

Trasplante cardio-renal. Evolucion del injerto renal

Gutiérrez Baños JL, Portillo Martín JA, Aguilera Tubet Carmen, Ballesteros Diego R, Zubillaga Guerrero S, Ramos Barseló E.

Servicio de Urología Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

Actas Urol Esp. 2008;32(4):430-434

RESUMEN

TRASPLANTE CARDIO-RENAL. EVOLUCIÓN DEL INJERTO RENAL

Introducción: La mejora en las técnicas de conservación de órganos, quirúrgicas y en el tratamiento inmunosupresor ha permitido que los pacientes necesitados de un segundo órgano sean incluidos en lista de espera para trasplante bien sincrónico o asincrónico.

Objetivos: Revisión de los resultados obtenidos en el trasplante renal (TxR) en pacientes con trasplante cardíaco (TxC) bien de forma sincrónica o asincrónica.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de los pacientes con TxC y TxR realizados en nuestro Hospital. Se revisaron las características de los pacientes, causa del fallo cardíaco y renal, evolución del injerto renal y paciente así como las complicaciones del TxR.

Resultados: Entre 1985 y 2006 realizamos 411 TxC, en 7 de estos pacientes (1,7%) realizamos 9 TxR, 2 sincrónicos y 7 asincrónicos. Los 7 pacientes eran varones con una edad media al TxC de 51.3 ± 12.2 años (24-60); la causa del TxC fue miocardiopatía dilatada en 4 (57,2%), cardiopatía reumática en 1 (14,3%) y cardiopatía isquémica en 2 (28,5%).

La edad al TxR fue 57.5 ± 11.2 años (32-68); la causa de insuficiencia renal fue nefrotoxicidad por ciclosporina en 3 (33,3%), nefroangiogenesis en 1 (11,1%), nefropatía intersticial crónica en 2 (22,2%), glomerulonefritis membranoproliferativa en 1 (11,1%) y nefropatía crónica del injerto en 2 (22,2%). Hubo 2 Tx sincrónicos en los cuales la isquemia fría renal fue de 4 horas, en 1 (50%) hubo diuresis inmediata; no hubo ninguna complicación relacionada con el injerto renal. En los 7 asincrónicos el tiempo entre el TxC y TxR fue de 105.9 ± 51.8 meses (23 y 201 meses); la isquemia fría renal fue 20.3 ± 1.5 horas (18-22); hubo diuresis inmediata en 5 de ellos (71,5%). En 2 de ellos no hubo complicaciones, hubo 2 casos de rechazo agudo, 1 hematoma perirrenal, 1 infarto polar, 1 linfocèle, 1 infección de herida, 1 infección de orina y 2 infecciones respiratorias.

El seguimiento medio es de 52.2 ± 33.9 meses (12-93); todos los pacientes viven con injerto funcionante con cifras de creatinina de 1.8 ± 0.43 mg/100 (1.4-2.4). Los 2 injertos que se perdieron fueron por nefropatía crónica del injerto a los 138 y 270 días.

La pauta de inmunosupresión fue variable, siendo la asociación de micofenolato y tacrolimus con o sin esteroides la más repetida.

Conclusiones: El fracaso renal crónico asociado a cardiopatías que precisen o hayan precisado TxC no excluye el trasplante de ambos órganos.

Palabras clave: Trasplante renal. Trasplante cardíaco. Trasplante multiorgánico. Insuficiencia renal.

ABSTRACT

RENAL GRAFT OUTCOME IN PATIENTS WITH COMBINED HEART-KIDNEY TRANSPLANTATION

Introduction: Improvement in surgical and organ preservation techniques and immunosuppressive therapy has permitted multiorgan transplants in patients needing both heart and kidney organs in a synchronous or asynchronous way.

Objectives: To review our results in renal transplants in those patients with both heart and kidney transplants.

Material and method: Retrospective study of the 7 patients with heart and kidney transplants performed in our Hospital. We have reviewed patients' main characteristics, heart and renal failure causes, renal graft and patient outcome and complications related to renal transplant.

Results: Between 1985 and 2006 we performed 411 heart transplants; in 7 out of those 411 patients (1.7%) we performed 9 renal transplants, 2 simultaneously and 7 non-simultaneously. All patients were male; their average age at heart transplant was 51.3 ± 12.2 years (24-60); the causes of the heart transplant were dilated myocardiopathy in 4 cases (57.2%), rheumatic cardiopathy in 1 (14.3%) and ischemic cardiopathy in 2 (28.5%).

The average age at renal transplant was 57.5 ± 11.2 years (32-68); the causes of the end renal failure were cyclosporine nephrotoxicity in 3 cases (33.3%), nephroangiogenesis in 1 (11.1%), chronic interstitial nephropathy in 2 (22.2%), membranoproliferative glomerulonephritis in 1 (11.1%) and chronic rejection in 2 (22.2%).

In the 2 simultaneous heart-kidney transplants cold ischemia was 4 hours long, immediate diuresis was seen in 1 case (50%) and there were no complications related to the kidney transplants.

The time between the heart and kidney transplants in the 7 non-simultaneous heart-kidney transplants was 105.9 ± 51.8 months (23-201 months), cold ischemia was 20.3 ± 1.5 hours (18-22) and there was immediate diuresis in 5 cases (71.5%); 2 patients had no complications, 2 cases had acute renal rejection episodes, 1 case of perirenal haematoma, 1 renal polar infarction, 1 lymphocèle, 1 case of wound infection, 1 urinary infection and 2 pulmonary infections.

Medium follow-up is 52.2 ± 33.9 months (12-93); all patients are alive with functioning grafts with creatinine level of 1.8 ± 0.43 mg/100 (1.4-2.4). Two renal grafts were lost due to chronic rejection 138 and 270 days after the kidney transplants.

The immunotherapy was based on mycophenolate mofetil acid and tacrolimus, though it varied.

Conclusions: The final renal failure associated to cardiopathies needing or having needed heart transplant does not preclude the transplants of both organs.

Keywords: Renal transplant. Heart transplant. Multiorganic transplant. Renal failure.

El fallo cardíaco refractario ha sido considerado durante mucho tiempo como una contraindicación para el trasplante renal y viceversa. La mejoras en las técnicas de conservación de órganos, técnicas quirúrgicas, tratamiento inmunosupresor y cuidados postoperatorios han permitido que los pacientes necesitados de un segundo órgano sean incluidos en lista de espera para trasplante bien de forma sincrónica o asincrónica en casos seleccionados¹⁻⁴.

Revisamos la evolución de los pacientes e injertos renales en aquellos pacientes a los que en nuestro Hospital, bien de forma sincrónica o asincrónica, se les realizó un doble trasplante renal y cardíaco.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo de los pacientes con trasplante multiorgánico cardíaco y renal realizados en nuestro Hospital entre 1975 (año en que comenzamos nuestro programa de trasplante renal) y diciembre de 2006. Revisamos las características de los pacientes, causa del fracaso renal y cardíaco, evolución de los pacientes y del injerto renal, inmunosupresión y complicaciones en relación con el injerto renal.

La técnica quirúrgica en los casos asincrónicos fue la habitual del trasplante renal con implante del injerto en fosa ilíaca y anastomosis vascular a vasos ilíacos externos o comunes y reconstrucción de la vía urinaria mediante técnica extravesical; en los casos sincrónicos se realiza primero el trasplante cardíaco y a continuación, una vez estabilizado el paciente y revertida la heparinización, se implanta el riñón de la forma habitual en fosa ilíaca.

RESULTADOS

Desde 1975 hasta diciembre de 2006 hemos realizado 1483 trasplantes de riñón; el programa de trasplante cardíaco se inició en 1985 y desde entonces hasta diciembre de 2006 hemos realizado 411.

De los 411 pacientes con trasplante cardíaco 7 han recibido un trasplante renal lo que supone el 1,7% de los transplantados de corazón; en estos 7 pacientes hemos realizado 9 trasplantes renales (2 pacientes recibieron 2 injertos) y 8 cardíacos (en 1 paciente se hicieron 2 trasplantes cardíacos), en 2 casos el implante renal fue simultáneo al cardíaco y en el resto se hizo con posterioridad.

Todos los pacientes fueron varones. La edad al trasplante cardíaco fue $51,3 \pm 12,2$ años (rango 24-60) y $57,5 \pm 11,2$ años (rango 32-68) al renal.

En los trasplantes asincrónicos el tiempo entre el cardíaco y el renal fue de $105,9 \pm 51,8$ meses (rango 23-201 meses).

En las Tablas 1 y 2 se observan las causas del fallo cardíaco y renal. La edad media de los donantes renales fue $55,3 \pm 20,7$ años en los asincrónicos (rango 23-75) siendo en los dos casos de trasplante simultáneo de 49 y 50 años; 7 donantes eran varones y 2 mujeres, 4 fallecieron de accidente cerebro-vascular y 5 de traumatismo craneo-encefálico.

El injerto renal se colocó en la fosa ilíaca derecha excepto en los 2 casos en que se hizo un segundo trasplante renal que fue colocado en la izquierda. La isquemia fría fue menor en los casos de trasplante sincrónico (4 horas) que en los asincrónicos ($20,3 \pm 1,5$ horas) (Tabla 3).

La inmunosupresión fue variable siendo la asociación de tacrolimus y micofenolato con o sin esteroides la más utilizada (Tabla 4).

Tabla 1. Causas del trasplante cardíaco

Enfermedad	Número	Porcentaje
Miocardiopatía dilatada	4	50
Cardiopatía isquémica	2	25
Cardiopatía reumática	1	12,5
Rechazo crónico	1	12,5

Tabla 2. Causas de trasplante renal

Enfermedad	Número	Porcentaje
Glomerulonefritis crónica	1	11,1
Nefroangioesclerosis	1	11,1
Nefropatía crónica intersticial	2	22,2
Nefrotoxicidad por ciclosporina	3	33,3
Nefropatía crónica del injerto	2	22,2

Tabla 3. Características de la cirugía del trasplante renal.

Injerto	Riñón derecho	6
	Riñón izquierdo	3
Fosa ilíaca	Derecha	7
	Izquierda	2
Isquemia fría	Global	$16,6 \pm 7,3$ horas (4-22)
	Simultáneo	4 horas
	Post tx	$20,3 \pm 1,5$ horas (18-22)
Diuresis inmediata	Simultáneo	1 (50%)
	Post txh	5 (71,5%)

Tabla 4. Inmunosupresión

	n
Esteroides + tacrolimus	1
Micofenolato + tacrolimus + esteroides	2
Esteroides + ciclosporina	1
Micofenolato + esteroides + rapamicina	1
Micofenolato + ciclosporina	1
Micofenolato + tacrolimus	1

En 4 casos no se observó ninguna complicación. Hubo dos casos de rechazo agudo que no afectaron a los pacientes con trasplante cardio-renal simultáneo. Hubo 1 caso de hematoma perirrenal, 1 infarto polar inferior, 1 linfocеле, 1 infección de herida, 1 infección urinaria y 2 respiratorias. Ningún injerto renal se perdió como consecuencia de dichas complicaciones.

El seguimiento medio es de $52,2 \pm 33,9$ meses (12-93); todos los pacientes viven con injerto funcional con cifras de creatinina de $1,8 \pm 0,43$ mg/100 (1,4-2,4). Los 2 injertos que se perdieron fue por nefropatía crónica del injerto a los 138 y 270 días, en un caso en paciente con trasplante sincrónico que posteriormente recibió un segundo riñón el cuál es normofuncionante 8 años después (creatinina 1,4 mg/100ml) (Tabla 5).

DISCUSIÓN

Los enfermos potenciales de trasplante cardíaco son, en muchos casos, portadores de fallo renal moderado o severo que se ve agravado en el transcurso de

su trasplante de corazón, lo que puede empañar los buenos resultados que en general se obtienen con el trasplante cardíaco^{1,5}. Desde que Norman⁶ en 1978 comunicase el primer trasplante combinado cardio-renal el número de éstos ha ido en aumento habiéndose comunicado más de 100 casos¹ siendo en la actualidad el órgano extratorácico que más se trasplanta simultáneamente con el corazón⁷. La mayoría de las series son cortas, siendo las más numerosas la de Luckraz y la de Leeser^{3,7} con 13 casos cada una, además del estudio multicéntrico de Narula con 84 casos de trasplante cardio-renal simultáneo⁸.

En general son varones jóvenes con edades medias que oscilan entre los 45 y 59 años siendo la miocardiopatía dilatada y la cardiopatía isquémica las principales causas de fallo cardíaco y la glomerulonefritis crónica y la nefropatía diabética la del fallo renal^{2,3,9-14}. El advenimiento de los anticalcineurínicos mejoró de forma importante la supervivencia de los trasplantados cardíacos pero su uso en estos pacientes se asocia a una disminución progresiva de la función renal observándose una incidencia acumulativa de fracaso renal crónico a los 5, 10 y 15 años del 2,1, 8,3 y 8,3% respectivamente; siendo factores de riesgo de dicho fallo la edad, la filtración glomerular pretrasplante, la presencia de diabetes o de hipertensión arterial⁵. En nuestra serie en 3 casos (33%) la causa del fracaso renal se asoció con el uso de ciclosporina precisando trasplante renal 8, 12 y 16 años después del trasplante cardíaco siendo la principal causa de fallo renal postrasplante cardíaco.

No está claro si los pacientes con fallo cardíaco e insuficiencia renal deberían recibir un trasplante cardio-renal simultáneo o si el cardíaco solo es suficiente para mejorar la función renal; parece que el trasplante combinado sólo sería necesario en los casos de insuficiencia renal secundaria a enfermedad intrínseca renal pero no en los casos de fallo renal hemodinámica, aunque se use un régimen de anticalcineuríticos⁹. Los pacientes con filtración glomerular inferior a 20^{10} o 40 ml/minuto² son can-

Tabla 5. Evolución del injerto renal. Seguimiento desde el trasplante renal

Año TxC	Año TxR	Creatinina (mg/100)	Seguimiento
1990	2006	2,1	13 meses
1991	1999	1,4	90 meses
1991	2003	2,3	138 días (RC)
1996	2004		36 meses
1994	2006	1,6	12 meses
1994	2003	2,4	50 meses
1997	1997		270 días (RC)
	1999	1,4	93 meses
2001	2001	1,5	71 meses
GLOBAL		$1,8 \pm 0,43$ (1,4-2,4)	$52,2 \pm 33,9$ meses (12-93)

En negrita los trasplantes cardio-renales simultáneos.

RC: Rechazo crónico

didatos potenciales a trasplante cardio-renal simultáneo ya que tienen alto riesgo de precisar diálisis posteriormente al trasplante cardíaco².

El trasplante renal diferido no presenta diferencias respecto del trasplante renal en un paciente sin trasplante cardíaco ya que se hace en un paciente estable y de la forma habitual y con los criterios de selección habituales, si bien la inmunosupresión que se utiliza es la del cardíaco¹⁰. En los casos simultáneos, si bien la técnica quirúrgica del trasplante renal es la misma, se hace en un paciente en peor situación clínica lo que conlleva una mayor mortalidad peroperatoria que puede llegar hasta un 21%^{3,7,8,15}; en estos casos de trasplante simultáneo los criterios de selección del donante se basan fundamentalmente en la compatibilidad ABO y una prueba cruzada negativa sin tener en cuenta la compatibilidad HLA 4,^{13,15-17}; además se benefician de un tiempo menor de isquemia fría, que al igual que en nuestros casos está en torno a las 6 horas^{4,12,15}.

Se observa una disminución en el número de episodios de rechazo agudo tanto en el corazón como en el riñón en los casos de trasplante simultáneo respecto del trasplante aislado de cualquiera de estos órganos siendo excepcional el rechazo simultáneo de ambos órganos^{15,18}. Pinderski y cols¹⁹ señala una disminución del riesgo de rechazo agudo cardíaco a los 3 meses del 81% en los casos aislados al 12% en los combinados, observando asimismo una disminución de la vasculopatía crónica del injerto cardíaco a los 3 años del 0% versus 32% en los aislados¹⁹. Este fenómeno de protección frente al rechazo podría resultar de la inmunomodulación del receptor por el trasplante simultáneo o por la introducción de elementos hematopoyéticos¹⁹. En las diferentes series entre el 62 y 100% de los pacientes con trasplante simultáneo cardio-renal no tuvieron episodios de rechazo agudo^{2,3,13,14,16}. Narula⁸ en su registro multicéntrico encuentra que en el 48% de los casos no hubo rechazo, 27% le tuvo solo en el corazón, el 14% solo en el riñón y el 11% en los dos, concluyendo que el rechazo cardíaco es menor en los trasplantes combinados que en el aislado. Para Kocher¹⁷ los episodios de rechazo cardíaco y renal son independientes lo que obliga a vigilar cada órgano por separado.

La supervivencia del paciente al año oscila entre el 76 y 100%^{7,8,11,15} y a los 5 años entre 55 y 100%^{7,11,13,15}. Seguimientos más largos, de hasta 10

años refieren supervivencias entre el 65 y 87,5%^{2,15}. Los resultados del trasplante cardio-renal simultáneo son similares a los del cardíaco aislado^{10,11}, mientras que los pacientes que precisan un trasplante renal posterior al cardíaco tienen una supervivencia inferior al cardíaco aislado²⁰.

La supervivencia del injerto renal varía en las diferentes series, así Colucci¹³ en sus 6 casos refiere una supervivencia del injerto renal del 100% a los 43 meses, mientras que Blanche¹¹ con 10 casos refiere a los 2 años un 90% y Bruschi¹⁵ con 9 casos del 88% con un seguimiento de 10 años.

CONCLUSIONES

El trasplante cardíaco y renal bien de forma simultánea o asincrónica es una opción viable en los pacientes con fallo de los dos órganos, por lo que no deben ser excluidos para el trasplante.

REFERENCIAS

1. Gómez-Veiga F, García Buitrón JM, González Martín M: Trasplante renal y multiorgánico, en M González Martín y JM García Buitrón, Trasplante renal, Madrid, Editorial Aula Médica. 2000. pp 179-190.
2. Trachiotis GD, Vega JD, Johnston TS, Berg A, Whelchel J, Smith AL, et al: Ten-year follow-up in patients with combined heart and kidney transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003;126(6):2065-2071.
3. Luckraz H, Parameshwar J, Charman SC, Firth J, Wallwork J, Large S. Short- and long-term outcomes of combined cardiac and renal transplantation with allografts from a single donor. J Heart Lung Transplant. 2003;22(12):1318-1322.
4. Nardo B, Beltempo P, Montalti R, Bertelli R, Cavallari G, Ercolani G, et al: Kidney transplantation combined with other organs: experience of Bologna s. Orsola hospital. Transplant Proc. 2005;37(6):2469-2471.
5. Al Aly Z, Abbas S, Moore E, Diallo O, Hauptman PJ, Bastani B. The natural history of renal function following orthotopic heart transplant. Clin Transplant. 2005;19(5):683-689.
6. Norman JC, Brook MI, Cooley DA, Klima T, Kahan BD, Frazier OH, et al. Total support of the circulation of a patient with post-cardiotomy stone-heart syndrome by a partial artificial heart (ALVAD) for 5 days followed by heart and kidney transplantation. Lancet. 1978;1(8074):1125-1127.
7. Leeser DB, Jeevanandam V, Furukawa S, Eisen H, Mather P, Silva P, et al: Simultaneous heart and kidney transplantation in patients with end-stage heart and renal failure. Am J Transplant. 2001;1(1):89-92.
8. Narula J, Bennett LE, DiSalvo T, Hosenpud JD, Semigran MJ, Dec GW. Outcomes in recipients of combined heart-kidney transplantation: multiorgan, same-donor study of the International Society of Heart and Lung Transplantation/United Network for Organ Sharing Scientific Registry; Transplantation. 1997;63(6):861-867.
9. Bergler-Klein J, Pirich C, Laufer G, Grimm M, Regele H, Mayer G, et al: The long-term effect of simultaneous heart and kidney transplantation on native renal function. Transplantation. 2001; 71(11):1597-600.

10. Wang SS, Chou NK, Chi NH, Hsu RB, Huang SC, Chen YS, et al. Simultaneous heart and kidney transplantation for combined cardiac and renal failure. *Transplant Proc.* 2006;38(7): 2135-2137.
11. Blanche C, Kamlot A, Blanche DA, Kearney B, Wong AV, Czer LS, et al: Combined heart-kidney transplantation with single-donor allografts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122(3):495-500.
12. Savdie E, Keogh AM, Macdonald PS, Spratt PM, Graham AM, Golovsky D, et al: Simultaneous transplantation of the heart and kidney. *Aust N Z J Med.* 1994;24(5):554-560.
13. Colucci V, Quaini E, Magnani P, Colombo T, De Carlis L, Grassi M, et al: Combined heart and kidney transplantation: an effective therapeutic option-report of six cases. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;12(4):654-658.
14. Gonwa TA, Husberg BS, Klintmalm GB, Mai ML, Goldstein RM, Capehart JE, et al: Simultaneous heart and kidney transplantation: a report of three cases and review of the literature. *J Heart Lung Transplant.* 1992;11(1 Pt 1):152-155.
15. Bruschi G, Busnach G, Colombo T, Radaelli L, Pedrazzini G, Garatti A, et al: Long-term follow-up of simultaneous heart and kidney transplantation with single donor allografts: report of nine cases. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(2):522-527.
16. Col VJ, Jacquet L, Squiflet JP, Goenen M, Noirhomme P, Goffin E, et al. Combined heart-kidney transplantation: report on six cases. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(3):723-727.
17. Kocher AA, Schlechta B, Kopp CW, Ehrlich M, Ankersmit J, Ofner P, et al. Combined heart and kidney transplantation using a single donor: a single center's experience with nine cases. *Transplantation.* 1998;66(12):1760-1763.
18. Castillo-Lugo JA, Brinker KR. An overview of combined heart and kidney transplantation. *Curr Opin Cardiol.* 1999;14(2): 121-125.
19. Pinderski LJ, Kirklin JK, McGiffin D, Brown R, Naftel DC, Young KR Jr, et al. Multi-organ transplantation: is there a protective effect against acute and chronic rejection?. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(11):1828-1833.
20. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM et al: Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second official adult heart transplant report - 2005. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(8):945-955.

Correspondencia autor: Dr. J.L. Gutiérrez Baños
Hospital Univ. Marqués de Valdecilla
Avda. de Valdecilla, s/n - 39008 Santander
Tel.: 942 202 519
E-mail autor: urogbj@humv.es; jlgb@ono.com
Información artículo: Original - Trasplante
Trabajo recibido: octubre 2007
Trabajo aceptado: febrero 2008