

ARTÍCULO ORIGINAL

RETRASO DE LA FUNCIÓN DEL INJERTO EN TRASPLANTE RENAL

DELAYED GRAFT FUNCTION IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

Rubén Schiavelli, Josefina Rosés, Daniel Di Tullio, Agustina Gautos, Roberto Sabbatiello, Mauricio Pattin, Miguel Raño

División Nefrología y Trasplante Renal. Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich", Buenos Aires

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2015; 35 (4) Pág. 182- 187

RESUMEN

Introducción: El retraso de la función del injerto (RFI) es una complicación frecuente en trasplante renal y tiene consecuencias sobre su evolución. **Objetivos:** Conocer su incidencia en un centro de trasplante, describir los factores de riesgo del donante y receptor, del procedimiento y la evolución del injerto y receptor. **Materiales y métodos:** Se estudiaron 178 pacientes (P) trasplantados renales con donante cadavérico. Se definió retraso de la función del injerto al requerimiento de diálisis en la primera semana post trasplante. Se analizaron factores del donante, del receptor, y del procedimiento del trasplante. **Resultados:** La incidencia del RFI fue del 75.8% (135 pacientes). Los factores de riesgo relacionados a la misma fueron: el tiempo de isquemia fría en minutos (1389 vs. 1224; $P=0.01$), la edad del receptor en años (47.24 vs 40.71; $P=0.001$) y el IMC del donante (27.5 vs 25.17; $P=0.001$). En 170 pacientes se evaluó la presencia de rechazo, los que presentaron RFI tuvieron más rechazos (35.6% vs. 19.5%; $P=0.046$). El grupo con RFI mostró menor supervivencia del injerto a 5 años ($P=0.0473$), no se encontraron diferencias en la supervivencia del paciente. **Conclusión:** El RFI es más alto que el descrito en la literatura. Se deben hacer esfuerzos para disminuir su incidencia, focalizando los mismos en la reducción de la isquemia fría y en mejorar el mantenimiento del donante.

PALABRAS CLAVES: trasplante renal; retraso de la función del injerto; complicaciones en trasplante renal

ABSTRACT

Introduction: Delayed graft function (DGF) is a common complication in renal transplant and has implications for its development. **Objectives:** To know its incidence in a single transplant center, to describe the risk factors in donor and recipient, the procedure and the evolution of the graft and recipient. **Methods:** 178 renal transplant patients (P) with grafts from cadaveric donors were studied. Delayed graft function was defined as dialysis requirement in the first week post transplantation. We analyzed risk factors in the donor and recipient as well as the transplant procedures. **Results:** DGF incidence was 75.8% (135 patients). Risk factors for DGF were: greater cold ischemia time in minutes (1389 vs. 1224; $P=0.01$), greater recipient's age in years (47.24 vs 40.71; $P=0.001$) and greater BMI of the donor (27.5 vs 25.17; $P=0.001$). In 170 patients the presence of rejection was evaluated: those who had DGF presented more rejections (35.6% vs. 19.5%; $P=0.046$). The group with DGF showed lower graft survival at 5 years ($P=0.0473$), there was no difference in patient survival. **Conclusion:** The DGF incidence is higher than reported in the literature. Efforts should be made to reduce its incidence, focusing

in reducing cold ischemia and improving maintenance of the donor.

KEYWORDS: kidney transplantation; delayed graft function; complications in renal transplant

INTRODUCCIÓN

El retraso de la función del injerto (RFI) es una complicación frecuente en trasplante renal, y tiene consecuencias sobre su evolución a corto y largo plazo.

La frecuencia de RFI presenta un amplio rango en donantes cadavéricos que va desde 2 al 50%¹, en cuanto al donante vivo esta descrita entre el 4 y el 10%.

Su sustrato anatomopatológico es la necrosis tubular aguda (NTA) y su fisiopatología responde a varios mecanismos derivados del proceso procuración-trasplante, entre los cuales podemos nombrar la injuria isquémica, la activación de señales inflamatorias, la injuria post reperfusión y las respuestas inmunes innatas y adaptativas².

Las causas de la RFI son multifactoriales y están relacionadas con el donante, el procedimiento y el receptor³⁻⁴.

Su aparición dificulta el manejo del paciente trasplantado porque agrega la necesidad del tratamiento dialítico, incrementa la tasa de complicaciones infecciosas, y la incidencia de rechazo agudo; todo lo cual se asocia a hospitalizaciones más prolongadas y consecuentemente a un aumento de los costos del trasplante.

Además a largo plazo predispone a la lesión crónica, que junto con la muerte con injerto funcionante, son las principales causas de pérdida del trasplante⁴⁻⁶. Estudios anteriores han descrito que la frecuencia de RFI es más elevada en nuestro país comparada a los datos internacionales⁷, lo cual nos motivó a realizar este trabajo con el objetivo de conocer su incidencia en un centro de trasplante, describir los factores de riesgo del donante (D) y receptor (R), y su evolución.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo para el cual se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes trasplantados renales con donante cadavérico en nuestro servicio en el período comprendido entre el 01/01/09 al 12/12/12, se excluyeron del mismo aquellos pa-

cientes en los cuales la pérdida del injerto u óbito se produjo dentro de los 7 días posteriores al trasplante.

Se dividieron a los pacientes en dos grupos: Grupo 1 con RFI y Grupo 2 sin RFI. Definiendo al RFI como el requerimiento de diálisis en la primera semana post trasplante.

En cada grupo se analizaron diferentes variables: edad y sexo del donante, tipo de donante (estándar o expandido), causa de muerte del donante, antecedentes de diabetes e hipertensión del donante, paro cardíaco (PCR) durante el mantenimiento del donante, índice de masa corporal (IMC) del D, creatinina preablación, tipo de ablación, monorgánica (ablación renal solamente) y multiorgánica (ablación renal más otro órgano irrigado), tiempo de isquemia fría, edad del receptor, tiempo en diálisis, incompatibilidades (MM) HLA, prueba cruzada contra panel (CM c/panel), retrasplante, presencia de rechazo agudo y sobrevida del injerto y del paciente.

Los resultados se muestran en medias \pm desviación estándar o en unidades y porcentajes. Las diferencias entre grupos fueron analizadas con la prueba no paramétrica de Wilcoxon (Mann-Whitney) para las variables cuantitativas.

Para evaluar la relación entre el grupo y las variables nominales se utilizó una prueba de χ^2 para muestras independientes.

Se realizaron las curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para evaluar la sobrevida del injerto renal y del paciente. La prueba de Log rank fue utilizada para estimar las diferencias en la sobrevida. Todos los autores respetaron y adhieren a la "Declaración de Estambul".

RESULTADOS

Se evaluaron 178 pacientes trasplantados renales de donantes cadavéricos. La edad fue de 45.70 ± 12.54 años y el 54.49% fueron hombres.

Se observó una incidencia de RFI del 75.8% (135 P) mientras que no presentaron RFI el 24.2% (43 P).

En el análisis univariado los factores de riesgo que mostraron diferencias significativas para el desarrollo de RFI fueron: la mayor edad del donante, el mayor IMC del donante, el tiempo de isquemia fría, el MM HLA, la creatinina preablación y la edad del receptor. No se halla-

ron diferencias de significancia para riesgo de RFI entre ambos grupos en lo que respecta al

tiempo en diálisis del receptor ni valor del CM c/panel (**Tabla 1**).

Tabla 1. Análisis univariado de los pacientes con y sin RFI

Variable	Con RFI	Sin RFI	P
Edad D	45.57 ± 14.16	39.69 ± 15.86	0.04
IMC D	27.5 ± 5.01	25.17 ± 3.52	0.001
Cr preablación D	1.21 ± 0.53	1.03 ± 0.44	0.05
TIF minutos	1389 ± 375	1224 ± 308	0.01
MM HLA	3.26 ± 1,27	2.76 ± 1.41	0.03
Edad R	47.24 ± 12.34	40.71 ± 12.18	0.01
Tiempo en diálisis	2702.7 ± 1502.72	2486.2 ± 1894.28	0.15
CM c/panel %	2.23 ± 11.04	6.52 ± 18.74	0.02
Re Trasplante	8	5	0.21
Causa/Muerte ACV	78	23	0.73
HTA D	46	12	0.45
DBT D	11	2	0.44
Donante Expandido	34	10	0.80
PCR D	27	6	0.37

Cuando realizamos el análisis multivariado los factores que mantuvieron diferencias significativas fueron: el tiempo de isquemia fría, la edad del receptor y el IMC del donante. No hallándose diferencias entre los grupos relaciona-

das al tipo de donante (expandido o estándar), su causa de muerte, el antecedente de hipertensión arterial y/o diabetes del donante, si presentó paro cardíaco durante el mantenimiento, el tipo de ablación ni el retrasplante renal (**tabla 2**).

Tabla 2. Análisis multivariado

Variable	Est.	E.E	Odd	Wald Chi ²	P
IMC D	0.111	0.0551	1.1174	4.06	0.04
TIF minutos	0.0014	0.0006	1.0014	5.37	0.02
Edad Receptor	0.0449	0.0175	1.0459	6.60	0.01

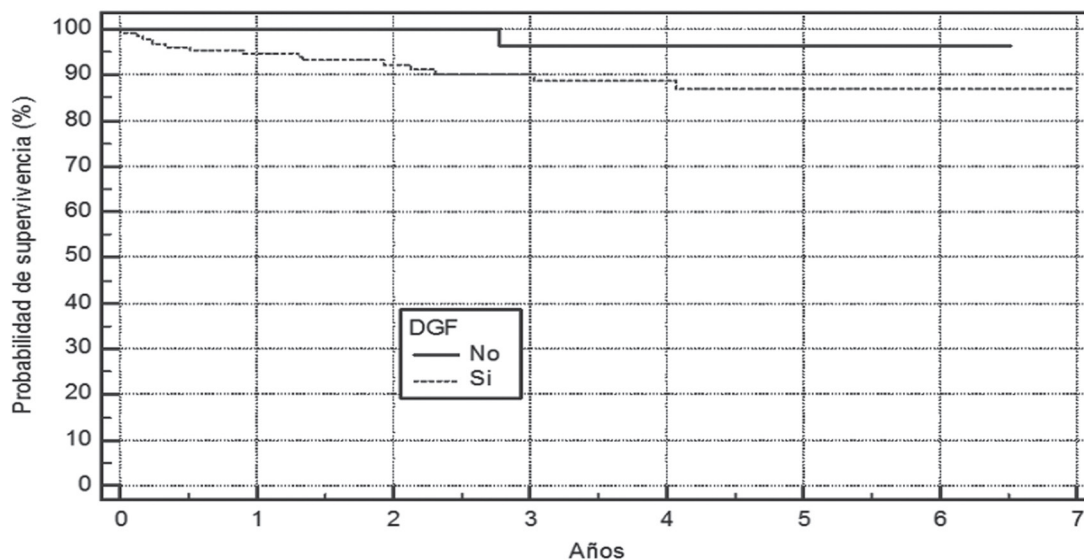
La Creatinina (Cr) al año del trasplante (Tx) fue mayor en los P con RFI vs sin RFI, 1.4 mg/dl (1.1-1.75) y 1.25 mg/dl (1- 1.48) respectivamente (P=0.022).

En 170 P se evaluó la presencia de rechazo, en el grupo con RFI 46 de 129 pacientes (35.6%) presentó rechazo agudo mientras sólo lo presentaron

8 de 41 pacientes (19.5%) sin RFI, obteniendo una diferencia significativa (P=0.046).

También se halló diferencia significativa en la supervivencia del injerto a 5 años entre los grupos con y sin RFI (P=0.0473) mientras que la supervivencia del paciente no presentó diferencias de significancia en el mismo periodo de evaluación (**gráficos 1 y 2**).

Gráfico 1. SOBREVIVENCIA DEL PACIENTE

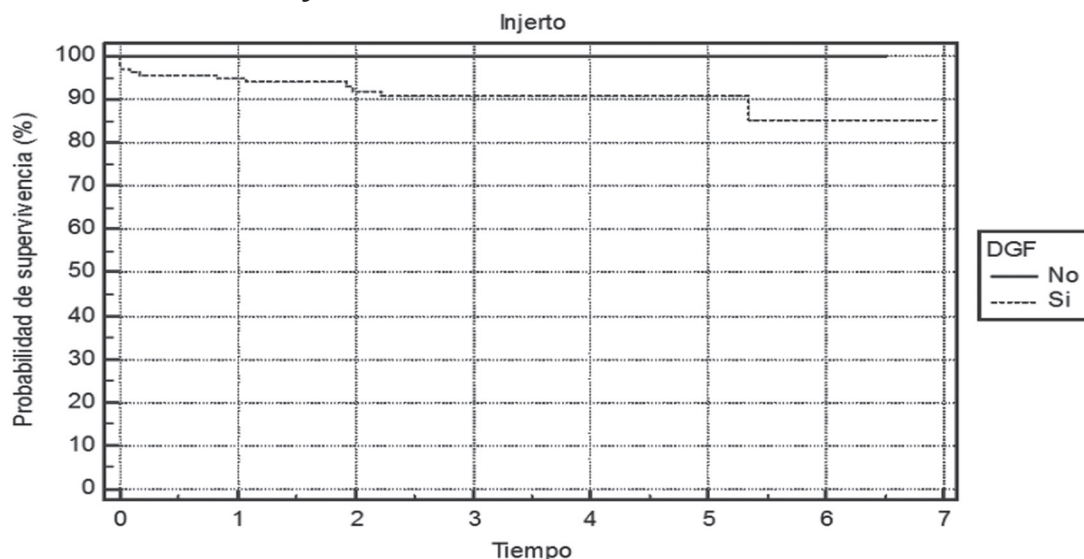


Número bajo riesgo

Grupo: No	40	40	34	25	13	5	2	0
Grupo: Si	131	125	96	69	46	28	15	0

P = 0,1070

Gráfico 2. SOBREVIVENCIA DEL INJERTO



Número bajo riesgo

Grupo: No	40	40	34	25	13	5	2	0
Grupo: Si	127	120	91	65	43	26	13	0

P = 0,0473

DISCUSIÓN

En este trabajo se confirma una alta incidencia de RFI en nuestro centro, que también fue reportada en un estudio multicéntrico realizado en nuestro país y en otros centros de Brasil con alto número de trasplantes⁷⁻⁸.

En este análisis de las causas de RFI se ha confirmado la importancia de una serie de factores de riesgo relacionados al donante, al manejo del órgano y a características del receptor.

Relacionado con el donante hemos encontrado en el análisis univariado significación estadística en la edad, el IMC y valores elevados de creatinina preablación que fueron coincidentes con la literatura.

Llamativamente a diferencia de muchos trabajos en el presente estudio no se hallaron diferencias significativas en factores como las causas de muerte del donante y si estos tenían características de expandidos^{3, 9-10}.

Con respecto a los factores relacionados con el órgano solo encontramos una diferencia significativa en la duración de la TIF. En cuanto al receptor solo se halló significación estadística en la edad y el MM HLA y la prueba cruzada contra panel.

De todos los factores arriba descriptos solo el TIF, el IMC del donante y la edad del receptor mantuvieron su significación estadística en el análisis multivariado.

Con respecto a la TIF nuestros hallazgos son coincidentes con la mayoría de las publicaciones que la describen como un factor predictivo¹¹. Algunos trabajos hallan en el TIF una relación directamente proporcional a la incidencia de RFI de hasta 4% de incremento por cada hora de aumento del TIF³.

Existen datos del impacto negativo de la obesidad del donante en la evolución del trasplante hepático¹² y del trasplante renopancreático¹³ pero la asociación entre el IMC del donante y el retraso de la función del injerto en trasplante renal es un tema poco investigado. En un estudio sobre 1132 trasplantes de donantes cadavérico se observó en el análisis univariado, que el mayor IMC del donante era un factor de riesgo para la aparición de RFI¹⁴⁻¹⁵.

El sistema inmune en P con sobrepeso u obesidad podría jugar un rol importante en la respuesta inflamatoria generalizada ante la muerte

encefálica¹⁶. Además en estos donantes el enfriamiento a través de las soluciones de preservación podría ser insuficiente, por lo que se propone remover la grasa peri-renal inmediatamente después de la ablación a los fines de permitir un enfriamiento adecuado del órgano¹⁷. En el presente trabajo la edad del receptor fue un factor predictivo de RFI, esto es coincidente con lo relatado en otros trabajos¹⁸.

Las razones por las cuales la incidencia de RFI es tan elevada en nuestro centro no pueden explicarse por los factores analizados ya que solo algunos de los que se describen frecuentemente en la literatura fueron hallados. Una posible explicación podría ser que la alta incidencia de RFI reste significancia estadística a los mismos y probablemente otras variables no evaluadas como el mantenimiento del donante y factores relacionados a la ablación tengan alguna responsabilidad en estos resultados.

Por otro lado el RFI tuvo un impacto negativo en la evolución del receptor dado, que sufrieron más rechazos y tuvieron menor sobrevida del injerto a 5 años.

CONCLUSIONES

La incidencia de RFI es más alta que la descripta en la literatura de países desarrollados.

Es interesante destacar que de los factores de riesgo clásicos sólo el TIF sigue siendo un predictor independiente por lo que se deberán crear estrategias para disminuirla. Si bien el deterioro de la función renal medido por la variación de la creatinina durante el mantenimiento del donante no alcanzó niveles de significación estadística creemos que se deben seguir haciendo esfuerzos para mejorar el tratamiento del mismo. En este estudio se observó un factor poco estudiado como es el IMC del donante que merecería más estudios para evaluar su real incidencia.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

BIBLIOGRAFÍA

1) Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. Lan-

cet. 2004;364(9447):1814-27.

2) Siedlecki A1, Irish W, Brennan DC. Delayed graft function in the kidney transplant. *Am J Transplant.* 2011;11(11):2279-96.

3) Irish WD, Ilsley JN, Schnitzler MA, Feng S, Brennan DC. A risk prediction model for delayed graft function in the current era of deceased donor renal transplantation. *Am J Transplant.* 2010;10(10):2279-86.

4) Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, Port FK, Schumder RL. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation.* 1997;63(7):968-74.

5) Hetzel GR, Klein B, Brause M, Westhoff A, Willers R, Sandmann W, et al. Risk factors for delayed graft function after renal transplantation and their significance for long-term clinical outcome. *Transpl Int.* 2002;15(1):10-6.

6) Rosenthal JT, Danovitch GM, Wilkinson A, Ettenger RB. The high cost of delayed graft function in cadaveric renal transplantation. *Transplantation.* 1991;51(5):1115-8.

7) Schiavelli R. Estudio multicéntrico y retrospectivo de incidencia de retardo de la función renal. IX Congreso Argentino de Trasplante, II Congreso Argentino de Enfermería en Trasplante. Nov 2007; Santa Fe (Argentina).

8) Helfer MS, Vicari AR, Spuldaró F, Gonçalves LF, Manfro RC. Incidence, risk factors, and outcomes of delayed graft function in deceased donor kidney transplantation in a Brazilian center. *Transplant Proc.* 2014;46(6):1727-9.

9) Carter JT, Chan S, Roberts JP, Feng S. Expanded criteria donor kidney allocation: marked decrease in cold ischemia and delayed graft function at a single center. *Am J Transplant.* 2005;5(11):2745-53.

10) Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN Jr, Poggio ED, Parikh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systema-

tic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(3):1039-47.

11) Premasathian N, Avihingsanon Y, Ingsathit A, Pongsakul C, Jittiganont S, Sumethkul V. Risk factors and outcome of delayed graft function after cadaveric kidney transplantation: a report from the Thai Transplant Registry. *Transplant Proc.* 2010;42(10):4017-20.

12) McCormack L, Dutkowski P, El-Badry AM, Clavien PA. Liver transplantation using fatty livers: always feasible? *J Hepatol.* 2011;54(5):1055-62.

13) Fridell JA, Mangus RS, Taber TE, Goble ML, Milgrom ML, Good J, et al. Growth of a nation part I: impact of organ donor obesity on whole-organ pancreas transplantation. *Clin Transplant.* 2011;25(3):E225-32.

14) Weissenbacher A, Jara M, Ulmer H, Biebl M, Bösmüller C, Schneeberger S, et al. Recipient and donor body mass index as important risk factors for delayed kidney graft function. *Transplantation.* 2012;93(5):524-9.

15) Bronzatto EJ, Da Silva Quadros KR, Santos RL, Alves-Filho G, Mazzali M. Delayed graft function in renal transplant recipients: risk factors and impact on 1-year graft function: a single center analysis. *Transplant Proc.* 2009;41(3):849-51.

16) Pratschke J, Kofla G, Wilhelm MJ, Vergopoulos A, Laskowski I, Shaw GD, et al. Improvements in early behavior of rat kidney allografts after treatment of the brain-dead donor. *Ann Surg.* 2001;234(6):732-40.

17) Weissenbacher A, Jara M, Ulmer H, Biebl M, Bösmüller C, Schneeberger S, et al. Recipient and donor body mass index as important risk factors for delayed kidney graft function. *Transplantation.* 2012;93(5):524-9.

18) Gavela Martínez E, Pallardó Mateu LM, Sancho Calabuig A, Beltrán Catalán S, Kanter Berga J, Ávila Bernabeu AI, et al. Delayed graft function after renal transplantation: an unresolved problem. *Transplant Proc.* 2011;43(6):2171-3.

Recibido en su forma original: 19 de octubre de 2015

En su forma corregida: 20 de noviembre de 2015

Aceptación final: 24 de noviembre de 2015

Dr. Rubén Schiavelli

Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich", Buenos Aires

E-mail: rubenschiavelli@yahoo.com.ar