptores cercana a 74 años, han observado una supervivencia del injerto renal a 5 mayor en su grupo de pacientes trasplantados de forma anticipada y un retraso en la función del injerto renal menor en este grupo, ambos datos con resultados estadísticamente significativos.¹⁸

El trasplante renal anticipado nos plantea un problema moral y ético, ya que implica trasplantar a un paciente que todavía no ha iniciado otra terapia renal sustitutiva cuando tenemos en lista de espera pacientes que ya se encuentran en tratamiento sustitutivo previo, y que están sufriendo las consecuencias de ello.^{15,16,17} Debemos considerar el que problema de la escasez de órganos es una limitación importante, aunque se han planteado medidas que han conseguido incrementar tanto el número de donaciones (donación en asistolia, donante añoso, donante vivo). Como dato optimista en este aspecto, estas medidas han llevado a España el último año a un record histórico de 48.0 donantes por millón de población (un incremento del 37% en los últimos 5 años).¹ Al disponer de mayor número de órganos, en ocasiones nos podemos plantear el trasplante renal anticipado cuando no disponemos de un receptor óptimo que haya iniciado tratamiento renal sustitutivo previo.

Por último, plantear las limitaciones de nuestro estudio, ya que presenta una muestra pequeña (11 pacientes), con un seguimiento en el tiempo relativamente corto, a la hora de evaluar la evolución a largo plazo de los pacientes, y por último, sin grupo control, que nos permita evaluar de forma comparativa los resultados obtenidos en los receptores de trasplante renal prediálisis.

La conclusión a la que llegamos a nuestro estudio y con la bibliografía revisada, es que, actualmente, el trasplante renal anticipado supone una pequeña proporción del total de trasplantes renales realizados (6.6 % en nuestros dos años de seguimiento). Ha quedado demostrada su favorable evolución, con muy baja tasa de complicaciones graves (ningún caso de rechazo agudo ni retraso en la función del injerto en nuestro estudio), y con datos positivos en cuanto a la supervivencia a largo plazo del paciente y del injerto. Estos datos favorables invitan a potenciar esta modalidad de trasplante en cualquier posible receptor (incluido pacientes de edad avanzada), siempre y cuando no suponga un aumento desmesurado de las listas de espera y se genere el detrimento de los pacientes que ya han iniciado otro tratamiento renal sustitutivo.

Bibliografía

- 1 Morales E. Trasplante renal anticipado. *Nefrología*. 2008; Supl 3: 123-128.
- 2 Jay LJ, Dean PG, Helmick RA, Stegall MD. Reassessing Preemptive Kidney Transplantation in the United States: Are we making progress? *Transplantation*. 2016; 100(5): 1120-1127.
- 3 Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK: Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on

- dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 341: 1725–1730, 1999
- 4 Registro español de enfermos renales. Informe de 2017. Disponible en www.senefro.org
 - 5 Álvarez Y, Magrans C, Mármol A, Gutiérrez F. Pre-and post-dialysis renal transplant: A comparative study of transplants from deceased persons. *Revista Cubana de Medicina*. 2011; 50(2): 133-139.
 - 6 Mallon DH, Summers DM, Bradley JA, Pettigrew GJ. Defining Delayed Graft Function after Renal Transplantation: Simplest Is Best. *Transplantation* 2013; 96: 885-889.
 - 7 Kakisje BL, Snyder JJ, Matas AJ, Ellison MD, Gill JS, Kausz AT. Preemptive Kidney Transplantation: The Advantage and the Advantaged. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13: 1358–1364.
 - 8 Asderakis A, Augustine T, Dyer P, Short C, Campbell B, Parrott NR, Johnson RW. Pre-emptive kidney transplantation: the attractive alternative. *Nephrol Dial Transplant* . 1998; 3: 1799-1803.
 - 9 Meier-Kriesche H, Port FK, Ojo AO, Rudich SM, Hanson JA, Cibrik DM et al. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int*. 2000; 58: 1311-1317.
 - 10 Girndt M, Sester M, Sester U, Kaul H, Köhler H. Molecular aspects of T- and B-cell function in uremia. *Kidney Int Suppl*. 2001; 78: 206-211.
 - 11 Luo M, Qiu F, Wang Y, Zhou Z. Preemptive Deceased-Donor Renal Transplant in Adults: Single-Center Experience and Outcome. *Exp Clin Transplant*. 2012; 2: 101-104.
 - 12 Roake JA, Cahill AP, Gray CM, Gray DW, Morris PJ. Preemptive cadaveric renal transplantation--clinical outcome. *Transplantation*. 1996; 62(10): 1411-1416.
 - 13 Katz SM, Kerman RH, Golden D, et al. Preemptive transplantation-an analysis of benefits and hazards in 85 cases. *Transplantation*. 1991; 51(2): 351-355.
 - 14 Sayin B, Colak T, Tural E, Sezer S. Comparison of preemptive kidney transplant recipients with nonpreemptive kidney recipients in single center: 5 years of follow-up. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2013; 6: 95-99.
 - 15 Friedewald JJ, Reese PP. The Kidney-First Initiative: What is the Current Status of Preemptive Transplantation? *Adv Chronic Kidney Dis*. 2012; 19(4): 252-256.
 - 16 Akkina SK, Muster H, Steffens E, Kim SJ, Kasiske BL, Israni AK. Donor exchange programs in kidney transplantation: rationale and operational details from the north central donor exchange cooperative. *Am J Kidney Dis*. 2011; 57:152–158.
 - 17 Grams ME, Chen BP, Coresh J, Segev DL. Preemptive Deceased Donor Kidney Transplantation: Considerations of Equity and Utility. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8.
 - 18 Morales E, Gutiérrez E, Hernández A, Rojas-Rivera J, Gonzalez, E, Hernández E, et al. Preemptive kidney transplantation in elderly recipients with kidneys discarded of very old donors: A good alternative. *Nefrología*. 2015; 35(3): 246-255.
 - 19 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801-810.