

TRABAJOS CIENTÍFICOS

Factores pronósticos en la sobrevida del injerto renal

Drs. JOSÉ MANUEL PALACIOS J, OSCAR JIMÉNEZ P, IVÁN TURU K,
Ints. Srs. CRISTIÁN JARA C, ALEJANDRA CÉSPEDES L, MARCELO GODOY Z,
FELIPE GONZÁLEZ I, MARCOS ENRÍQUEZ D y Dr. ARTURO JIRÓN V

Servicio de Cirugía, Hospital San Juan de Dios

RESUMEN

El trasplante renal constituye en este momento la mejor alternativa terapéutica para el tratamiento de la insuficiencia renal crónica terminal. El injerto proveniente de donante vivo ha demostrado tener mejor sobrevida a largo plazo que el de origen cadavérico. Uno de los factores más importantes y que diferencian un procedimiento del otro es la isquemia fría de duración corta. La disfunción post-trasplante definida en términos de necesidad de diálisis de apoyo, ha demostrado ser un factor adverso en el pronóstico a largo plazo. El objetivo de este trabajo fue analizar los factores que influyen en la necesidad de apoyo dialíticos. Se revisó una serie de 169 pacientes con un primer injerto de origen cadavérico. Un 25% necesitó de diálisis postoperatorio. Se compararon las dos series, con diálisis (42) y sin ella (127). Se analizaron factores tales como: edad del donante, sexo, causa de muerte, origen del donante, órganos procurados, permanencia en la UTI, equipo procurador, etcétera. Los factores que alcanzaron significación estadística fueron: donante multiorgánico *versus* renal exclusivo, isquemia fría menor de 20 horas y equipo que efectuó la extracción.

PALABRAS CLAVES: *Injerto renal, sobrevida injerto*

SUMMARY

Currently, renal transplants are the best therapeutic alternative for the treatment of end stage renal disease. Living donor grafts have better long-term survival than cadaveric grafts. One of the main factors that distinguish both procedures is the short-term cold ischemia. Post-transplant dysfunction defined in terms of necessary support dialysis is an adverse long-term prognostic factor. Our goal was to analyze the factors that impact in the need for dialysis. We reviewed a series of 169 recipients of cadaveric grafts. Of them, 25% needed postoperative dialysis. The two sets (42 with dialysis, 127 without dialysis), were analyzed for several factors such as donor's age, gender, cause of death, organs procured, length of stay in the ICU and procurement team, among others. Statistical significant differences were found for multiorgan donor versus kidney only donor, cold ischemia of less than 20 hours and procurement team.

KEY WORDS: *Renal graft, graft survival*

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal constituye la mejor alternativa de tratamiento para la insuficiencia renal cróni-

ca terminal. El injerto renal proveniente de cadáver o de donante vivo, puede verse sometido a una serie de eventos adversos de carácter inmunológicos y no inmunológicos, tanto en el período

perioperatorio como después y que pueden influir en la sobrevida del injerto. Dentro de los eventos no inmunológicos se encuentran los así llamados "daños de preservación" y que se producen tanto en el procuramiento como en el posterior implante del riñón. La gravedad de este daño de preservación puede producir un retardo de la función, tanto transitoria como definitiva, que obligue al uso de diálisis de apoyo o que impida al paciente salir de esta condición. Existen costos adicionales de duración de la hospitalización que no son despreciables. A largo plazo, estos riñones que no funcionan inicialmente pero que recuperan su actividad después, muestran una sobrevida entre un 8-11% menor, en cualquier plazo que se evalúe, comparados con los riñones que muestran una buena función inicial.¹⁻³

La "soluciones de preservación" utilizadas durante el procuramiento de órganos han sido un avance importante en términos de permitir preservar los órganos por un período más prolongado. Sin embargo, pese a lo anterior, la duración lo más breve posible del tiempo de preservación ("isquemia fría"), continúa siendo uno de los factores más importantes en la necesidad de diálisis de apoyo posterior al trasplante renal.⁴⁻⁸

Adicionalmente se ha planteado que este daño de preservación puede favorecer la exposición de antígenos que se asocian a la génesis tanto del rechazo agudo como crónico, siendo esta última, la principal causa de pérdida del riñón trasplantado.⁹⁻¹¹

En nuestro grupo quirúrgico existía la impresión de que riñones cadavéricos procurados por otros equipos quirúrgicos y en otros hospitales o clínicas, funcionaban en una forma más deficiente que aquellos que eran procurados por nosotros y con donantes efectivos que se generaban en nuestros lugares de trabajo.

El objetivo de nuestro trabajo fue establecer si esta hipótesis era cierta, a la vez de identificar algunos factores involucrados.

MATERIAL Y MÉTODO

Se efectuó un análisis retrospectivo de todos los receptores renales con riñón cadavérico (adultos y pediátricos) trasplantados en el Hospital San Juan de Dios, entre mayo/1979 y diciembre/2001. De un total de 252 pacientes, se incluyeron 169 cuyas fichas clínicas estaban completas (169/252= 67,06%).

La información acerca del origen del riñón cadavérico, en términos de hospital, equipo procurador y otra información adicional, fue obtenida de las Memorias Anuales publicadas por la Corporación del Trasplante de Chile.¹²

Todos los riñones procurados por nosotros, tanto en donantes renales exclusivos como en donantes multiorgánicos (en quienes junto al riñón se procuró otro órgano sólido) se obtuvieron con la técnica estándar de perfusión *in situ*, descrita por Starzl.¹³

En el caso de donantes renales exclusivos se usó la solución de preservación de "Euro-Collins", infundida a 4° C por un período de 10 minutos en un volumen de 2-3 litros. La perfusión se efectuó con una presión de 100-150 cm H₂O, medidas desde la mesa quirúrgica. En todos los donantes se usó hielo estéril intraabdominal, suficiente para cubrir los órganos. En el caso de procuramiento multiorgánico, la técnica fue similar salvo en que la solución de preservación utilizada fue la de la Universidad de Winconsin. Completada la perfusión *in situ*, los riñones fueron extraídos en bloque y separados afuera. En el caso de donantes multiorgánicos y dependiendo de los órganos a procurar, la secuencia de extracción fue: pulmón, corazón, hígado, páncreas y riñón. Todos los riñones procurados por nosotros fueron empacados en doble bolsa estéril, rodeados de 500 cc de solución de Euro-Collins, empacados dentro de recipiente plástico estéril, con hielo estéril, dentro de una tercera bolsa. El riñón así empacado fue almacenado en una caja de Plumavit®. rodeado de hielo no estéril.

Todos los riñones que no fueron procurados por nosotros fueron sometidos a una reperfusión adicional con solución de Euro-Collins a 4° C en volumen de 300-500 cc, hasta obtener salida de líquido claro por la vena renal. Este procedimiento se hizo durante la "Cirugía de Banco", previo al implante.

La terapia inmunosupresora del postoperatorio en el receptor fue de esteroides y Azatioprina entre 1979 y 1990. Desde 1990 en adelante se agregó Ciclosporina A en dosis de 5-8 mg/kg y que en general se inició independiente de la función renal inicial. No se utilizó terapia de inducción con anticuerpos antilinfocitarios, salvo algunos casos seleccionados. Lo mismo sucedió con otros inmunosupresores (Micofenolato). Durante el acto operatorio y en el post-operatorio inmediato (primeras 72 h) se usaron esteroides por vía endovenosa.

Durante la cirugía del receptor, los riñones fueron reperfundidos cuando la PVC fue mayor de 10 cm H₂O en los adultos y mayor de 15 cm H₂O en los niños. En todos los receptores se usó diuréticos (Furosemida) que se administró 20 minutos antes de completar las anastomosis vasculares. El neimplante ureteral se hizo con técnica extravesical, antirreflujo, dejando desde 1992 en adelante un

“stent” endoureteral de rutina, que se retiró por cistoscopia el día 14.

Desde 1998 no se usan drenajes quirúrgicos, salvo casos seleccionados.

Se definió como “retardo de función del injerto” a la ausencia de función renal compatible con la vida y que requirió de diálisis en dos o más oportunidades dentro de la primera semana. La “no función primaria” se obtuvo de la descripción retrospectiva de aquellos pacientes en quienes el injerto no funcionó nunca y, por lo tanto, mantuvo al paciente en diálisis.

La información obtenida fue analizada mediante el Test de Chi cuadrado para proporciones independientes y el “t” de Student para medias independientes. Se consideró un nivel de significación estadística a un valor $P < 0,05$.

RESULTADOS

Del total de 169 pacientes incluidos en el estudio, 42 de ellos ($42/169 = 24,8\%$) requirieron diálisis de apoyo. Habitualmente se necesitó de esta terapia complementaria por 2-3 semanas después de las cuales se recuperó la función renal, con un grado de normalización variable. En 3 pacientes ($3/169 = 1,7\%$) se observó “falla primaria del injerto” (no funcionó nunca).

Al comparar los pacientes que requirieron diálisis *versus* aquellos que no la requieren, en términos de características de los donantes (distribución por edad y sexo) no muestran diferencias

estadísticamente significativas entre ellas. Destaca el hecho de que la mayoría de los donantes de esta serie son hombres jóvenes (Tabla 1).

La principal causa de muerte encefálica en los donantes efectivos, tanto en los riñones que requirieron diálisis en el postoperatorio como en aquellos en que no se requirió, es el traumatismo encéfalo-craneano (TEC). No existen diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos ni en ésta ni en otras causas de muerte encefálica (Tabla 2).

La mayoría de los donantes efectivos (más del 80%) en ambas series de receptores, se originaron en la Región Metropolitana. La permanencia de los donantes que llegaron a ser efectivos en la mayoría de los casos superan las 24 h de hospitalización en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). No existen diferencias estadísticamente significativas entre las 2 series (Tabla 3).

Más del 70% global de los donantes efectivos sólo generaron riñones, sin obtener otros órganos sólidos. En el grupo de receptores renales, que tuvieron una función renal inicial normal, existe una mayor proporción de donantes multiorgánicos que en el grupo de receptores que tuvieron una función inicial retardada (29,13% *versus* 19,05%). Sin embargo, esta diferencia no alcanza una significación estadística (Tabla 4).

La mayoría de los riñones que funcionaron adecuadamente fueron procurados por nosotros. Cuando se compara con aquellos procurados por otros equipos y en otros sitios, en términos de ne-

Tabla 1

INFLUENCIA DE LA EDAD Y SEXO DEL DONANTE CADAVERÍCO EN LA FUNCIÓN RENAL INICIAL

<i>n</i>	<i>Función inicial retardada</i> 42 / 169	<i>Función inicial normal</i> 127 / 169	<i>p</i> < 0,05
Edad del donante	35,6 ± 13 (6-58)	35,2 ± 15 (5-64)	NS
Distribución por sexo:			
– Hombres	30 (71,4%)	73 (57%)	
– Mujeres	12 (28,6%)	54 (43%)	NS

Tabla 2

INFLUENCIA DE LA CAUSA DE MUERTE ENCEFÁLICA EN LA FUNCIÓN RENAL INICIAL

<i>n</i>	<i>Función inicial retardada</i> 42 / 169	<i>Función inicial normal</i> 127 / 169	<i>p</i> < 0,05
Causa de muerte encefálica:			
– TEC	27 (64,3%)	74 (58,3%)	NS
– AVE	14 (33,3%)	45 (35,4%)	NS
– Hipoxia	0	5 (3,9%)	NS
– Tu. SNC	1 (2,4%)	3 (2,4%)	NS

Tabla 3
INFLUENCIA DEL ORIGEN DEL DONANTE Y PERMANENCIA EN LA UTI, EN LA FUNCIÓN RENAL INICIAL

<i>n</i>	<i>Función inicial retardada</i> 42 / 169	<i>Función inicial normal</i> 127 / 169	<i>p</i> < 0,05
Origen del donante			
– Región Metropolitana	34 (80,95%)	108 (85,03%)	NS
– Otras regiones	8 (19,05%)	19 (14,96%)	NS
Permanencia UTI	1,45±0,5 (0,6-3,0) días	1,36 ± 0,6 (0,6-2,8) días	NS

Tabla 4
INFLUENCIA DEL PROCURAMIENTO MULTIORGÁNICO EN LA FUNCIÓN RENAL INICIAL

<i>n</i>	<i>Función inicial retardada</i> 42 / 169	<i>Función inicial normal</i> 127 / 169	<i>p</i> < 0,05
Donante renal exclusivo	34 (80,95%)	90 (70,87%)	
Donante multiorgánico	8 (19,05%)	37 (29,13%)	NS

(^o) Dos Donantes Renales exclusivos: procurados en asistolía: función inicial normal.

cesidad de diálisis en el postoperatorio, esta diferencia alcanza significación estadística. Lo mismo sucede con la duración de la isquemia fría (25,71 horas en los pacientes con diálisis versus 20,32 horas) (Tabla 5).

El tiempo de revascularización fue de 39+11 minutos en el grupo de receptores con función inicial retardada versus 41+10 minutos en aquellos sin diálisis (no tabulado/sin diferencia significativa).

DISCUSIÓN

El retardo de la función inicial del injerto renal, de origen cadavérico, se describe con una frecuencia variable, entre 25-50% o más, dependiendo de las características del donante, las circunstancias que rodean al procuramiento y la duración de la isquemia fría.^{1-4,14-17} Nuestras cifras globales de un

retardo de función en alrededor de un 25% de los casos, se sitúan dentro de valores aceptables.

La disfunción inicial entendida como un “daño de preservación”, no inmunológico, permitiría una mayor exposición de los antígenos a los mecanismos inmunológicos del receptor y, por lo tanto, la posibilidad teórica de iniciar tanto un fenómeno de rechazo agudo como de rechazo crónico. De esta manera se interrelacionarían mecanismos de daño inmunológico y no inmunológico. Para complicar más aún las cosas, la existencia de un “retardo de función” inicial puede encubrir la existencia del rechazo agudo agregado y, por lo tanto, demorar el diagnóstico y tratamiento oportuno.^{11,18-21}

El daño de preservación es multifactorial e involucra a fenómenos que suceden durante la muerte encefálica, durante el procuramiento y en la reperusión una vez revascularizado. A nivel celu-

Tabla 5
INFLUENCIA DEL EQUIPO PROCURADOR Y DE LA DURACIÓN DE LA ISQUEMIA FRÍA, EN LA FUNCIÓN RENAL INICIAL

<i>n</i>	<i>Función inicial retardada</i> 42 / 169	<i>Función inicial normal</i> 127 / 169	<i>p</i> < 0,05
Equipo procurador:			
– H.S.J.D.D.	22 (52,38%)	100 (78,74%)	
– Otro	20 (47,61%)	27 (21,25%)	< 0,001
Duración isquemia fría	25,71 + 6,6 (12-34) horas	20,32 + 5,5 (12-25) horas	< 0,001

lar, los fenómenos del déficit energético, generación de radicales libres, desbalances iónicos, edema celular y alteraciones de la integridad de membrana ocurren en grado variable y, por lo tanto, repercuten en igual proporción en el mayor o menor grado de disfunción del injerto una vez reperfundido con la circulación del receptor.²²⁻²⁴

El análisis global de los donantes que generaron los riñones de nuestros receptores demuestra que su hospitalización en las Unidades de Cuidados Intensivos fue de duración relativamente corta (1-2 días). Sin embargo, desconocemos el manejo hemodinámico que se efectuó durante este período y es posible plantear la existencia de períodos de hipotensión que dañaron a los órganos a procurar, incluido el riñón.

Las soluciones de preservación usadas en "perfusión *in situ*", a volúmenes y temperaturas adecuadas, junto a la aplicación de hielo estéril tópico, ha demostrado ser efectivo para la disminución o atenuación de los fenómenos de daño celular mencionados. La aparición de soluciones como la de la Universidad de Wisconsin ha sido un factor de éxito en términos de prolongar los tiempos de isquemia con resultados funcionales satisfactorios.²⁵⁻²⁷ Nuestros resultados demuestran que aquellos riñones que fueron procurados y perfundidos con solución de Wisconsin (Donantes Multiorgánicos) tuvieron una menor necesidad de diálisis postoperatoria aunque esta diferencia no fuera estadísticamente significativa.

La "duración" de la isquemia fría se correlaciona directamente, en el caso del riñón, con la necesidad de diálisis de apoyo en el postoperatorio. Los límites que se han establecido como razonables se sitúan en las 24 horas. Sobre este período se observa una mayor incidencia de daño.^{1,9,11,21} Nuestros resultados demuestran que aquellos pacientes que requirieron diálisis tuvieron un promedio de duración de la isquemia fría que fue significativamente mayor que aquellos pacientes que no lo requirieron. Hubo algunos injertos que fueron implantados con más de 32 horas.

Es difícil objetivar en forma medible los diversos eventos que suceden durante un procedimiento quirúrgico. El procuramiento de riñones de un donante cadáver no es la excepción. Pese a lo anterior, si se asume que las características generales de los donantes nacionales en los diversos puntos del país son parecidas, entonces la rigurosidad y meticulosidad del acto quirúrgico del procuramiento renal puede tener influencia en los resultados posttrasplante. Nuestros resultados demuestran que los riñones obtenidos por nosotros funcionaron significativamente mejor que aquellos provenientes de

otros sitios. Con gran frecuencia recibimos riñones sin solución de preservación, sin hielo estéril o con el hielo estéril en contacto directo con el órgano, mal perfundidos ("manchados") o que durante el procuramiento no fueron perfundidos con el volumen adecuado y/o sin el uso de hielo estéril intra-abdominal.

En conclusión, un órgano para trasplante en general y el riñón en particular, es un recurso muy escaso e invaluable. Debe ser extraído en las mejores condiciones técnicas posibles, por cirujanos entrenados. La isquemia fría debe ser en lo posible menor de 24 horas y debe contarse con mejores soluciones de preservación, al menos para algunos casos individuales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Troppmann C, Gillingham KJ, Benedetti E *et al*: Delayed graft function, acute rejection and outcome after cadaveric renal transplantation: A multivariate analysis. *Transplantation* 1995; 59: 962-8.
2. Varty K, Weitch PS, Morgan JDT *et al*: Response to organ shortage - Kidney retrieval program, using non-heart beating donors. *Br Med J* 1994; 308: 505-8.
3. Phillips DO, Snowden SA: Renal grafts from non-heart beating donors. *Br Med J* 1994; 308: 575-8.
4. D'Alessandro AM, Hoffmann RM, Knechtle SJ *et al*: Successful extrarenal transplantation from non-heart beating donors. *Transplantation* 1995; 59: 977-82.
5. Opelz G, Wucjiaak T: Comparative analysis of kidney preservation methods. *Transplant Proc* 1996; 28: 87-90.
6. Piendar BH, Lindell SL, Van GT, Southard J, Belzer F: Seventy two hour preservation of the canine liver by machine perfusion. *Transplantation* 1990; 49: 258-60.
7. Kooststra G, Booster MH: The contribution of the non-heart beating donors to the solution of the shortage of kidneys. In: Collins GM, Dubernaud GM (eds). *Procurement, preservation and allocation of vascularized organs*. Elsevier Science, 1996; 95-9.
8. Groenewand DF, Thorogood J: Current status of the Eurotransplant Randomized Multicenter Study, comparing kidney graft preservation with HTK (U.W.) and Euro-Collins solutions. *Transplant Proc* 1993; 25: 1582-5.
9. Land W, Messmer K: The impact on ischaemia/reperfusion injury on specific and non specific early and late chronic events after organ transplantation. *Transplant Rev* 1996; 10: 108-27.
10. Flores J, Dibona JR: The role of cell swelling in ischaemic renal damage and the protective effect of hypertonic solute. *J Clin Invest* 1872; 51: 118-26.
11. Peters J, Rael L, Van Renteghem U: Chronic Renal allograft failure: clinical overview. The Leuven Collaborative Groups for Transplantation. *Kidney Int Suppl* 1995; 52: 597.

12. Memorias Anuales de la Corporación Nacional del Trasplante, Chile, 1992-2001.
13. Starzl TE, Hakela TR, Shaw BW *et al*: A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. *Surg Gynecol Obst* 1984; 58: 223-30.
14. Scandling JD, Izzo JL, Ricotta J, Paprocki S: Influence of cadaveric organ source on delayed renal allograft function. *Transplantation* 1989; 47: 245-9.
15. Pérez Fontana M, Rodríguez D, García Falcon T: Renal transplantation in patients undergoing chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1996; 16: 48-52.
16. Rocher LL, Landis C, Dafoe C: The importance of prolonged post-treated renal allograft recipients. *Clin Transplant* 1987; 1: 29-36.
17. Canadian Multicenter Transplant Study Group: A randomized clinical trial of Cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med* 1986; 314: 1219-22.
18. Heil J, Sutherland D, Fryd D *et al*: Acute tubular necrosis allografts in renal transplantation. Outcome and prognosis for long term graft survival. *Transplant Proc* 1984; 16: 270-2.
19. Downes GL, Hoffman RM, Huang J, Belzer FO: Mechanism of action of washout solutions for kidney preservation. *Transplantation* 1973; 16: 45-50.
20. Keeler R, Swinney J, Taylor RMR: The problem of renal preservation. *Br J Urol* 1996; 38: 653-7.
21. Koning OKJ, Pffoe RJ, Van Bockel HJ *et al*: Risk factors for delayed graft function in cadaveric kidney transplantation. *Transplantation* 1997; 63: 1620-8.
22. Mc Card JM. Oxygen derived free radicals in post-ischaemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312: 159-65.
23. Sakagami K, Takasu S, Kawamura T *et al*: A comparison of UW and EC solutions for simple cold storage in non-heart beating cadaveric kidney transplantation. *Transplantation* 1990; 49: 824-8.
24. Green CJ, Regg DE: The effects of variations in electrolyte composition and osmolarity of solutions for infusion and hypothermic storage of kidneys. In: Regg DE, Jacobsen (eds). *Organ Preservation*. Edinburgh, Churchill & Livingstone, 1979; 865.
25. Besarab D, Martin GB, Mead J: Effect of plasma proteins and buffer in flushing solutions on rat kidney preservation by cold storage. *Transplantation* 1984; 37: 239-45.
26. Ploeg RJ, Goosens J, Mc Anulty JF, Southard J, Belzer FO: Successful 72-hour cold storage of dog kidneys with UW solution. *Transplantation* 1988; 46: 191-6.
27. Hoffman RM, Stratta RJ, D'Alessandro AM: Combined cold storage perfusion with a new synthetic perfusate. *Transplantation* 1989; 47: 32-5.