

TESINA

TRASPLANTE CON ÉXITO DE RIÑONES DE DONANTES CON INSUFICIENCIA RENAL AGUDA POR RABDOMIOLISIS: EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL DE SANT PAU 2011-2017 Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

**MÁSTER INTERNACIONAL ALIANZA 2018 EN DONACIÓN Y TRASPLANTE
DE ÓRGANOS, TEJIDOS Y CÉLULAS
ORGANIZACIÓN NACIONAL DE TRASPLANTES (ONT)**

Dr. VICTOR SENNA DINIZ

**Tutor: Dr. Francisco Caballero Flores
Jefe clínico de Coordinación de Trasplantes
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona)
Servicio de Urgencias Generales y Coordinación de Trasplantes
Barcelona, 15 de marzo de 2018**

ÍNDICE

Abstract.....	3
Introducción.....	4
Objetivos	7
Material y métodos	7
▪ Donantes de órganos	7
Criterios de selección de los donantes de órganos.....	8
Criterios de selección y aceptación de los riñones para trasplante....	8
▪ Receptores de riñón	9
Selección de los receptores de riñón y periodo de estudio.....	9
Trasplantes de riñón.....	10
Control clínico de los receptores postrasplante.....	10
Periodo de seguimiento de los receptores	11
Resultados	11
Discusión.....	13
Conclusiones.....	22
Bibliografía	24
Tablas	28

ABSTRACT

Fundamento. Actualmente se aceptan para trasplante riñones de donantes fallecidos que desarrollan insuficiencia renal aguda (IRA) reversible por rhabdomiolisis. Presentamos nuestra experiencia en el hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona con 12 trasplantes de riñón procedentes de seis donantes en muerte encefálica (ME) con IRA reversible por rhabdomiolisis.

Material y métodos. En el hospital de la Santa Creu i Sant Pau durante el periodo 2011-2017 hubo 148 donantes de órganos consecutivos en ME. Seis (4%) donantes fueron diagnosticados de rhabdomiolisis con IRA en base a la presencia simultánea de mioglobinuria, niveles plasmáticos de creatin kinasa (CK) superiores a 1.000 U/L y elevación de la creatinina sérica. La edad media de los donantes era $36,3 \pm 19$ años (intervalo: 16-65 años). Doce trasplantes renales fueron realizados con 12 riñones de estos donantes en 12 receptores cuya edad media era $45 \pm 12,2$ años (intervalo: 27-65 años). El periodo de seguimiento postrasplante en los receptores osciló entre 7 y 53 meses.

Resultados. No hubo ningún riñón nunca-funcionante. Todos los riñones eran normofuncionantes durante un periodo medio de seguimiento de 21 meses (intervalo: 7-53 meses). Un receptor sufrió pérdida del injerto renal por rechazo humoral crónico a los 53 meses postrasplante. La media de la creatinina sérica al final del seguimiento en el grupo de los otros 11 receptores restantes con injertos normofuncionantes era $124,8 \pm 47,4$ $\mu\text{mol/L}$ (intervalo: 83-239 $\mu\text{mol/L}$). La supervivencia del receptor durante el periodo de seguimiento era 91,7%.

Conclusión. En nuestra experiencia la aceptación de donantes de órganos con IRA por rhabdomiolisis nos ha permitido realizar trasplantes renales con éxito y sin añadir mayor morbi-mortalidad en los receptores a corto y medio plazo.

INTRODUCCIÓN

Desde los inicios de la década de los '90 se han ido ampliando de forma progresiva los criterios de aceptación de los donantes de riñón y actualmente se aceptan para trasplante riñones de donantes fallecidos que desarrollan IRA, con supervivencias del injerto y receptor a medio plazo similares a las de los trasplantes renales de donantes sin IRA (1-8). Un estudio reciente publicado en 2015 documenta el trasplante renal con éxito a largo plazo de donantes fallecidos con IRA severa, con supervivencia del injerto y del receptor a los 10 años del 75% y del 94%, respectivamente (8); según estos autores el grado de severidad de la IRA no tuvo un impacto negativo en los resultados de supervivencia del injerto y del receptor durante el seguimiento uno, cinco y 10 años postrasplante (8). Habitualmente son donantes sin antecedentes de nefropatías crónicas y con función renal basal normal, que antes de la extracción de órganos pueden presentar IRA reversible de etiología multifactorial (mayoritariamente por lesiones hipóxico-isquémicas por shock, fármacos nefrotóxicos, sepsis, rabdomiolisis) (9). En nuestra experiencia en el hospital de Sant Pau de Barcelona la rabdomiolisis es una de las causas más frecuentes de IRA en los donantes de órganos en ME (datos no publicados).

Actualmente la IRA por rabdomiolisis en el donante no se considera *per se* una contraindicación para el trasplante renal (10-18). La incidencia de IRA por rabdomiolisis en donantes fallecidos en nuestra experiencia es del 4% y la documentada en la literatura del 26,3% (12). Existen varios trabajos publicados en la literatura, en forma de series y casos clínicos, que documentan el trasplante con éxito de riñones procedentes de donantes fallecidos adultos y pediátricos con IRA secundaria a rabdomiolisis, y con recuperación de la

función renal en todos los receptores (10-18). En estos trabajos los niveles séricos de CK en los donantes oscilaron entre 2.604 y 76.826 U/L (10-18). La incidencia documentada de función retrasada del injerto es mayor y oscila entre 20-100% con injertos de donantes con IRA mioglobinúrica pero dicha función retrasada no impactó negativamente en la supervivencia del injerto a medio plazo en receptores adecuadamente seleccionados (10-18).

La rabdomiolisis (literalmente significa necrosis del músculo esquelético) se caracteriza por la liberación a la circulación sanguínea de contenidos de las células musculares, que incluye mioglobina, electrolitos y otras proteínas (CK, LDH, AST y ALT). Las causas más frecuentes de rabdomiolisis se han agrupado en ocho categorías: traumatismos, ejercicios físicos prolongados, hipoxia muscular, enfermedades genéticas, infecciones, cambios importantes en la temperatura corporal, trastornos metabólicos y electrolíticos, tóxicos y fármacos, e idiopática (19). Frecuentemente la etiología es multifactorial. Es frecuente en donantes fallecidos por politraumatismos (con traumatismo craneoencefálico), o por anoxia encefálica (ej. post-parada cardiorrespiratoria prolongada con hipoxia muscular), o bien que han consumido tóxicos (ej. etanol, cocaína) y/o fármacos (ej. hipolipemiantes como las estatinas). La rabdomiolisis puede provocar IRA reversible, no insuficiencia renal crónica (20). La incidencia documentada de IRA asociada a la rabdomiolisis oscila entre el 13-50% (21-23). El riesgo de IRA es mayor con niveles séricos de CK >15.000-20.000 U/L, aunque niveles inferiores pueden potenciar su efecto en pacientes con sepsis, deshidratación o acidosis (19, 24). Se ha documentado que la IRA suele ocurrir en el 50% de pacientes cuando los niveles séricos de CK >5.000 U/L (25). Dicha IRA frecuentemente es oligúrica y ocasionalmente causa

anuria. En pacientes con IRA por rabdomiolisis es frecuente la hipovolemia debido al secuestro de agua a nivel muscular (19). Estudios experimentales sugieren que en la patogenia de la IRA por rabdomiolisis intervienen tres factores: la vasoconstricción renal (con hipoperfusión renal), el daño directo e isquémico tubular, y la obstrucción tubular por mioglobina, que juntos pueden producir IRA reversible (26). La mioglobinuria acontece únicamente en el contexto de rabdomiolisis (19). La mioglobina se filtra libremente a nivel glomerular, se acumula formando moldes intratubulares ("tubular casts") y puede provocar obstrucción tubular principalmente en los túbulos distales. Las biopsias renales típicamente muestran acúmulos intratubulares de mioglobina y daño tubular agudo similares a la necrosis tubular aguda (NTA). La mayoría de pacientes con IRA por rabdomiolisis recuperan la función renal en 10-14 días (19). También se ha documentado ampliamente en la literatura que esta IRA es completamente reversible en los receptores de riñones de donantes con IRA por rabdomiolisis, generalmente durante el primer mes postrasplante (10-18). Estos donantes también pueden ser donantes de órganos extrarenales que pueden ser trasplantados con éxito (10, 18).

Aproximadamente en 1998 nuestro grupo comenzó a aceptar riñones para trasplante procedentes de donantes con IRA por rabdomiolisis. El primer trabajo publicado al respecto por nuestro grupo fue en 2003 y describe el trasplante con éxito de dos riñones de un donante fallecido en muerte encefálica con IRA por rabdomiolisis tras intoxicación aguda por consumo de cocaína. Ambos receptores estaban vivos y con injertos normofuncionantes (creatininemia de 76 y 72 $\mu\text{mol/L}$, respectivamente) a los cinco años del trasplante (10).

OBJETIVOS

El objetivo de esta tesina es describir los resultados, en términos de supervivencia del injerto y del receptor a corto y medio plazo, de 12 trasplantes de riñón en 12 receptores con 12 riñones procedentes de los seis donantes de órganos en muerte encefálica con IRA por rhabdomiolisis que hubo en el hospital de Sant Pau durante un periodo de siete años (2011-2017).

MATERIAL Y MÉTODOS

Donantes de órganos

Diseño del estudio

El estudio se ha realizado en el hospital universitario de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona. Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de los 148 donantes de órganos en muerte encefálica del hospital durante un periodo de siete años (2011-2017). En este estudio se incluyeron los seis donantes con función renal basal normal y sin antecedentes de nefropatía crónica que habían sido diagnosticados de rhabdomiolisis con IRA el día de la donación. Los donantes con rhabdomiolisis sin IRA no se incluyeron en este estudio. También se revisaron retrospectivamente las historias clínicas y el seguimiento clínico a corto y medio plazo de los 12 pacientes trasplantados con los 12 riñones procedentes de los seis donantes con IRA mioglobinúrica.

Definiciones

En este estudio la rhabdomiolisis con IRA en el donante fue definida por la presencia simultánea de mioglobinuria, niveles plasmáticos de creatin kinasa (CK) superiores a cinco veces la normalidad (o >1.000 U/L), y creatinina sérica >180 $\mu\text{mol/L}$ (2 mg/dL) el día de la donación y/o >140 $\mu\text{mol/L}$ (1,5 mg/dL) durante el ingreso hospitalario. La función retrasada del injerto (o delayed graft

function, DGF) se define como la necesidad de diálisis (por cualquier motivo) en la primera semana postrasplante con la posterior recuperación de la función renal (2).

Criterios de selección de los donantes de órganos

Seis (4%) de los 148 donantes de órganos en muerte encefálica del hospital de Sant Pau durante el periodo de estudio (2011-2017) habían sido diagnosticados IRA por rabdomiolisis el día de la donación. Estos seis donantes de órganos fueron evaluados en base a criterios objetivos, independientemente de su edad. Todos fueron evaluados y aceptados por el equipo médico staff de coordinación de trasplantes del hospital de Sant Pau, en ausencia de contraindicación médica y de oposición expresa para la donación de órganos para trasplante. Las características clínicas, los datos de laboratorio y exploraciones complementarias de los donantes, así como la evaluación macroscópica peroperatoria y perfusión de los riñones están recogidos en la tabla 1. Desde 1994 nuestro protocolo en el hospital de Sant Pau de Barcelona incluye la determinación rutinaria de mioglobina en sangre y orina en todos los donantes de órganos el día de la donación. Los niveles de mioglobina en sangre y orina son indicadores más específicos que los niveles séricos de CK en el diagnóstico de rabdomiolisis (13, 18).

Criterios de selección y de aceptación de los riñones para trasplante

La evaluación funcional de los riñones se realizó en base a parámetros clínicos obtenidos por historia clínica (ausencia de nefropatía crónica), estructurales (ecografía renal, evaluación macroscópica peroperatoria y perfusión renal) y funcionales. Los criterios de aceptación de estos riñones para trasplante

fueron: función renal basal normal, y ecografía, evaluación peroperatoria y perfusión renal correctas. Una creatininemia aislada elevada, durante el ingreso hospitalario o el día de la donación, no se consideró una contraindicación absoluta *per se* para el trasplante renal. Los riñones mal perfundidos y/o con petequias objetivadas durante la extracción de órganos fueron desestimados para trasplante. Al igual que otros autores nuestro protocolo no incluyó la realización de biopsia renal pretrasplante en ningún injerto debido a la ausencia de antecedentes de nefropatía crónica en los donantes (11, 16, 17).

Extracción y preservación de órganos

La técnica quirúrgica estándar de extracción de órganos consistió en una toracotomía y laparotomía medias. No se realizó biopsia renal pretrasplante en ninguno de los 12 riñones. Tras finalizar la extracción todos los órganos viables estuvieron bajo preservación en frío estática hasta su trasplante en los receptores.

Receptores de riñón

Selección de los receptores de riñón y periodo de estudio

A partir de los 148 donantes de órganos en muerte encefálica del hospital de Sant Pau durante el periodo de estudio 2011-2017 se extrajeron y trasplantaron 214 riñones. Doce (5,6%) trasplantes renales fueron realizados en 12 receptores con 12 riñones procedentes de los seis donantes con IRA por rabdomiolisis durante este periodo de estudio. Los criterios de selección de los 12 receptores fueron los estándares: criterios inmunológicos (isogrupo AB0, tipaje HLA y cross-match donante-receptor negativo), tiempo en lista de espera y criterios clínicos.

La edad media de los receptores era $45 \pm 12,2$ años (intervalo: 27-65 años). Diez (83,3%) eran varones y dos (16,7%) mujeres. La causa de la insuficiencia renal crónica (IRC) en los receptores era nefropatía diabética (n=4), nefropatía IgA (n=3), no filiada (n=2), síndrome de Alport (n=1), poliquistosis renal autosómica dominante (n=1) y gloméruloesclerosis focal y segmentaria (n=1). En la tabla 2 están recogidas las características clínicas y el periodo de seguimiento de los receptores.

Trasplantes de riñón

Los equipos médico-quirúrgicos de trasplante renal correspondientes fueron informados de todos los datos clínicos, analíticos y de exploraciones complementarias realizados en todos los donantes, y aceptaron para trasplante los 12 riñones generados por los seis donantes con IRA por rhabdomiolisis. Once trasplantes renales fueron realizados en el mismo centro hospitalario. Con el riñón restante se realizó un doble trasplante reno-pancreático en otro hospital. Todos los receptores firmaron el consentimiento informado por escrito antes del trasplante. Todos los trasplantes renales fueron electivos. La media de tiempo de isquemia fría era $16,5 \pm 6,1$ horas (intervalo: 6,5-30 horas). La pauta de inmunosupresión en los doce receptores fue la estándar utilizada en el centro trasplantador correspondiente en el momento del implante.

Control clínico de los receptores postrasplante

El control clínico estándar postrasplante renal de los 12 receptores fue realizado por un equipo médico de la unidad de trasplante renal del centro trasplantador correspondiente.

Periodo de seguimiento de los receptores

El periodo de seguimiento en los 12 receptores osciló entre 7 y 53 meses.

RESULTADOS

Características donantes de órganos con IRA por rabdomiolisis

Durante el periodo de estudio hubo seis donantes de órganos en muerte encefálica diagnosticados de IRA no oligúrica por rabdomiolisis. La causa de la rabdomiolisis fue no traumática en cuatro (66,3%) donantes y traumática en los dos (33,3%) restantes. Cuatro eran varones (66,7%) y dos (33,3%) eran mujeres. La edad media era $36,3 \pm 19$ años (intervalo: 16-65 años). Cuatro fueron donantes de riñón exclusivamente. Los otros dos restantes fueron donantes multiorgánicos: cuatro riñones, un corazón, dos pulmones, dos hígados y un páncreas fueron generados y trasplantados con éxito. Estos seis donantes generaron 18 órganos y la tasa de órganos generados y trasplantados por donante era tres.

Causa de muerte encefálica

Cuatro (66,6%) donantes fallecieron en muerte encefálica por anoxia encefálica post-paro cardiorespiratorio prolongado: uno por crisis asmática, otro por ahogamiento en piscina, otro por intoxicación medicamentosa y el restante por infarto agudo de miocardio. Los otros dos (33,3%) donantes restantes fallecieron por traumatismo craneoencefálico con politraumatismo. Ninguno de los donantes requirió diálisis durante el ingreso hospitalario.

Valores de creatininemia, de CK sérica, de mioglobulinemia y de mioglobinuria en los donantes de órganos

La creatininemia media inicial (al ingreso hospitalario) y terminal (el día de la donación) era $114,8 \pm 27$ $\mu\text{mol/L}$ (intervalo: 71-152 $\mu\text{mol/L}$) y $188,7 \pm 72$

(intervalo: 117-303 $\mu\text{mol/L}$), respectivamente. El día de la donación la media de la CK sérica, de la mioglobinemia y de la mioglobinuria era 5.497 ± 4.689 U/L (intervalo: 1.021-11.460 U/L), 5.004 ± 4.452 $\mu\text{g/L}$ (intervalo: 166-10.155 $\mu\text{g/L}$) y 12.510 ± 8.901 $\mu\text{g/L}$ (intervalo: 1.785-24.000 $\mu\text{g/L}$), respectivamente. La media del pico máximo de creatinemia y de CK sérica era 209 ± 57 $\mu\text{mol/L}$ y 7.024 ± 3.732 U/L, respectivamente.

Control clínico de los receptores postrasplante (Follow-up)

Postoperatorio inmediato-Función retrasada del injerto

El postoperatorio inmediato fue favorable en los 12 receptores. Dos (16,7%) receptores presentaron función retrasada del injerto y ambos requirieron una sesión de hemodiálisis durante la primera semana postrasplante.

Supervivencia del injerto renal

No hubo ningún riñón nunca-funcionante. Todos los riñones eran normofuncionantes durante un periodo medio de seguimiento de 21 meses (intervalo: 7-53 meses). Un paciente (receptor 1) sufrió pérdida del injerto renal por rechazo humoral crónico a los 53 meses postrasplante. La media de la creatinina sérica al final del seguimiento en el grupo de los otros 11 receptores restantes con injertos normofuncionantes era $124,8 \pm 47,4$ $\mu\text{mol/L}$ (intervalo: 83-239 $\mu\text{mol/L}$).

Supervivencia del receptor

La supervivencia del receptor durante el periodo de seguimiento era 91,7%. Un receptor (receptor 2) falleció por causas desconocidas a los siete meses del

trasplante con injerto renal normofuncionante; la última creatininemia en ese receptor fallecido era 239 $\mu\text{mol/L}$.

DISCUSIÓN

Los casos actuales que presentamos de trasplante de 12 riñones procedentes de seis donantes en muerte encefálica con IRA por rabdomiolisis siguieron un curso clínico favorable similar al descrito por otros autores (10-18). El trasplante de estos riñones ha representado aproximadamente un 6% del total de trasplantes renales realizados durante el periodo de estudio de siete años (2011-2017). En nuestra experiencia 11 (91,7%) de los 12 receptores estaban vivos y con riñones normofuncionantes durante un periodo de seguimiento que osciló entre 10 y 53 meses. El trasplante de estos 12 riñones no provocó mayor morbilidad y mortalidad en los 12 receptores a corto y medio plazo.

Los seis donantes que presentamos en este trabajo tenían mioglobulinuria positiva el día de la donación, lo que es congruente con el diagnóstico de rabdomiolisis, con niveles que oscilaron entre 1.785 y 24.000 $\mu\text{g/L}$ (normal <50 $\mu\text{g/L}$). Desde 1994 nuestro protocolo hospitalario incluye la determinación rutinaria de mioglobina en sangre y orina en todos los donantes de órganos. La evaluación clínica se realizó de forma global y se basó en datos objetivos. Nuestros donantes fueron seleccionados en base a datos clínicos (ausencia de nefropatía y de arteriopatía difusa grave, y pocos o nulos factores de riesgo cardiovascular), funcionales (función renal basal normal e IRA no oligúrica por rabdomiolisis), ecográficos (cortex, medular y relación córtico-medular normales y tamaño renal ≥ 10 cm, y sin otros hallazgos relevantes) y

estructurales (evaluación macroscópica peroperatoria del parénquima y del sistema arterial renal y perfusión renal normales). Cuatro (66,6%) de los donantes eran jóvenes (su edad era 16, 19, 31 y 36 años, respectivamente) y no tenían ningún factor de riesgo cardiovascular ni antecedentes de enfermedades cardiovasculares. Los otros dos (33,3%) sí tenían factores de riesgo cardiovascular; uno de ellos de 51 años de edad era diabético y tenía hipercolesterolemia, y el otro restante de 65 años de edad tenía antecedentes de hipertensión arterial sistémica, dislipemia y cardiopatía isquémica. Cuatro (66,6%) donantes fallecieron por anoxia encefálica post-paro cardiorespiratorio prolongado y los otros dos (33,3%) por traumatismo craneoencefálico con politraumatismo.

La mejor información funcional renal individual es la evaluación intraoperatoria del injerto renal (aspecto macroscópico del riñón y sistema vascular arterial renal) y la perfusión renal durante el lavado *in situ* con líquido de preservación después de la extracción (27). Un riñón de color pardo-rojizo, de contorno, consistencia y tamaño normal, sin lesiones macroscópicas parenquimatosas ni vasculares (ateromatosis en la arteria renal) y con perfusión normal, en ausencia de lesiones renales significativas (necrosis cortical o nefropatía crónica pre-existente) es viable para trasplante, como sucedió en nuestros 12 injertos renales (2, 27). Al igual que otros autores nuestro protocolo hospitalario no incluyó la realización de biopsia renal preimplante en ningún injerto dado que eran donantes sin antecedentes de nefropatías crónicas, y que la evaluación peroperatoria de los injertos no evidenció la presencia de posible necrosis cortical renal ni de nefropatías crónicas (17). Está documentado que el diagnóstico de rhabdomiolisis no se hace por biopsia renal (19). Tampoco

realizamos la preservación renal en máquina de perfusión pulsátil en ninguno de los 12 riñones trasplantados de nuestro estudio. Sin embargo, en este pool de donantes de riñón otros autores recomiendan la realización de biopsia renal preimplante y la preservación renal en máquina de perfusión pulsátil (14, 18).

La normalización de la creatininemia en el donante no fue obligatoria antes de realizar los trasplantes renales, especialmente en presencia de diuresis mantenidas como sucedió en los seis donantes de nuestra serie. La creatininemia previa y al ingreso es claramente más importante que la creatininemia terminal en el momento de la extracción renal. Una creatininemia terminal aislada elevada en el donante no es un buen predictor de la viabilidad del injerto renal y no es una contraindicación absoluta *per se* para el trasplante renal (2). Generalmente una creatininemia terminal elevada en el donante representa un daño isquémico renal reversible, especialmente en presencia de diuresis mantenida, de parámetros favorables de perfusión renal, y de ausencia de necrosis cortical, de trombosis glomerular o de nefropatías crónicas significativas (glomeruloesclerosis >10%, presencia de fibrosis intersticial, atrofia tubular, o lesiones vasculares) (2). La enfermedad intercurrente más importante en el donante es una enfermedad vascular arterial grave, con una posible reducción de la función renal como consecuencia de la aterosclerosis y la nefrosclerosis. En ninguno de nuestros seis donantes se evidenció aterosclerosis a nivel de la aorta abdominal y de las arterias renales durante la extracción y la evaluación macroscópica peroperatoria de los riñones. La normalización de los valores séricos de CK y de mioglobina en sangre y orina en el donante no fue obligatoria antes de realizar los trasplantes renales.

Hay una serie de objetivos a destacar en el mantenimiento hemodinámico intensivo de estos donantes. En pacientes con IRA por rhabdomiolisis es frecuente la hipovolemia, y puede ser agravada en presencia de diabetes insípida en el donante en muerte encefálica. Por este motivo, en donantes con IRA mioglobinúrica oligoanúrica es recomendable en primer lugar el tratamiento precoz y agresivo con sueroterapia (suero salino para conseguir normalizar la volemia, sin aportes de potasio) y con diuréticos (manitol y/o furosemida) en un intento de conseguir unas diuresis mantenidas de 1-2 mL/Kg/h. La diálisis puede ser útil para corregir la oliguria (<0,5 mL/Kg/h durante 12 horas), la anuria, las anomalías metabólicas (acidosis metabólica resistente con pH<7,1) y/o electrolíticas (hiperkaliemia resistente >6,5 mmol/L). La alcalinización de la orina es controvertida. Es recomendable evitar la administración de fármacos (ej. aminoglucósidos) y/o sustancias potencialmente nefrotóxicas y utilizar el mínimo volumen de radiocontraste (no iónico, isoosmolar) en exploraciones radiológicas como el TAC o la coronariografía. Recomendamos la administración de inotropos en perfusión continua como la dopamina a dosis beta (<10 µg/Kg/min) en un intento de provocar vasodilatación renal, dado que la vasoconstricción renal es uno de los mecanismos patogénicos descritos en la IRA por rhabdomiolisis (19).

Los receptores de riñones de donantes con IRA deben ser informados adecuadamente (riesgos y beneficios) y todos deberán dar su consentimiento informado por escrito antes del trasplante (2, 6). Algunos autores recomiendan el trasplante de riñones de donantes con creatininemia terminal elevada en receptores con pocos factores de riesgo cardiovascular (14). Otros autores consideran que la inmunosupresión en estos receptores debe ser lo menos

nefrotóxica posible o bien retrasar la introducción de aquellos inmunosupresores potencialmente nefrotóxicos como la ciclosporina (28).

En la literatura (Tabla 3) se ha documentado el trasplante con éxito y la recuperación de la función renal en receptores con riñones trasplantados de donantes fallecidos adultos y pediátricos con IRA secundaria a rabdomiolisis (10-18). En estos trabajos los niveles séricos de CK en los donantes oscilaron entre 2.604 y 76.826 U/L (10-18). La incidencia de función retrasada del injerto (o delayed graft function, DGF) es mayor con injertos de donantes con IRA pero dicha DGF no impacta negativamente en la supervivencia del injerto a medio plazo en receptores adecuadamente seleccionados (1, 10-18). La incidencia documentada de DGF osciló entre el 20-100% pero finalmente todos los riñones trasplantados presentaron una función aceptable a medio plazo (10-18).

En 2003 Caballero *et al* documentan el trasplante con éxito de dos riñones de un donante de 30 años de edad fallecido en muerte encefálica con IRA por rabdomiolisis tras intoxicación aguda por consumo de cocaína. En el donante la CK sérica era 8.401 UI/L, la creatininemia ascendió a 209 $\mu\text{mol/L}$ (al ingreso hospitalario era 99 $\mu\text{mol/L}$), y la mioglobinemia y mioglobinuria eran 4.500 y 1.900 $\mu\text{g/L}$, respectivamente. Uno de los receptores presentó DGF y requirió una sesión de hemodiálisis. A los cinco años del trasplante ambos receptores estaban vivos y con injertos normofuncionantes y con creatininemias de 76 y 72 $\mu\text{mol/L}$, respectivamente (10).

Thomusch *et al* describen en 2006 el trasplante con éxito de dos riñones de un donante de 21 años de edad fallecido en muerte encefálica por traumatismo craneoencefálico con IRA por rabdomiolisis (11). El pico de CK sérica en el donante fue de 11.463 U/L y la creatininemia ascendió a 4,7 mg/dL, a pesar de la hemofiltración. Ambos receptores presentaron DGF durante 2 y 3 semanas, respectivamente. Sendos receptores estaban vivos y con injertos normofuncionantes durante el seguimiento, con creatininemia de 1,3 mg/dL al año del trasplante en un receptor y de 0,9 mg/dL a los tres años postrasplante en el otro receptor.

En la serie de Kumar *et al* publicada en 2006 con 55 trasplantes de riñón procedentes de 38 donantes fallecidos con IRA la supervivencia del injerto y del receptor a los 3 años era del 90% (12). Diez (26,3%) de esos 38 donantes tenían IRA mioglobinúrica por rabdomiolisis de etiología traumática pero no consta el total de trasplantes renales realizados con injertos de esos 10 donantes.

En 2009 Mekeel *et al* describen el trasplante con éxito de 10 riñones en 10 receptores procedentes de siete donantes con IRA por rabdomiolisis y tres (30%) presentaron DGF (13). Se realizó por protocolo biopsia renal pretrasplante en cada injerto, que mayoritariamente evidenció lesiones histológicas compatibles con NTA por rabdomiolisis, y ausencia de lesiones crónicas y de necrosis cortical renal. Los 10 receptores estaban vivos y con injertos renales normofuncionantes (creatininemia media de 1,3 mg/dL) durante un periodo medio de seguimiento de 8,7 meses (intervalo: 2,4-25,2 meses).

Klein *et al* documentan en 2010 el trasplante con éxito de dos riñones procedentes de un donante en muerte encefálica con IRA (creatininemia de 13,1 mg/dL) por rabdomiolisis en un hospital de Brasil (14). La biopsia renal evidenció NTA. Uno de los receptores presentó función retrasada y requirió diálisis. Ambos receptores estaban vivos y fueron dados de alta hospitalaria con injertos normofuncionantes a los 14 y 15 días postrasplante, respectivamente.

En el trabajo de Joshi *et al* publicado en 2012 tres (75%) de los cuatro receptores de riñón de donantes con IRA por rabdomiolisis presentaron DGF y requirieron hemodiálisis durante 6-14 días (15). Se realizó por protocolo biopsia renal pretrasplante en cada injerto y posteriormente preservación renal en máquina de perfusión. Todos los receptores estaban vivos y con injertos normofuncionantes (creatininemia media de 1,1 mg/dL) durante un periodo medio de seguimiento de 32 meses (intervalo: 4-79 meses).

En 2013 Phair J *et al* documentan el trasplante con éxito de dos riñones de un donante pediátrico con IRA por rabdomiolisis: CK sérica 76.826 U/L y creatininemia terminal 1,4 mg/dL (16). Ambos receptores presentaron DGF, pero la creatininemia disminuyó a los 14 y 29 días postrasplante, respectivamente. La creatininemia era 1,5 mg/dL en ambos receptores a los siete meses postrasplante.

Leyking *et al* documentan en 2014 el trasplante con éxito de un riñón de un donante en muerte encefálica de 21 años de edad con IRA por rabdomiolisis, sin antecedentes clínicos de nefropatía crónica (17). Dicha IRA era anúrica y el

donante requirió diálisis. El receptor estaba vivo y con creatininemia de 0,72 mg/dL a los 523 días postrasplante. La biopsia renal realizada el octavo día postrasplante evidenció NTA y depósitos de mioglobina, compatible con isquemia y rabdomiolisis.

En 2017 Chen *et al* describen la serie más amplia de trasplante con éxito de 30 riñones procedentes de 15 donantes fallecidos con IRA por rabdomiolisis y seis (20%) presentaron DGF (18). La supervivencia del injerto y del receptor era 100% tras un periodo medio de seguimiento de 29 meses (intervalo: 15-48 meses). La tasa estimada de filtrado glomerular a los 2 años del trasplante de esos 30 riñones era similar que en el grupo control de 90 trasplantes de riñón procedentes de 45 donantes sin rabdomiolisis ($70,3 \pm 14,6$ mL/min vs $72,3 \pm 15,1$ mL/min; $p=0.060$). Seis (20%) riñones trasplantados con éxito de tres donantes con rabdomiolisis tenían un aspecto descolorido (de marrón a negro brillante) por acúmulo de moldes de mioglobina en los túbulos distales. Coincidimos con estos autores en que el screening rutinario de rabdomiolisis debe ser realizado en todos los donantes de órganos con IRA (18).

En nuestra opinión pensamos que nuestro protocolo en el hospital de Sant Pau de Barcelona de evaluación y de selección de estos donantes de órganos puede ser útil en otros centros hospitalarios de estados brasileños como Río de Janeiro (Brasil). En concreto, en 2016 en el estado de Río de Janeiro (Brasil) hubo 102 donantes de riñón en muerte encefálica con una edad media de 45 años y 15 (14,7%) de ellos tenían IRA por rabdomiolisis (datos no publicados). En seis de estos 15 donantes los riñones fueron o bien desestimados para trasplante (no están documentados los motivos) o bien ofertados a otros

equipos trasplantadores de otros estados brasileños. Estos seis donantes representaron en 2016 aproximadamente una pérdida del 6% del total de donantes de riñón en Río de Janeiro. Consideramos que en este pool de donantes es necesario e interesante diseñar protocolos hospitalarios, consensuados entre los diferentes hospitales generadores y trasplantadores y el Programa Estadual de Trasplantes (PET), que puedan ser útiles en la práctica clínica diaria y estén adecuados a la realidad local. El objetivo será poder conseguir un impacto positivo en el nivel de salud de la población, mayoritariamente de aquellos pacientes en lista de espera para trasplante renal.

En resumen, en nuestra experiencia podemos concluir que el trasplante de riñones de donantes fallecidos con IRA reversible por rhabdomiólisis puede incrementar de forma segura el número de trasplantes renales y con supervivencias del injerto y receptor a medio plazo similares a las publicadas en la literatura (10-18). Consideramos, en base a nuestra experiencia y a la evidencia científica documentada en la literatura médica, que la no aceptación para trasplante de riñones procedentes de estos donantes no está justificada. El trasplante de riñones de donantes con IRA reversible por rhabdomiólisis cura la insuficiencia renal crónica de los receptores.

CONCLUSIONES

1. En nuestra experiencia la aceptación de riñones para trasplante procedentes de donantes de órganos en muerte encefálica con insuficiencia renal aguda (IRA) por rhabdomiolisis ha representado aproximadamente un 6% del total de trasplantes renales realizados durante el periodo de estudio de siete años (2011-2017).

2. No hubo ningún riñón nunca-funcionante. Todos los riñones eran normofuncionantes durante un periodo medio de seguimiento de 21 meses (intervalo: 7-53 meses). Un receptor sufrió pérdida del injerto renal por rechazo humoral crónico a los 53 meses postrasplante. La media de la creatinina sérica al final del seguimiento en el grupo de los otros 11 receptores restantes con injertos normofuncionantes era $124,8 \pm 47,4$ $\mu\text{mol/L}$ (intervalo: 83-239 $\mu\text{mol/L}$).

3. La supervivencia del receptor durante el periodo de seguimiento era 91,7%. Un receptor falleció por causas desconocidas a los siete meses del trasplante con injerto renal normofuncionante.

4. Recomendamos el screening rutinario de rhabdomiolisis, que incluya la determinación sérica de CK, y de mioglobina en sangre y orina, en todos los donantes de órganos en muerte encefálica, que debe ser obligatorio en todos los donantes con IRA.

5. Nuestro protocolo hospitalario no incluyó la realización de biopsia renal preimplante en ningún injerto ni de preservación renal en máquina de perfusión.

DEDICATORIA

Esta tesina se terminó de escribir (Dr. Victor Senna Diniz y Dr. Francisco Caballero Flores) en el hospital de Sant Pau (Barcelona) el día 15 de marzo de 2018. Se la dedico a mi madre Elisa Flores Gómez. Descansa en paz desde el día 10 de marzo de 2018.

BIBLIOGRAFÍA

1. Caballero F, Matesanz R. Donantes de órganos con insuficiencia renal aguda (IRA). En: Manual de Donación y Trasplante de Órganos Humanos. Caballero F, Matesanz R; eds; 1ª edición, 2016. Disponible en: <http://www.ont.es/publicaciones/paginas/publicaciones.aspx>
2. Farney AC, Rogers J, Orlando G, et al. Evolving experience using kidneys from deceased donors with terminal acute kidney injury. J Am Coll Surg 2013; 216: 645-55.
3. Zuckerman JM, Singh RP, Farney AC, Rogers J, Stratta RJ. Single center experience transplanting kidneys from deceased donors with terminal acute renal failure. Surgery 2009; 146:686-94.
4. Morgan C, Martin A, Shapiro R, Randhawa PS, Kayler LK. Outcomes after transplantation of deceased-donor kidneys with rising serum creatinine. Am J Transplant 2007; 7: 1288-92.
5. Kayler LK, Garzon P, Magliocca J, et al. Outcomes and utilization of kidneys from deceased donors with acute kidney injury. Am J Transplant 2009; 9: 367-73.
6. Al Khader AA, Shaheen FA, Attar BA, Elamin KM, Al Ghamdi F, Jondeby M. Successful use of kidneys from deceased donors with acute renal failure. Prog Transplant 2007; 17: 258-63.

7. Deroure B, Kamar N, Depreneuf H, et al. Expanding the criteria of renal kidneys for transplantation: Use of donors with acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1980-1986.
8. Ali T, Dimassi W, Elgamal H, et al. Outcomes of kidneys utilized from deceased donors with severe acute kidney injury. *QJM* 2015; 108: 803-11.
9. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet* 2004; 364: 1814-27.
10. Caballero F, et al. Successful transplantation of organs from a donor who died from acute cocaine intoxication. *Clin Transplant* 2003; 17: 89-92.
11. Thomusch O, Gerstenkorn C, Boehm J, Arldt T, Hopt U, Pisarski P. Successful transplantation of kidneys from a donor with myoglobinuric acute renal failure. *Am J Transplant* 2006; 6: 2500-1.
12. Anil Kumar MS, Khan SM, Jaglan S, et al. Successful transplantation of kidneys from deceased donors with acute renal failure: Three-year results. *Transplantation* 2006; 82:1640-1645.
13. Mekeel KL, Moss AA, Mulligan DC, et al. Deceased donor kidney transplantation from donors with acute renal failure due to rhabdomyolysis. *Am J Transplant* 2009; 9: 1666-70.
14. Klein R, Galante NZ, Franco M, et al. [Overcoming limits with deceased donors: successful renal transplantations from a donor with serum creatinine of 13.1 mg/dL]. *J Bras Nefrol* 2010; 32: 131-5.

15. Joshi S, Ayyathurai R, Eldefrawy A, et al. Rhabdomyolysis with acute kidney injury in deceased donors is not a contraindication for kidney donation. *Int Urol Nephrol* 2012; 44: 1107-11.
16. Phair J, Kayler LK. Transplant of kidneys from a small pediatric donor with severe rhabdomyolysis. *Transplantation* 2013; 96: e46-7.
17. Leyking S, Poppleton A, Sester U, et al. Kidney transplantation from a deceased donor with anuric acute kidney injury caused by rhabdomyolysis. *Transplantation* 2014; 98: e87-8.
18. Chen CB, Zheng YT, Zhou J, et al. Kidney transplantation from donors with rhabdomyolysis and acute renal failure. *Clin Transplant* 2017; 31: e13021.
19. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 2009; 361: 62-72.
20. Lewers DT, Mathew TH, Maher JF, Schreiner GE. Long-term follow-up of renal function and histology after acute tubular necrosis. *Ann Intern Med* 1970; 73: 523-9.
21. Holt SG, Moore KP. Pathogenesis and treatment of renal dysfunction in rhabdomyolysis. *Intensive Care Med* 2001; 27: 803-11. Review.
22. Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 377-85.

23. Ward MM. Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. Arch Intern Med 1988; 148: 1553-7.
24. Vanholder R, Sever MS, Ereik E, Lameire N. Rhabdomyolysis. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 1553-61. Review.
25. Veenstra J, Smit WM, Krediet RT, Arisz L. Relationship between elevated creatine phosphokinase and the clinical spectrum of rhabdomyolysis. Nephrol Dial Transplant 1994; 9: 637-41.
26. Zager RA, Gamelin LM. Pathogenetic mechanisms in experimental hemoglobinuric acute renal failure. Am J Physiol 1989; 256 (3 Pt 2): F446-55.
27. Caballero F, Matesanz R. Evaluación funcional y criterios de viabilidad de los órganos para trasplante- Capítulo 4. En: Manual de Donación y Trasplante de Órganos Humanos. 1ª Edición, 2016. Disponible en:
<http://www.ont.es/publicaciones/Paginas/Publicaciones.aspx>
28. Bacak-Kocman I, Peric M, Kastelan Z, Kes P, Mesar I, Basic-Jukic N. First documented case of successful kidney transplantation from a donor with acute renal failure treated with dialysis. Int Urol Nephrol 2013; 45: 1523-6.

Tabla 1. Características clínicas de los seis donantes de órganos en muerte encefálica con IRA por rabdomiolisis en el Hospital de Sant Pau de Barcelona, periodo 2011-2017

Donante	Sexo/ Edad (años)	Causa ME	FRCV	Enfermedades cardiovasculares (Sí/No)	Nefropatía crónica (Sí/No)	Creatinina sérica (µmol/L)			CK sérica (U/L)			Mioglobina día donación (µg/L)		Función y ecografía renal/ Evaluación renal peroperatoria y perfusión renal	Biopsia renal preimplante
						Ingreso	Pico	Día donación	Ingreso	Pico	Día donación	Sangre	Orina		
1	M/52	AE	DM tipo 2	Retinopatía diabética	No	122	303	303	2583	2583	1343	2873	7450	Normal/ Normal	No
2	V/16	AE	No	No	No	152	246	246	2081	10557	10557	10155	14394	Normal/ Normal	No
3	V/19	TCE	No	No	No	71	199	184	313	6913	6380	8411	24000	Normal/ Normal	No
4	V/31	AE	HTA y Dislipemia	IAM	No	124	182	149	143	2876	2222	166	6065	Normal/ Normal	No
5	M/65	AE	No	No	No	99	184	133	288	7760	1021	228	1785	Normal/ Normal	No
6	V/36	TCE	No	No	No	121	140	117	622	11460	11460	8195	21365	Normal/ Normal	No

AE: Anoxia encefálica; CK: Creatinin quinasa; DM: Diabetes mellitus; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTA: Hipertensión arterial sistémica; IAM: Infarto agudo de miocardio; M: Mujer; ME: muerte encefálica; TCE: Traumatismo craneoencefálico; V: varón

Tabla 2. Características clínicas y seguimiento de los 12 receptores de riñón con injertos procedentes de donantes fallecidos con IRA por rabiomiolisis en el Hospital de Sant Pau de Barcelona, periodo 2011-2017

Receptores	Sexo/Edad (años)	Causa IRC	Tiempo de Isquemia fría (horas)	Receptor vivo (Sí/No)	Injertos normofuncionantes (Sí/No)	Periodo de seguimiento (meses)	Última creatinina sérica (μmol/L)
1	V/52	Nefropatía IgA	15	Sí	No*	53	194
2	V/34	Síndrome de Alport	11	No**	Sí	7	239
3	M/39	Nefropatía IgA	14,5	Sí	Sí	28	105
4	M/36	ADPKD	22	Sí	Sí	29	90
5	V/39	Nefropatía diabética	NC	Sí	Sí	24	88
6	V/38	No filiada	14	Sí	Sí	23	83
7	V/48	GEFS	16	Sí	Sí	19	172
8	V/59	No filiada	20,5	Sí	Sí	18	100
9	V/65	Nefropatía diabética	18	Sí	Sí	17	129
10	V/63	Nefropatía diabética	14	Sí	Sí	18	92
11	V/40	Nefropatía diabética	30	Sí	Sí	8	122
12	V/27	Nefropatía IgA	6,5	Sí	Sí	8	153

ADPKD= Autosomal dominant polycystic kidney disease; GEFS: Gloméruloesclerosis focal y segmentaria; IRC= insuficiencia renal crónica; m= mes; NC= no consta; *Pérdida del injerto por rechazo humoral crónico 53 meses postrasplante con reinicio de hemodiálisis; **muerte del receptor a los 7 meses postrasplante por causas desconocidas con injerto normofuncionante.

Tabla 3. Trasplantes de riñón de donantes de órganos fallecidos con IRA por rabdomiolisis. Revisión de la literatura

Referencia (Autores, Año)	Donantes (n)	Trasplantes riñón/Receptores (n)	Biopsia renal preimplante (Sí/No)	Función retrasada del injerto (%)	Receptor vivo (n)	Injertos normofuncionantes (n)	Periodo de seguimiento (meses)/ Última creatinina sérica (μmol/L, o mg/dL)
10 (Caballero <i>et al</i> , 2003)	1	2 / 2	No	1 (50%)	Sí (2)	Sí (2)	60 m/ 76 y 72 μmol/L en ambos receptores, respectivamente
11 (Thomusch <i>et al</i> , 2006)	1	2 / 2	No	2 (100%)	Sí (2)	Sí (2)	12 m en un receptor / 1,3 mg/dL 36 m en otro receptor/ 0,9 mg/dL
12 (Kumar <i>et al</i> , 2006)	10	NC	Sí	88% en el grupo de 55 receptores trasplantados con riñones de donantes con IRA	En la serie de Kumar <i>et al</i> con 55 trasplantes de riñones de 38 donantes fallecidos con IRA la supervivencia del injerto y del receptor a los 3 años era del 90%. Diez de esos donantes tenían IRA mioglobinúrica (12)*		36 m / Creatininemia media de 1,6 mg/dL a los 6 meses post-Tx en el grupo de 55 receptores trasplantados con riñones de donantes con IRA
13 (Mekeel <i>et al</i> , 2009)	7	10 / 10	Sí	3 (30%)	Sí (10)	Sí (10)	Periodo medio de seguimiento de 8,7 m/ Creatininemia media de 1,3 mg/dL (intervalo: 0,7-1,8 mg/dL)
14 (Klein <i>et al</i> , 2010)	1	2 / 2	Sí	1 (50%)	Sí (2)	Sí (2)	Ambos receptores fueron dados de alta hospitalaria con injertos normofuncionantes a los 14 y 15 días postrasplante, respectivamente.
15 (Joshi <i>et al</i> , 2012)	3	4 / 4	Sí	3 (75%)	Sí (4)	Sí (4)	Periodo medio de seguimiento de 32 m/ Creatininemia media de 1,1 mg/dL (intervalo: 0,9-1,2 mg/dL)
16 (Phair <i>et al</i> , 2013)	1	2 / 2	No	2 (100%)	Sí (2)	Sí (2)	7 m/ 1,5 mg/dL en ambos receptores a los 7 meses post-Tx
17 (Leyking <i>et al</i> , 2014)	1	1 / 1	No	1 (100%)	Sí (1)	Sí (1)	526 días/ 0,72 mg/dL a los 526 días post-Tx
18 (Chen <i>et al</i> , 2017)	15**	30 / 30	Sí	6 (20%)	Sí (30)	Sí (30)	La supervivencia del injerto y del receptor era 100% tras un periodo medio de seguimiento de 29 meses (intervalo: 15-48 meses).

* No consta el total de trasplantes renales realizados con injertos de esos 10 donantes con IRA mioglobinúrica.**11 donantes fallecieron en muerte encefálica y 4 a corazón parado; m: mes; Tx: trasplante