

La experiencia de los equipos de trasplante y el progreso en el conocimiento de la inmunología del trasplante han mejorado enormemente los resultados de los trasplantes a corto plazo: menos fracaso primario del injerto, menos rechazo agudo y menos causas de pérdida del injerto debido al rechazo agudo. Este hecho, junto con la actual falta de órganos y el progresivo envejecimiento de los donantes, ha conducido a una ampliación de los criterios de aceptación de los donantes. Pero aunque los resultados inmediatos hayan sido suficientes, sin duda el grado de función y supervivencia conseguido por los riñones de más de 60 años es peor que el de los menores de 60 años. Además, la calidad de vida de los pacientes con función renal subóptima se ve a menudo agravada por la anemia, la hipertensión y la retención hidrosalina. Este concepto ya aparece descrito en los libros de texto de los años setenta: el éxito del trasplante está directamente relacionado con la calidad del riñón del donante.

¿Qué estrategias debemos plantearnos para mejorar el número y calidad de los riñones que ofrecemos a nuestros pacientes? La primera —cae por su propio peso—, es la donación de riñón vivo emparentado, que es casi anecdótica en Cataluña, mientras que en otros países occidentales supone un 15-20% de las donaciones. Esta estrategia implica aumentar el número de donantes y mejorar la calidad de los órganos. La segunda es mejorar la calidad del trasplante que se ofrece. Pero, ¿cómo hacerlo? La respuesta podría ser aumentando la cantidad.

INTRODUCCIÓN E HIPÓTESIS ACTUALES

En la pérdida crónica de los injertos por rechazo crónico o, más genéricamente, por nefropatía crónica del trasplante, intervienen indudablemente mecanismos inmunes, humorales y celulares propios del reconocimiento del injerto como no propio. La intensidad de esta agresión inmune es muy variable. Dejando a un lado la alorrespuesta inmune, podemos plantear el problema en los mismos términos que empleamos ante un paciente con insuficiencia renal crónica. Dicho de otro modo, la evolución hacia la pérdida del injerto en un receptor de un riñón subóptimo viene guiada por los mismos mecanismos implicados en la progresión de lesión en el riñón nativo.

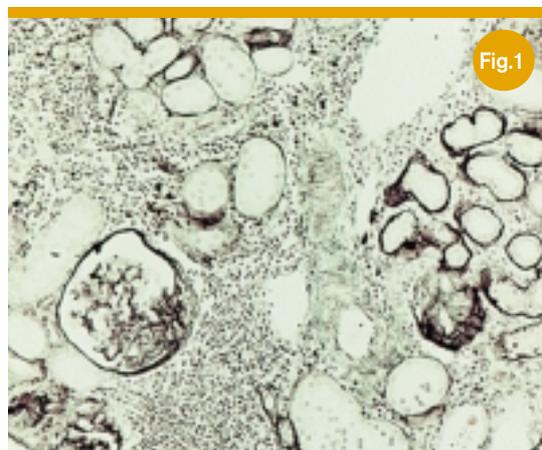
En todos los libros de fisiología renal se dice que el flujo sanguíneo renal constituye un 20% del gasto cardíaco, alrededor de 1,2 litros de sangre por minuto. En términos de flujo por gramo de tejido, es superior a cualquier otro órgano del cuerpo; por ejemplo, es cuatro veces el del hígado u ocho veces el coronario. La unidad básica de funcionamiento renal es la nefrona, y cada

Influencia de la masa renal en la aparición de insuficiencia renal crónica después de isquemia caliente prolongada

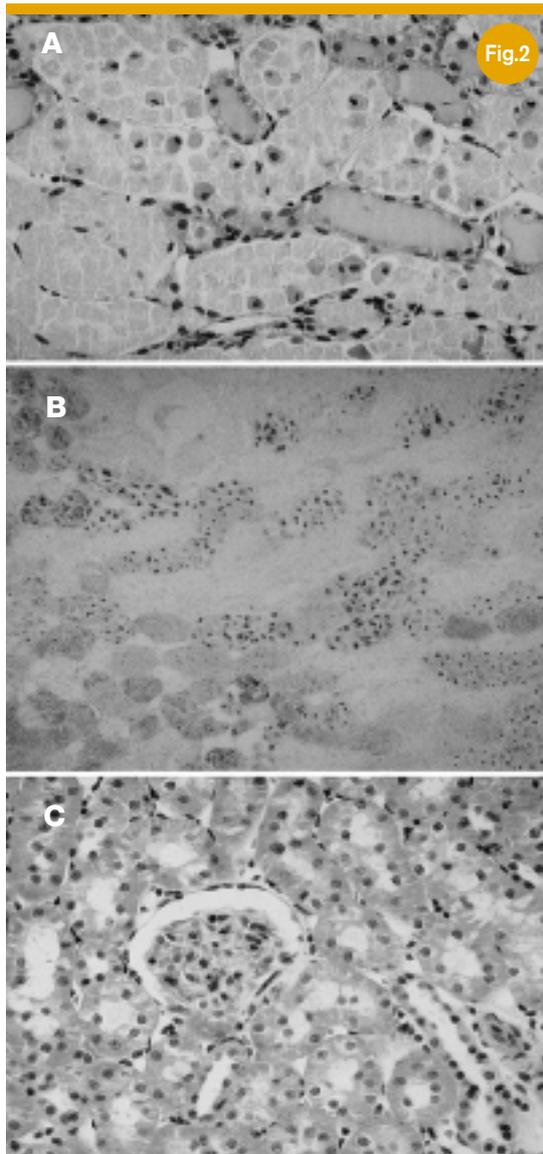
El premio 2001 al mejor artículo publicado sobre trasplante, convocado por la Fundació Catalana de Trasplantament y la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, fue otorgado al Dr. José M^a Cruzado por su trabajo —con la colaboración de los Dres. Joan Torras, Marta Riera, Inmaculada Herrero, Miguel Hueso, Luis Espinosa, Enric Condom, Núria Lloberas, Jordi Bover, Jeroni Alsina y Josep M^a Grinyó— *Influence of nephron mass in the development of chronic renal failure after prolonged warm renal ischemia*, publicado en *Am J Physiol*, agosto 2000, que se resume a continuación.

riñón tiene entre 1 y 1,3 millones de nefronas, dependiendo de factores ambientales como la dieta de la madre durante el embarazo; por ejemplo, hay una relación directa entre el contenido de proteínas en la dieta de la madre y el número de glomérulos al nacer.

Las nefronas tienen que hacer frente a una exigente demanda, ya que han de filtrar aproximadamente 180 litros al día, de los cuales sólo se eliminará en forma de orina una pequeña proporción. ¿Qué sucede cuando a un paciente se le practica una nefrectomía y pierde la mitad de su masa renal funcionante? Afortunadamente, la capacidad de adaptación de las nefronas permite asumir la demanda sin grandes repercusiones clínicas, aunque con los años puede aparecer una cierta tendencia a sufrir una ligera hipertensión.



Lesiones renales crónicas a las 52 semanas después de 60 minutos de isquemia caliente y nefrectomía contralateral: esclerosis glomerular, atrofia tubular, fibrosis intersticial e hiperplasia intimal.



Lesiones renales a las 24 h después de 60 minutos de isquemia caliente. No se aprecian diferencias entre animales con uno (1WIK) o dos riñones (2 WIK) respecto al grado de necrosis (A) o apoptosis (B) de las células tubulares renales. En el panel C se representa un riñón normal sin isquemia y con arquitectura renal conservada.

Si tenemos en cuenta que en un riñón adulto no pueden formarse nuevas nefronas, después de la reducción de masa renal, el filtrado glomerular por nefrona aumenta, a la vez que estas nefronas se hipertrofian, como demostraron por primera vez Addis y Oliver en conejos. A partir de una reducción crítica de nefronas, por ejemplo en modelos de nefrectomía 5/6, la capacidad compensatoria se ve superada y, a la vez que aumenta el filtrado glomerular por nefrona o hiperfiltración, aparece hipertensión glomerular, probablemente por la pérdida de la capacidad reguladora del flujo por la arteriola aferente, y se ponen en marcha los mecanismos que producirán pérdida progresiva de nefronas y depósito de matriz extracelular. Esta teoría, propuesta por Barry Brenner en los años setenta, continúa vigente como concepto, aunque matizada por los recientes avances en el conocimiento de la progresión de la lesión renal.

En el Servicio de Nefrología del Hospital de Bellvitge nos preocupa desde hace años la lesión de isquemia y reperfusión. Y no es por capricho, sino que se deriva del hecho de que hasta un 30% de los enfermos precisan diálisis postrasplante debido a necrosis tubular aguda y, lo que es más importante, según nuestros resultados, la presencia de necrosis tubular aguda implica una peor supervivencia del injerto, especialmente cuando el injerto es subóptimo.

La lesión de isquemia y reperfusión es inherente al trasplante. El riñón del donante cadáver sufre alteraciones de la perfusión durante la agonía y daño durante la preservación en frío. Durante la reperfusión se generan radicales libres de oxígeno y se desencadena una lesión inflamatoria, cuyos actores fundamentales son el endotelio y los leucocitos. Habitualmente trasplantamos un solo riñón, es decir, la mitad de la masa renal, y este riñón, aparte de las agresiones inmunes, sufre siempre una lesión inflamatoria de isquemia y reperfusión que comporta una pérdida añadida de masa renal. Por lo tanto, el futuro del trasplante deriva de la calidad del órgano, pero también de la gravedad de la lesión de isquemia y reperfusión.

En un trabajo previo realizado en ratas demostramos que al añadir 60 minutos de isquemia caliente a un animal nefrectomizado se inducían unas lesiones crónicas parecidas a las de la nefropatía crónica del trasplante, y que estas lesiones eran más graves y de aparición más rápida si el animal era añoso. Estas lesiones consistían en glomerulosclerosis, hiperplasia intimal, atrofia tubular y fibrosis intersticial (Fig. 1).

Pero volviendo a la cuestión inicial, ¿cómo se puede mejorar el resultado del trasplante en casos de donante subóptimo? Una respuesta es que la oferta de masa renal se puede mejorar trasplantando dos riñones, lo que se denomina trasplante renal doble. La hipótesis de nuestro trabajo era tan simple como ésta: si un riñón sometido a una grave agresión de isquemia, como podría suceder con los órganos precedentes de un donante a corazón parado, desarrolla lesión renal crónica, ¿qué pasaría si en lugar de haber un solo riñón se mantuviesen los dos riñones?

MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

Se definieron cuatro grupos experimentales utilizando ratas macho Sprague-Dawley: animales con dos riñones (2NK), con un riñón (1NK), con dos riñones con isquemia caliente de 60 minutos bilateral (2WIK) y con un único riñón sometido a 60 minutos de isquemia caliente (1WIK).

El diseño del trabajo tenía dos partes diferenciadas. La primera se centraba en el estudio de las lesiones agudas derivadas de la lesión de isquemia y reperfusión, pues podía suceder que la gravedad de las lesiones agudas dependiera de la presencia de uno o dos riñones y de ello se derivara una diferente evo-

lución a largo plazo. Para valorar estas lesiones agudas los animales se siguieron 24 horas y 7 días. Comprobamos cómo el grado de insuficiencia renal después de la isquemia era similar entre el grupo con uno o dos riñones, aunque la creatinina se normalizaba antes en el grupo con dos riñones. Las lesiones histológicas de necrosis y apoptosis en las células epiteliales renales, así como el infiltrado leucocitario, eran similares en los dos grupos (Fig. 2). Respecto al grado de lesión aguda, parece que ofrecer más masa renal no atenúa esta lesión y, por lo tanto, la recuperación más rápida de la función renal en el grupo con dos riñones puede simplemente reflejar la suma del filtrado glomerular de los dos riñones. Estos resultados coincidían con los publicados por otros autores como Fried. Incluso, en estudios llevados a cabo en los años ochenta por Finn –realizando isquemia renal unilateral–, o bien por Coffman –trasplantando un riñón–, al dejar los riñones nativos funcionantes se observaba que la presencia de masa renal funcionante empeoraba las lesiones agudas de isquemia y reperfusión, o bien retrasaba su recuperación.

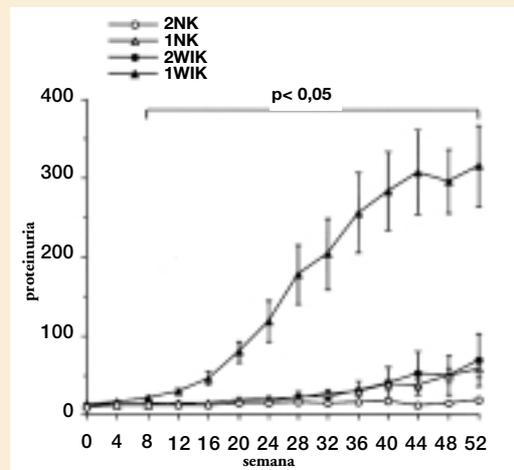
A pesar de la igualdad del daño agudo, la evolución crónica de las lesiones era completamente diferente en función de si había uno o dos riñones. Seguimos la evolución de estos animales durante 52 semanas, y al final del seguimiento los sometimos a monitorización con vigilancia continua de la presión arterial, mediante catéter arterial, y cateterizamos por separado los uréteres para recoger orina y poder calcular en cada uno de los riñones el aclaramiento de inulina y paraaminohipurato como medida del filtrado glomerular y flujo plasmático renal, respectivamente.

Después de recuperarse del fracaso renal agudo, el aclaramiento de creatinina se igualaba en los dos grupos y era idéntico al de los animales sin isquemia, tanto monorrenos como con dos riñones. Esto significaba que el filtrado por nefrona era superior en el grupo monorreno con isquemia que en el grupo con dos riñones con isquemia. Progresivamente, los animales monorrenos con isquemia (1WIK) desarrollaban proteinuria y su aclaramiento de creatinina iba descendiendo hasta aparecer insuficiencia renal progresiva, con traducción histológica en forma de glomerulosclerosis, hiperplasia intimal y daño tubulointerstitial. En cambio, a los animales con dos riñones sometidos a isquemia (2WIK), después de recuperarse del fracaso renal agudo, todavía les quedaba suficiente masa renal para evitar la aparición de proteinuria, insuficiencia renal y lesiones histológicas de daño renal crónico (Fig. 3).

Se analizó la función de cada riñón por separado a las 52 semanas de seguimiento. El grupo monorreno con isquemia (1WIK) presentaba una clara reducción del flujo plasmático renal y del filtrado glomerular respecto al control (2NK). En cambio, el grupo con dos riñones con isquemia (2WIK) y el grupo monorreno (1NK) presentaban unos valores

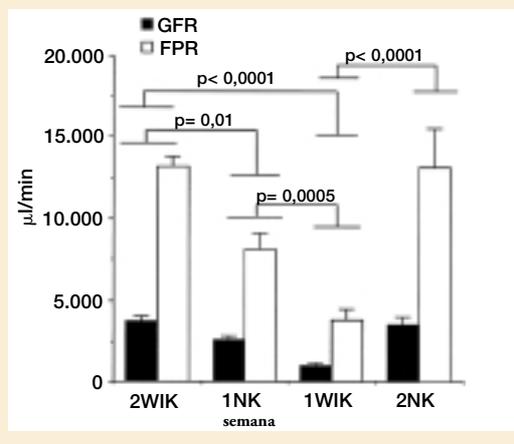
Proteinuria durante el seguimiento de 52 semanas.

Fig.3



Estudios funcionales a las 52 semanas. Se determinaron las variables GFR y FPR mediante aclaramiento de inulina y PAH, respectivamente.

Fig. 4



funcionales similares al del control con dos riñones sin isquemia (2NK) (Fig. 4).

Se siguió a un grupo con dos riñones, uno de los cuales había sufrido isquemia y el otro no, y pudo comprobarse cómo a las 52 semanas el riñón que había sufrido isquemia soportaba el 40% de la función y el otro el 60%, siendo la suma de los dos similar a la del control. Parecía por tanto que después de la isquemia el riñón había perdido como mínimo un 10% de su función, y que esta función perdida la compensaba el riñón contralateral.

CONCLUSIONES

Según los resultados del trabajo, se puede hipotetizar que después de la nefrectomía y la isquemia se pierden como mínimo el 60% de nefronas, las nefronas que quedan se hipertrofian y filtran más proteínas, la

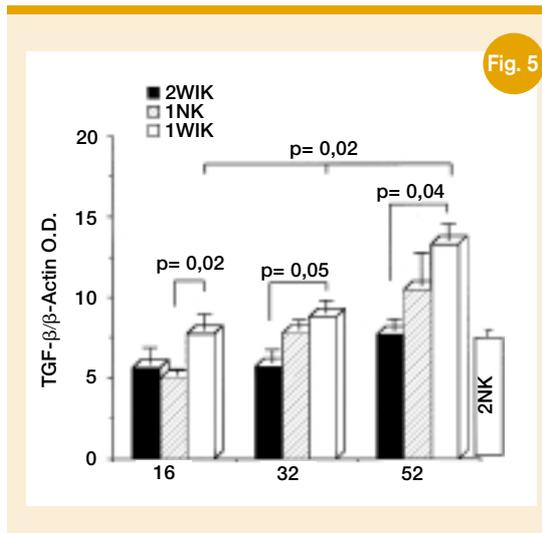


Fig. 5
RNAm de TGF-beta 1 en el tejido renal, a las 16, 32 y 52 semanas de seguimiento.

proteinuria ejerce daño tubular que hace perder más nefronas, y el fenómeno se autoalimenta. Entre los mecanismos involucrados en estas lesiones crónicas relacionadas con la reducción de masa renal, la inducción de *transforming-growth factor beta 1* puede desempeñar un papel central. Según nuestros resultados, que demuestran una evidente inducción de este factor de crecimiento en las células tubulares y de la pared vascular en el grupo monorreno con isquemia, se puede establecer la siguiente hipótesis de trabajo. Después de una agresión como la isquemia se produce liberación de factores de crecimiento involucrados en la reparación tisular, entre ellos el *transforming-growth factor beta 1*. También la reducción de masa renal induce la síntesis de angiotensina II y ésta favorece la liberación del *transforming-growth factor beta 1* de las células tubulares renales. Incluso, la proteinuria favorece la expresión de moléculas de adhesión y por lo tanto de infiltrado leucocitario, que también es capaz de liberar *transforming-growth factor beta 1*. Este factor de crecimiento aumenta la síntesis e inhibe la degradación de la matriz extracelular, a la vez que promueve la transformación de la célula tubular renal en miofibroblasto, fenómeno que acaba provocando la esclerosis renal. En esta situación de daño renal crónico se ha propuesto que fármacos como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II o los antagonistas del receptor de la angiotensina II podrían ser útiles. Según nuestro trabajo, este círculo patogénico se puede romper de raíz aumentando la masa renal: si después de una grave agresión sobre los riñones hay suficiente masa renal, no hay hiperfiltración, no aumenta el *transforming-growth factor beta 1* y no se produce esclerosis renal (Fig. 5). Por lo tanto, este trabajo da base teórica para comprobar clínicamente la utilización del doble trasplante a fin de mejorar los resultados a largo plazo en casos de

riñones subóptimos debido a un grave episodio de isquemia, por ejemplo más de 45 minutos de isquemia caliente o una isquemia fría superior a 36 horas.

RECOMENDACIONES

Nuestro Centro es pionero en Cataluña en la realización de doble trasplante renal en caso de riñones subóptimos, fundamentalmente aquellos procedentes de donantes añosos. La estrategia del doble trasplante no es excluyente de otras, como acortar el tiempo de preservación renal. Aún más, es necesario actuar con prudencia y evitar la reducción del número de trasplantes, es decir, realizar un doble trasplante cuando en realidad el trasplante simple podría ser igualmente viable. Hemos de tener presente que la finalidad del doble trasplante es aumentar el *pool* de donantes aprovechando órganos que por sus características no se podrían trasplantar por separado. Personalmente, creo que del análisis de los resultados a largo plazo se podrán extraer conclusiones de gran importancia clínica.

Para acabar, querría plantear las siguientes reflexiones. En primer lugar, la evolución del trasplante renal, aunque modulada por factores inmunológicos, viene regida por los factores de progresión de daño renal comunes a cualquier nefropatía. En segundo lugar, el conocimiento científico progresa y se genera una cantidad de información enorme cada vez más elemental. De vez en cuando, hay que volver a conceptos más genéricos y clásicos, por ejemplo el de la teoría de la hiperfiltración, y revisarlos aplicando los conocimientos actuales. Ello facilita la comprensión de los problemas clínicos y la generación de alternativas terapéuticas.

.....
Josep M^o Cruzado

Servicio de Nefrología

Unidad de Trasplante Renal

Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge, Barcelona